

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

**RELAÇÃO ENTRE O ACOMETIMENTO DA MUSCULATURA
OCULOROTATÓRIA E DOS MÚSCULOS LEVANTADOR DA PÁLPEBRA
SUPERIOR, OCCIPITOFONTAL E ORBICULAR OCULAR EM
DIFERENTES TIPOS DE MIOPATIA**

Flávia Augusta Attié de Castro

Ribeirão Preto

2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Flávia Augusta Attié de Castro

**RELAÇÃO ENTRE O ACOMETIMENTO DA MUSCULATURA
OCULOROTATÓRIA E DOS MÚSCULOS LEVANTADOR DA PÁLPEBRA
SUPERIOR, OCCIPITOFRONTAL E ORBICULAR OCULAR EM
DIFERENTES TIPOS DE MIOPATIA**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo, para
obtenção do título de Doutor em
Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Augusto Velasco e Cruz

Ribeirão Preto

2008

FICHA CATALOGRÁFICA

Attié-Castro, Flávia Augusta

Relação entre o acometimento da musculatura oculorotatória e dos músculos levantador da pálpebra superior, occipitofrontal e orbicular ocular em diferentes tipos de miopatia. Ribeirão Preto, 2008.

121 p. il.; 30cm

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Área de concentração: Oftalmologia.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Augusto Velasco e Cruz.

1.Miopatia 2.Oculomotricidade 3.Oftalmoplegia 4.Distrofia miotônica
5.Distrofia facioescapuloumeral 6.Mitocondriopatia

Dedicatória

Dedico minha tese às pessoas que mais amo em minha vida.

A meus pais, Sandra e José Amâncio. Fontes inesgotáveis de carinho, amor, dedicação, paciência, perseverança, compreensão e competência. Exemplos de vida, presentes em todos os momentos, difíceis ou não, dando apoio, conselhos e suporte sempre. Mais que pais, amigos muito amados.

A Fabíola e Fabiana. Companheiras, amigas... irmãs. Sempre unidas, apesar da dolorosa e difícil distância que nos separa.

Ao Leonardo, meu sobrinho, criança que, ainda pequena, promete grandes surpresas. A meus sobrinhos que estão a caminho.

A minhas queridas avós, Jetsá e Afifi. Exemplos de profundo amor, perseverança, garra, idoneidade e firmeza de caráter. A meus avôs, Augusto e Jorge, meu bisavô José Amâncio, em memória, há muitos anos.

Em especial ao Sergio, pelo carinho, dedicação, atenção, incentivo, companheirismo, compreensão, cumplicidade e paciência... pela presença e apoio constantes, mesmo nos momentos mais difíceis.

Agradecimentos

A todos que, de alguma forma, ajudaram no delineamento e conclusão do meu trabalho.

Especialmente ao meu orientador, Professor Augusto. Profissional com extrema competência, clareza de idéias, lucidez, dedicação, habilidade clínico-cirúrgica e raciocínio científico. Pessoa amiga, confiável, atenciosa, compreensiva e generosa. Mais que um orientador, representa um exemplo a ser seguido. Ensina a aprender, a buscar novos horizontes e desafios, mostra caminhos... um verdadeiro mentor.

Ao Prof. Dr. José Carlos Barbosa, professor titular do Departamento de Ciências Exatas da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal, Universidade Estadual Paulista (UNESP). Pela atenção, disponibilidade e imprescindível ajuda durante a análise dos dados.

A meus muitos professores e orientadores durante a graduação, que me ajudaram a trilhar o caminho da medicina, com dedicação à assistência, ensino e pesquisa. Especialmente: Profa. Dra. Maria Cristina, Prof. Dr. Sérgio, Prof. Dr. Foss, Profa. Dra. Maria Inês e Prof. Dr. Rendrik.

A meus queridos professores na oftalmologia, que estiveram sempre presentes durante minha formação e residência médica. Em especial, Profa. Dra. Maria de Lourdes, Prof. Dr. Erasmo, Prof. Dr. Harley e Prof. Dr. Laudo.

Aos colegas e amigos que muito me ensinaram: Dr. Adriano Baccega, Dra. Iracema Moribe, Dra. Patrícia Akaishi, Dra. Rosália Antunes, Dra. Christine Morello e Dr. Jayter de Paula.

Aos colegas oftalmologistas: Maria Lúcia, Valéria, Luiz Alberto, André, Marco, Marcelo, Naiara, Ligia, Tarciso, Viviane, Fábio, Fabrício, Susana, Giselle, Fernando, Sheila, Marcele e Victor. Pela amizade, convivência e confiança.

À equipe médica e de enfermagem do ambulatório de doenças neuromusculares, pelo apoio contínuo e irrestrito, indispensável à conclusão da pesquisa.

À equipe de enfermagem do ambulatório de oftalmologia, entre elas, Vera, Lucélia, Flora, Maria Helena, Angélica, Lúcia, Maria Cristina, Maria Lúcia e Maria; pela atenção e disponibilidade sempre dispensados.

À tecnóloga Elizete, pelo carinho, amizade e dedicação.

À fonoaudióloga Daniele e à fisioterapeuta Patrícia, pelo companheirismo e compartilhamento de dados.

Aos funcionários do departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, sempre dispostos a ajudar e prestar valiosas colaborações: Cecília, Amélia, Rita, Rogério, Edson, José Pedro, Denny e Lenuxa.

Aos pacientes avaliados e suas famílias, pela disponibilidade, ajuda e cooperação.

RESUMO

O oftalmologista e, principalmente, o especialista em oculoplástica e estrabismo, se depara muitas vezes com a difícil questão da ptose miogênica e deficiência oculomotora em pacientes com miopatia. O comportamento da musculatura oculorrotatória, do occipitofrontal, do levantador da pálpebra superior e do orbicular periocular é virtualmente desconhecido em miopatias. O objetivo da presente pesquisa foi descrever o comportamento desses grupos musculares em miopatias específicas. Foi realizado estudo observacional de 27 sujeitos sem miopatia (grupo controle), 19 pacientes com mitocondriopatia e oftalmoplegia externa crônica progressiva, 21 pacientes com distrofia facioescapuloumeral, 36 com distrofia miotônica e 29 com disfunção mitocondrial sem oftalmoplegia. Fotografias e processamento computadorizado de imagem foram utilizados para a medida da amplitude das versões oculares, excursão palpebral e elevação do supercílio. Blefaroptose foi um achado freqüente nos pacientes com distrofia miotônica e mitocondriopatia associada à oftalmoplegia evidente. Houve diferença no acometimento da musculatura estudada entre os grupos. A musculatura oculorrotatória, o frontal, o levantador e o orbicular se mostraram amplamente alterados nos pacientes com distrofia miotônica e mitocondriopatia com oftalmoplegia externa crônica progressiva. Os grupos de distrofia facioescapuloumeral e disfunção mitocondrial sem oftalmoplegia não apresentaram alterações significativas na motilidade ocular, função frontal e função do levantador da pálpebra superior. Houve correlação linear entre a função do levantador e o posicionamento palpebral. Estudos prospectivos poderão adicionar informações importantes ao entendimento do acometimento da musculatura periocular nas miopatias. Os resultados obtidos permitem inferir que a suspensão frontal conservadora poderia beneficiar os pacientes com ptose miopática, melhorando sua qualidade de vida, mesmo no grupo com oftalmoplegia externa crônica progressiva.

ABSTRACT

Myogenic ptosis associated to eye motility deficiency in myopathic disorders is a challenge for the ophthalmologist, especially the specialist in oculoplastic and strabismus. In myopathies the relationship between the degree of eye motility, frontalis and the levator impairment is still unknown. The purpose of this study is to describe the degree of the impairment of the frontalis muscle, levator, eye motility and orbicularis oculi in 19 patients with mitochondrial myopathies and chronic progressive external ophthalmoplegia, 21 with facioscapulohumeral muscular dystrophy, 36 with myotonic dystrophy and 29 patients with mitochondrial dysfunction without ophthalmoplegia. Palpebral fissure images were processed and used to measure the amplitude of ocular versions, lid and frontalis excursions. Blepharoptosis was a frequent finding in patients with mitochondrial myopathies associated to ophthalmoplegia and myotonic dystrophy. The eye movements, frontalis, levator and orbicularis oculi were severely affected in myotonic dystrophy and mitochondrial myopathies associated to ophthalmoplegia. No significant involvement of ocular motility, levator and frontalis functions was found in facioscapulohumeral muscular dystrophy and mitochondrial dysfunction without ophthalmoplegia. Taking into account all groups studied there is positive linear correlation between lid position and levator excursion. Prospective studies may add important information concerning the understanding of periorcular muscles involvement in myopathies. Conservative frontalis suspension may benefit patients with myogenic blepharoptosis, improving their quality of life.

LISTA DE FIGURAS

1. Distância entre a margem palpebral e o reflexo de fixação de um foco luminoso (<i>margin reflex distance</i> ou MRD)	5
2. Hiperação frontal em ptose bilateral.....	7
3. Função frontal ruim em paciente com ptose bilateral	8
4. Blefarofimose.	10
5. Síndrome de Horner	12
6. Síndrome de Marcus-Gunn	14
7. Ptose aponeurótica	15
8. Músculo occipitofrontal	35
9. Distribuição da idade	47
10. Distribuição do sexo	47
11. Sistema para captação de imagens	49
12. Fotografias de um sujeito em diferentes posições do olhar.....	50
13. Captação da excursão da pálpebra superior.....	51
14. Captação da excursão do supercílio	51
15. Medida das rotações verticais	52
16. Medida das rotações horizontais.....	53
17. Medida da função do levantador da pálpebra superior	53
18. Medida da função frontal	54
19. DMSCP	54
20. DMSCP em pacientes com ptose e centro pupilar ocluído.....	55
21. Distribuição da DMSCP.....	58
22. Valores médios da DMSCP	59
23. Distribuição da amplitude das variáveis do lado direito.....	61
24. Distribuição da amplitude das variáveis do lado esquerdo.....	61

25. Correlação entre os valores interoculares e distribuição da assimetria interocular da supravversão, infraversão e abdução no grupo controle	62
26. Correlação entre os valores interoculares e distribuição da assimetria interocular da adução, função frontal e do levantador no grupo controle	63
27. Correlação entre os valores interoculares e distribuição da assimetria interocular da supravversão, infraversão e abdução no GI.....	64
28. Correlação entre os valores interoculares e distribuição da assimetria interocular da adução, função frontal e do levantador no GI.....	65
29. Correlação entre os valores interoculares e distribuição da assimetria interocular da supravversão, infraversão e abdução no GII.....	66
30. Correlação entre os valores interoculares e distribuição da assimetria interocular da adução, função frontal e do levantador no GII.....	67
31. Correlação entre os valores interoculares e distribuição da assimetria interocular da supravversão, infraversão e abdução no GIII.....	68
32. Correlação entre os valores interoculares e distribuição da assimetria interocular da adução, função frontal e do levantador no GIII.....	69
33. Correlação entre os valores interoculares e distribuição da assimetria interocular da supravversão, infraversão e abdução no GIV	70
34. Correlação entre os valores interoculares e distribuição da assimetria interocular da adução, função frontal e do levantador no GIV	71
35. Distribuição da supravversão	74
36. Distribuição da infraversão	75
37. Distribuição da abdução	76
38. Distribuição da adução	77
39. Distribuição da função do levantador.	78
40. Distribuição da função do frontal	79
41. Distribuição da amplitude das variáveis	80
42. Amplitude média da supravversão	81
43. Amplitude média da infraversão	82
44. Amplitude média da abdução	83

45. Amplitude média da adução	84
46. Amplitude média da função frontal	85
47. Amplitude média do levantador	86
48. Distribuição da força do orbicular	89
49. Correlação entre a FLPS e a DMSCP no grupo controle	90
50. Correlação entre a FLPS e a DMSCP no grupo I.....	90
51. Correlação entre a FLPS e a DMSCP no grupo II.....	91
52. Correlação entre a FLPS e a DMSCP no grupo III.....	91
53. Correlação entre a FLPS e a DMSCP no grupo IV	92
54. Correlação entre a FLPS e a DMSCP em todos os pacientes avaliados	92

LISTA DE TABELAS

1. Distribuição de ptose	59
2. Valores médios da assimetria	72
3. Análise de variância de cada variável	73
4. Análise de variância de cada variável focando na interação grupo <i>versus</i> olho....	73
5. Valores médios e erro padrão das variáveis	80
6. Teste de Tukey. Análise da suproversão	81
7. Teste de Tukey. Análise da infraversão	82
8. Teste de Tukey. Análise da abdução	83
9. Teste de Tukey. Análise da adução	84
10. Teste de Tukey. Análise da função frontal	85
11. Teste de Tukey. Análise da função do levantador.....	86
12. Regressão múltipla com seleção “ <i>step wise</i> ” para análise da função frontal	87
13. Análise da força do orbicular pelo teste exato de Fisher.....	88

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCTG. Citosina, citosina, timidina e guanina.

COX. Citocromo c oxidase.

CPEO. Oftalmoplegia externa crônica progressiva (*cronic progressive external ophthalmoplegia*).

CTG. Citosina, timidina e guanina.

DFEU. Distrofia facioescapuloumeral.

DM. Distrofia miotônica.

DM1. Distrofia miotônica tipo 1.

DM2. Distrofia miotônica tipo 2.

DMSCP. Distância da margem palpebral superior ao centro pupilar.

DNA. Ácido desoxirribonucléico.

DOF. Distrofia oculofaríngea.

GI. Grupo I.

GII. Grupo II.

GIII. Grupo III.

GIV. Grupo IV.

HC-FMRP-USP. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

KSS. Síndrome de Kearns-Sayre (*Kearn-Sayre Syndrom*).

LPS. Levantador da pálpebra superior.

LHON. Neuropatia óptica hereditária de Leber (*Leber's hereditary optic neuropathy*).

MELAS. Miopatia mitocondrial, encefalopatia, acidose láctica e episódios semelhantes a acidente vascular cerebral (*Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like Episodes*).

MERRF. Epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rasgadas (*Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers*).

MF. Músculo occipitofrontal ou frontal.

MNGIE. Encefalopatia neuro-gastro-intestinal mitocondrial (*Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy*).

MM. Músculo de Müller.

MOO. Músculo orbicular ocular.

MRD. Distância margem reflexo (*margin reflex distance*).

mtDNA. Ácido desoxirribonucleico mitocondrial.

nDNA. Ácido desoxirribonucleico nuclear.

PCR. Reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction*).

PEO. Oftalmoplegia externa crônica progressiva (*chronic progressive external ophthalmoplegia*).

PMD. Distrofia miotônica proximal.

PPO. Posição primária do olhar.

PROMM. Miopatia miotônica proximal.

RRF. Fibras vermelhas rasgadas (*ragged red fibers*).

UNESP. Universidade Estadual Paulista.

ÍNDICE

1-INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Motivação para a realização da pesquisa	2
1.2. Blefaroptose	2
1.2.1. Conceito	2
1.2.2. Semiologia	3
1.2.3. Classificação	8
1.2.3.1. Ptoses miogênicas	9
1.2.3.2. Ptoses neurogênicas	11
1.2.3.3. Ptoses aponeuróticas	14
1.2.3.4. Ptoses mecânicas	15
1.3. Miopatias	16
1.3.1. Doenças mitocondriais e miopatia mitocondrial	16
1.3.1.1. Oftalmologia e doenças mitocondriais	22
1.3.2. Distrofia facioescapuloumeral	25
1.3.3. Distrofia miotônica	27
1.4. Motilidade ocular	30
1.4.1. Oculomotricidade e miopatias	33
1.5. Músculo occipitofrontal	34
1.6. Tratamento da blefaroptose	35
1.6.1. Tratamento da blefaroptose miopática	40
2-OBJETIVOS.....	43
3-CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	45
3.1. Casuística.....	46
3.2. Métodos.....	49

3.2.1. Captação das imagens.....	49
3.2.2. Medidas.....	51
3.2.2.1. Versões	52
3.2.2.2. Excursão da margem da pálpebra superior	53
3.2.2.3. Excursão do supercílio	54
3.2.2.4. Distância da margem palpebral superior ao centro pupilar ..	54
3.2.3. Avaliação da força do orbicular ocular	55
3.2.4. Análise dos dados	56
4-RESULTADOS.	57
4.1. Posição palpebral.....	58
4.2. Análise interocular	60
4.3. Comparação da motilidade ocular extrínseca, função dos músculos occipitofrontal e levantador da pálpebra superior entre os grupos	72
4.4. Análise da força do músculo orbicular ocular	87
4.5. Correlação entre a função do levantador da pálpebra superior e a distância da margem palpebral superior ao centro da pupila (DMSCP).....	89
5-DISCUSSÃO	93
6-CONCLUSÕES	104
7-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	107
ANEXO DE PUBLICAÇÃO	

INTRODUÇÃO

1.1. Motivação para a realização da pesquisa

O oftalmologista e, principalmente, o especialista em oculoplástica e estrabismo, se depara muitas vezes com a difícil questão do tratamento da ptose em pacientes com deficiência oculomotora provocada por diferentes tipos de miopatia. O diagnóstico da doença neuromuscular e o manejo das alterações oftalmológicas associadas podem ser difíceis e angustiantes para o paciente, o neurologista e o oftalmologista.

Embora a relação entre o acometimento da oculomotricidade, do levantador da pálpebra superior (LPS) e do músculo occipitofrontal ou frontal (MF) seja de fundamental importância para o tratamento cirúrgico das blefaroptoses miopáticas, ela é virtualmente desconhecida nas miopatias.

A realização da presente pesquisa teve como motivação descrever o grau de acometimento da musculatura ocular externa e periocular nas mitocondriopatias com oftalmoplegia externa crônica progressiva, distrofia facioescapuloumeral, distrofia miotônica e disfunções mitocondriais sem oftalmoplegia.

1.2. Blefaroptose

1.2.1. Conceito

Blefaroptose ou, simplesmente, ptose é o termo usado para descrever uma condição patológica caracterizada pelo abaixamento da margem palpebral superior (Johnson, 1964; Shields; Putterman, 2003).

Geralmente a ptose é definida na posição primária do olhar (PPO). A distância entre o centro pupilar e a margem palpebral superior em PPO normalmente é de 3,5

$\pm 0,9$ mm (Frueh, 1984). Porém, nos pacientes com ptose, é igual ou menor a 2 mm (Small; Sabates; Burrows, 1989). Esse é o critério diagnóstico absoluto mais usado.

Ainda há de se considerar o critério relativo, representado pela assimetria da posição da margem palpebral. As assimetrias são raras na população normal e não ultrapassam 1,0 mm. Assim, a diferença 2,0 mm entre a posição de uma margem palpebral superior em relação à contralateral pode indicar ptose, mesmo que as duas estejam a mais de 2,0 mm do centro pupilar (Small; Sabates; Burrows, 1989).

1.2.2. Semiologia

A anamnese deve ser detalhada e abordar vários aspectos relacionados à posição da margem palpebral, como época e modo do início da ptose, evolução, sintomas concomitantes, flutuações da altura da margem palpebral, fatores de melhora ou piora, tratamentos prévios, traumas, cirurgias, comorbidades e história familiar. Nessa fase, o exame cuidadoso de fotografias antigas e recentes pode ajudar no detalhamento da cronologia dos fatos pertinentes. O exame oftalmológico deve ser completo incluindo sempre medida da acuidade visual, exame de motilidade ocular, refratometria, biomicroscopia, fundoscopia e avaliação da pupila (Bassin; Putterman, 2002; Crawford; Iliff; Stasior, 1982; Shields; Putterman, 2003).

Em pacientes com ptose, a medida de acuidade visual e da refração pode evidenciar ambliopia e ametropias. A procura da ambliopia deve ser uma preocupação pela possibilidade de privação visual em virtude da oclusão do eixo visual e ambliopia estrábica e/ou anisométrica (Anderson; Baumgartner, 1980a; Beneish *et al.*, 1983; Harrad; Graham; Collin, 1988; Hornblass; Kass; Ziffer, 1995; McCulloch; Wright, 1993; Merriam; Ellis; Helveston, 1980).

O exame minucioso da motilidade ocular tem por objetivo o diagnóstico de desvios oculares concomitantes (Anderson; Baumgartner, 1980b) e também afasta a possibilidade de estrabismo vertical como indutor de pseudoptose.

Avaliar os reflexos pupilares e o tamanho das pupilas no claro e no escuro é importante na caracterização de síndromes neuroftalmológicas. Ptose discreta e miose ipsilateral devidas a lesão do sistema nervoso autônomo simpático caracterizam a síndrome de Horner e precisam de investigação etiológica complementar rigorosa. Midríase pode ocorrer em lesões do oculomotor (terceiro nervo craniano).

O estudo semiológico específico das blefaroptoses segue uma rotina que compreende o exame de vários elementos, tais como: medida da posição da pálpebra superior, medida da função do LPS, avaliação do sulco palpebral superior, da função do músculo orbicular ocular (MOO) e do fenômeno do Bell. Além disso, são importantes a pesquisa de sincinesias anômalas, o exame pupilar e a avaliação do estado de contração do MF (Bassin; Putterman, 2002; Crawford; Iliff; Stasior, 1982; Shields; Putterman, 2003). O teste da fenilefrina complementa a semiologia das ptoses.

A medida da posição da pálpebra superior pode ser feita de diversas maneiras. A quantificação da altura da fenda palpebral, apesar de muito utilizada clinicamente, não é a maneira mais acurada para a quantificação da ptose, pois sofre interferências da posição da pálpebra inferior (Gausas; Goldstein, 2002; Sarver; Putterman, 1985).

Modernamente, a posição da pálpebra superior é expressa pela distância entre a margem palpebral superior e o reflexo corneano provocado pela fixação de um foco luminoso. Essa variável é denominada na literatura anglo-saxônica "margin reflex distance" (MRD).

A medida da distância da margem palpebral superior ao centro pupilar (DMSCP) (figura 1) é equivalente à MRD (Sarver; Putterman, 1985). A MRD e a DMSCP podem ser medidas clinicamente com uma régua milimetrada ou em imagens digitalizadas. O examinador deve pedir ao paciente que olhe em frente enquanto o supercílio é mantido em posição de repouso. A medida deve ser realizada no centro da fenda palpebral. Quando a margem palpebral cobre o centro pupilar, a DMSCP é considerada negativa.

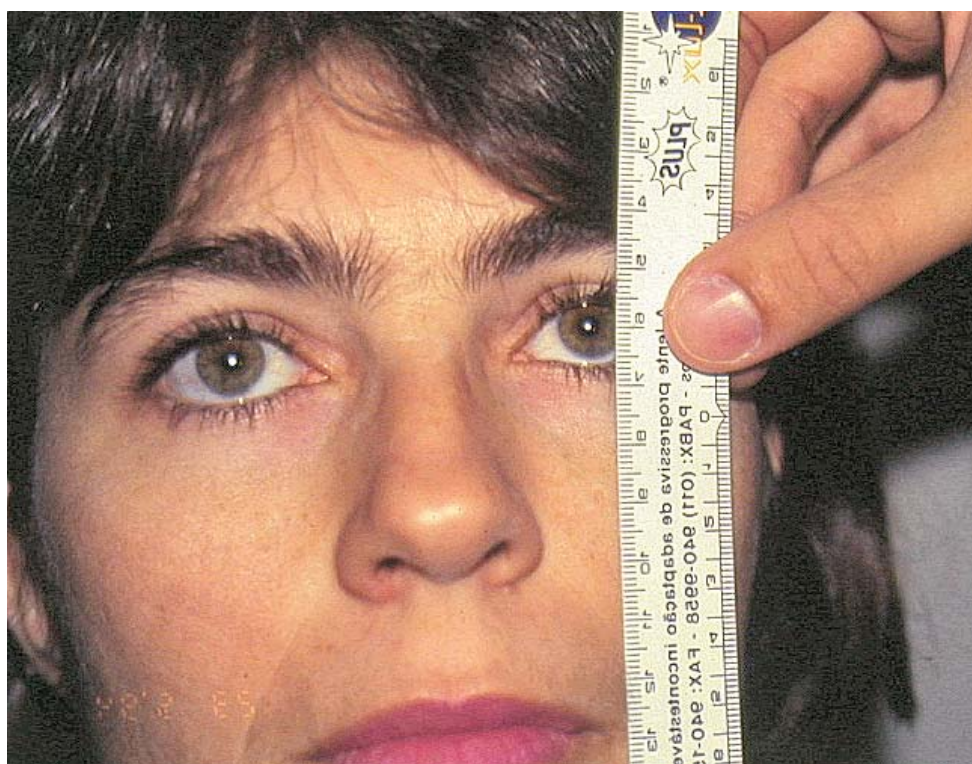


Figura 1. Medida da DMSCP com régua milimetrada.

A posição da margem palpebral superior em relação ao limbo superior também é um parâmetro a ser avaliado, é considerada normal quando a pálpebra superior cobre 1 a 2mm do limbo superior (Carraway; Vincent, 1986).

A função do LPS deve ser criteriosamente avaliada. Classicamente, a excursão da pálpebra superior durante a elevação ocular é o parâmetro utilizado para a inferência da função do levantador (Frueh; Musch, 1996). Para a correta mensuração, a pessoa examinada deve olhar para baixo, relaxando totalmente o levantador, e depois olhar para cima, fazendo a máxima supraducção, enquanto o observador fixa o supercílio para neutralizar possível interferência do músculo frontal na elevação palpebral. A função do levantador também é medida com uma régua em milímetros. Em indivíduos normais, a ação média do levantador é $15,3 \pm 1,6\text{mm}$, variando entre 12 e 20mm (Frueh, 1984). Considera-se função boa acima de 8mm, moderada entre 7 e 5mm e pobre quando menor ou igual a 4mm (Beard, 1981b).

As características do sulco palpebral também fornecem informações sobre a função do levantador (Clauser; Tieghi; Galie, 2006). Sulcos altos e bem formados sugerem desinserção do músculo de sua posição fisiológica no tarso. Sulcos mal definidos e múltiplos, função ruim. A altura do sulco considerada fisiológica em pálpebras ocidentais é 8-10mm em mulheres e 6-8mm em homens (Gausas; Goldstein, 2002).

A função do MOO é avaliada de forma subjetiva. Após a tentativa de oclusão voluntária da fenda palpebral, pode haver oclusão forte, fraca ou lagoftalmo. Orbicular fraco, sem sinais de paralisia facial prévia, pode ser causado por miopatia.

O fenômeno de Bell é um reflexo que ocorre durante a oclusão palpebral, os olhos podem se mover para cima ou para baixo. Observar a presença e as características desse fenômeno é importante na programação cirúrgica, visto que ausência de elevação ocular durante oclusão palpebral pode gerar exposição corneana no pós-operatório da correção de ptose, o que coloca em risco a

integridade ocular. Atenção também deve ser dada à sensibilidade corneana e à qualidade de lubrificação.

Avaliar a função do MF é importante em casos de ptose bilateral previamente à cirurgia de suspensão frontal, pois é um fator importante para o prognóstico pós-operatório. Nos casos em que a excursão frontal é normal ou mesmo hiperativa (figura 2), o resultado cirúrgico é bom, ao contrário do que ocorre nos pacientes em que o músculo não tem função satisfatória (figura 3).



Figura 2. Hiperção frontal em ptose bilateral.



Figura 3. Função frontal ruim em paciente com ptose bilateral.

O teste da fenilefrina é realizado com instilação da substância, na forma de colírio, instilada no fundo de saco palpebral superior (Beard, 1981b). Aumento na DMSCP exprime resposta positiva à medicação.

1.2.3. Classificação

A classificação das blefaroptoses mais usada atualmente é a que foi proposta por Frueh, baseada no mecanismo produtor da ptose (Frueh, 1980). Nessa classificação as ptoses são subdivididas em: miogênicas, neurogênicas, aponeuróticas e mecânicas.

1.2.3.1 Ptoses miogênicas

A ptose dita congênita é uma forma específica de ptose miogênica já presente ao nascimento, na qual há uma malformação isolada do LPS, que se encontra hipotrófico, fibrótico e pouco funcional (Beard, 1981c).

A forma mais comum de ptose congênita é a unilateral (75%) (Johnson, 1964), mas ela pode ocorrer bilateralmente (Berke, 1949). Caracteriza-se por ser precoce, não variável, haver sulco palpebral mal definido, baixa função do levantador e típico relaxamento inadequado, o que proporciona lagoftalmo ao olhar para baixo.

Outros dois tipos importantes de ptose miogênica congênita, nos quais o defeito do LPS é acompanhado de alterações diversas, são as ptoses associadas à paralisia do músculo reto superior e a síndrome da blefarofimose.

A origem embriológica comum do reto superior e do levantador da pálpebra superior possibilita o surgimento da associação entre a paralisia da elevação ocular (déficit rotacional do reto superior) e ptose congênita (Anderson; Dixon, 1979a).

A blefarofimose (figura 4) é uma síndrome autossômica dominante caracterizada por ptose bilateral congênita, telecanto, epicanto inverso e estreitamento horizontal da fenda palpebral (Anderson; Nowinski, 1989; Beaconsfield; Walker; Collin, 1991; Stromme; Sandboe, 1996).

As ptoses miogênicas associadas às miopatias formam um grupo à parte, sendo causadas por doenças da musculatura estriada.

A esse grupo será sempre dada a denominação "ptose miopática" no corpo da presente tese.



Figura 4. Blefarofimose. Notar hiperação frontal, epicanto inverso e telecanto.

A *miastenia gravis* é uma doença autoimune da junção neuromuscular. O neurotransmissor acetilcolina fica incapacitado de se ligar aos receptores na junção devido à presença de auto-anticorpos na membrana pós-sináptica. Como consequência, o impulso nervoso não consegue ser transmitido adequadamente.

A *miastenia* pode ocorrer em qualquer idade e atinge os dois sexos, costuma ter início insidioso, com fraqueza flutuante. O comprometimento oftalmológico na *miastenia* pode aparecer isolado ou associado a alterações sistêmicas, sendo caracterizado por diplopia, alterações na motilidade ocular e ptose variáveis ao longo do dia. A ptose caracteristicamente piora em supravversão sustentada. Resposta positiva (melhora dos sinais e sintomas) a agentes anticolinesterásicos é importante no diagnóstico, embora possa haver falsos positivo e negativo. (Cunha; Scola;

Werneck, 1999; de Entrambasaguas; Lopez-Bernabe; Lopez-Aleman, 2007; Marzo *et al.*, 1998).

As miopatias propriamente ditas formam um grupo heterogêneo e complexo de condições que serão objeto de descrição específica a seguir. As ptoses que aparecem nessas doenças são geralmente bilaterais e progressivas. A função do LPS é baixa e há sinais e sintomas associados à enfermidade de base. A ausência do fenômeno de Bell, as alterações na oculomotricidade, na função do orbicular e no frontal são comuns nas miopatias. Todo paciente com má função do levantador e/ou oftalmoplegia deve ser submetido a investigação de miopia (Wong *et al.*, 2002).

Diversas alterações sistêmicas complicam o manejo clínico-cirúrgico da ptose miopática e pioram a qualidade de vida desses pacientes (DiMauro *et al.*, 1985; Finsterer, 2003; Lessell; Coppeto; Samet, 1971; Molgat; Rodrigue, 1993; Petty; Harding; Morgan-Hughes, 1986; Wong *et al.*, 2002).

O diagnóstico das miopatias exige história clínica detalhada, exame físico neurológico e oftalmológico completos. Além disso, exames complementares especializados são necessários, como eletroneuromiografia, biópsia muscular, dosagens séricas de enzimas musculares, estudos metabólicos e testes de DNA (DiMauro *et al.*, 1985; Finsterer, 2003; Molgat; Rodrigue, 1993; Petty; Harding; Morgan-Hughes, 1986).

1.2.3.2. Ptoses neurogênicas

A ptose neurogênica é devida a defeitos inervacionais, como nas lesões do sistema nervoso autônomo simpático (síndrome de Horner) e do oculomotor (terceiro nervo craniano). Frequentemente está associada a outras alterações neurológicas.

A síndrome de Horner é causada por lesão da inervação do sistema nervoso autônomo simpático ao músculo de Müller. Caracteriza-se por blefaroptose leve, miose, discreta elevação da pálpebra inferior e aparente enoftalmo (figura 5).



Figura 5. Síndrome de Horner: ptose e miose no olho esquerdo.

Investigações etiológica e topográfica são extremamente importantes no prognóstico do paciente, pois algumas causas são potencialmente letais, como dissecação da carótida que causa síndrome de Horner aguda e dolorosa (Bilbao; Amoros; Murube, 1997; Bollen; Krikke; de Jager, 1998). Lesões centrais e periféricas podem gerar a síndrome de Horner, como neoplasias, traumas, acidentes vasculares e cirurgias.

A forma congênita da Síndrome de Horner congênita é uma entidade incomum, estima-se que somente 5% dos casos sejam congênitos (Weinstein; Zweifel; Thompson, 1980). Além de miose, ptose e anidrose, há heterocromia iriana

(o olho acometido tem íris mais clara) (Johnson, 1964), conseqüente a inervação simpática deficiente desde a gestação.

O acometimento do nervo oculomotor pode ser completo ou incompleto. Quando a lesão é completa, causa quadro clínico oftalmológico composto por ptose, midríase, estrabismo vertical e horizontal. As principais causas são diabetes, neoplasias, lesões vasculares, traumas e doenças inflamatórias (Clauser; Tieghi; Galie, 2006). O diagnóstico topográfico da lesão é imprescindível, pois lesões periféricas e centrais têm implicações clínicas e prognóstico diferentes. A topografia da lesão pode ser elucidada através de exames radiológicos, semiologia oftalmológica e neurológica acuradas.

Um quadro específico de acometimento do oculomotor é a agenesia ou hipoplasia congênita do nervo que acarreta estrabismo restritivo e ptose concomitante desde o nascimento (fibrose orbitária congênita) (Traboulsi, 2004). A manifestação mais comum dessa condição é motilidade ocular restrita acentuada, principalmente por fibrose do músculo reto inferior, o que leva a olhos fixos em infradução e conseqüente elevação compensatória do mento.

A síndrome de Marcus-Gunn, fenômeno de Marcus Gunn ou sincinesia mandíbulo-palpebral é um exemplo clássico de sincinesia associada a ptose unilateral. Ocorre devido a inervação anômala do trigêmeo (quinto nervo craniano) ao levantador da pálpebra superior. Na síndrome de Marcus-Gunn, movimentos como a mastigação, abertura da boca, lateralização e protrusão da mandíbula podem gerar elevação da pálpebra acometida (Pratt; Beyer; Johnson, 1984), promovendo melhora da ptose nos casos em que ela se apresenta ou retração nos pacientes que têm posição palpebral estática normal.



Figura 6. Síndrome de Marcus-Gunn. Retração palpebral no olho com ptose (direito) após abertura da boca.

1.2.3.3. Ptoses aponeuróticas

A ptose adquirida mais comum é a aponeurótica (Gausas; Goldstein, 2002). Causada pela desinserção do levantador da pálpebra superior de suas aderências ao tarso superior, esse mecanismo passou despercebido por longo tempo e só foi descrito na década de setenta (Anderson, 1985; Jones; Quickert; Wobig, 1975) (figura 6).

Esse tipo de ptose também é chamado de involucional ou senil, pois acomete principalmente pacientes idosos (Ben Simon *et al.*, 2005a). No idoso é um processo involucional natural (Shore; McCord, 1984); em pacientes jovens, pode advir de manipulação palpebral excessiva, uso de lentes de contato (Epstein; Putterman, 1981; Kersten; de Conciliis; Kulwin, 1995), conjuntivite crônica, cirurgias oftalmológicas, edema palpebral e traumas (Bassin; Putterman, 2002; Older, 1978; Paris; Quickert, 1976).



Figura 7. Ptose aponeurótica. Evidente migração superior do sulco palpebral direito.

A ptose aponeurótica pode ser uni ou bilateral, cursa com sulco palpebral superior alto e a função do músculo levantador normal (Anderson; Dixon, 1979a), podendo esta ser inclusive hiperestimada, devido à posição relativamente baixa em infraducção, secundária à desinserção.

1.2.3.4. Ptoses mecânicas

É causada por fatores mecânicos que levam a pálpebra a uma posição inferior à esperada devido à ação da gravidade. Tumores, edema, reação papilar intensa são exemplos comuns. A neurofibromatose (Farris; Grove, 1996; Lee; Ragge; Collin, 2004; Marchac; Britto, 2005) e alterações de glândula lacrimal geram caracteristicamente ptose mais acentuada na porção temporal, chamada ptose em S.

1.3. Miopatias

A miologia é uma área extensa específica da neurologia que estuda a musculatura estriada. Doenças neurológicas em que o tecido muscular é o principal órgão acometido são chamadas miopatias. Existem inúmeras miopatias, aqui serão abordadas algumas específicas.

1.3.1. Doenças mitocondriais e miopatia mitocondrial

Doença mitocondrial é o termo usado para designar doenças causadas por defeitos metabólicos mitocondriais, como os do piruvato, do ciclo de Krebs, oxidação de ácidos graxos e, principalmente, os que ocorrem na cadeia respiratória. A cadeia respiratória está sob controle dos genomas nuclear e mitocondrial. A grande maioria das proteínas mitocondriais (número superior a 1000) é codificada pelo DNA nuclear e somente 13 delas são pelo mitocondrial (DiMauro, 2004; Wong, 2007).

As doenças causadas por alterações no DNA nuclear seguem a genética mendeliana e as por mutações no DNA mitocondrial são regidas pela intrincada “genética mitocondrial”, cujos mecanismos são comentados a seguir (DiMauro, 2007).

As mutações do DNA nuclear associadas às doenças mitocondriais não têm expressiva correlação com seus fenótipos (Siciliano *et al.*, 2007). Podem ocorrer nos genes que codificam subunidades e coenzimas da cadeia respiratória, em genes responsáveis por proteínas auxiliares ou ainda em genes responsáveis pela produção e “estabilidade” do DNA mitocondrial, como os defeitos da comunicação intergenômica, que podem afetar a quantidade e qualidade do DNA mitocondrial (DiMauro; Gurgel-Giannetti, 2005; DiMauro, 2006). Exemplos de doenças causadas por mutações no DNA nuclear são a encefalomiopatia neurogastrointestinal

mitochondrial (MNGIE - "Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy") (Siciliano *et al.*, 2007) e a deficiência de coenzima Q10 (DiMauro, 2006).

As mutações no DNA mitocondrial podem ser divididas em 2 grupos: mutações pontuais ou grandes rearranjos (duplicações e deleções) (Nardin; Johns, 2001; Siciliano *et al.*, 2007). Ambos tipos podem causar alterações no processo geral de síntese protéica mitocondrial; as mutações pontuais podem também atingir especificamente proteínas que fazem parte da cadeia respiratória (DiMauro; Gurgel-Giannetti, 2005). Exemplos de doenças geradas por mutações pontuais são: a neuropatia óptica hereditária de Leber (LHON - "Leber's Hereditary Optic Neuropathy"), a encefalopatia mitocondrial com acidose láctica e episódios semelhantes a acidente vascular cerebral (MELAS - "Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like Episodes"), a epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rasgadas (MERRF - "Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers") e a síndrome de Kearns-Sayre (KSS - "Kearns-Sayre Syndrome") (Siciliano *et al.*, 2007).

A oftalmoplegia externa crônica progressiva (CPEO ou PEO) pode ser causada tanto por mutações primárias do DNA mitocondrial (grandes rearranjos e mutações de ponto), como por mutações no DNA nuclear (Siciliano *et al.*, 2007; Wong *et al.*, 2002).

A natureza diversa da "genética mitocondrial" pode esclarecer características curiosas do comportamento das mitocondriopatias (Andreu; Gonzalo-Sanz, 2004). O DNA mitocondrial é composto por 37 genes distribuídos em dupla fita circular; somente 13 deles codificam enzimas da cadeia respiratória, que é composta por 5 complexos multiméricos (CI-CV), 83 polipeptídeos, coenzima Q e citocromo c (Leonard; Schapira, 2000).

Cada mitocôndria tem várias cópias do DNA e cada célula tem várias mitocôndrias. Assim, toda célula tem centenas de cópias de DNA mitocondrial (poliplasmia), frente a duas cópias de DNA nuclear (Leonard; Schapira, 2000). As inúmeras cópias do DNA mitocondrial são idênticas (homoplasmia) em células normais. Durante a divisão celular, o material genético mitocondrial é distribuído aleatoriamente, gerando células filhas idênticas. Porém, quando há mutações, a divisão gera células com bagagens genéticas diferentes (heteroplasmia), levando à possibilidade de haver células, tecidos e órgãos com características diferentes no mesmo indivíduo (DiMauro, 2007; Leonard; Schapira, 2000; Rose, 1998).

O padrão de herança materna das doenças mitocondriais é explicado pela origem do DNA mitocondrial embrionário ser eminentemente materna, sendo proveniente do oócito (Leonard; Schapira, 2000; Phillips; Newman, 1997), embora haja evidência recente de rara herança paterna (DiMauro, 2007).

A heterogeneidade fenotípica das doenças mitocondriais é marcante. Uma determinada mutação ou diferentes mutações no mesmo local do DNA podem causar diferentes fenótipos; da mesma forma, um quadro clínico específico pode ser causado por diversas alterações genéticas (Biousse; Newman, 2003; Leonard; Schapira, 2000; Nardin; Johns, 2001).

A apresentação de cada doença é determinada não só pela existência, mas, principalmente, pela proporção de mutação nos diferentes tecidos e órgãos e também pela demanda energética do tecido afetado (DiMauro, 2007). A contínua multiplicação do DNA mitocondrial, mesmo fora de processos de divisão celular, o déficit de mecanismos de reparo e o grande acúmulo de mutações, proporcionadas pelo ambiente oxidativo mitocondrial, colaboram para as mudanças fenotípicas ao

longo da vida, podendo explicar, inclusive, a existência de alterações histológicas encontradas em idosos (Siciliano *et al.*, 2007).

Quanto maior a demanda energética do tecido mutante, maior a alteração funcional promovida; por isso, músculos esqueléticos, coração e sistema nervoso central são extremamente vulneráveis nas doenças mitocondriais (DiMauro, 2007; Rose, 1998; Siciliano *et al.*, 2007). Assim, os efeitos das alterações na cadeia respiratória podem ocorrer predominantemente em um órgão ou sistema específico ou serem multissistêmicos, com envolvimento da musculatura, sistema nervoso central, visão, audição, coração e sistema gastrointestinal (Siciliano *et al.*, 2007). Encefalopatia e miopatia mitocondriais são nomes dados às classes de doenças em que o sistema nervoso central ou os músculos são os predominantemente acometidos respectivamente.

As encefalopatias mitocondriais têm apresentações variáveis. Os quadros clínicos podem apresentar achados inespecíficos, como atraso no desenvolvimento neurológico, hipotonia, epilepsia, ataxia e surdez (Bianchi *et al.*, 2007). Quadros clínicos mais determinados e característicos podem aparecer, como MELAS, MERRF e síndrome de Leigh (Bianchi *et al.*, 2007; Filosto *et al.*, 2007). O diagnóstico das encefalopatias é baseado nos achados clínicos, biópsias musculares, exames de imagem, estudos metabólicos e moleculares. As principais características histológicas são perda neuronal, gliose, desmielinização e degeneração espongiiforme (Filosto *et al.*, 2007). A ressonância magnética é uma ferramenta muito importante no arsenal diagnóstico (Bianchi *et al.*, 2007).

As miopatias mitocondriais são doenças clinicamente heterogêneas que têm em comum achados morfológicos musculares anormais e potencial acometimento de múltiplos órgãos (DiMauro *et al.*, 1985).

O conceito de miopatia mitocondrial foi introduzido por Luft e colaboradores em 1962 para descrever estado hipermetabólico eutireoideo, relacionado a defeito de acoplamento entre a cadeia respiratória e a produção de energia (DiMauro, 2004; Luft *et al.*, 1962). Os critérios utilizados por Luft foram anormalidades morfológicas musculares mitocondriais, defeito bioquímico em mitocôndrias isoladas e manifestações clínicas que poderiam ser explicadas por quadro hipermetabólico (DiMauro *et al.*, 1985).

Os principais sintomas das miopatias mitocondriais são: oftalmoplegia externa crônica progressiva, fraqueza, intolerância ao exercício físico com fadiga e dor muscular (Nardin; Johns, 2001; Siciliano *et al.*, 2007). A fraqueza muscular é predominantemente proximal e a atrofia muscular ocorre em alguns pacientes (Nardin; Johns, 2001).

O diagnóstico das doenças mitocondriais é baseado nos sinais e sintomas, testes de fadiga, estudo metabólico, imagens radiológicas, biópsia muscular e estudos moleculares (Bianchi *et al.*, 2007; Chinnery; Turnbull, 1997; Siciliano *et al.*, 2007; Singhal *et al.*, 2000). Idealmente, devem ser analisados todos os exames em conjunto, pois todo o contexto é importante na determinação acurada do diagnóstico (Taylor *et al.*, 2004).

Os testes de fadiga e os estudos metabólicos devem ser realizados dando atenção à necessidade de atividade aeróbica, que é individualizada em cada paciente (Siciliano *et al.*, 2007). As dosagens de creatina quinase, lactato e piruvato séricos são rotineiramente efetuadas (Chinnery; Turnbull, 1997). A procura de aumento nos níveis de lactato após exercício é importante, fazendo parte da investigação complementar em pacientes com disfunção mitocondrial, assim como a

alteração da relação lactato-piruvato após esforço físico (Nardin; Johns, 2001; Savino *et al.*, 1994).

A biópsia muscular é o procedimento mais útil na avaliação das mitocondriopatias, sendo diagnóstica mesmo nos casos em que os demais testes são inconclusivos (Leonard; Schapira, 2000; Siciliano *et al.*, 2007).

O tecido muscular traz informações histológicas importantes e substrato para análise bioquímica enzimática. A microscopia de rotina e as colorações especiais (como tricrômico de Gomori modificado) evidenciam as chamadas fibras vermelhas rasgadas (*ragged red* - RRF), que representam o acúmulo anormal subsarcolemal de mitocôndrias, típicas das citopatias mitocondriais. Também é importante a histoquímica para citocromo c oxidase, succinato e desidrogenase (Filosto *et al.*, 2007; Kiyomoto *et al.*, 1997; Kiyomoto *et al.*, 2006; Nardin; Johns, 2001; Siciliano *et al.*, 2007; Taylor *et al.*, 2004; Wong *et al.*, 2002).

A realização de testes enzimáticos no tecido muscular visa evidenciar os complexos ou conjunto de complexos acometidos na cadeia respiratória, caracterizando o defeito funcional celular (Siciliano *et al.*, 2007).

A microscopia eletrônica pode mostrar mitocôndrias alargadas, alterações nas cristas e inclusões paracristalinas; porém, sua realização não é imprescindível à rotina diagnóstica (Taylor *et al.*, 2004).

A eletroneuromiografia tem papel complementar na elucidação diagnóstica e caracterização de neuropatias concomitantes (Chinnery; Turnbull, 1997; Nardin; Johns, 2001).

Testes de DNA, como a PCR e o *Southern blotting*, são utilizados para detectar e quantificar mutações específicas. O estudo molecular das alterações genéticas pode ser complexo e oneroso; por isso, deve ser guiado criteriosamente

pela suspeita clínica e pelos demais achados da investigação laboratorial (Taylor *et al.*, 2004).

Apesar dos progressos no entendimento das mitocondriopatias, as opções terapêuticas são extremamente limitadas (DiMauro; Mancuso, 2007; Larsson; Oldfors, 2001; Nardin; Johns, 2001). Não há evidências clínicas que comprovem a eficácia do tratamento medicamentoso, embora a prescrição de cofatores, vitaminas e antioxidantes, como carnitina, riboflavina, tiamina, ácido fólico, creatina e coenzima Q10 seja realizada na tentativa de otimizar a função mitocondrial (DiMauro; Mancuso, 2007).

As medidas que visam dar apoio clínico às alterações encontradas devem ser encorajadas, como prescrição de anticonvulsivantes, controle das alterações endócrinas, cirurgias de catarata, correção de blefaroptose, adaptação de aparelhos auditivos e implante de marcapasso cardíaco (DiMauro; Mancuso, 2007). Exercícios físicos são indicados para a manutenção de reserva funcional (Siciliano *et al.*, 2007; Chinnery; Turnbull, 1997). A terapia gênica poderá ser promissora no futuro (DiMauro; Mancuso, 2007). Cuidado rigoroso em procedimentos anestésicos é de suma importância, pelas possíveis complicações clínicas (Chinnery; Turnbull, 1997; Nardin; Johns, 2001).

1.3.1.1. Oftalmologia e doenças mitocondriais

O sistema visual tem necessidade energética alta e sofre com privações acarretadas pelas doenças mitocondriais. De fato, é um dos sistemas mais acometidos nessa classe de doenças. As quatro manifestações neurooftalmológicas mais comuns em doenças mitocondriais são: atrofia óptica bilateral, oftalmoplegia

associada a blefaroptose, alterações pigmentares da retina e perda de visão retroquiasmática (Biousse; Newman, 2001; Biousse; Newman, 2003).

Atrofia óptica pode ser encontrada em vários fenótipos; tipicamente, é encontrada na LHON, que foi a primeira doença ocular relacionada a defeitos específicos no DNA mitocondrial. O acometimento neuroftalmológico é freqüentemente isolado, aparecendo em homens entre 15 e 35 anos, embora a idade possa variar entre 1 a 80 anos. A perda visual, evidenciada na campimetria por escotoma central ou ceco-central, é indolor, progressiva, bilateral e assimétrica. As alterações no nervo óptico como hiperemia do disco óptico, tortuosidade e dilatação dos vasos, hemorragias, telangiectasias circunpapilares e pseudoedema de papila podem ser vistas na fase aguda da doença ou nas mãos dos meninos acometidos (Carelli *et al.*, 2007; Nikoskelainen; Hoyt; Nummelin, 1982; Nikoskelainen; Hoyt; Nummelin, 1983). Mutações pontuais do DNA mitocondrial são responsabilizadas pelas alterações (Hudson *et al.*, 2007).

A PEO é a manifestação clínica mais comum de miopatia mitocondrial (Kiyomoto *et al.*, 1997; Leonard; Schapira, 2000; Nardin; Johns, 2001). A motilidade extrínseca ocular é progressivamente diminuída, associada a blefaroptose bilateral (Phillips; Newman, 1997). Pode ser acompanhada ou não de retinose pigmentar, fadiga e fraqueza nas cinturas pélvica e escapular. A época de aparecimento é entre segunda e terceira décadas de vida e o curso clínico é variável (Leonard; Schapira, 2000).

Outras alterações oftalmológicas podem acompanhar a oftalmoplegia, como opacidades corneanas, catarata e neuropatia óptica (Phillips; Newman, 1997). Os diagnósticos diferenciais mais importantes são *miastenia gravis*, miopatias congênicas e distrofia oculofaríngea. A biópsia muscular é diagnóstica na maioria

dos casos (Leonard; Schapira, 2000). Como comentado anteriormente, a alteração genética é diversa, podendo ser mutação no DNA nuclear ou no DNA mitocondrial (Larsson; Oldfors, 2001; Phillips; Newman, 1997; Richardson *et al.*, 2005).

A síndrome de Kearns-Sayre (KSS) é um subtipo de PEO precoce e grave. Caracteristicamente, tem início antes dos 20 anos de idade, apresentando oftalmoplegia externa crônica progressiva e retinose pigmentar; pode haver ataxia, defeito na condução cardíaca e alto teor de proteína líquórica, deficiência auditiva, alterações endócrinas e de comportamento (Leonard; Schapira, 2000).

Alterações na pigmentação da retina podem aparecer em doenças mitocondriais, sendo a forma mais encontrada a chamada “retinopatia sal e pimenta”. Atenuação vascular e envolvimento macular podem ocorrer. A angiofluoresceinografia e o eletrorretinograma complementam a investigação diagnóstica. Não há correlação entre o genótipo e os achados fundoscópicos; porém, quadros clínicos neurológicos que apresentam alterações pigmentares na retina são muito sugestivos de etiologia mitocondrial e devem ser investigados como tal (Biousse; Newman, 2003; Isashiki *et al.*, 1998; Smith *et al.*, 1999).

Casos de perda de visão não relacionados a alterações no nervo óptico ou retina têm sido descritos em mitocondriopatias e são atribuídos a alterações neurológicas retroquiasmáticas. Exemplo é a MELAS, caracterizada por ataques súbitos e recorrentes de cefaléia, vômitos, convulsões e sinais focais neurológicos que duram horas a dias. Por haver predileção a áreas encefálicas posteriores, sintomas neurooftalmológicos não são incomuns nesses pacientes (Biousse; Newman, 2003).

Assim, doença mitocondrial deve ser investigada em todos os casos de neuropatia óptica inexplicada, oftalmoplegia externa crônica progressiva, alterações pigmentares da retina e perda visual retroquiasmática.

História clínica, análise de heredograma e exame neurológico detalhados devem ser realizados, dando-se atenção a alterações cardíacas e endócrinas. A investigação complementar é imprescindível, incluindo dosagem sérica de lactato pré e pós esforço físico, biópsia muscular, estudos metabólicos, moleculares, eletroneuromiografia e exames de imagem (Biousse; Newman, 2003).

O tratamento das alterações oftalmológicas é reservado aos casos de blefaroptose, estrabismo e catarata. Atrofia óptica, retinose e perda visual retroquiasmática infelizmente não são passíveis de tratamento. Apoio clínico deve ser dado, sob a forma de correção óptica e auxílios a visão subnormal.

1.3.2. Distrofia facioescapuloumeral

A distrofia facioescapuloumeral (DFEU) é uma doença autossômica dominante com prevalência de 1 em 20.000 indivíduos e penetrância de 95% aos 20 anos. A maior parte dos casos é familiar e cerca de 10-30% são mutações novas (Galluzzi *et al.*, 1999; Kissel, 1999). O defeito genético é caracterizado pela deleção parcial de elementos repetitivos no cromossomo 4. Como essa alteração genética causa o distúrbio não é ainda bem estabelecido (Clapp; Bolland; Hewitt, 2003; Fisher; Upadhyaya, 1997; Tawil; Van Der Maarel, 2006; Tawil, 2004; Wijmenga *et al.*, 1993).

A idade de aparecimento, a gravidade e a simetria dos sintomas podem variar (Tawil; Van Der Maarel, 2006), mas geralmente as queixas surgem em torno da segunda década de vida. A progressão é lenta, podendo ser inclusive assintomática.

A gravidade da doença pode ser mais acentuada nos descendentes, fenômeno conhecido como antecipação.

Diferença entre os sexos foi descrita, mulheres tendem a ser menos sintomáticas e apresentar quadros mais leves e tardios (Van Der Maarel; Frants; Padberg, 2007).

Clinicamente, a DFEU é caracterizada por fraqueza e atrofia progressivas da musculatura mímica facial, da cintura escapular e dos membros superiores (Emery, 2002; Galluzzi *et al.*, 1999). No entanto, a diminuição da força muscular pode progredir de forma descendente e acometer também os membros inferiores, gerando necessidade de cadeira de rodas em 20% dos casos (Tawil; Van Der Maarel, 2006; Van Der Maarel; Frants; Padberg, 2007).

O acometimento da cintura escapular causa a típica escápula alada, que é a protrusão da escápula, mais evidenciada quando se pede ao paciente para empurrar uma parede ou simplesmente estender os braços. Lordose extrema pode ocorrer em estágios avançados da doença. Dor muscular e fadiga são sintomas comuns, enquanto disfagia e insuficiência respiratória são raras. O acometimento da musculatura ocular e da mastigação não têm sido descritos na doença (Van Der Maarel; Frants; Padberg, 2007).

Classicamente, o músculo cardíaco não é afetado, embora haja descrição de distúrbios de condução e arritmias (Emery, 2002). Há alta incidência de perda auditiva e teleangiectasias retinianas assintomáticas (Fitzsimons, 1999; Tawil; Van Der Maarel, 2006).

O diagnóstico é baseado em evidências clínicas, herança autossômica dominante e eletroneuromiografia. A biópsia muscular pode ajudar a excluir diagnósticos diferenciais em casos duvidosos e o exame de DNA comprova a

presença da alteração genética. Não existe tratamento específico para a condição (Tawil; Van Der Maarel, 2006; Rose; Tawil, 2004).

1.3.3. Distrofia miotônica

Atualmente, a designação distrofia miotônica é dada ao grupo de doenças neurológicas que têm em comum a miotonia e quadro multissistêmico degenerativo. Miotonia é o relaxamento muscular lento após descargas musculares (Finsterer, 2002; Meola, 2000a). Esse fenômeno representa um estado de hiperexcitabilidade das fibras musculares, em que a ativação voluntária ou eletromecânica é seguida por potenciais repetitivos e relaxamento lento anômalo (Mankodi; Thornton, 2002).

Com objetivo de sistematizar a classificação das desordens miotônicas, o *International Myotonic Dystrophy Consortium*, propôs a numeração de cada uma delas, de acordo com a cronologia da caracterização genética (Meola, 2000a). O estudo molecular dessas desordens vem sendo realizado no intuito de se correlacionar os fenótipos encontrados aos genótipos estudados e possibilitar a instauração completa da nomenclatura proposta. Já foram individualizadas a distrofia miotônica tipo 1 e tipo 2.

Distrofia miotônica tipo 1 (DM1) é o nome dado à entidade previamente designada como doença de Steinert, atrofia miotônica ou simplesmente distrofia miotônica. Foi descrita em 1909 por Steinert (Finsterer, 2002). Tem prevalência de 2,1-14,3 a cada 100.000 indivíduos, (189 em 100.000 em regiões específicas do Canadá), padrão de herança autossômica dominante e comprometimento clínico multissistêmico variável. Pode ser assintomática ou extremamente grave. Nos casos extremos, pode haver hipotonia, insuficiência respiratória, disfagia, arritmia cardíaca e retardo mental. Diferentes órgãos e tecidos são afetados, como cintura,

musculatura mímica facial, músculos lisos (intestinais, uterinos), sistema de condução cardíaco, cérebro (lobo frontal e temporal anterior), olhos e glândulas (causando disfunções endócrinas como deficiência de testosterona, resistência a insulina e alterações no hormônio de crescimento) (de Leon; Cisneros, 2007; Meola, 2000a; Meola, 2000b).

Dessa forma, o quadro clínico da DM1 pode ser amplo e, dependendo do grau de acometimento sistêmico, inclui: fadiga, fraqueza distal, miotonias, hipogonadismo masculino, resistência à insulina, hipotireoidismo, defeitos na condução cardíaca, déficit auditivo neurosensorial, alterações cognitivas, convulsões, hipersonia, disfagia, constipação, hiperhidrose, tremores, fasciculações, calvície, face alongada, atrofia muscular temporal e catarata policromática precoce (Bouhour; Bost; Vial, 2007; Meola, 2000a).

Os principais sintomas do sistema nervoso central são anormalidades cognitivas, neuroendócrinas e comportamentais (de Leon; Cisneros, 2007; Meola; Sansone, 2007).

Os achados oftalmológicos são diversos, compreendendo catarata precoce subcapsular, ptose progressiva, acometimento da motilidade ocular, pigmentação da periferia da retina, hipotonia ocular, miotonias na face, anormalidades pupilares, blefarite seborreica, olho seco, epífora, distrofias corneanas, atrofia óptica, enoftalmo, microftalmo e colobomas (Burian; Burns, 1967; Lessell; Coppeto; Samet, 1971).

A alteração genética encontrada na DM1 é a expansão instável da trinca CTG (citosina, timidina e guanina) no cromossomo 19 (Finsterer, 2002; Ranum; Day, 2002). Esse local do DNA é responsável pela codificação de uma enzima serina-treonina quinase, denominada proteína quinase da distrofia miotônica.

Em indivíduos normais, há cerca de 5 a 35 repetições CTG, nos doentes o número de repetições pode variar entre 50 e 2000 (Meola, 2000a). Apesar de o defeito genético ser bem conhecido, ainda não é bem compreendida a relação direta entre o genótipo e o fenótipo (Mankodi; Thornton, 2002).

O quadro clínico da DM1 é mais severo quanto mais precoce é o acometimento. Os casos congênitos são invariavelmente graves e têm sido relacionados a expansões maiores que 1000 repetições CTG e herança materna. Podem evoluir com grave comprometimento cognitivo e respiratório (Meola; Sansone, 2007). A gravidade da doença é mais acentuada nos descendentes, fenômeno conhecido como antecipação (Mankodi; Thornton, 2002; Meola, 2000a). As classificações que valorizam o grau de comprometimento clínico sugerem correlação entre o número de repetições, gravidade e idade de surgimento dos sintomas (Bouhour; Bost; Vial, 2007). O mosaicismismo pode ser encontrado e ajuda a explicar a grande heterogeneidade fenotípica (Meola, 2000b).

A distrofia miotônica tipo 2 (DM2) tem quadro clínico parecido, podendo ser mais leve que o encontrado na DM1 (Finsterer, 2002; Meola; Moxley, 2004). São presentes miotonia, fadiga, dor muscular, calvície precoce, catarata, infertilidade e arritmias cardíacas (Meola, 2000a). O comprometimento cognitivo e comportamental são menos relatados, as formas congênitas não são encontradas, a oftalmoplegia não é um achado comum, embora ptose palpebral possa ocorrer (Meola; Moxley, 2004). O defeito genético foi atribuído ao cromossomo 3 em 1999 e descrito como repetições instáveis CCTG em 2001; podem ser encontradas cerca de 75 a 11.000 mil repetições CCTG nos pacientes (Finsterer, 2002; Meola; Moxley, 2004; Meola; Sansone, 2007). Seguindo a classificação proposta pelo *International Myotonic Dystrophy Consortium*, a miopatia miotônica proximal (PROMM) e a distrofia

miotônica proximal (PMD) são consideradas como diferentes apresentações da DM2, visto haver alterações genéticas no cromossomo 3 em algumas famílias (Finsterer, 2002).

O diagnóstico da distrofia miotônica é baseado nos achados clínicos e exames complementares, como eletroneuromiografia, testes de DNA (Botta *et al.*, 2006; Meola; Moxley, 2004; Finsterer, 2002), biópsia muscular e enzimas séricas musculares. A investigação mais detalhada pode ser necessária em casos suspeitos com comprometimento clínico leve. A eletroneuromiografia busca detectar as descargas miotônicas subclínicas características da doença. Os exames de DNA visam identificar os defeitos genéticos clássicos descritos. Biópsia muscular pode ajudar na caracterização e exclusão de outras doenças, bem como o achado de níveis levemente aumentados de creatina quinase sérica (Meola, 2000a; Meola; Moxley, 2004).

Não há tratamento definido para as distrofias miotônicas. Suporte clínico multidisciplinar deve ser dado para as alterações sistêmicas, principalmente nas formas graves de DM1. Atenção especial deve ser dada a procedimentos anestésicos e cirúrgicos de grande porte devido ao risco de complicações respiratórias, arritmias cardíacas, insuficiência renal e rabdomiólise (Bouhour; Bost; Vial, 2007; Finsterer, 2002).

1.4 Motilidade ocular

Os movimentos oculares são muito precisos, coordenados e integrados pelos sistemas aferente e eferente oculomotor. Resultam da conjunção de forças passivas e ativas (Bicas, 1997; Collins *et al.*, 1981; Collins *et al.*, 1991), cujos balanço e harmonia determinam a exatidão e a acurácia necessárias à função visual. As forças

passivas são determinadas pelos tecidos orbitários, que impingem resistência à movimentação do bulbo ocular (Brooks *et al.*, 1998). As forças ativas são exercidas pela musculatura ocular extrínseca, comandada por três pares de nervos cranianos, o oculomotor (terceiro nervo craniano), o troclear (quarto) e o abducente (sexto). Dessa forma, alterações da posição e movimentação ocular podem ser causadas por distúrbios musculares, inervacionais e orbitários.

Pouco ainda é conhecido sobre fisiologia específica da musculatura extrínseca ocular, frente ao vasto conhecimento acumulado sobre os músculos esqueléticos. Há inúmeras diferenças morfológicas e funcionais entre a musculatura oculorotatória e a esquelética (Spencer; Porter, 2005). Apesar dos músculos oculomotores representarem o principal alvo do tratamento de desvios oculares, eles são o componente menos conhecido do sistema oculomotor (Porter *et al.*, 1995).

Unidade motora é o nome dado à menor unidade muscular funcional, que é composta por um motoneurônio e pelas fibras musculares por ele inervadas. Quanto menor a unidade, ou seja, quanto menos fibras musculares a compõem, mais precisos e controláveis são os movimentos gerados. A unidade motora oculorotatória tem cerca de 10 fibras musculares, o que proporciona a realização de movimentos finos com incrementos delicados graduados (Porter *et al.*, 1995).

A demanda funcional sobre a movimentação ocular é complexa e diversificada. São conhecidos cinco tipos de sistemas que agem de forma integrada, assegurando a ampla variabilidade de movimentos; são eles o vestibulo-ocular, o optocinético, o sacádico, o de perseguição e o de vergência (Porter *et al.*, 1995). Os ajustes finos característicos dos movimentos oculares são possibilitados por sistemas informativos elaborados da posição ocular, como a visão, a propriocepção muscular e informações sobre o comando eferente (Buisseret; Maffei, 1977;

Donaldson; Long, 1980; Corsi *et al.*, 1990; Guthrie; Porter; Sparks, 1983; Kashii *et al.*, 1989; Porter *et al.*, 1995).

O sistema eferente tem como via final seis músculos responsáveis pela motilidade ocular, que são os retos superior, inferior, medial e lateral e os oblíquos superior e inferior. A inervação é dada por três pares de nervos cranianos, o troclear (quarto nervo) é responsável pela inervação do oblíquo superior, o abducente (sexto nervo), pelo reto lateral e o oculomotor (terceiro nervo) pelos demais músculos.

A ação exercida por cada músculo é resultado de sua origem e inserção, da posição do globo e da anatomia orbitária (Demer *et al.*, 1995; Miller; Robins, 1987; Miller, 1989).

O reto superior tem como principal ação a elevação, mas gera adução e inciclotorção. O reto inferior causa principalmente abaixamento do bulbo ocular, mas também age na adução e exciclotorção. Os retos lateral e medial são responsáveis pela movimentação horizontal, abdução e adução respectivamente. O oblíquo superior gera inciclotorção, abaixamento e abdução; enquanto o inferior causa exciclotorção, elevação e abdução.

A avaliação da motricidade ocular compreende a observação da posição estática dos olhos, teste de cobertura (simples e alternado) e amplitude das ducções e versões. A quantificação dessas amplitudes é invariavelmente subjetiva na prática clínica diária, enquanto métodos objetivos são imprescindíveis em pesquisas com cunho científico.

Os métodos objetivos podem ser baseados em perimetria dinâmica, uso de ceratômetro, régua, “*magnetic search coil*” e processamento de imagens computadorizado.

O perímetro de Goldman e análogos são uma possibilidade para quantificar a amplitude dos movimentos oculares de forma dinâmica (Gerling; Lieb; Kommerell, 1997; Mourits *et al.*, 1994).

Ceratômetro e régua podem ser usados na observação da posição do limbo durante o movimento ocular (Gerling; Lieb; Kommerell, 1997).

A técnica de “magnetic search coil” afere de forma sofisticada a movimentação ocular usando campos magnéticos, sendo precisa e reprodutível (Debrosse *et al.*, 2007).

Processamento de imagens tem sido progressivamente mais acessível e útil em pesquisa clínica médica; a facilidade da obtenção e do manuseio da informação gráfica torna o método extremamente atraente e útil.

1.4.1. Oculomotricidade e miopatias

Toda doença que acomete a musculatura estriada voluntária tem potencial risco de comprometer a motilidade ocular, embora haja indícios de que características particulares aos músculos oculomotores extraoculares possam predispor ou protegê-los de comprometimento neurogênico e miogênico (Jones; North, 1997; Porter *et al.*, 1995).

Inúmeras miopatias causam diminuição da motilidade ocular (Debrosse *et al.*, 2007; Jones; North, 1997; Lee; Brazis, 2002). Além das condições já descritas anteriormente (mitocondriopatias e distrofia miotônica), o diagnóstico diferencial da deficiência oculomotora de origem neurológica é amplo e inclui outras doenças, como as síndromes miastênicas, seqüência de Möebius (Jones; North, 1997), miopatias congênitas (como *central core*, *multicore*, *centronuclear*, *miotubular* e *nemalínica*) e distrofia oculofaríngea (Rowland *et al.*, 1997).

A *miastenia gravis* é uma doença autoimune, caracterizada pela presença de anticorpos contra receptores de acetilcolina na junção neuromuscular. Os autoanticorpos bloqueiam a transmissão neuromuscular e causam destruição do complexo receptor. Os músculos oculares têm particular susceptibilidade, demonstrada por diplopia, estrabismo e ptose, freqüentes nos miastênicos (Porter *et al.*, 1995).

A seqüência de Möebius é caracterizada pela paralisia congênita não progressiva do sexto e sétimo pares cranianos, uni ou bilateral, associada a outras anomalias e malformações; de causa ainda não estabelecida, pode ser familiar (Jones; North, 1997).

As miopatias congênitas são doenças musculares de início precoce, caracterizadas por alterações histológicas típicas que as definem e nomeiam.

A distrofia oculofaríngea é uma doença autossômica dominante caracterizada por ptose, oftalmoplegia e disfagia (Rowland *et al.*, 1997).

Investigação neurológica cuidadosa e ampla deve definir a doença causadora de oftalmoplegia nos pacientes acometidos.

1.5. Músculo occipitofrontal

O músculo occipitofrontal, ou simplesmente frontal (MF), é um músculo voluntário cuja contração promove elevação da fronte, dos supercílios e, secundariamente, das pálpebras superiores (Kushima *et al.*, 2005).

O MF está localizado abaixo da pele e tecido subcutâneo na região occipitofrontal. É composto por dois ventres musculares: um anterior (frontal) (figura 8) e outro posterior (occipital) e uma porção tendinosa central entre eles (gálea aponeurótica).

Os ventres musculares frontais não têm inserção óssea. As margens superiores do corpo muscular são anteriores à sutura coronal do crânio; as laterais

têm íntima relação com as linhas de fusão temporais, onde o músculo fica atenuado; centralmente as fibras dos dois ventres se entrelaçam cobrindo a fronte; inferiormente as fibras musculares frontais se interdigitam com as do orbicular ocular na altura dos supercílios, onde se inserem na pele (Knize, 1996).

A inervação do frontal é realizada pelo facial (sétimo nervo craniano).

Diferentes miopatias e doenças neurológicas podem comprometer a função frontal, embora essa questão não tenha sido objeto de pesquisas específicas.

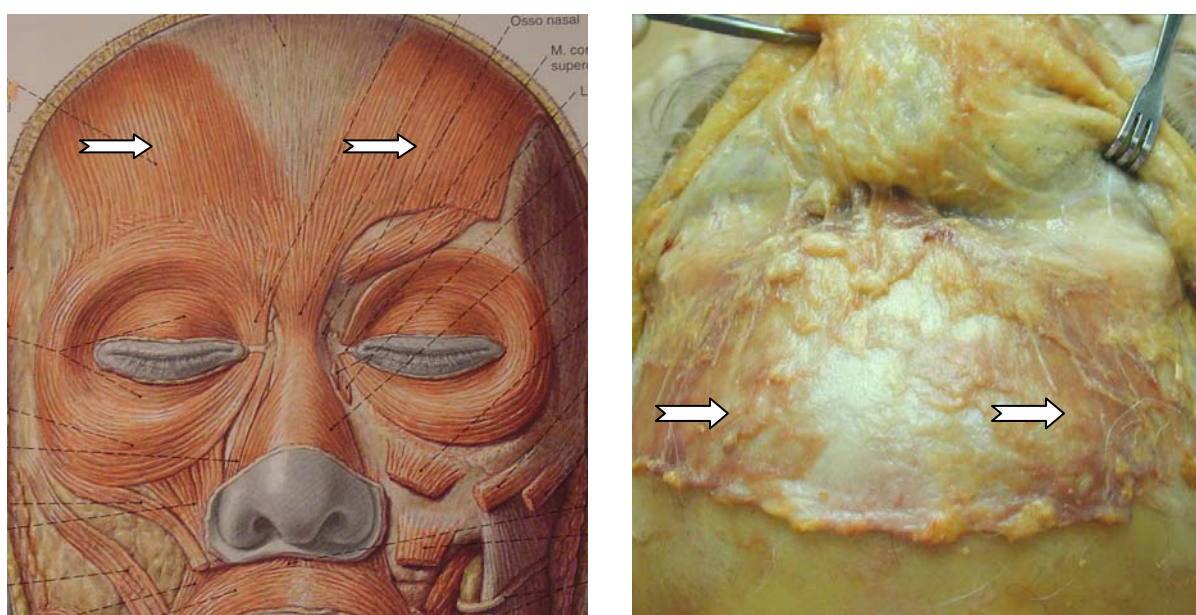


Figura 8. Músculo occipitofrontal. As setas indicam os ventres anteriores do músculo. A imagem da direita mostra visão superior da área frontal dissecada em peça anatômica.

1.6. Tratamento da blefaroptose

A correção da ptose é eminentemente cirúrgica (Baroody *et al.*, 2004). Artefatos, como colas ou óculos especiais, podem ajudar em casos em que a cirurgia é inviável por motivo médico ou burocrático (Cohen; Waiss, 1997; Takagi *et al.*, 2002; Walsh; Rafferty; Lapin, 2006).

A época ideal para a correção cirúrgica depende da causa, idade de aparecimento e das repercussões vigentes.

Ptose congênita não causadora de ambliopia pode ter conduta expectante e seguimento clínico cuidadoso, até que se possa realizar semiologia completa e os riscos inerentes ao procedimento cirúrgico possam ser minimizados. Correção precoce é mandatória nos pacientes em que há detecção de ambliopia ou de fatores que possam causá-la, como oclusão do eixo visual.

Nos casos de ptose adquirida, o momento para indicação cirúrgica depende das condições clínicas do paciente, desejo de correção e das implicações funcionais e estéticas. É sabido que alterações no campo visual podem ser acarretadas por ptose, não só perda superior em posição primária do olhar, mas também em infraversão (Dryden; Kahanic, 1992). Pacientes que serão submetidos a cirurgias intraoculares devem deixar a correção da ptose para segundo tempo, pois cirurgias intraoculares e anestesia local podem causar ou aumentar desinserção deiscência do levantador da pálpebra superior, comprometendo o resultado da cirurgia palpebral prévia (Feibel; Custer; Gordon, 1993). Pacientes com desvios oculares verticais devem ser submetidos à correção do estrabismo previamente à correção de eventual ptose.

A técnica cirúrgica deve se adequar aos parâmetros funcionais, como altura palpebral (grau da ptose), acometimento uni ou bilateral, função do levantador da pálpebra superior, fenômeno de Bell, função frontal e orbicular, sensibilidade corneana e doenças associadas (Clark; Kumar; Kemp, 1993).

As técnicas clássicas para a correção de ptose são a reinserção do levantador (Jones; Quickert; Wobig, 1975); ressecção do levantador (Berke, 1959; Epstein; Putterman, 1984); diferentes procedimentos de tarso-conjuntivo-

müllerectomia (Fasanella; Servat, 1961; Putterman, Fasanella-Servat) e suspensão frontal. Técnicas alternativas, como a confecção de dupla faixa de orbicular pré septal e pré tarsal (Borman; Maral, 2006), avanço do músculo frontal (Goldey *et al.*, 2000), uso de dispositivos imantados (Conway, 1973) são aventadas, porém pouco utilizadas na prática clínica diária.

A reinserção do levantador é ideal para os casos de ptose aponeurótica (Anderson; Dixon, 1979a; Dutton, 1989a). Pode ser realizada via transcutânea ou transconjuntival. Muitas vezes, a simples reinserção pode corrigir totalmente o mau posicionamento palpebral. Em algumas situações, a ressecção do levantador pode ser associada à reinserção, para obtenção de melhor posicionamento palpebral (Dutton, 1989b). A associação com blefaroplastia permite corrigir simultaneamente dermatocálase associada a blefaroptose (Older, 1995).

A ressecção máxima do levantador é usada em casos de ptose congênita unilateral, em que a função do levantador da pálpebra superior é muito baixa (Epstein; Putterman, 1984; Mauriello *et al.*, 1986). Nessa abordagem, cuidado adicional deve ser tomado com a glândula lacrimal e os músculos reto e oblíquo superiores durante as dissecções amplas (Beyer; Johnson, 1975).

O uso de lente escleral protetora durante a cirurgia é preconizado para prevenir danos oculares intra-operatórios. Alguns cuidados na técnica ajudam a prevenir prolapso de conjuntiva e eversão tarsal (Wolfley, 1987).

A integridade da função do MOO e a presença do fenômeno de Bell são imprescindíveis para garantir integridade ocular a longo prazo. A mãe e/ou responsável devem ser informados sobre o lagoftalmo, a alteração da dinâmica palpebral e assimetria conseqüentes à cirurgia.

A conjuntivo-tarso-müllerectomia (Fasanella-Servat) é classicamente indicada em ptoses discretas (Beard, 1970; Fasanella; Servat, 1961). Atualmente é realizada em ptoses pequenas e responsivas ao colírio de fenilefrina, embora haja indícios de ser efetiva mesmo em casos em que esse teste seja negativo (Baldwin; Bhagey; Khooshabeh, 2005). Nessa técnica, parte do tarso, conjuntiva e músculo de Müller são retirados, sem haver manipulação do levantador. A quantidade de tecido a ser tirada varia entre os cirurgiões, de modo que há inúmeros algoritmos propostos (Perry; Kadakia; Foster, 2002). Tarsectomia via anterior já foi proposta na correção de anormalidades de contorno e reoperações (Putterman; Urist, 1978).

A retirada exclusiva do músculo de Müller e conjuntiva transconjuntival, a conjuntivo-müllerectomia ou técnica de Putterman (Putterman; Urist, 1978; Shields; Putterman, 2003), é uma opção plausível simplificada que poupa o tarso.

Os resultados obtidos com a reinserção da aponeurose via cutânea e a conjuntivo-müllerectomia podem ser similares (Ben Simon *et al.*, 2005a).

A suspensão frontal é tradicionalmente indicada em ptoses bilaterais com função do levantador ruim (DeMartelaere *et al.*, 2007), embora casos unilaterais possam apresentar bons resultados (Kersten *et al.*, 2005). A realização de cirurgia bilateral em casos de ptose unilateral e função ruim do levantador podem apresentar resultados convenientes e satisfatórios (Callahan, 1972; Crawford, 1977).

A ligação entre o tarso e o músculo frontal é feita com materiais de diversas naturezas na suspensão frontal, como fios inabsorvíveis, fásia lata autóloga e heteróloga, fásia temporal autóloga, fásias preservadas de cadáver, esclera preservada e tendões. Há várias estratégias de colocação desses materiais conectores.

Na suspensão frontal com fásia lata ou temporal, é feita incisão no sulco palpebral, dissecação do terço superior da face anterior do tarso e dissecação de plano infraorbicular até o rebordo orbitário superior, onde há mudança da dissecação para plano subcutâneo até aproximadamente 2cm acima do supercílio, formando um bolsão subcutâneo para a adesão da fásia utilizada. Então o material a ser utilizado é suturado ao tarso e elevado até o limite superior da dissecação subcutânea da frente. A altura palpebral desejada é acertada e a incisão suturada. A colocação do material suspensor no subcutâneo pode ser realizada sem amplas dissecações ou utilizando-se a agulha de Wright. A criação de um plano subcutâneo amplo para forte adesão da fásia é proposta para maximizar a durabilidade do efeito suspensor e consegue diminuir a incidência de granulomas e melhorar o contorno palpebral (DeMartelaere *et al.*, 2007).

Mesmo com todos os cuidados pré e pós-operatórios, o resultado final de qualquer cirurgia de blefaroptose pode não ser o esperado, de fato, há certo grau de imprevisibilidade na cirurgia, mesmo em mãos experientes (Berke, 1949; Mustarde, 1968).

Possíveis complicações inerentes a qualquer procedimento cirúrgico podem surgir, como reações indesejáveis à anestesia, infecções, hematomas, sangramento e cicatrização hipertrófica. Hipo e hipercorreção, exposição corneana, granulomas, entrópio, ectrópio, contorno palpebral irregular, ptose ciliar, rotação vertical do tarso (Patipa; Wilkins, 1984), estética final diferente da desejada pelo paciente e assimetrias são possíveis (Beard, 1981a; Beyer; Johnson, 1975; Crawford; Iliff; Stasior, 1982). Reoperações são geralmente necessárias para a devida recuperação (Callahan, 1973). Semiologia acurada, planejamento cirúrgico cuidadoso, técnica cirúrgica apurada e orientações aos pacientes e familiares colaboram para minimizar problemas e obter um resultado satisfatório.

1.6.1. Tratamento da blefaroptose miopática

O tratamento cirúrgico das ptoses miopáticas é extremamente complicado, especialmente nos casos em que a motilidade ocular está comprometida (Anderson; Dixon, 1979b). De fato, a ausência do fenômeno de Bell e a diminuição da função orbicular tornam a elevação cirúrgica palpebral um risco para a integridade da córnea. Úlceras corneanas devidas a lagoftalmo pós cirúrgico podem precisar de reintervenção cirúrgica precoce ou tardia, como tarsorrafias e reversão da cirurgia de ptose (Daut; Steinemann; Westfall, 2000).

Conduas conservadoras podem ser escolhidas, já que um resultado estético excelente não seria desejável, caso o paciente não conseguisse ocluir os olhos (Waller, 1975). Paliativos são algumas vezes utilizados, no intuito de minimizar o desconforto, como “colas” que permitem a abertura temporária do eixo visual (Finsterer, 2003) e óculos com mecanismos que tentam elevar as pálpebras mecanicamente (Cohen; Waiss, 1997; Takagi *et al.*, 2002; Walsh; Rafferty; Lapin, 2006). Medicamentos podem ajudar no manejo em algumas situações específicas. A *miastenia gravis* é um exemplo clássico de controle clínico medicamentoso eficaz e satisfatório. Porém, cada vez mais, cirurgia é aventada como a única opção, a despeito dos riscos inerentes ao procedimento.

Nas ptoses miopáticas, as opções cirúrgicas são poucas (Holck; Dutton; DeBacker, 1997) e restringem-se classicamente à ressecção máxima do levantador e à suspensão frontal (Savino *et al.*, 1994; Shields; Putterman, 2003). O avançamento do músculo frontal ao tarso é uma alternativa pouco utilizada, descrita inicialmente por Fergus em 1901. Consiste na confecção e sutura de uma faixa vertical de músculo frontal ao tarso, evitando outros sítios cirúrgicos e uso de materiais suspensores adicionais (Goldey *et al.*, 2000). A ressecção de toda a

espessura da pálpebra, inicialmente proposta por Mustarde, em 1978, é uma possibilidade terapêutica em ptoses miopáticas (Karesh, 1991).

A suspensão frontal pode ser feita com diversos materiais, desde fios como mersilene (Downes; Collin, 1989), supramide (Wagner *et al.*, 1984), gore-tex (Adenis; Lebraud; Mathon, 1987; Bajaj *et al.*, 2004) e silicone (Carter; Meecham; Seiff, 1996; Katowitz, 1979; Leone; Shore; Van Gemert, 1981; Steinkogler *et al.*, 1993; Tillett; Tillett, 1966); esclera preservada (Beyer; Albert, 1981; Bodian, 1968; Helveston; Wilson, 1975); tendão palmar longo autólogo (Kurihara; Kojima; Marumo, 1984); veia umbilical; fascia lata bovina (Billet, 1968); fásia lata heteróloga preservada (Broughton; Matthews; Harris, 1982; Esmaeli; Chung; Pashby, 1998), fásia lata autóloga (Bagheri *et al.*, 2007; Crawford, 1956; Crawford, 1968; Crawford, 1977) e fásia temporal autóloga (Miller, 1980; Morax *et al.*, 1991).

Materiais autólogos são preferidos pela menor taxa de complicações relacionadas à viabilidade, histocompatibilidade, extrusão e infecção (Baker *et al.*, 2005). Fásia lata autóloga é preferida por vários cirurgiões (Ahmadi; Sires, 2002; Crawford, 1977). Porém, tem como inconvenientes a necessidade de acessar outro local cirúrgico, risco de infecções, hematomas, hérnia muscular, dor local e cicatriz adicional (Naugle *et al.*, 1997).

A estratégia cirúrgica adotada na suspensão frontal varia, havendo inúmeras opções (DeMartelaere *et al.*, 2007). O material suspensor pode ser colocado nas formas rombóide, triangular e pentagonal, centralmente (único local) ou medial e lateral (duplo); não há consenso de qual desenho é melhor no resultado estético e funcional finais (Bagheri *et al.*, 2007; Ben Simon *et al.*, 2005b).

Mesmo quando as cirurgias são realizadas de maneira conservadora, podem ocorrer complicações (Burnstine; Putterman, 1999; Carter; Meecham; Seiff, 1996;

Deenstra *et al.*, 1996; Esmaeli; Chung; Pashby, 1998; Finsterer, 2003; Holck; Dutton; DeBacker, 1997; Kang *et al.*, 2002; Kurihara; Kojima; Marumo, 1984; Lane; Collin, 1987; Loff; Wobig; Dailey, 1999; Wagner *et al.*, 1984; Waller, 1975; Wong *et al.*, 2002; Zauberman; Nawratzki; Magora, 1970). Assim, há recomendação de se indicar correção cirúrgica somente em casos com comprometimento funcional importante (Lane; Collin, 1987; Wong *et al.*, 2002).

Dificuldades técnicas podem existir na suspensão frontal, como fixação instável, perda do poder suspensor, sulco palpebral apagado e contorno palpebral indesejável (DeMartelaere *et al.*, 2007).

As principais consequências podem ser divididas didaticamente entre as evitáveis e não evitáveis (intrínsecas) (Fox, 1967). Entre as evitáveis estão hipo e hipercorreção, pico no contorno palpebral, lagoftalmo persistente, recorrência, ectrópio, ceratopatia de exposição, edema crônico e infecções. As intrínsecas são ptose em supravversão, retração em infraversão (*lag* palpebral), lagoftalmo noturno e arqueamento do supercílio.

Características inerentes às doenças de base promovem ainda complicações adicionais às relacionadas à técnica cirúrgica propriamente dita. Podem ser citadas: piora de diplopia, sensação de corpo estranho, olho seco, exposição, desepitelização e úlceras corneanas. Nesse contexto, o manejo pós-operatório deve ser minucioso e direcionado para prevenção e pronto tratamento das anormalidades possíveis, fazendo uso de lágrimas artificiais, pomadas, oclusões mecânicas noturnas e outras medidas protetoras, que podem ser necessárias por longo tempo.

OBJETIVOS

- Determinar o grau do acometimento da motilidade ocular e dos músculos occipitofrontal, levantador da pálpebra superior e orbicular ocular em pacientes com mitocondriopatia e oftalmoplegia externa crônica progressiva, distrofia facioescapuloumeral, distrofia miotônica e disfunção mitocondrial sem oftalmoplegia.
- Verificar a relação entre o acometimento do músculo occipitofrontal e o dos outros grupos musculares.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Casuística

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (processo 5223/2005).

Foram examinados 132 sujeitos após consentimento informado. A amostra foi dividida da seguinte maneira: 27 sujeitos normais que constituíram o grupo controle e 106 pacientes divididos em quatro grupos: grupo I, pacientes com mitocondriopatia e oftalmoplegia externa crônica progressiva ($n = 19$); grupo II, pacientes com distrofia facioescapuloumeral ($n = 21$); grupo III, pacientes com distrofia miotônica ($n = 36$) e grupo IV, pacientes com disfunção mitocondrial sem oftalmoplegia ($n = 29$).

Na figura 9 encontram-se as distribuições das idades dos integrantes dos grupos estudados. Apesar da amplitude das distribuições não ser igual, a comparação dos valores médios por uma análise de variância (ANOVA; $F = 1,99$ $p = 0,09$) unifatorial mostra que os grupos não diferem significativamente quanto à idade. O limite superior do retângulo representa o terceiro quartil, o limite inferior o primeiro quartil, as linhas verticais os percentis 95 e 5, a linha horizontal interna a mediana e o símbolo central a média. As idades médias e o intervalo de variação em anos foram: 41,70 (15-68) no controle; 35,68 (13-68) no GI; 35,10 (18-64) no GII; 38,25 (13-69) no GIII e 43,97 (19-70) no GIV.

A distribuição do sexo nos diferentes grupos é mostrada na figura 10. Apenas no grupo II predomina o sexo masculino. A análise da distribuição do sexo entre os grupos realizada com o teste do qui-quadrado mostra haver diferença estatística entre os grupos ($\chi^2 = 10,91$; $p = 0,03$). O teste exato de Fisher foi utilizado na análise dos grupos dois a dois quanto ao sexo. O grupo II difere dos grupos I ($p = 0,01$), III ($p = 0,03$) e IV ($p = 0,004$); não há diferença estatística entre os grupo II e o controle ($p = 0,08$).

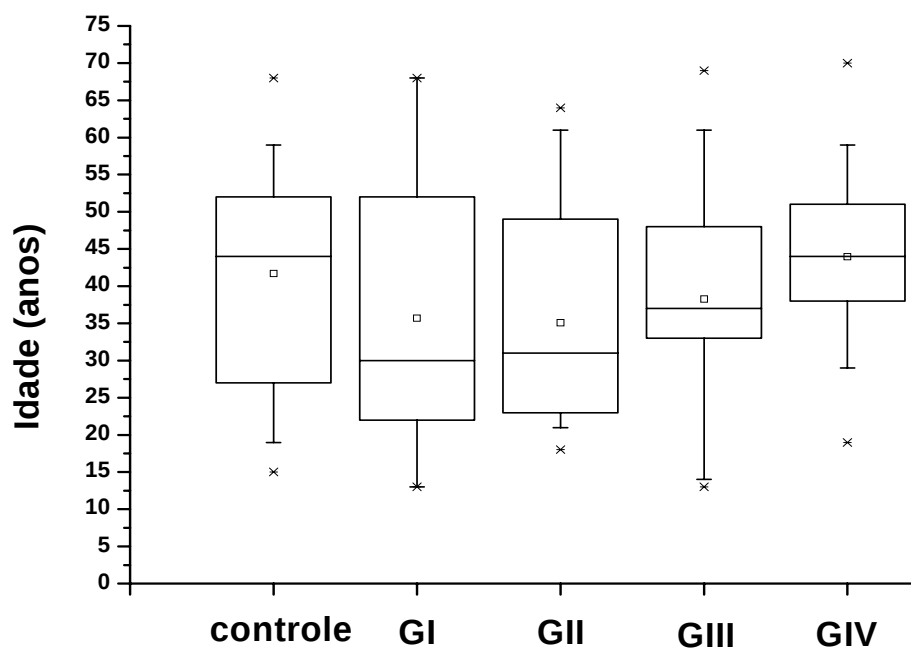


Figura 9. Distribuição da idade nos grupos estudados.

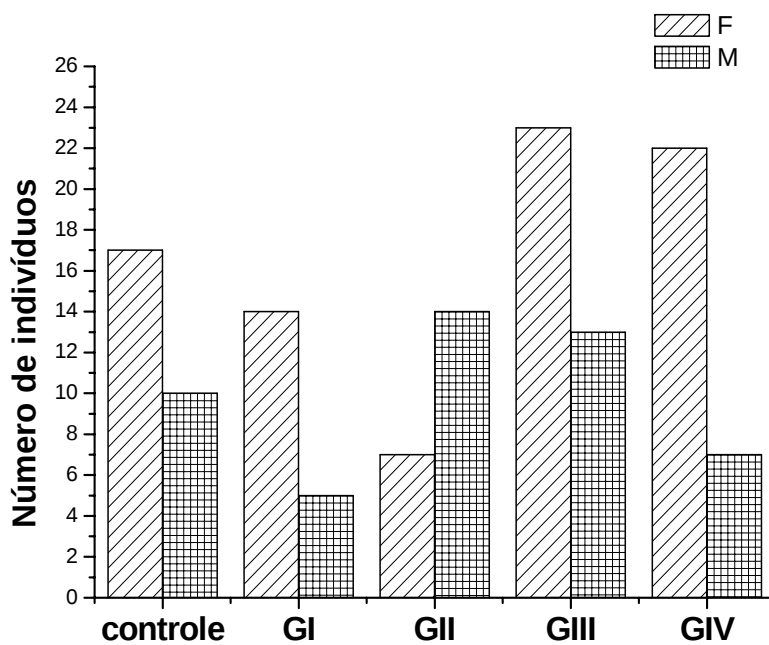


Figura 10. Distribuição do sexo nos grupos.

Os critérios de inclusão adotados para o grupo controle foram ausência de alterações neurológicas e oftalmológicas. Os critérios de exclusão foram cirurgias e traumas palpebrais prévios, uso de toxina botulínica ou de preenchimentos e queixas de fadiga ou intolerância a exercício físico.

Em relação aos pacientes, os critérios de inclusão foram os adotados no ambulatório de doenças neuromusculares do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP-USP) para diagnóstico das diferentes miopatias, como detalhado a seguir.

No grupo I, os critérios foram oftalmoplegia externa crônica progressiva e disfunção mitocondrial comprovada por alteração no DNA mitocondrial (deleção única, deleções múltiplas ou mutação de ponto).

No grupo II foram incluídos pacientes com quadro clínico compatível com distrofia facioescapuloumeral, composto por fraqueza muscular na face e cintura escapular, herança autossômica dominante e eletroneuromiografia compatível com miopatia.

No grupo III foram alocados pacientes com quadro clínico característico de distrofia miotônica, incluindo fraqueza muscular (distribuição na face, pescoço e distal nos membros, podendo haver envolvimento generalizado); herança autossômica dominante; eletroneuromiografia com descargas miotônicas e alterações multissistêmicas clássicas da doença.

No grupo IV foram incluídos pacientes com queixas e evidências clínicas de intolerância ao esforço físico, ausência de oftalmoplegia ou oftalmoparesia evidentes clinicamente e presença de disfunção mitocondrial. A disfunção mitocondrial foi caracterizada por pelo menos uma das alterações a seguir: numerosas fibras vermelhas rasgadas (*ragged red*) na biópsia muscular; grande número de fibras

COX (citocromo c oxidase) negativas na biópsia muscular; lactato após esforço físico maior que 3 vezes o normal (acima de 6mmol/l); anormalidade de pelo menos um complexo enzimático da cadeia respiratória em avaliação por ensaio enzimático quantitativo e alteração no DNA mitocondrial (mutação de ponto).

3.2. Métodos

3.2.1. Captação de imagens

Sistema de captação de imagem digital foi montado em uma sala disponível no ambulatório de oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

O sistema é composto por uma queixeira, montada entre duas barras metálicas verticais (suporte de uma lâmpada de fenda em desuso); um dispositivo ajustável para fixação da cabeça pela mordedura de massa odontológica moldável (figura 11); tripé e câmera digital (SONY P8).



Figura 11. Sistema para captação de imagens. A) queixeira com dispositivo para fixação da cabeça pela mordida, B) detalhe do dispositivo para mordida e C) massa odontológica utilizada.

Cada sujeito foi colocado sentado à frente da queixeira de forma confortável.

A massa odontológica foi aquecida em condições higiênicas rigorosas e colocada no dispositivo para mordida.

Foi pedido ao sujeito que ele mordesse a massa e ficasse com o mento sobre a queixeira, de modo a manter a cabeça imóvel durante a realização das fotos.

Para a medida das versões, era solicitado ao sujeito que olhasse seqüencialmente à frente (posição primária do olhar, PPO), para cima (supraversão), baixo (infraversão), direita (dextroversão), esquerda (levoversão) (figura 12), fazendo sempre a máxima excursão possível. Duas fotos foram obtidas em posição primária do olhar; uma para medir a distância entre a margem palpebral e o centro da pupila e outra para a medida das versões (nessa foto, a pesquisadora elevava a pálpebra superior e/ou abaixava a pálpebra inferior do sujeito em avaliação se necessário, para a melhor visualização do limbo).



Figura 12. Fotografias de um sujeito em diferentes posições do olhar: A- posição primária (PPO); B- supraversão; C- infraversão; D- dextroversão; E- levoversão.

Para a captação da excursão da pálpebra superior foram tiradas fotografias com o sujeito olhando para cima e para baixo (com o supercílio imobilizado pela pesquisadora) (figura 13).



Figura 13. Sujeito realizando infra e supravversão para captação da excursão da pálpebra superior.

As imagens da excursão do supercílio foram adquiridas com o sujeito olhando para cima e para baixo, com o músculo frontal relaxado durante a infraversão e com contração máxima na supravversão (figura 14).

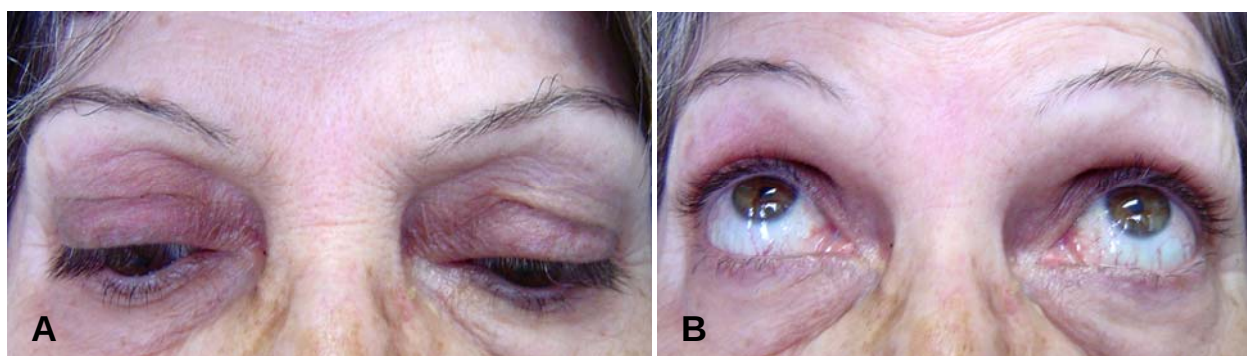


Figura 14. Fotografias para medida da excursão do supercílio: A- Infraversão com músculo frontal relaxado; B- Supravversão com elevação frontal máxima.

3.2.2. Medidas

Todas as medidas foram realizadas a partir das imagens obtidas no programa de domínio público *Image J*, disponível na internet no endereço <http://rsb.info.nih.gov/ij/>. Um adesivo de dimensões conhecidas era colocado na fronte, servindo para identificação e parametrização (conversão pixel/mm) da medida no programa.

Essa metodologia tem sido empregada em diversas pesquisas que medem distâncias, ângulos e áreas (Cruz; Akaishi; Coelho, 2003; Cruz *et al.*, 1998; Cruz;

Lucchezi, 1999; Cruz; Oliveira, 2001; Hanada *et al.*, 2001; Malbouisson; Baccega; Cruz, 2000; Paiva; Minare-Filho; Cruz, 2001; Souza; Ruiz; Cruz, 2000).

3.2.2.1. Versões

A supra e a infraversão foram medidas pela variação da posição do limbo inferior e superior, respectivamente, em relação a uma linha horizontal desenhada a partir do canto medial (figura 15).

A supravversão era calculada somando-se a distância entre o limbo inferior e a linha horizontal em PPO (Y) e em supravversão (X). Caso o limbo inferior não ultrapassasse a linha de base, X era considerada negativa e, portanto, subtraída de Y.

A infraversão era calculada somando-se a distância entre o limbo superior e a linha horizontal em PPO (W) e em infraversão (Z). Caso o limbo superior não ultrapassasse a linha horizontal após o movimento, a distância Z era tomada como negativa e subtraída de W.

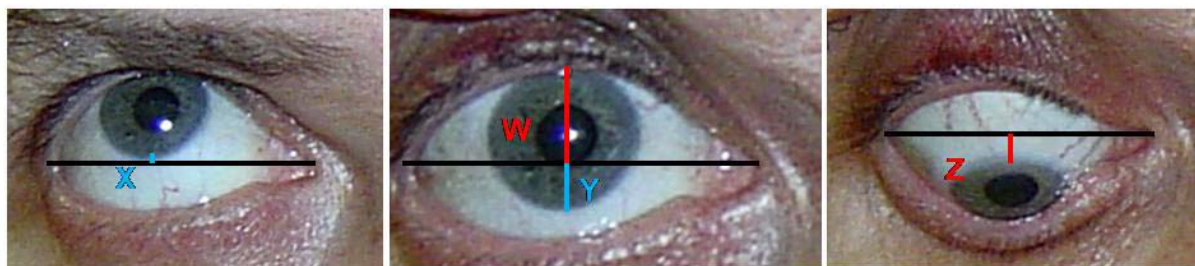


Figura 15. Medida das rotações verticais. A linha de base negra é traçada a partir do mesmo ponto do canto medial. Supravversão (X+Y), infraversão (W+Z).

A abdução e adução foram medidas avaliando a variação da posição do limbo nasal e temporal respectivamente em relação a uma linha vertical desenhada no canto medial (figura 16).

Para a quantificação da abdução, a distância entre o limbo nasal e a linha vertical em PPO (Y) era subtraída de X (distância entre o limbo nasal e linha de referência após a abdução).

A adução era tomada como a diferença entre a distância do limbo temporal à linha de referência em PPO (W) e em adução (Z).

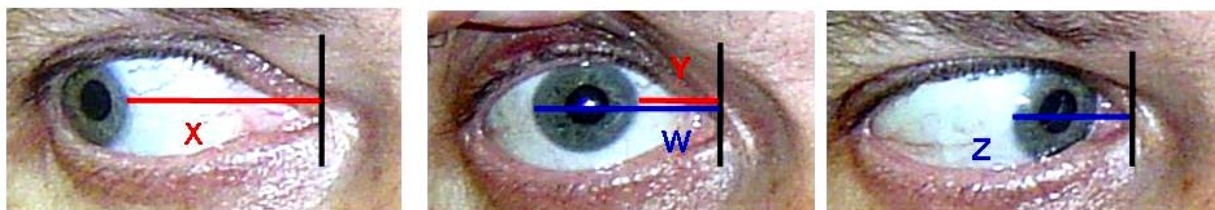


Figura 16. Medida das rotações horizontais em olho direito. A linha vertical negra passa pelo canto medial. Abdução (X -Y), adução (W-Z).

3.2.2.2. Excursão da margem da pálpebra superior

As fotos obtidas em supra e infraversão com o supercílio contido foram utilizadas para a medida da excursão da pálpebra superior, que foi utilizada na inferência da função do levantador da pálpebra superior (figura 17). A distância entre a margem palpebral superior e a linha horizontal foi chamada X quando o sujeito olhava para baixo (infraversão máxima) e denominada Y quando olhava para cima (supraversão máxima). A soma de X e Y determinava a função do levantador da pálpebra superior.

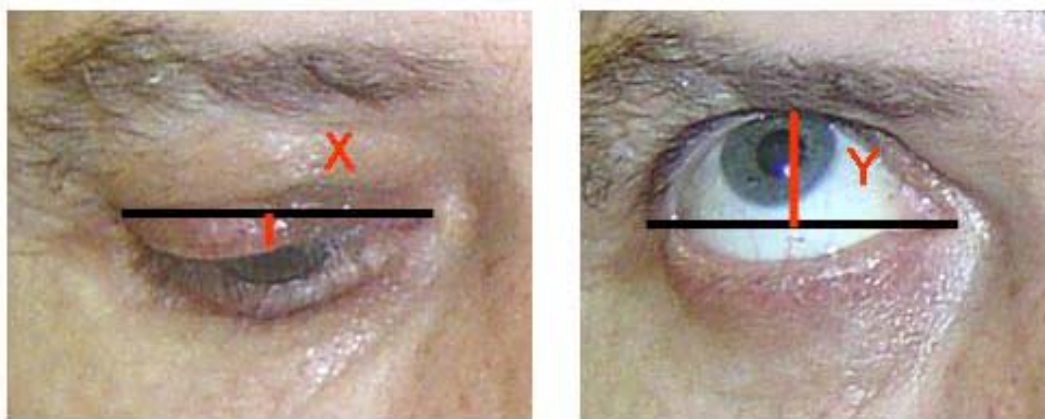


Figura 17. Medida da função do levantador da pálpebra superior (X+Y).

3.2.2.3. Excursão do supercílio

As fotos obtidas em infraversão com o músculo frontal relaxado (figura 18A) e em supravversão com o frontal em contração máxima (figura 18B) foram utilizadas para a medida da excursão do supercílio, utilizada na inferência da função do músculo frontal.

A diferença entre a distância do supercílio à linha de base durante o relaxamento do músculo frontal (X) e a distância em vigência da máxima contração muscular (Y) exprimia a função frontal.

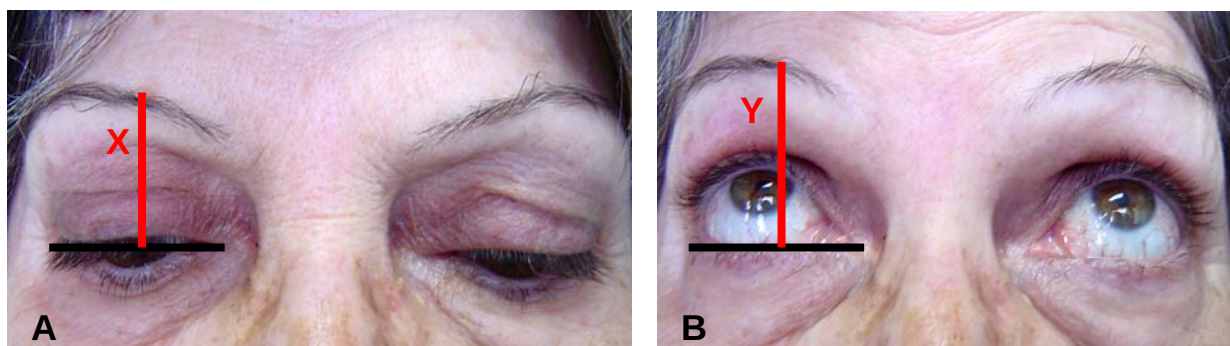


Figura 18. Medida da função frontal (Y-X).

3.2.2.4. Distância da margem palpebral superior ao centro pupilar (DMSCP)

Fotografia na posição primária do olhar foi utilizada para a medida entre o centro da pupila e a margem palpebral superior (DMSCP) (figura 19).

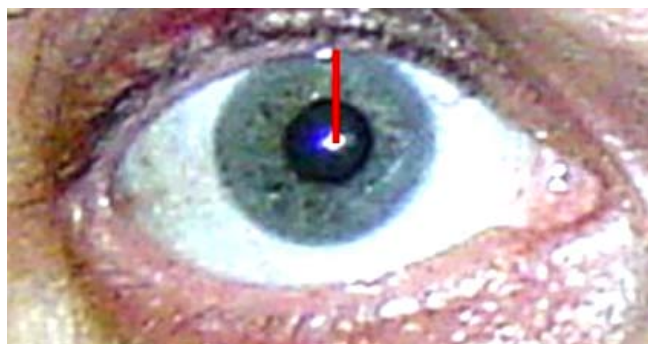


Figura 19. Medida da distância do centro pupilar à margem palpebral superior (DMSCP).

Nos pacientes em que a pálpebra superior cobria o centro pupilar, eram feitas duas fotos para o cálculo DMSCP.

Na primeira foto, a pesquisadora elevava a pálpebra superior e pedia para que o paciente olhasse para frente. Nessa condição media-se a distância entre o centro da pupila e o limbo inferior (A) (figura 20).

A segunda foto era adquirida com o paciente em PPO e o músculo occipito-frontal relaxado. Nessa fotografia, a distância entre o limbo inferior era denominada B (figura 20).

A diferença das medidas encontradas na primeira e segunda fotos era considerada, com valor negativo, a DMSCP desses pacientes (figura 20).



Figura 20. Medida da posição da margem palpebral superior em casos de ptose com cobertura do centro pupilar. A DMSCP era expressa como a diferença entre A e B, com valor negativo.

3.2.3. Avaliação da força do orbicular ocular

Solicitou-se aos indivíduos que fechassem os olhos com força máxima.

A força do orbicular foi categorizada de acordo com o grau de oclusão da fenda palpebral após esforço máximo em três níveis: lagoftalmo (qualquer abertura entre as margens palpebrais), força fraca (coaptação das margens, porém abertura da fenda palpebral facilmente realizada pela examinadora) e força forte (margens fortemente unidas, abertas com dificuldade pela examinadora).

3.2.4. Análise dos dados

As medidas foram organizadas em tabelas e gráficos utilizando-se técnicas convencionais de estatística descritiva. A estatística inferencial foi realizada com uma bateria de testes que, de acordo com cada caso, incluiu análise de variância uni ou multifatorial (ANOVA) com análise *post-hoc* pelo teste de Tukey, teste do qui-quadrado, regressão múltipla e teste exato de Fisher.

RESULTADOS

4.1. Posição Palpebral

A distância entre a margem palpebral superior e o centro pupilar (DMSCP) foi medida em cada grupo. A figura 21 mostra a distribuição dos valores encontrados e a 21 os valores médios ($\pm$ erro padrão) das distribuições.

ANOVA unifatorial mostrou que há diferenças entre os grupos ($F = 110,38$; $p < 0,00001$). A análise *post-hoc* com o teste de Tukey revelou que os grupos II e IV não se diferenciaram do controle e que o GI foi o mais acometido (diferente de todos), seguido pelo grupo III (diferente dos grupos controle, II e IV).

A tabela 1 mostra a porcentagem de ptose em cada grupo avaliado. Considerou-se ptose a DMSCP menor ou igual a 2 milímetros. No grupo controle não havia ptose, visto que alterações oftalmológicas eram critério de exclusão.

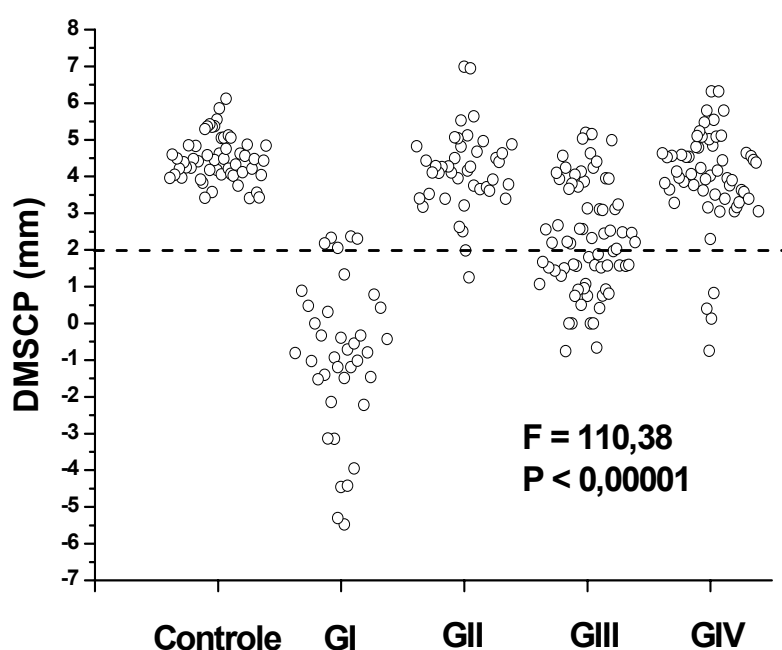


Figura 21. Distribuições da distância entre a margem palpebral superior e o centro pupilar (DMSCP). A linha tracejada preta mostra a medida teórica para diagnóstico de ptose.

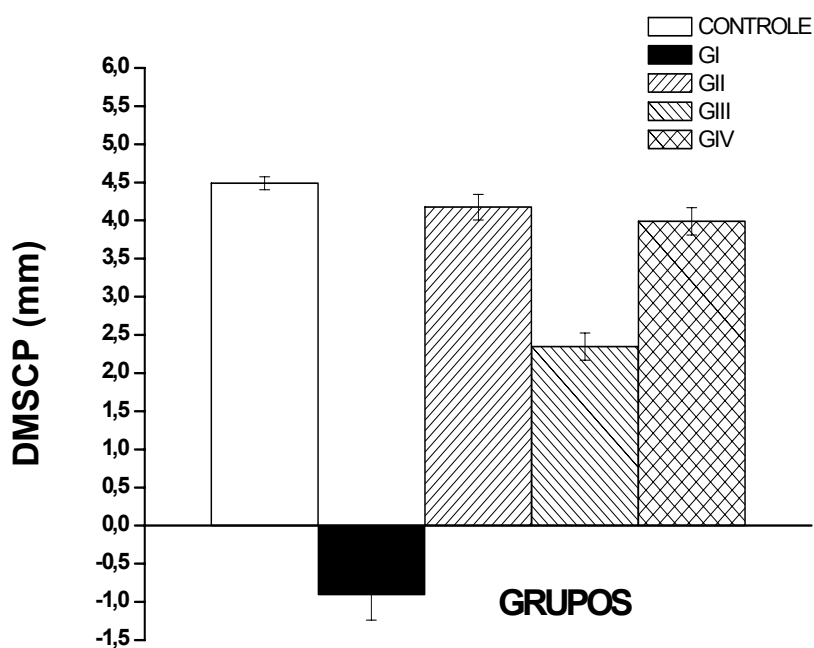


Figura 22. Valores médios ($\pm$ erro padrão) da distância entre a margem palpebral superior e o centro pupilar (DMSCP).

Tabela 1. Distribuição de ptose (DMSCP $\leq$ 2mm) nos grupos.

	Número (%) de olhos com ptose	Intervalo de confiança 95% (%)
GI	33 (86,84)	71,95 -95,58
II	2 (4,76)	0 -11,20
III	33 (45,83)	34,32 -57,34
IV	4 (6,90)	0,38 -13,42

4.2. Análise interocular

Nas figuras 23 e 24 estão representados os valores médios em milímetros (mm) e o erro padrão das amplitudes da superversão (S), infraversão (I), abdução (AB), adução (AD), função do músculo occipitofrontal (F) e função do levantador da pálpebra superior (L) do lado direito e esquerdo em cada grupo.

As figuras de número 25 a 34 (à esquerda) exprimem o grau de correlação entre os valores de cada variável do lado direito e do esquerdo em todos os grupos. Além disso, as distribuições da assimetria de cada variável (módulo da diferença entre os lados) são mostradas nos histogramas à direita.

Alta correlação entre os lados é evidente para a maioria das variáveis estudadas, a não ser para as rotações oculares horizontais, especialmente a adução, que em todos os grupos mostraram valores mais baixos que os das outras variáveis.

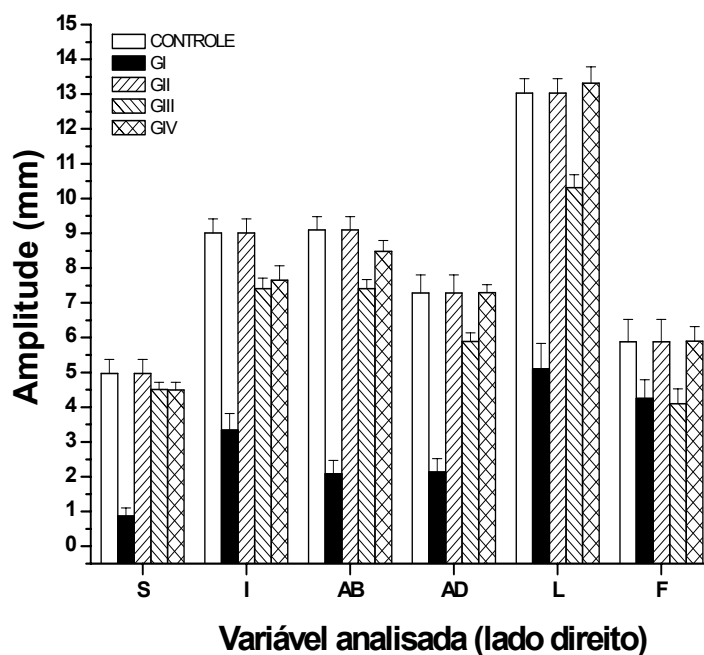


Figura 23. Distribuição da amplitude das variáveis do lado direito em cada grupo. S= supravversão; I= infraversão; AB= abdução; AD= adução; L= função do levantador da pálpebra superior; F= função do occipitofrontal.

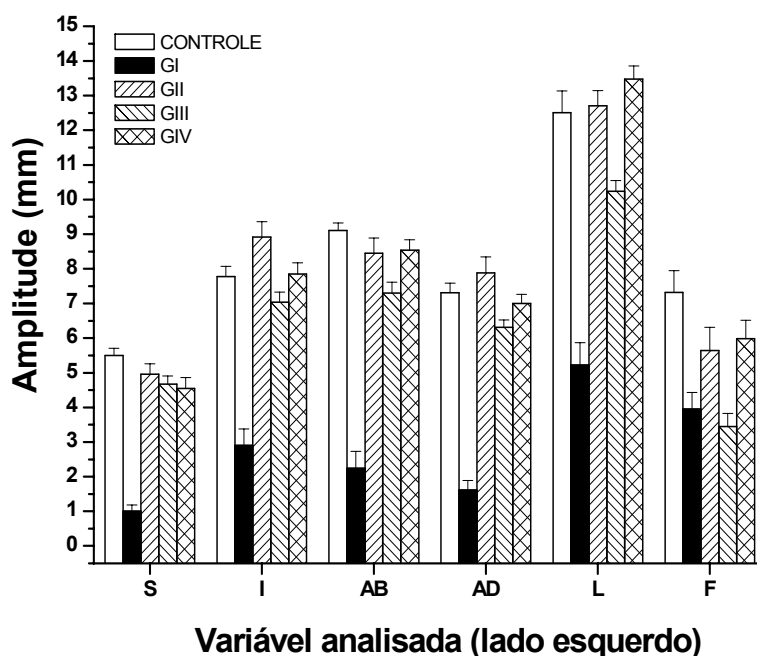


Figura 24. Distribuição da amplitude das variáveis analisadas do lado esquerdo em cada grupo. S= supravversão; I= infraversão; AB= abdução; AD= adução; L= função do levantador da pálpebra superior; F= função occipitofrontal.

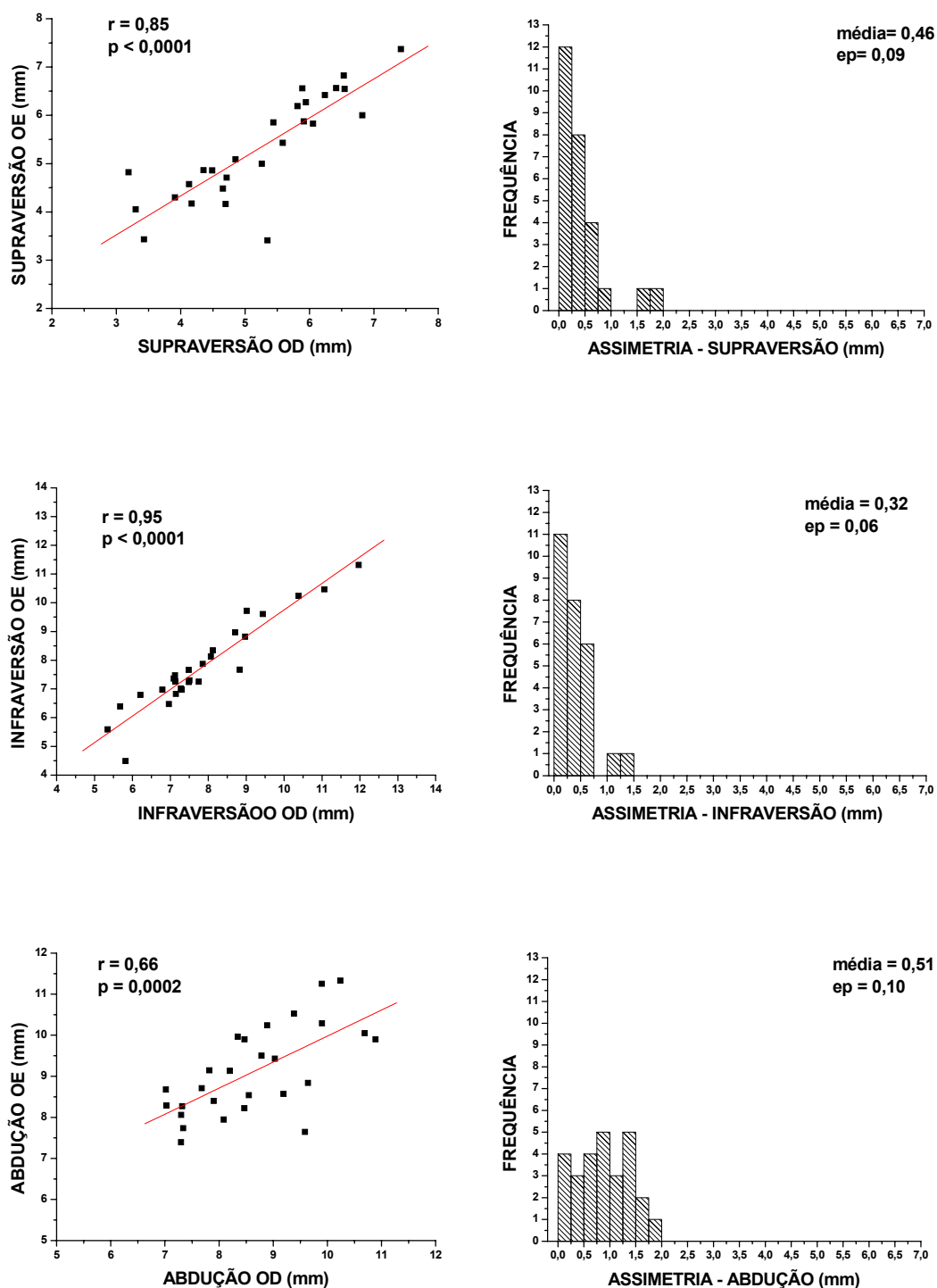
GRUPO CONTROLE

Figura 25. Esquerda: correlação (r) entre os valores interoculares no grupo controle das variáveis supração, infraversão e abdução. Direita: distribuição da assimetria interocular das mesmas variáveis. OD- olho direito; OE- olho esquerdo; ep- erro padrão.

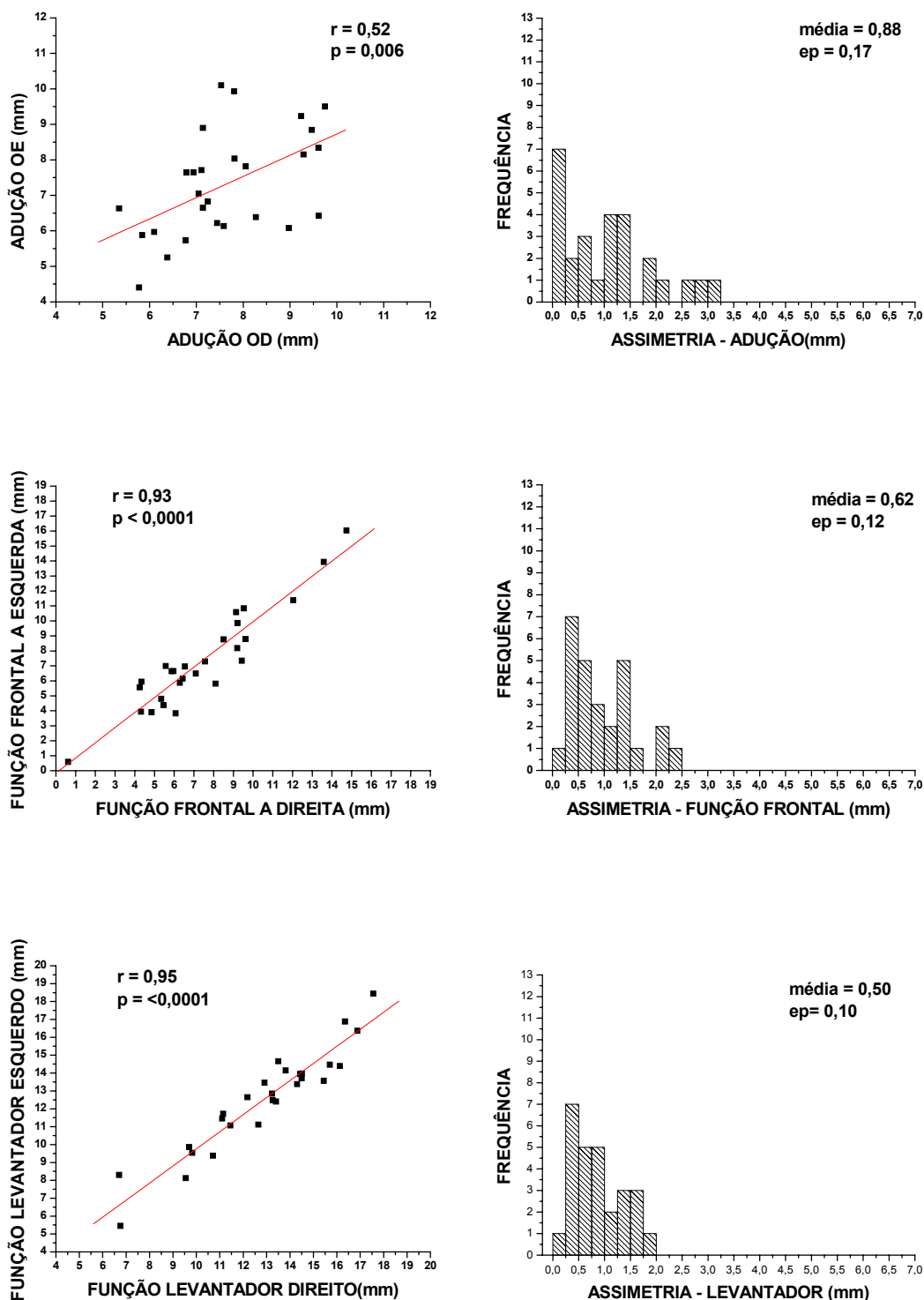


Figura 26. Esquerda: correlação (r) entre os valores interoculares no grupo controle das variáveis adução, função frontal e do levantador. Direita: distribuição da assimetria interocular das mesmas variáveis. OD- olho direito; OE- olho esquerdo; ep- erro padrão.

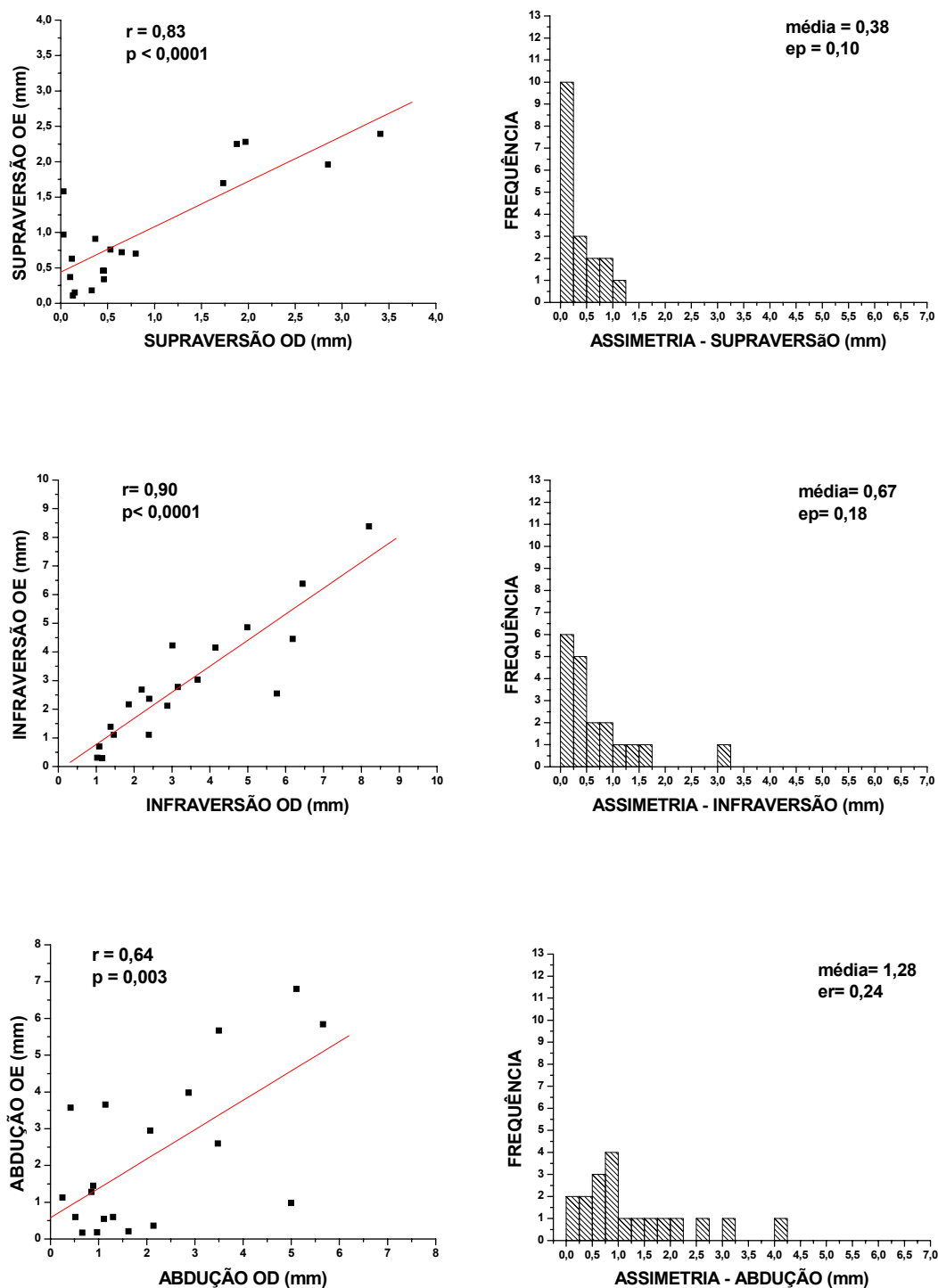
GRUPO I

Figura 27. Esquerda: correlação (r) entre os valores interoculares no GI das variáveis supradução, infradução e abdução. Direita: distribuição da assimetria interocular das mesmas variáveis. OD- olho direito; OE- olho esquerdo; ep- erro padrão.

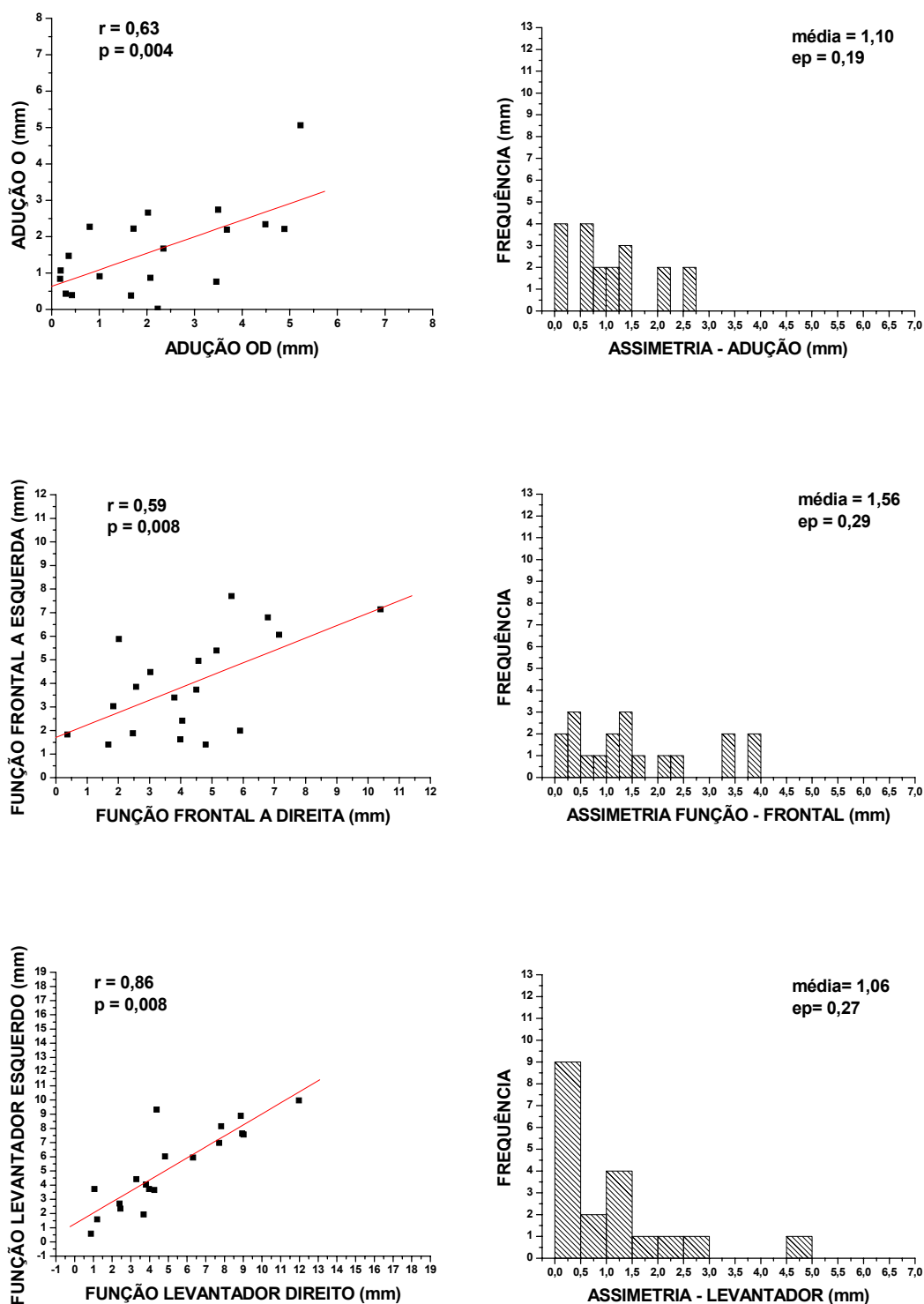


Figura 28. Esquerda: correlação (r) entre os valores interoculares no GI das variáveis adução, função frontal e do levantador. Direita: distribuição da assimetria interocular das mesmas variáveis. OD- olho direito; OE- olho esquerdo; ep- erro padrão.

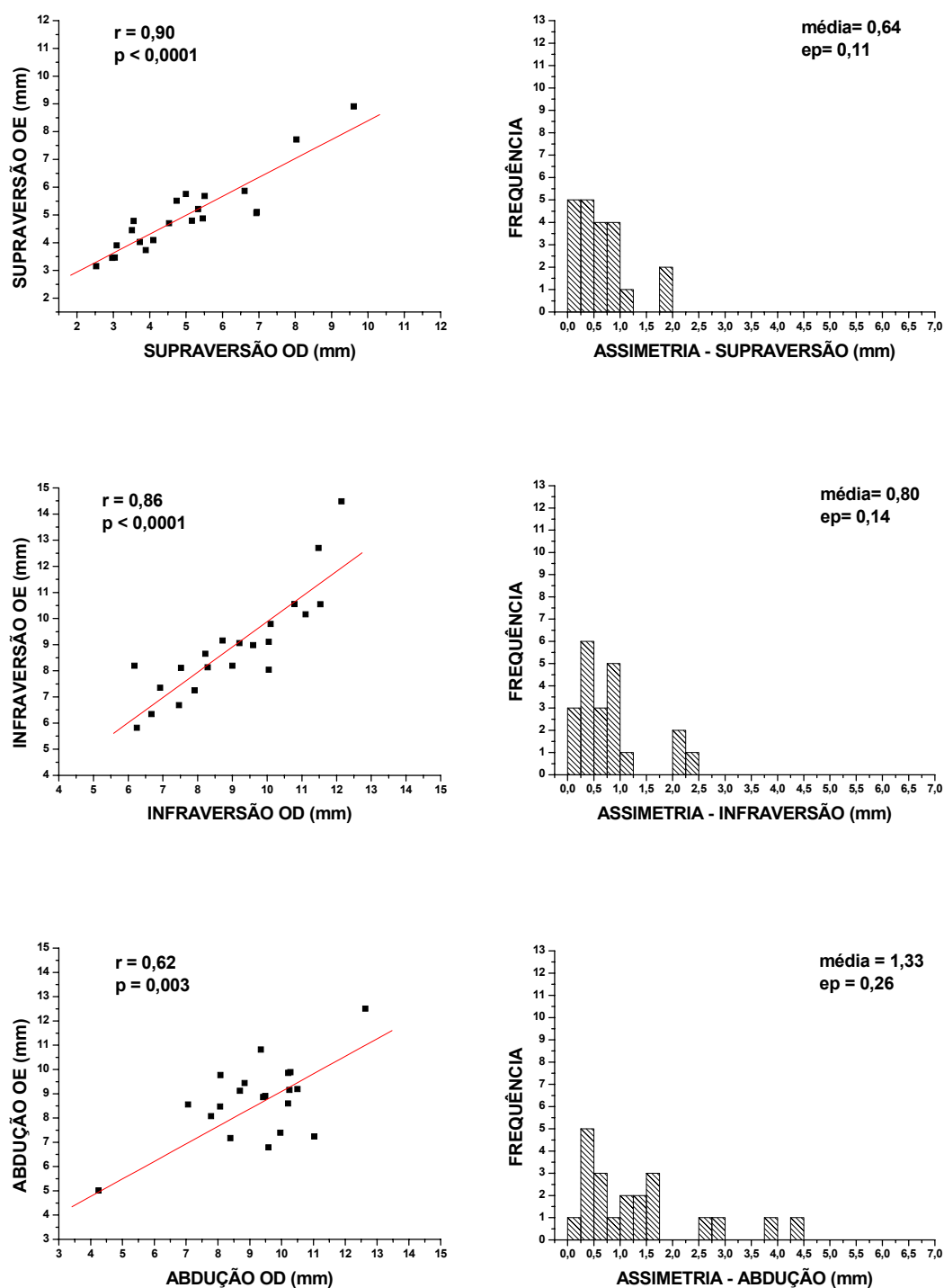
GRUPO II

Figura 29. Esquerda: correlação (r) entre os valores interoculares no GII das variáveis supraversão, infraversão e abdução. Direita: distribuição da assimetria interocular das mesmas variáveis. OD- olho direito; OE- olho esquerdo; ep- erro padrão.

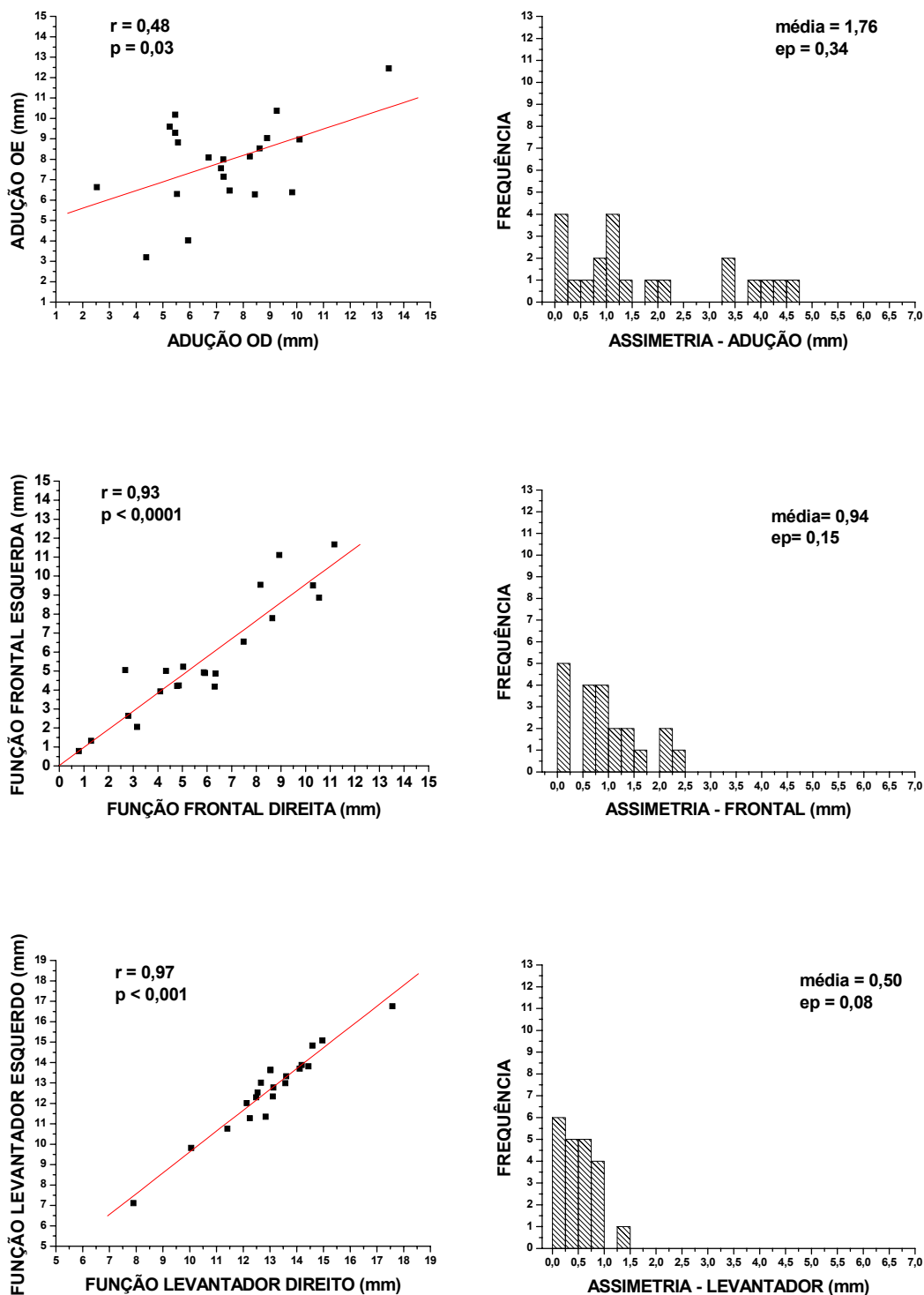


Figura 30. Esquerda: correlação (r) entre os valores interoculares no GII das variáveis adução, função frontal e do levantador. Direita: distribuição da assimetria interocular das mesmas variáveis. OD- olho direito; OE- olho esquerdo; ep- erro padrão.

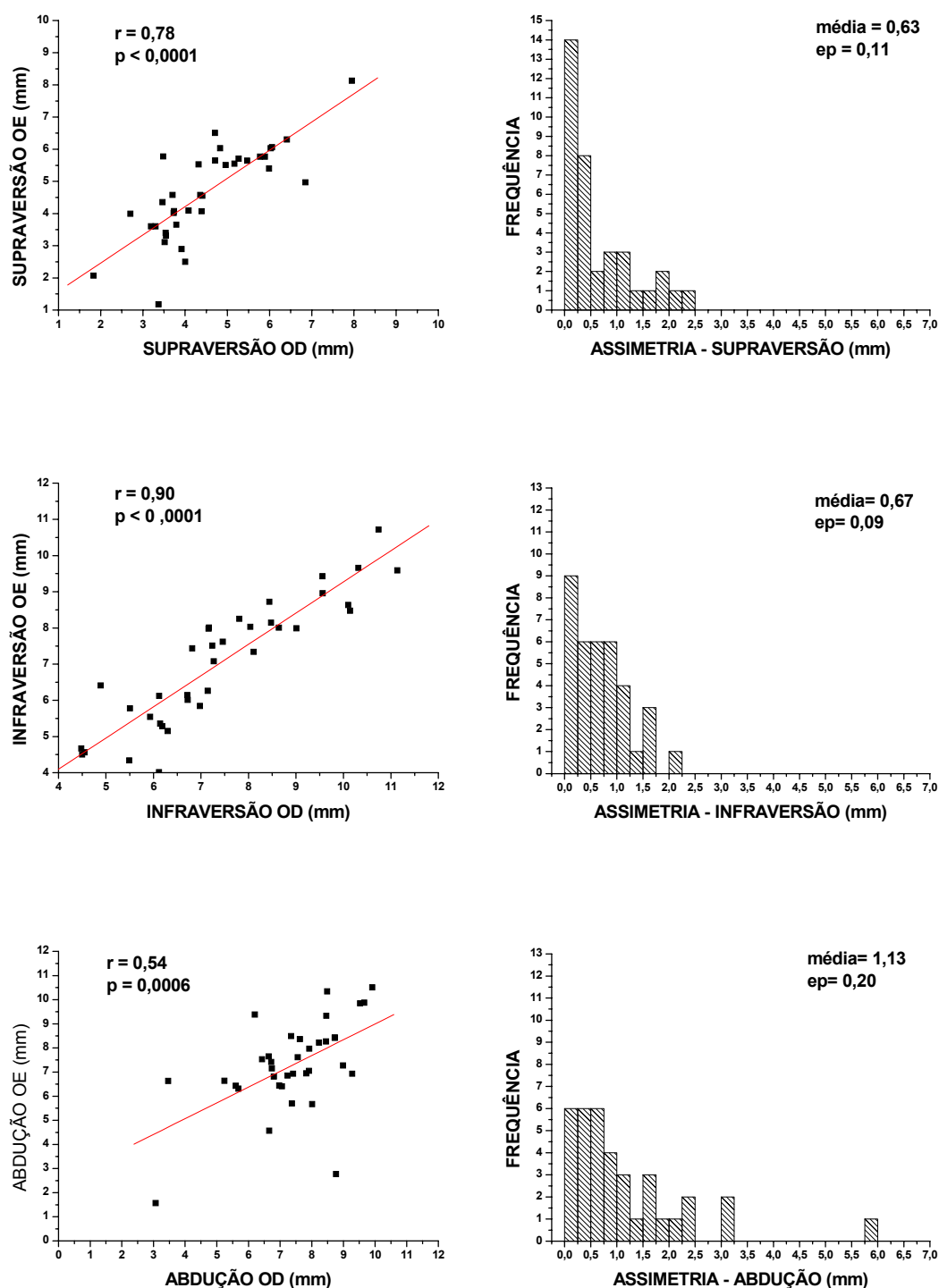
GRUPO GIII

Figura 31. Esquerda: correlação (r) entre os valores interoculares no GIII das variáveis supravisão, infraversão e abdução. Direita: distribuição da assimetria interocular das mesmas variáveis. OD- olho direito; OE- olho esquerdo; ep- erro padrão.

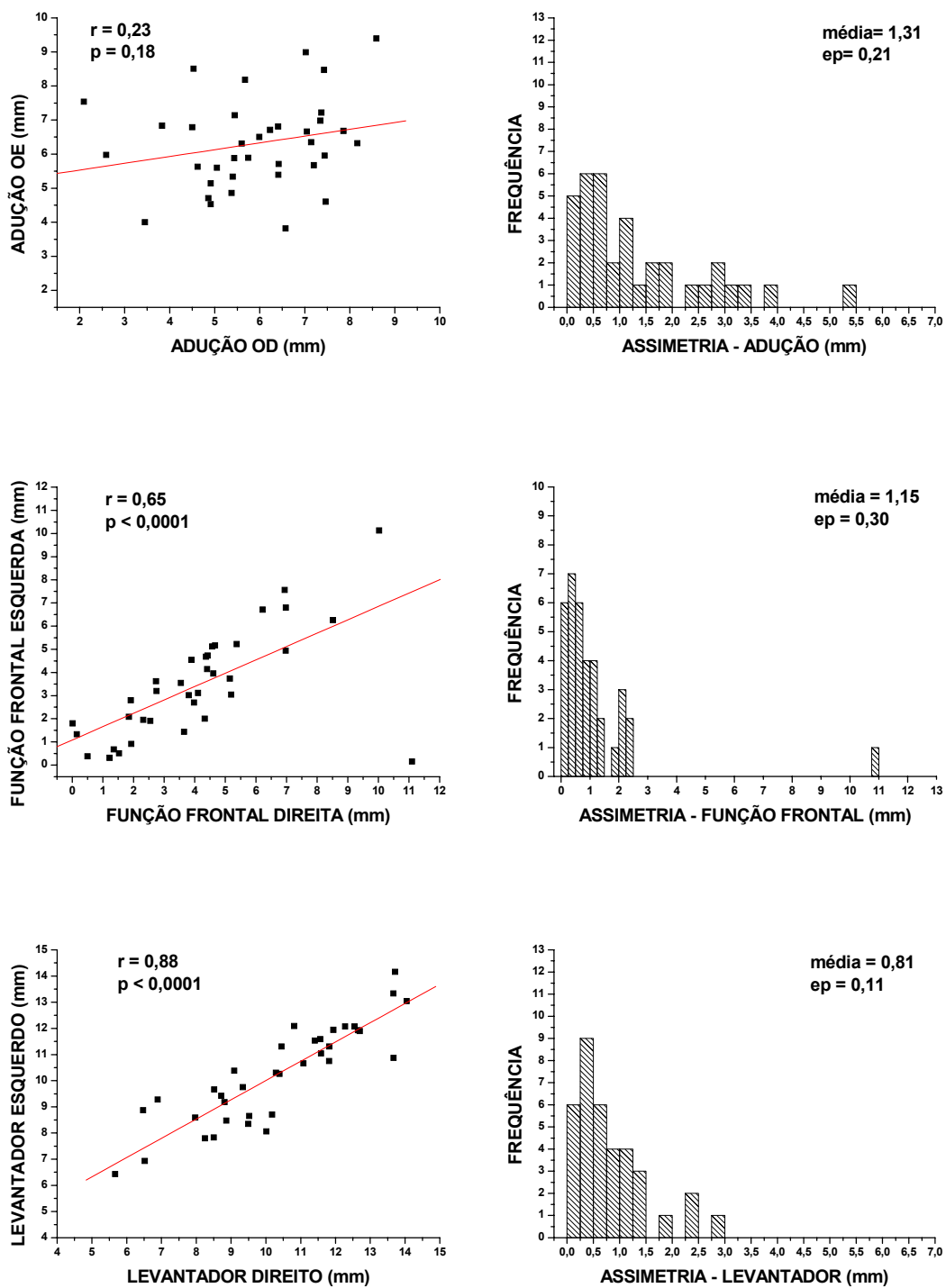


Figura 32. Esquerda: correlação (r) entre os valores interoculares no GIII das variáveis adução, função frontal e do levantador. Direita: distribuição da assimetria interocular das mesmas variáveis. OD- olho direito; OE- olho esquerdo; ep- erro padrão.

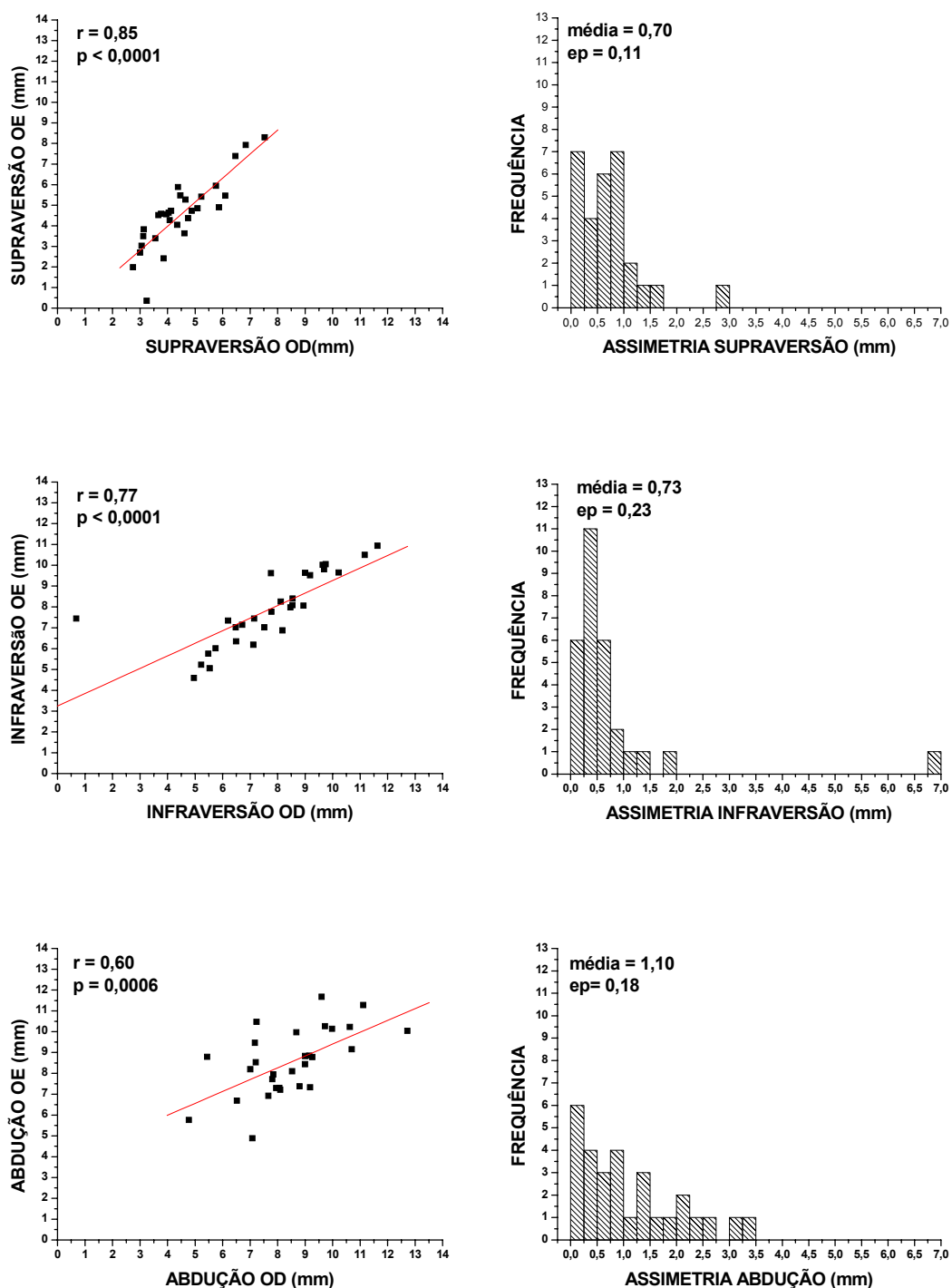
GRUPO IV

Figura 33. Esquerda: correlação (r) entre os valores interoculares no GIV das variáveis supravisão, infravisão e abdução. Direita: distribuição da assimetria interocular das mesmas variáveis. OD- olho direito; OE- olho esquerdo; ep- erro padrão.

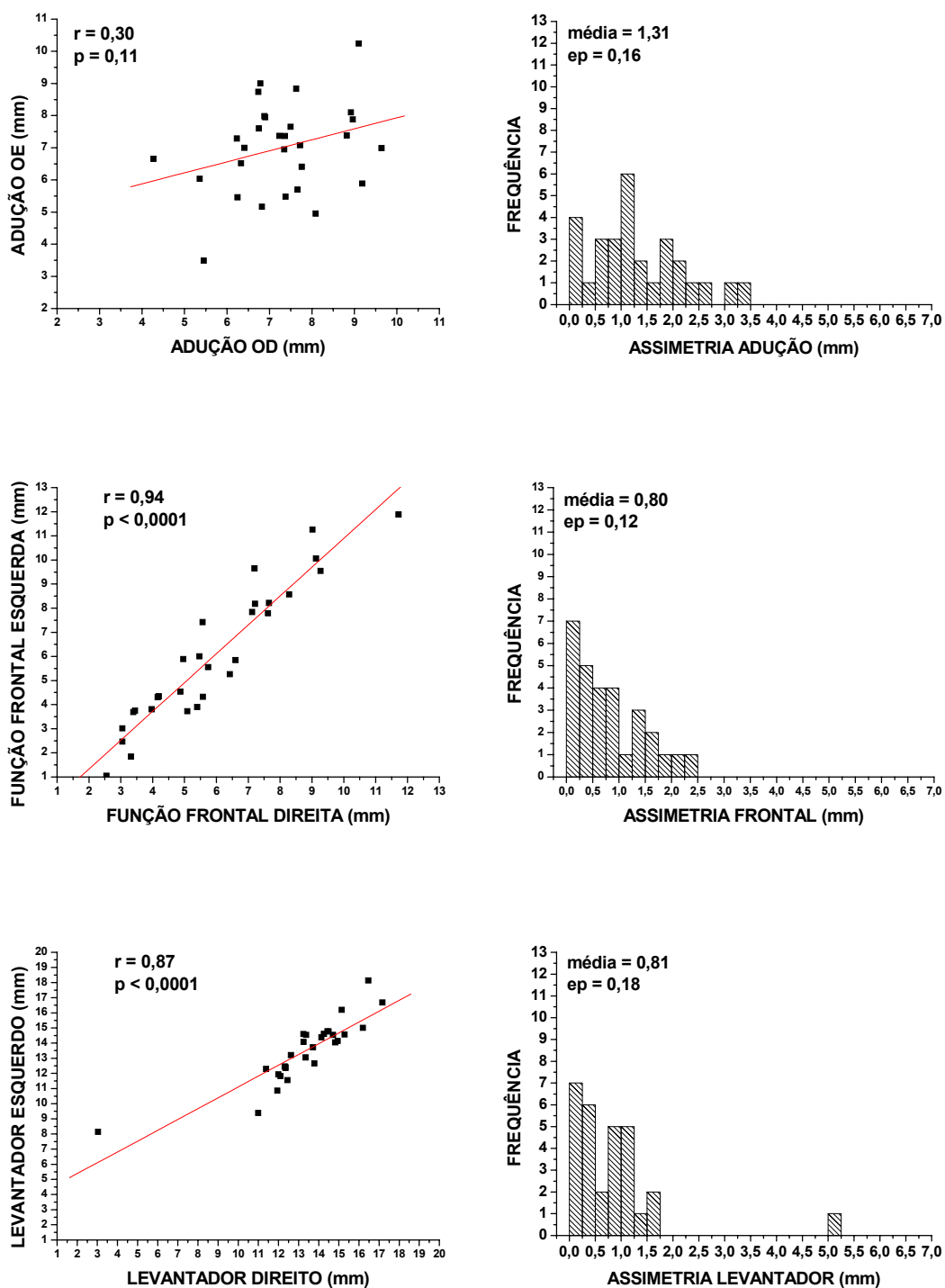


Figura 34. Esquerda: correlação (r) entre os valores interoculares no GIV das variáveis adução, função frontal e do levantador. Direita: distribuição da assimetria interocular das mesmas variáveis. OD- olho direito; OE- olho esquerdo; ep- erro padrão.

Pode-se notar que os valores encontrados de assimetria variam, na maioria, entre 0 e 5 milímetros, sendo mais freqüentes os menores.

Análise de variância (ANOVA) entre a assimetria de cada variável entre os grupos não evidenciou diferença estatística (tabela 2).

Tabela 2. Valores médios ($\pm$ erro padrão) da assimetria das diferentes variáveis nos grupos estudados.

	controle	GI	GII	GIII	GIV	F	P
S	0,41 ($\pm 0,09$)	0,38 ($\pm 0,10$)	0,64 ($\pm 0,11$)	0,63 ($\pm 0,11$)	0,70 ($\pm 0,11$)	1,82	0,13
I	0,39 ($\pm 0,06$)	0,67 ($\pm 0,18$)	0,80 ($\pm 0,14$)	0,67 ($\pm 0,09$)	0,73 ($\pm 0,23$)	1,10	0,36
AB	0,88 ($\pm 0,10$)	1,28 ($\pm 0,24$)	1,33 ($\pm 0,26$)	1,13 ($\pm 0,20$)	1,10 ($\pm 0,18$)	0,73	0,57
AD	1,07 ($\pm 0,17$)	1,10 ($\pm 0,19$)	1,76 ($\pm 0,34$)	1,31 ($\pm 0,21$)	1,31 ($\pm 0,16$)	1,34	0,26
F	0,93 ($\pm 0,12$)	1,56 ($\pm 0,29$)	0,94 ($\pm 0,15$)	1,15 ($\pm 0,30$)	0,80 ($\pm 0,12$)	1,38	0,25
L	0,86 ($\pm 0,10$)	1,06 ($\pm 0,27$)	0,50 ($\pm 0,08$)	0,81 ($\pm 0,11$)	0,81 ($\pm 0,18$)	1,32	0,26

S= suproversão; I= infraversão; AB= abdução; AD= adução; L= função do levantador da pálpebra superior; F= função do occipitofrontal

4.3. Comparação da motilidade ocular extrínseca, função dos músculos occipitofrontal e levantador da pálpebra superior entre os grupos

Inicialmente procedeu-se uma ANOVA com dois fatores (grupo e olho) para cada variável. Essa análise mostrou que há diferença entre os grupos para todas as variáveis medidas (tabela 3) e que a interação grupo *versus* olho não foi significativa para nenhuma das variáveis (tabela 4), como já era prevista pela análise interocular precedente.

Tabela 3. ANOVA (fator grupo).

Variável	F	p
Supraversão	37,74	<0,0001
Infraversão	31,24	<0,0001
Abdução	74,31	<0,0001
Adução	63,71	<0,0001
Função frontal	9,28	<0,0001
Função do levantador da pálpebra superior	41,68	<0,0001

Tabela 4. ANOVA (interação grupo *versus* olho).

Variável	F	p
Supraversão	0,13	0,97
Infraversão	2,24	0,07
Abdução	1,56	0,19
Adução	2,15	0,08
Função frontal	1,10	0,36
Função do levantador da pálpebra superior	1,01	0,40

As figuras 35 a 40 mostram a distribuição de cada variável nos grupos. A linha vertical tracejada indica a média diminuída em 2 desvios padrões no grupo controle. Na tabela 5 e figura 42 encontram-se as médias e o erro padrão das variáveis nos diferentes grupos tomando-se os valores dos dois lados conjuntamente.

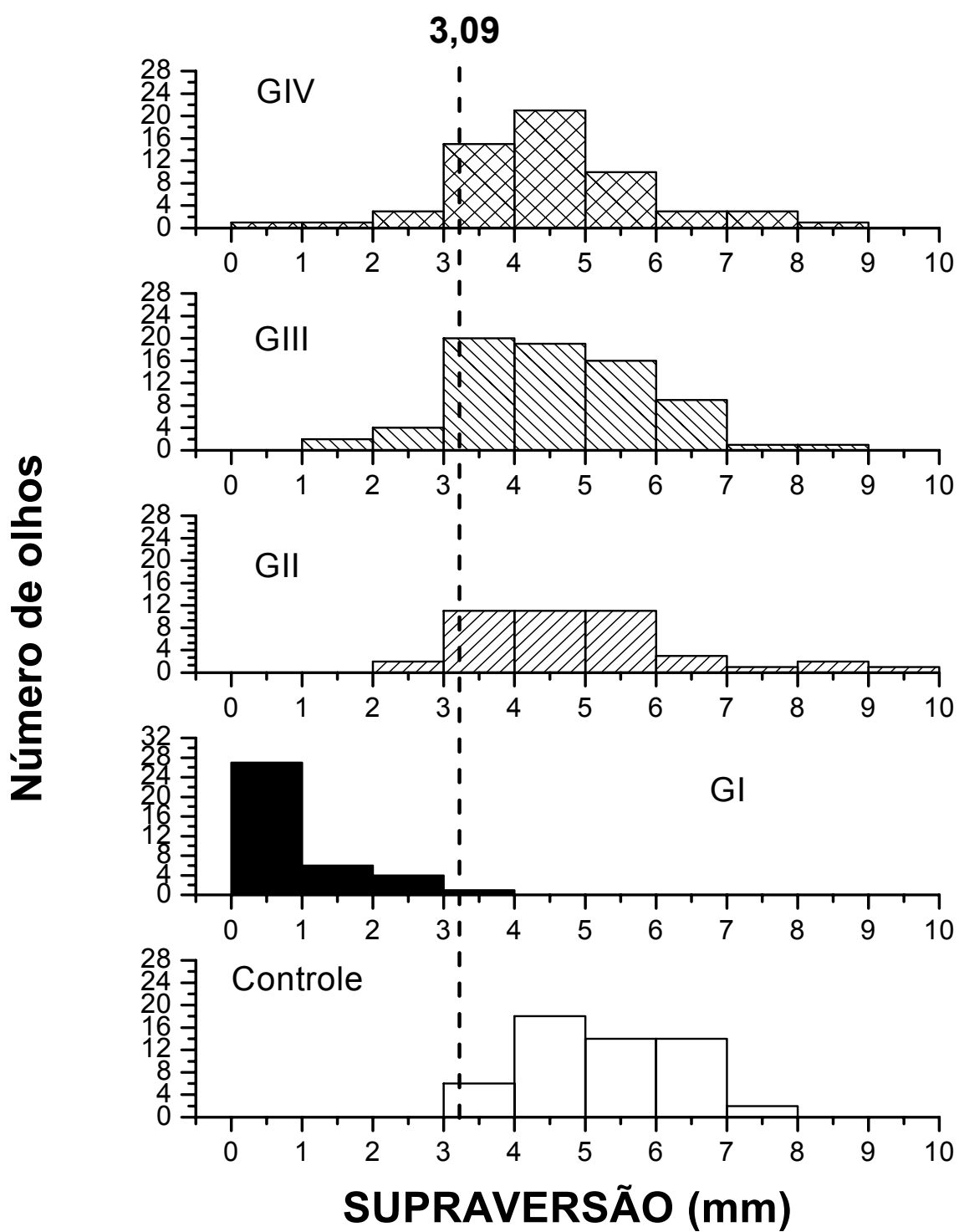


Figura 35. Distribuição da supraversão nos grupos. A linha vertical tracejada marca a média menos 2DP no grupo controle.

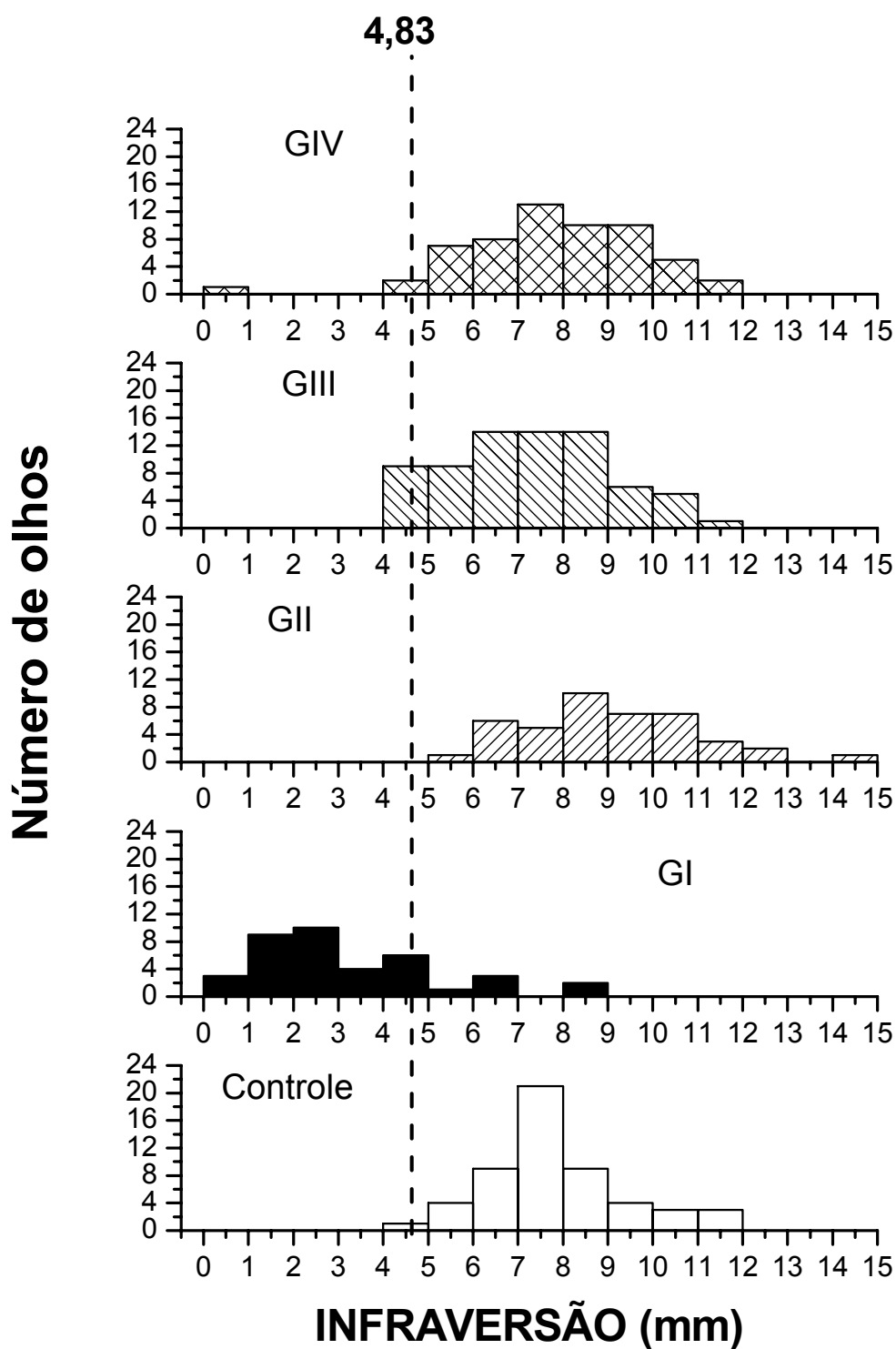


Figura 36. Distribuição da infraversão nos grupos. A linha vertical tracejada marca a média menos 2DP no grupo controle.

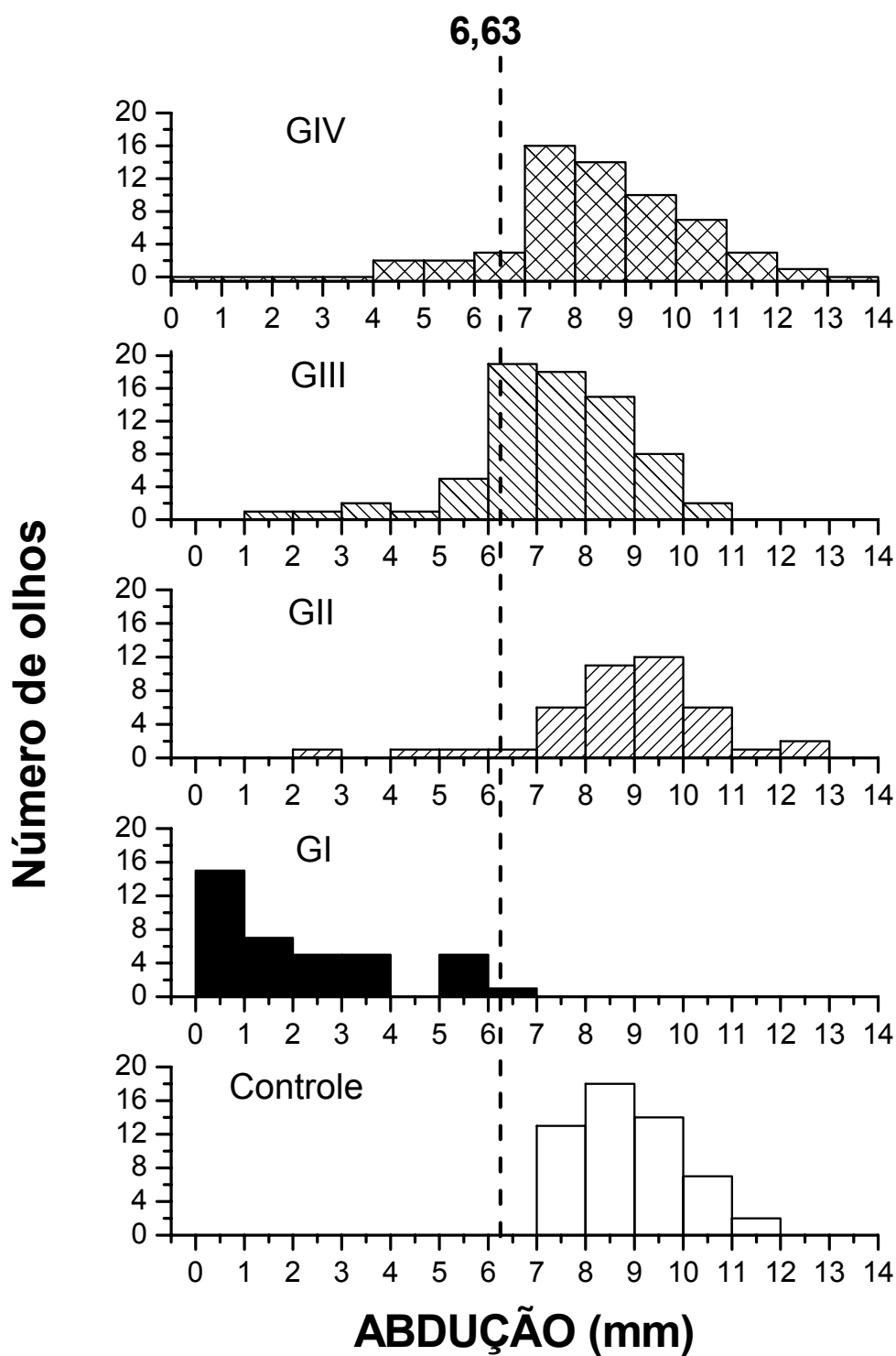


Figura 37. Distribuição da abdução nos grupos. A linha vertical tracejada marca a média menos 2DP no grupo controle.

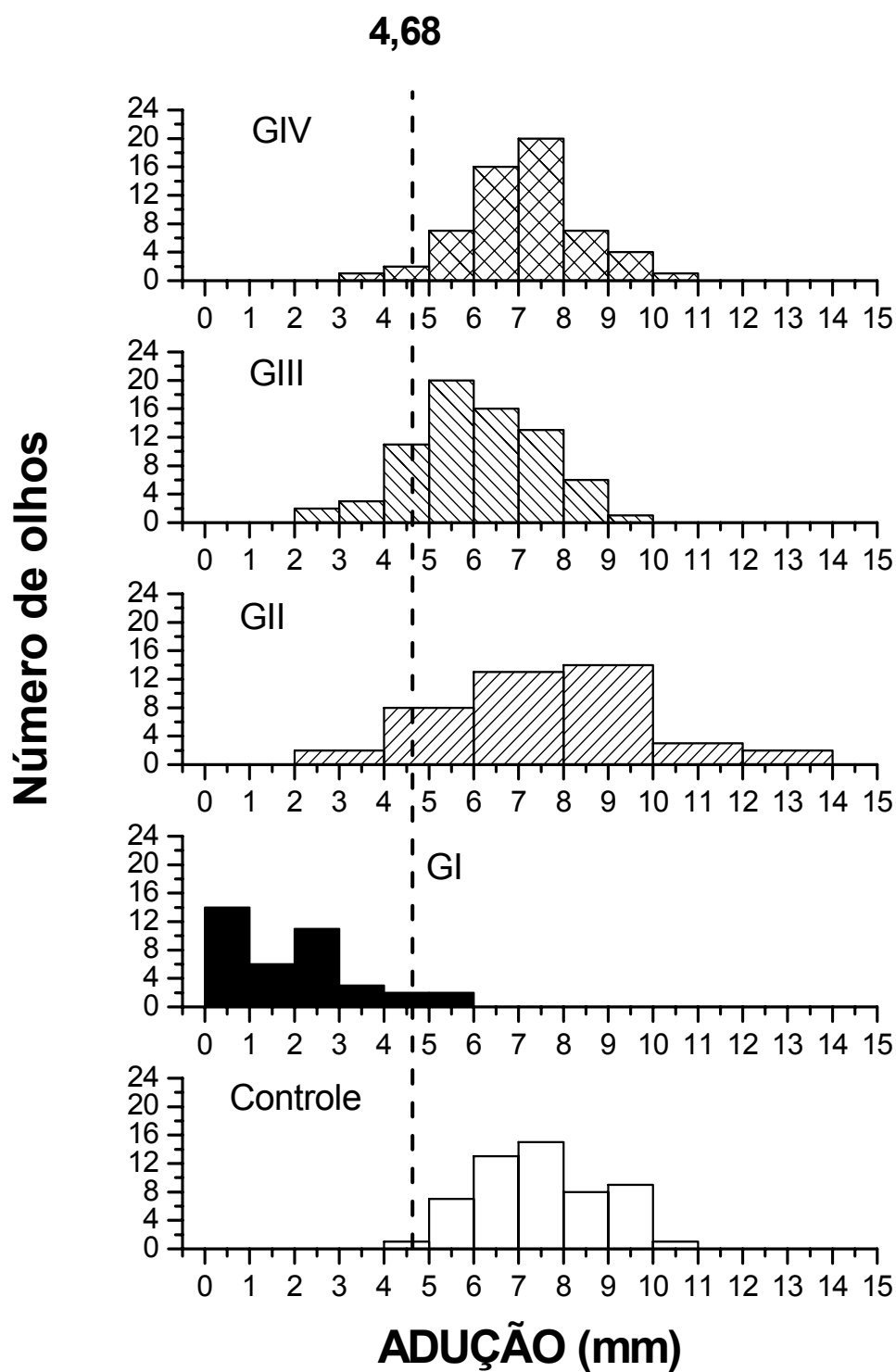


Figura 38. Distribuição da adução nos grupos. A linha vertical tracejada marca a média menos 2DP no grupo controle.

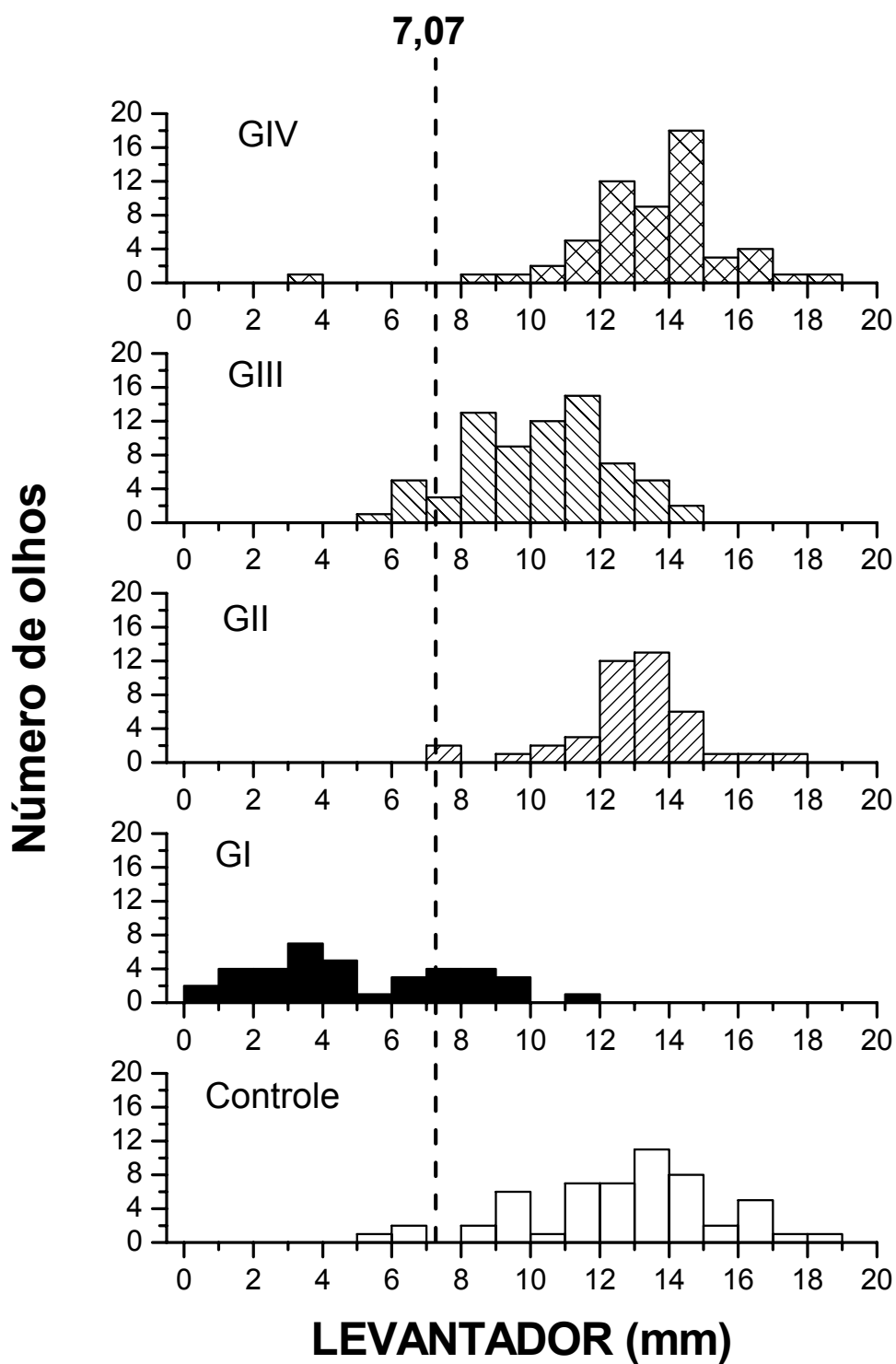


Figura 39. Distribuição da função do levantador nos grupos. A linha vertical tracejada marca a média menos 2DP no grupo controle.

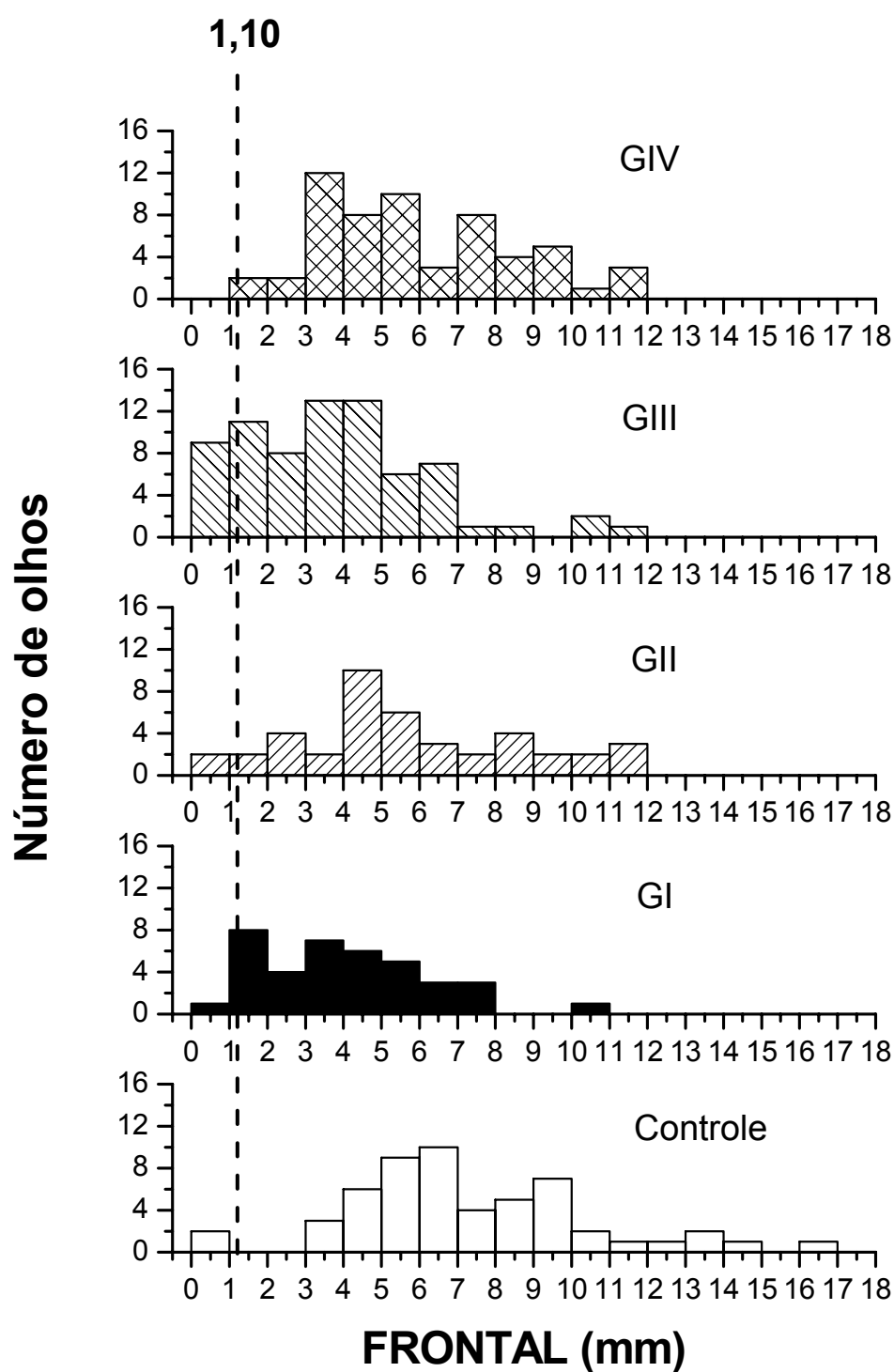


Figura 40. Distribuição da função do frontal nos grupos. A linha vertical tracejada marca a média menos 2DP no grupo controle.

Tabela 5. médias e erro padrão (EP) das variáveis nos grupos.

	SUPRA		INFRA		ABDUÇÃO		ADUÇÃO		FRONTAL		LEVANTADOR	
	média (mm)	EP	média (mm)	EP	média (mm)	EP	média (mm)	EP	média (mm)	EP	média (mm)	EP
controle	5,27	0,15	7,83	0,21	8,87	0,15	7,47	0,19	7,36	0,43	12,69	0,38
GI	0,93	0,14	3,12	0,34	2,16	0,31	1,87	0,24	4,10	0,36	5,16	0,49
GII	4,96	0,25	8,96	0,29	8,78	0,29	7,58	0,35	5,76	0,46	12,87	0,30
GIII	4,59	0,16	7,23	0,21	7,35	0,20	6,10	0,17	3,78	0,29	10,27	0,24
GIV	4,52	0,19	7,75	0,26	8,51	0,21	7,15	0,17	5,94	0,33	13,40	0,30

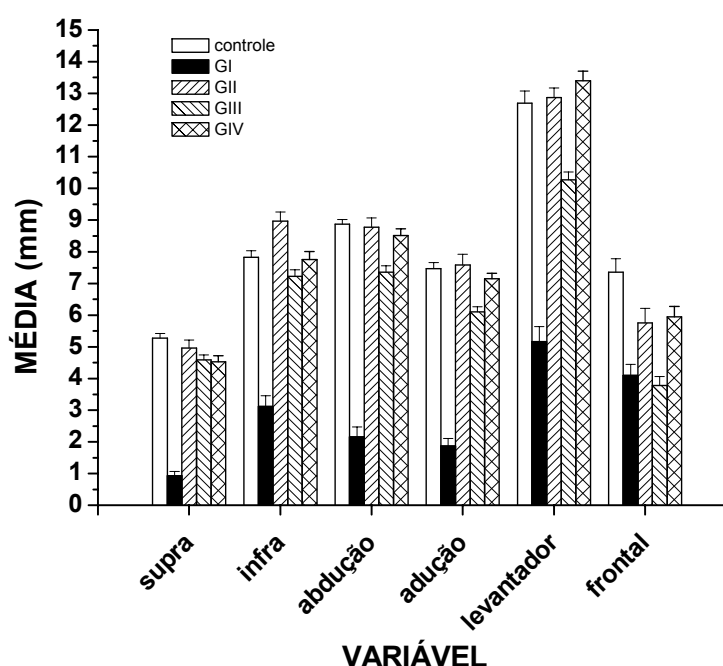


Figura 41. Distribuição da amplitude das variáveis analisadas.

Posteriormente foi realizada a comparação dos grupos (teste de Tukey) para cada uma das variáveis. Essas comparações são apresentadas nas tabelas 6 a 11 e figuras 42 a 47.

Os grupos I e III se mostram diferentes dos demais na maior parte das variáveis, exceto na função frontal, em que são similares entre si (ambos menores que os demais grupos).

Tabela 6. Teste de Tukey. Análise entre os grupos para superversão.

GRUPO	controle	GI	GII	GIII	GIV
controle	-	▼	NS	NS	NS
GI	▼	-	▼	▼	▼
GII	NS	▼	-	NS	NS
GIII	NS	▼	NS	-	NS

▼ grupos diferentes ($p < 0,05$). NS: diferença não significativa. $F = 37,74$ ($p < 0,0001$).

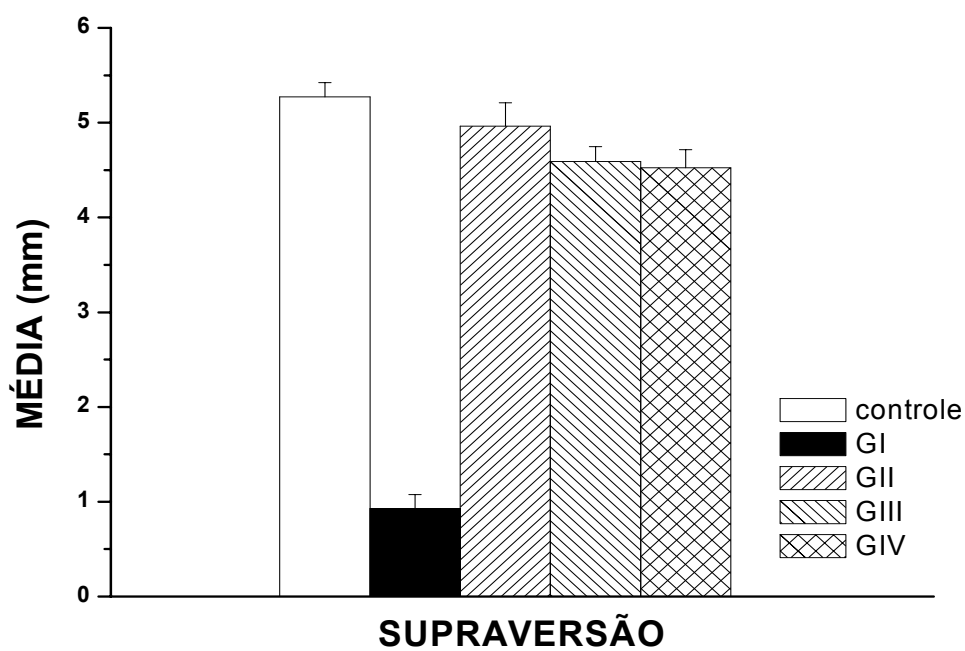


Figura 42. Amplitude da superversão nos grupos.

Tabela 7. Teste de Tukey. Análise entre os grupos para infraversão.

GRUPO	controle	GI	GII	GIII	GIV
controle	-	▼	NS	NS	NS
GI	▼	-	▼	▼	▼
GII	NS	▼	-	▼	NS
GIII	NS	▼	▼	-	NS

▼ grupos diferentes ($p < 0,05$). NS: diferença não significativa. $F = 31,24$ ($p < 0,0001$).

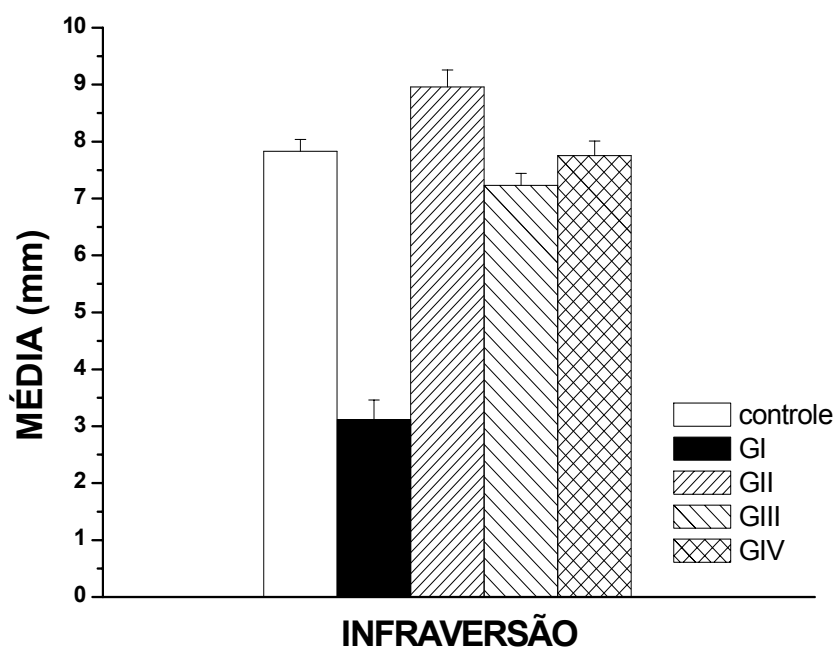


Figura 43. Amplitude da infraversão nos grupos.

Tabela 8. Teste de Tukey. Análise entre os grupos para abdução.

GRUPO	controle	GI	GII	GIII	GIV
controle	-	▼	NS	▼	NS
GI	▼	-	▼	▼	▼
GII	NS	▼	-	▼	NS
GIII	▼	▼	▼	-	▼

▼ grupos diferentes ($p < 0,05$). NS: diferença não significativa. $F = 74,31$ ($p < 0,0001$).

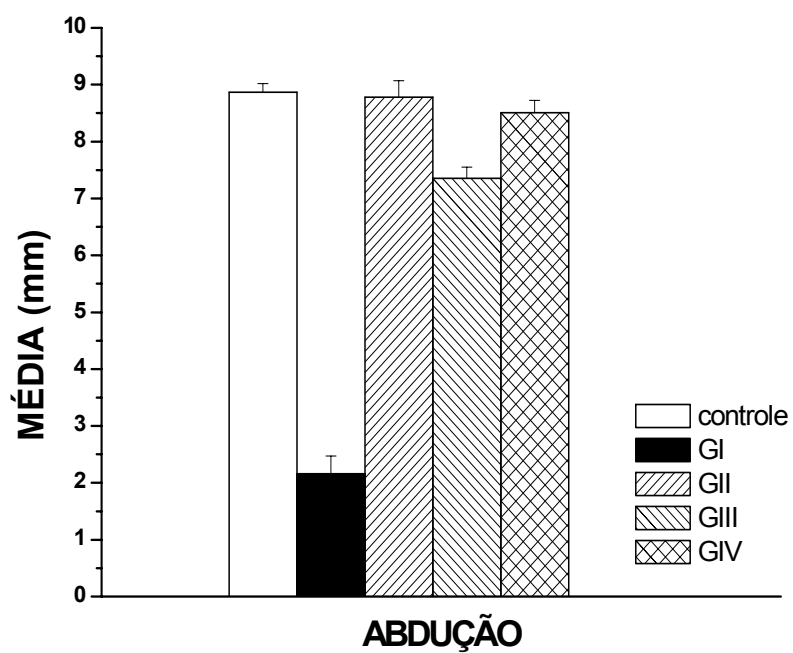


Figura 44. Amplitude da abdução nos grupos.

Tabela 9. Teste de Tukey. Análise entre os grupos para adução.

GRUPO	controle	GI	GII	GIII	GIV
controle	-	▼	NS	▼	NS
GI	▼	-	▼	▼	▼
GII	NS	▼	-	▼	NS
GIII	▼	▼	▼	-	NS

▼ grupos diferentes ($p < 0,05$). NS: diferença não significativa. $F = 63,71$ ($p < 0,0001$).

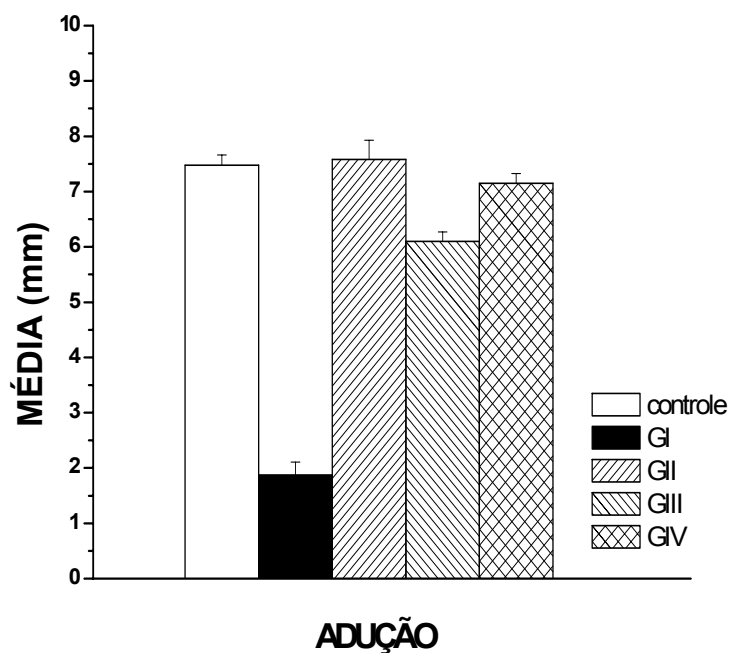


Figura 45. Amplitude da adução nos grupos.

Tabela 10. Teste de Tukey. Análise entre os grupos para função frontal.

GRUPO	controle	GI	GII	GIII	GIV
controle	-	▼	NS	▼	NS
GI	▼	-	NS	NS	NS
GII	NS	NS	-	▼	NS
GIII	▼	NS-	▼	-	▼

▼ grupos diferentes ($p < 0,05$). NS: diferença não significativa. $F = 9,28$ ($p < 0,0001$).

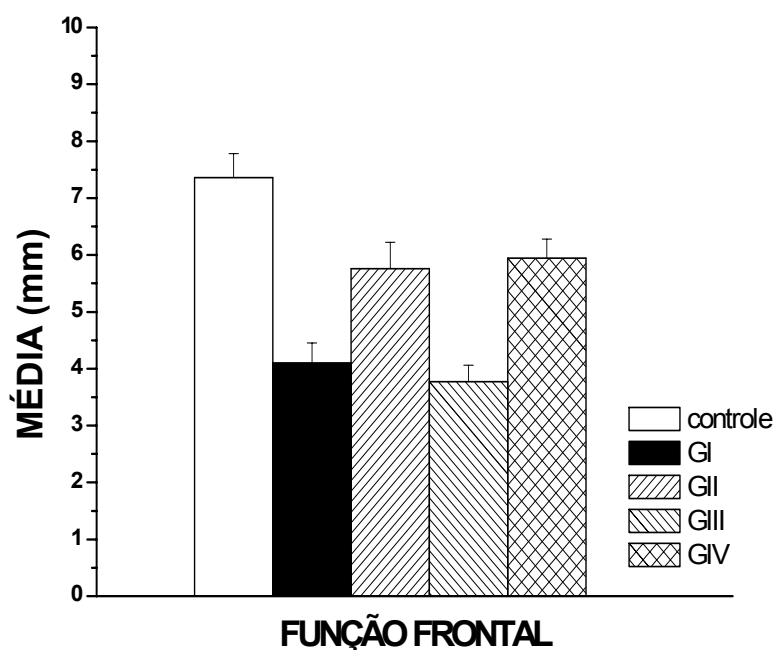
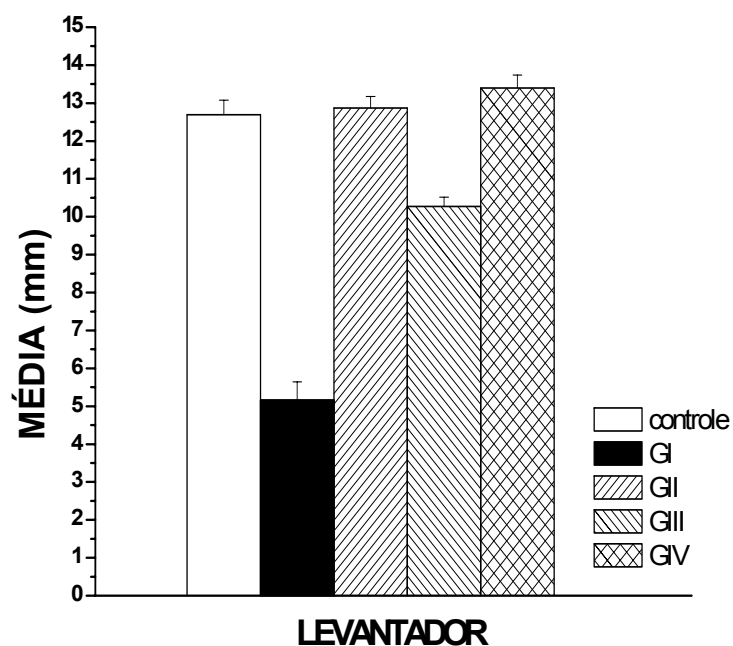


Figura 46. Amplitude da função frontal nos grupos.

Tabela 11. Teste de Tukey. Análise entre os grupos para função do levantador.

GRUPO	controle	GI	GII	GIII	GIV
controle	-	▼	NS	▼	NS
GI	▼	-	▼	▼	▼
GII	NS	▼	-	▼	NS
GIII	▼	▼	▼	-	▼

▼ grupos diferentes ($p < 0,05$). NS: diferença não significativa. $F = 41,68$ ($p < 0,0001$)

**Figura 47. Amplitude do levantador nos grupos.**

Regressão múltipla (tabela 12) com seleção de variáveis “step wise” foi utilizada para analisar a função frontal e seus possíveis determinantes em cada grupo.

Nota-se que no grupo I não houve qualquer interação determinante na função frontal, mostrando que a função frontal nestes doentes tem distribuição aleatória e não depende de qualquer uma das variáveis analisadas neste trabalho.

Houve interação da supravversão nos grupos III e IV; do levantador nos grupos II e III e da idade no grupo II, mas os coeficientes foram baixos.

É interessante notar que a interação das variáveis na ação frontal foi mais importante no grupo controle.

Tabela 12. Regressão múltipla com seleção “step wise” para análise da função frontal.

	Controle	GI	GII	GIII	GIV
R²	0,52	-	0,24	0,11	0,06
F	10,51	-	6,43	4,42	3,63
P	<0,0001	-	0,004	0,016	0,06
Variáveis relacionadas	idade supravversão infraversão adução levantador	-	idade levantador	supravversão levantador	supravversão

4.4. Análise da força do músculo orbicular ocular

Análise da força do orbicular foi realizada usando o teste exato de Fisher. Pacientes com força orbicular deficiente (oclusão palpebral fraca ou lagoftalmo) foram designados “A” e os com oclusão palpebral forte “B”. Os valores encontrados estão na tabela 13. A figura 48 mostra a distribuição da força do orbicular em porcentagem.

Tabela 13. Análise da força do orbicular pelo teste exato de Fisher.

	FREQUÊNCIA		
Força orbicular	A	B	TOTAL
Controle	0 (0%)	27 (59%)	27
GI	16 (35%)	3 (7%)	19
TOTAL	16	30	46

p< 0,0001

	FREQUÊNCIA		
Força orbicular	A	B	TOTAL
Controle	0 (%)	27 (43%)	27
GIII	31 (49%)	5 (8%)	36
TOTAL	31	32	63

p< 0,0001

	FREQUÊNCIA		
Força orbicular	A	B	TOTAL
GI	16 (40%)	3 (8%)	19
GII	15 (38%)	6 (15%)	21
TOTAL	31	9	40

p= 0,46

	FREQUÊNCIA		
Força orbicular	A	B	TOTAL
GI	16 (33%)	3 (6%)	19
GIV	7 (15%)	22 (46%)	29
TOTAL	23	25	48

P< 0,0001

	FREQUÊNCIA		
Força orbicular	A	B	TOTAL
GII	15 (30%)	6 (12%)	21
GIV	7 (14%)	22 (44%)	29
TOTAL	22	28	50

p= 0,0014

	FREQUÊNCIA		
Força orbicular	A	B	TOTAL
Controle	0 (0%)	27 (56%)	27
GII	15 (31%)	6 (13%)	21
TOTAL	15	33	48

p< 0,0001

	FREQUÊNCIA		
Força orbicular	A	B	TOTAL
Controle	0 (0%)	27 (47%)	27
GIV	7 (13%)	22 (39%)	29
TOTAL	7	49	56

p< 0,0001

	FREQUÊNCIA		
Força orbicular	A	B	TOTAL
GI	16 (29%)	3 (5%)	19
GIII	31 (56%)	5 (9%)	36
TOTAL	47	8	55

p= 1,00

	FREQUÊNCIA		
Força orbicular	A	B	TOTAL
GII	15 (26%)	6 (11%)	21
GIII	31 (54%)	5 (9%)	36
TOTAL	46	11	57

p= 0,29

	FREQUÊNCIA		
Força orbicular	A	B	TOTAL
GIII	31 (48%)	5 (8%)	36
GIV	7 (11%)	22 (34%)	29
TOTAL	38	27	65

p< 0,0001

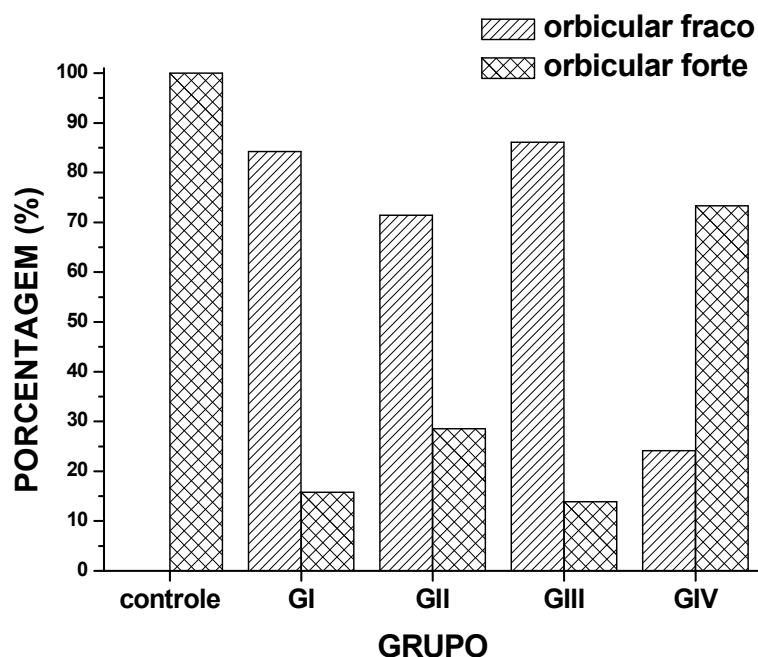


Figura 48. Distribuição da força do orbicular.

Todos os grupos foram diferentes do controle, indicando haver diminuição da função do orbicular em todas as miopatias estudadas. A comparação entre as miopatias não mostrou diferença entre GI-GII ($p= 0,46$), GII-GIII ($p= 0,29$) e GI-GIII ($p= 1,00$).

4.5. Correlação entre a função do levantador da pálpebra superior e a distância da margem palpebral superior ao centro da pupila (DMSCP)

Correlação entre a função do levantador da pálpebra superior e a distância da margem ao centro da pupila em cada grupo é mostrada nas figuras 49 a 53. A figura 54 apresenta a mesma correlação com todos os pacientes avaliados.

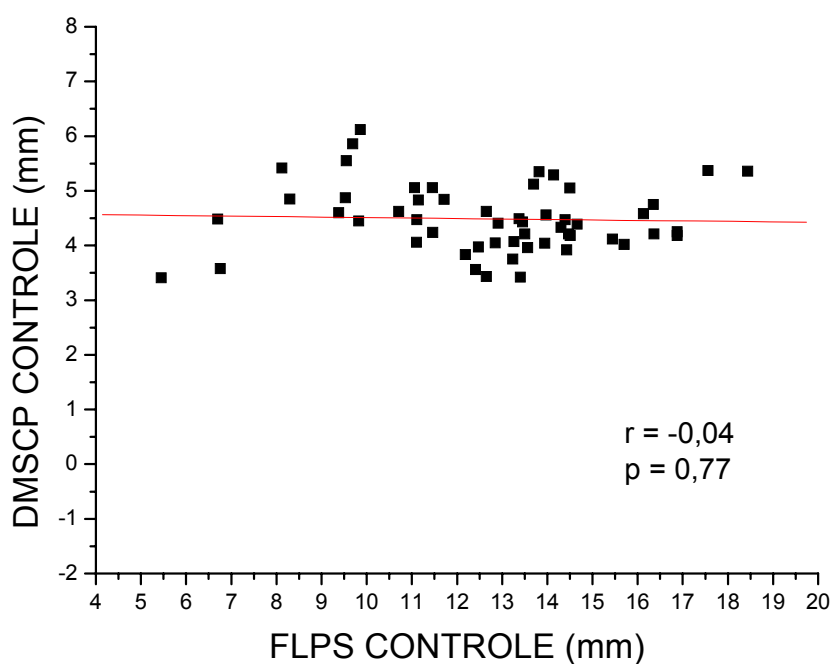


Figura 49. Correlação entre a função do levantador da pálpebra superior (FLPS) e a distância da margem palpebral superior ao centro pupilar (DMSCP) no grupo controle.

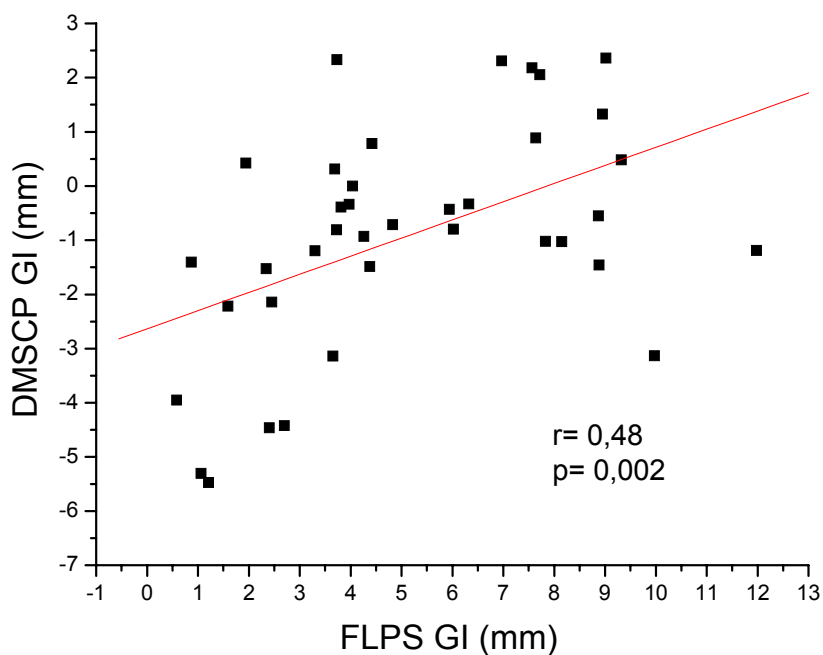


Figura 50. Correlação entre a função do levantador da pálpebra superior (FLPS) e a distância da margem palpebral superior ao centro pupilar (DMSCP) no grupo I.

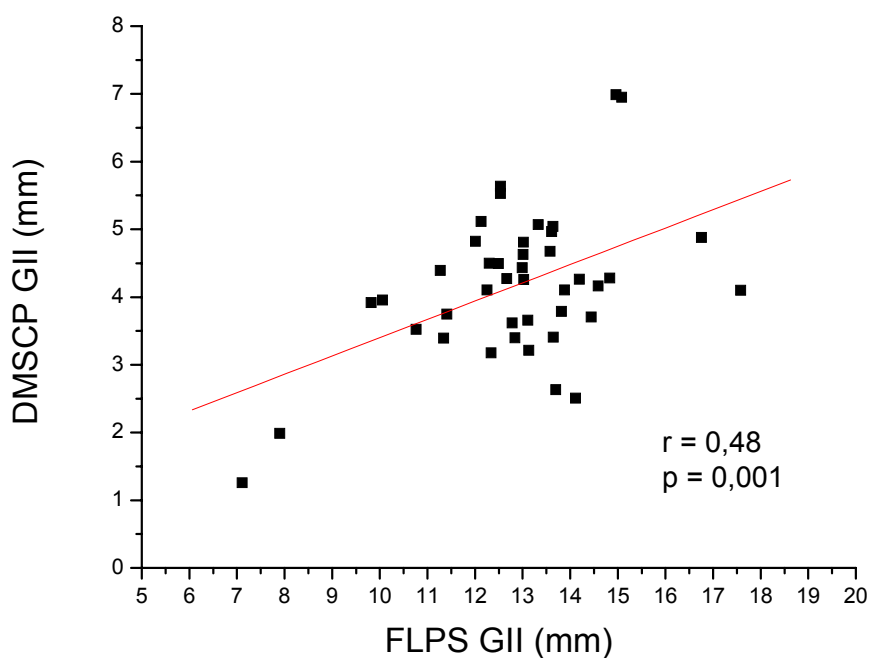


Figura 51. Correlação entre a função do levantador da pálpebra superior (FLPS) e a distância da margem palpebral superior ao centro pupilar (DMSCP) no grupo II.

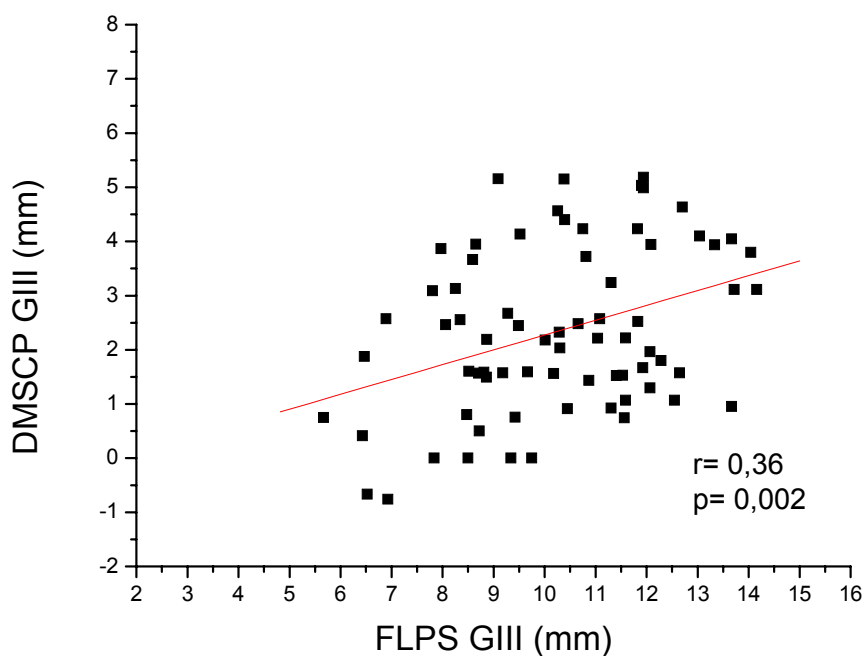


Figura 52. Correlação entre a função do levantador da pálpebra superior (FLPS) e a distância da margem palpebral superior ao centro pupilar (DMSCP) no grupo III.

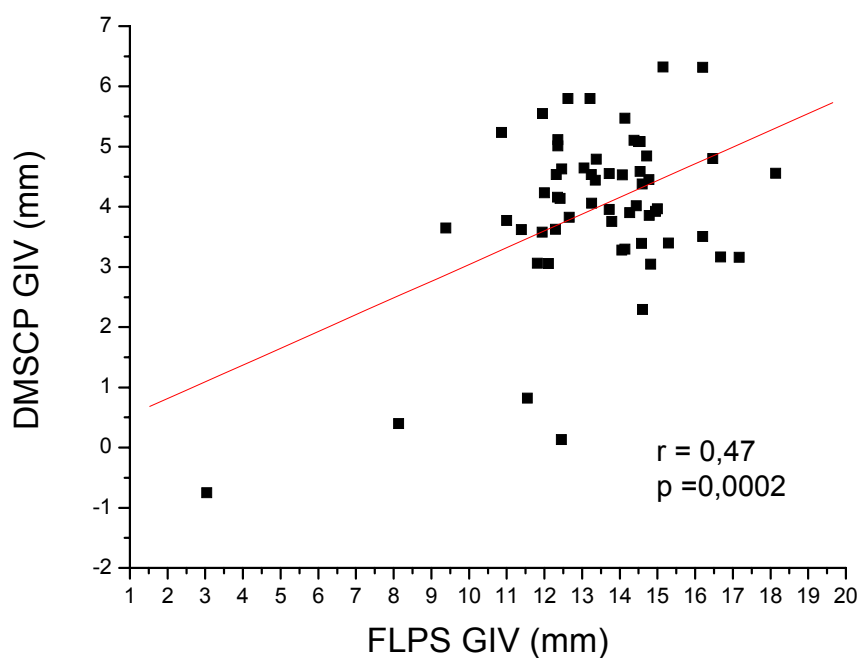


Figura 53. Correlação entre a função do levantador da pálpebra superior (FLPS) e a distância da margem palpebral superior ao centro pupilar (DMSCP) no grupo IV.

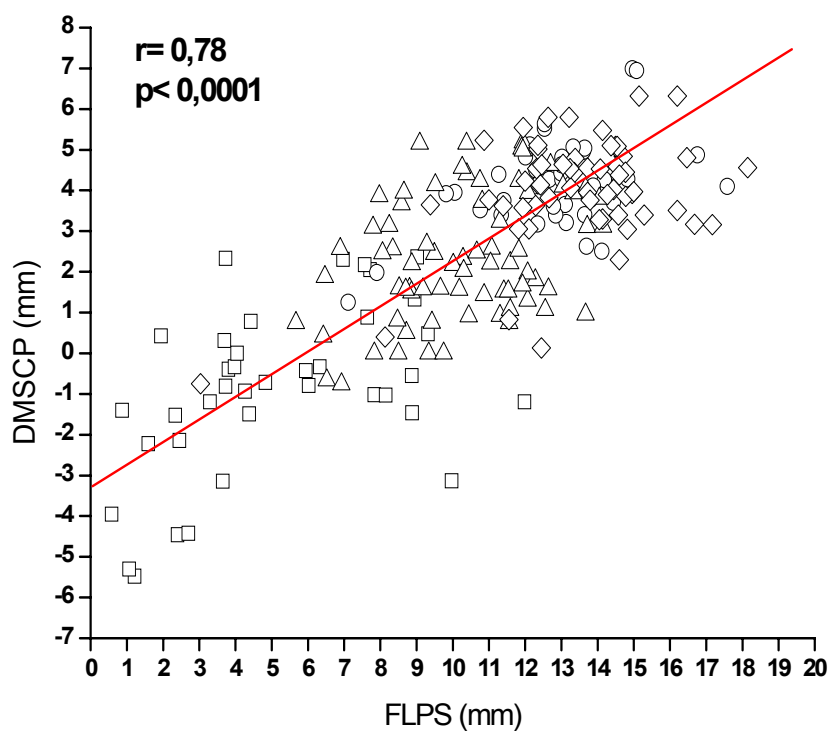


Figura 54. Correlação entre a função do levantador da pálpebra superior (FLPS) e a distância da margem palpebral superior ao centro pupilar em todos os pacientes avaliados (DMSCP). GI: quadrado, GII: círculo, GIII: triângulo e GIV: losango.

DISCUSSÃO

A avaliação clínica oftalmológica e neurológica do comprometimento muscular e progressão da doença em pacientes com miopatia é invariavelmente subjetiva. Não há métodos clínicos objetivos fidedignos para a correta mensuração e descrição do acometimento da musculatura oculorotatória, do músculo occipitofrontal, do orbicular ocular e do levantador da pálpebra superior. Por esta razão, não há descrição conclusiva quantitativa na literatura sobre o comportamento destes grupos musculares nas miopatias em geral.

Em 1957 Yamashiro descreveu um método objetivo para aferir as ducções oculares (Yamashiro, 1957). O sujeito a ser examinado era posicionado e fixado a um ceratômetro, as medidas eram realizadas observando-se a trajetória do limbo durante os movimentos oculares. Os valores encontrados eram usados para calcular o ângulo da rotação. O uso do ceratômetro pretendia minimizar a possibilidade de erro do observador, o que evidencia a preocupação em dar ao método objetividade e reprodutibilidade. Diferentemente das opções metodológicas da época, complexas e pouco práticas, a proposta por Yamashiro era fácil e utilizava equipamento simples (Yamashiro, 1957). No entanto, o método não foi amplamente adotado pela comunidade científica.

A perimetria dinâmica pode ser utilizada em medidas de movimentação ocular (Gerling; Lieb; Kommerell, 1997; Mourits *et al.*, 1994; Richardson *et al.*, 2005). O sujeito é posicionado com a cabeça apoiada na queixeira do perímetro, um olho é ocluído e a ducção do olho descoberto é estimulada com ponto luminoso móvel. Quando o olho chega ao máximo do movimento, o observador, que deve estar muito atento a esse momento, anota a amplitude da excursão ocular. O uso do perímetro de Goldman, que virtualmente possibilitaria a execução do exame em qualquer centro oftalmológico, é uma vantagem do método. Porém, cada vez mais a

perimetria dinâmica é preterida na investigação e seguimento de glaucoma, sendo substituída pela perimetria estática, o que torna o perímetro de Goldman potencialmente pouco disponível.

Além disso, a dependência da percepção rigorosa do observador traz grande risco de variação intra e inter pessoal, comprometendo a reprodutibilidade e confiabilidade do método. Na realidade, o ideal é que o estímulo fosse foveal e a medida baseada na resposta do examinado e não no julgamento do observador. Contudo, a necessidade de estímulo foveal traz algumas dificuldades na execução, pois obriga o pesquisador a tomar cuidados adicionais, como corrigir a acuidade visual do sujeito para a distância utilizada, adequar o tamanho da mira à acuidade visual e usar lente de contato como correção óptica, já que lentes em armação poderiam interferir na observação e realização do movimento ocular. Assim, a utilização da perimetria dinâmica não parece ser o método ideal e definitivo para a mensuração da amplitude das rotações oculares.

O método considerado padrão ouro na investigação de movimentos finos é o *magnetic search coil*, utilizado com sucesso na mensuração de movimentos oculares (Debrosse *et al.*, 2007). Trata-se de um método inócuo, que exige, porém, instrumentação sofisticada (Evinger; Manning; Sibony, 1991; Guitton; Simard; Codere, 1991).

Nesse método, campos magnéticos são utilizados para a detecção e descrição de movimentos de forma detalhada, com possibilidade de captação nos três planos ortogonais. Pode ser utilizado para mensuração de rotações oculares e excursão palpebral, fornecendo informações preciosas sobre toda a trajetória dos movimentos estudados.

O sujeito a ser avaliado deve ser posicionado em um aparato semelhante a uma gaiola, responsável pela geração dos campos magnéticos e captação da informação desejada. Uma pequena peça espiral (*coil*) é colocada na estrutura a ser estudada. Quando o aparelho é ligado, a movimentação da pequena espiral altera os campos magnéticos gerados pelo aparelho, os sensores captam essas alterações e encaminham os dados a um computador, onde será realizada a análise das informações. Assim, o método permite aferir não só a amplitude da excursão, mas também a forma e velocidade do movimento realizado. Contudo, somente movimentos rotacionais são passíveis de captação, o que inviabiliza o estudo e a mensuração da função de um músculo como o frontal.

Ainda que extremamente interessante cientificamente, o *magnetic search coil* traz o inconveniente de não ser utilizável clinicamente devido aos custos, pequena disponibilidade e sofisticação metodológica.

Assim, optamos por utilizar na presente pesquisa uma metodologia mais acessível, simples e reproduzível, baseada em fotografias clínicas e processamento computadorizado das imagens.

O uso de programas voltados a medidas de áreas, distâncias e ângulos em imagens já foi realizado em pesquisas na literatura oftalmológica (Cruz; Akaishi; Coelho, 2003; Cruz *et al.*, 1998; Cruz; Lucchezi, 1999; Cruz; Oliveira, 2001; Hanada *et al.*, 2001; Malbouisson; Baccega; Cruz, 2000; Paiva; Minare-Filho; Cruz, 2001; Souza; Ruiz; Cruz, 2000).

O acesso à técnica é garantido pela atual facilidade de obtenção de fotografias digitais de boa qualidade a baixo custo, sem necessidade de tecnologia ou aparato específicos sofisticados. A simplicidade e a rapidez da transferência das imagens da máquina para o computador facilitam o manuseio dos dados.

Qualquer máquina digital pode captar imagens adequadas ao processamento computadorizado e programas voltados a esse fim são disponíveis gratuitamente na rede, sendo de fácil obtenção e manejo.

A reprodutibilidade das medidas é proporcionada pela não dependência de julgamentos subjetivos do observador. Além disso, o método viabiliza a medida concomitante da oculomotricidade, da função frontal e do levantador da pálpebra superior, facilitando a avaliação até mesmo de pacientes com dificuldade motoras e cognitivas leves.

É importante salientar que, apesar da facilidade do método, atenção especial deve ser dada a cuidados simples, que garantem a execução das medidas com acurácia, como a centralização na captura da imagem, a adequação dos pontos de referência e o ajuste da escala gráfica durante a mensuração das distâncias e movimentos estudados.

Como comentado previamente, a avaliação da posição palpebral superior pode ser feita de diversas maneiras, ou seja, medindo-se a MRD, a DMSCP, a dimensão da fenda palpebral e a posição da margem ao limbo. Escolhemos a DMSCP por se tratar de um parâmetro confiável, visto não depender da posição da pálpebra inferior (Gausas; Goldstein, 2002; Sarver; Putterman, 1985), nem do tamanho da córnea (que pode variar entre as pessoas).

A motilidade ocular foi aferida observando-se o deslocamento do limbo durante as versões. Sendo o canto medial da fenda palpebral pouco móvel durante a movimentação ocular, optamos por utilizá-lo como referência para as medidas das versões. Outros pontos anatômicos, como a glabella, poderiam ter sido utilizados. No entanto, optamos pelo canto interno devido à facilidade de definição do referencial. Salientamos que o uso de estruturas muito móveis, como a pálpebra inferior, deve

ser evitado, pois pode causar falsas medidas e comprometer o resultado do trabalho.

Devido a elevação do supercílio ser extremamente heterogênea na população, padronizamos a medida da excursão do supercílio no meio da fenda palpebral. Acreditamos que sem essa observação, a comparação entre os sujeitos seria praticamente impossível, pois o padrão do contorno do supercílio durante a contração do frontal varia enormemente na população, levando-se em conta idade, sexo e particularidades de cada pessoa (Matai *et al.*, 2007).

Outro motivo para que a função frontal fosse medida no centro da fenda é referente à técnica cirúrgica na suspensão frontal. Essa cirurgia promove uma ligação entre o corpo central do músculo frontal à pálpebra superior, o que proporciona a elevação dessa durante a contração da fronte, assim, nada mais natural medir a função do músculo frontal no centro do grupo muscular, que será, em última instância, o local realmente importante durante a contração e elevação da pálpebra superior após a cirurgia. A excursão da pálpebra superior também foi aferida no centro da fenda.

O único parâmetro funcional subjetivo medido foi a função do orbicular. A classificação adotada (oclusão forte, fraca e lagoftalmo) foi assim determinada devido à implicação clínica cirúrgica de cada uma das categorias, principalmente em pacientes com deficiências oculomotoras.

A seleção rigorosa dos pacientes foi uma preocupação dos pesquisadores no delineamento do estudo. Os critérios de inclusão diagnóstica padronizados no serviço de doenças neuromusculares da neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto foram seguidos rigorosamente.

Para avaliar o acometimento muscular periocular e a presença de blefaroptose em miopatias, foram escolhidas quatro doenças prevalentes no ambulatório de distúrbios neuromusculares do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto: doença mitocondrial com oftalmoplegia externa crônica progressiva, a distrofia facioescapuloumeral, a distrofia miotônica e as disfunções mitocondriais sem oftalmoplegia.

O grupo da mitocondriopatia com oftalmoplegia externa crônica progressiva (GI) mostrou acometimento importante em todos os grupos musculares estudados, sendo o mais alterado em todas as avaliações feitas, fato previamente esperado. Foi o grupo com maior índice de blefaroptose (86,84%), seguido pelo grupo III (distrofia miotônica) (45,83%). O grande acometimento da oculomotricidade, principalmente a supravversão, e a concomitante fraqueza do orbicular tornam a correção da ptose no grupo I muito melindrosa: na tentativa de elevar a pálpebra superior, o cirurgião promove risco eminente de exposição ocular.

O grau de acometimento do frontal foi semelhante nos grupos I (mitocondriopatias com oftalmoplegia evidente) e III (distrofia miotônica). A excursão do supercílio, parâmetro utilizado para quantificar a função frontal, teve média 4,10 mm no grupo I e 3,78 mm no grupo III, enquanto a média no grupo controle foi 7,36 mm (tabela 5).

Ainda comparando os grupos I e III, é interessante notar que, no grupo da distrofia miotônica (GIII), houve correlação entre o acometimento do frontal, da supravversão e do levantador da pálpebra superior (tabela 12); mostrando que esses grupos musculares sofrem de maneira proporcional. O mesmo não foi encontrado no grupo da mitocondriopatia com oftalmoplegia externa crônica progressiva (GI),

sugerindo que o acometimento muscular, além de profundo, é imprevisível e aleatório nesse grupo.

Os grupos de distrofia facioescapuloumeral (GII) e disfunção mitocondrial sem oftalmoplegia (GIV) não apresentaram diferença significativa do grupo controle quanto à motilidade ocular, função frontal e do levantador. Blefaroptose também não foi um achado freqüente. Essa constatação pode ajudar neurologistas na elaboração de hipóteses diagnósticas durante investigação clínica em casos duvidosos de miopatia.

Ao contrário dos demais grupos musculares, o orbicular ocular mostrou comportamento diverso no grupo da distrofia facioescapuloumeral. A diminuição da função do orbicular foi bem evidente, assemelhando-se ao comportamento encontrado nos grupo I e III (tabela 13 e figura 48).

Uma das questões a serem respondidas era a existência de correlação entre o tempo de doença e o acometimento das funções musculares nos diferentes tipos de miopatia. Para que tal análise fosse a mais objetiva possível, o tempo de evolução foi inferido pela idade, visto que as doenças avaliadas são geneticamente determinadas. Não haver diferença estatística ($p= 0,08$) entre as idades dos grupos avaliados foi importante na validação da análise realizada. Surpreendentemente, a análise de regressão múltipla não mostrou haver correlação importante entre idade e comprometimento muscular, de fato, somente no grupo II (distrofia facioescapuloumeral) a idade apareceu como um fator final na função frontal, ainda que com coeficiente de correlação baixo (tabela 12).

Esse resultado sugere que, pelo menos no que tange aos grupos musculares estudados, não é possível a assertiva que o comprometimento frontal progride linearmente com o tempo de evolução da doença.

Possivelmente a realização de um estudo prospectivo seja o delineamento ideal para averiguar, com precisão, essa informação, visto que possibilitaria a comparação das funções musculares no mesmo paciente ao longo dos anos.

Outra possibilidade de averiguar essa informação seria verificar a correlação entre o tempo de sintomas e o grau de comprometimento muscular, porém esse dado se mostrou pouco confiável, visto que, quando os pacientes eram questionados sobre as datas do início dos sintomas, as respostas eram vagas e pouco precisas.

Embora tivéssemos a idéia de que os lados se comportavam de maneira semelhante, foi feita análise estatística para comprovar tal fenômeno. A correlação entre os lados nos movimentos avaliados (figuras 25 a 34 à esquerda), o baixo grau de assimetria entre eles (figuras 25 a 34 à direita) e a análise de variância (interação grupo *versus* olho) (tabela 4) nos permitiram agrupar os dois lados para as demais análises estatísticas apresentadas.

A correlação linear entre a função do levantador e o posicionamento palpebral é demonstrada quando os grupos são analisados em conjunto (figura 54), fato esperado, pois o tipo de blefaroptose encontrado nos grupos analisados era predominantemente do tipo miopática.

A blefaroptose é um problema premente em pacientes miopáticos, limita o campo visual (Federici; Meyer; Lininger, 1999; Meyer *et al.*, 1993), leva a posição desconfortável da cabeça (elevação do mento) e agride a estética, piorando a qualidade de vida.

Assim, corrigir a blefaroptose miopática não é procedimento meramente estético. Objetiva melhorar o campo e o conforto visuais (Federici; Meyer; Lininger, 1999; Patipa, 1992).

Duas abordagens cirúrgicas distintas existem: a) ressecção do músculo levantador e b) suspensão frontal. Ambas colocam a integridade ocular em perigo no pós-operatório. Além dos riscos inerentes a qualquer procedimento cirúrgico e anestésico, diversas complicações relacionadas à correção de ptose são relatadas na literatura mundial: lagoftalmo, exposição corneana, ceratopatias, úlceras de córnea, entrópio, ectrópio, contorno palpebral irregular, ptose ciliar, estética indesejável, hipo e hipercorreção. (Burnstine; Putterman, 1999; Carter; Meecham; Seiff, 1996; Deenstra *et al.*, 1996; Esmaeli; Chung; Pashby, 1998; Finsterer, 2003; Holck; Dutton; DeBacker, 1997; Kang *et al.*, 2002; Kurihara; Kojima; Marumo, 1984; Lane; Collin, 1987; Loff; Wobig; Dailey, 1999; Wagner *et al.*, 1984; Waller, 1975; Wong *et al.*, 2002; Zauberman; Nawratzki; Magora, 1970).

Por isso, opções não cirúrgicas são aventadas com o intuito de tornar a vida desses pacientes menos desconfortável, sem risco adicional. Exemplos dessa tentativa são os suportes mecânicos adicionados a armações de óculos relatados na literatura (Cohen; Waiss, 1997; Takagi *et al.*, 2002; Walsh; Rafferty; Lapin, 2006). Acreditamos que tais artefatos possam ser realmente plausíveis em pacientes com comprometimento importante da função frontal, do levantador, do orbicular e da motilidade ocular. Porém, alternativas cirúrgicas não devem ser descartadas. Cabe aos médicos assistentes a difícil decisão sobre a conduta cirúrgica, levando em conta os pontos positivos e negativos em cada caso específico.

A técnica mais adequada à correção das ptoses miogênicas seria uma forma de suspensão frontal extremamente conservadora, na qual a pálpebra não seria realmente suspensa, mas apenas conectada ao músculo frontal, que passaria a ser o elemento responsável pela dinâmica palpebral. Essa variação da técnica pode ser denominada conexão frontal.

É extremamente importante o entendimento da diferença entre os conceitos de suspensão e conexão frontal. A suspensão frontal promove elevação da pálpebra superior de forma estática e dinâmica, ou seja, a posição final palpebral é ajustada de modo a liberar o eixo visual mesmo quando o frontal está relaxado. A conexão frontal não altera a posição estática da pálpebra, só promove a ligação do frontal ao tarso, de modo que, para haver elevação palpebral, o paciente deve contrair o occipitofrontal. Durante o relaxamento do frontal, a fenda permanece na posição pré-operatória, o que protege os olhos sem mecanismos protetores.

A conexão frontal bem sucedida é, portanto, extremamente valiosa nos pacientes com orbicular fraco e deficiência oculomotora. Evidentemente, o sucesso de uma verdadeira conexão frontal só será possível se a ação do músculo frontal for satisfatória. Esse foi o ponto central que motivou a realização da atual pesquisa. Em outras palavras, qual é o estado funcional da musculatura occipitofrontal em pacientes com diferentes tipos de miopia?

Apesar da média bem menor, a distribuição da função frontal (figura 40) no GI evidencia pequeno número de sujeitos com função baixa o suficiente para inviabilizar o sucesso da conexão frontal. Com efeito, apenas 2,6% dos pacientes apresentaram excursão menor que 1,0 mm e em 76,3% a excursão era maior que 2,0 mm. Nesse contexto, a realização da conexão nesse grupo aparece como a única opção cirúrgica possível, possibilitada pela suficiente (apesar de reduzida) função frontal.

Os resultados da presente pesquisa mostram que na grande maioria dos casos a conexão frontal é uma opção viável mesmo nos pacientes em que a função oculorotatória está gravemente acometida.

CONCLUSÕES

- A ptose palpebral ocorre principalmente em pacientes com mitocondriopatia e oftalmoplegia externa crônica progressiva (GI). O segundo grupo mais afetado é o de distrofia miotônica (GIII). A blefaroptose não é um achado freqüente em pacientes com distrofia facioescapuloumeral (GII) e disfunção mitocondrial sem oftalmoplegia (GIV).
- O acometimento da musculatura ocularotatória e dos músculos frontal e levantador da pálpebra superior é relativamente simétrico quanto à lateralidade, não havendo grandes assimetrias entre o lado direito e o esquerdo.
- Os diferentes grupos de miopatia não mostram o mesmo grau de acometimento da musculatura ocularotatória. O grupo I (mitocondriopatia e oftalmoplegia externa crônica progressiva) é mais afetado em todos os movimentos analisados. O grupo da distrofia miotônica (GIII) diferiu significativamente do controle apenas em relação às rotações horizontais.
- O mesmo resultado foi obtido em relação ao músculo levantador da pálpebra. Ou seja, apenas os grupos de mitocondriopatia e oftalmoplegia externa crônica progressiva (GI) e distrofia miotônica (GIII) diferiram significativamente do controle, sendo que o maior acometimento foi verificado no primeiro grupo.
- O acometimento do músculo occipitofrontal foi semelhante nos grupos de mitocondriopatia e oftalmoplegia externa crônica progressiva (GI) e distrofia miotônica (GIII).

- Os grupos de distrofia facioescapuloumeral (GII) e disfunção mitocondrial sem oftalmoplegia (GIV) não apresentaram alterações significativas na oculomotricidade, função frontal e função do levantador da pálpebra superior.
- O acometimento do músculo frontal no grupo de mitocondriopatia e oftalmoplegia externa crônica progressiva (GI) não foi correlacionado com nenhuma variável estudada. Já no grupo III (distrofia miotônica) houve correlação com o acometimento da supravversão e ação do levantador da pálpebra superior.
- O acometimento da musculatura orbicular mostrou um padrão inteiramente diferente dos demais músculos estudados, sendo significativo nos grupos da mitocondriopatia e oftalmoplegia externa crônica progressiva (GI), distrofia facioescapuloumeral (GII) e distrofia miotônica (GIII).
- Levando-se em consideração todos os pacientes estudados, há uma correlação linear significativa entre a função do levantador e o posicionamento palpebral ($r = 0,78$).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adenis JP, Lebraud P, Mathon M. Utilisation du PTFE (Goretex) dans la suspension palpebro-frontale pour le ptosis. *J Fr Ophtalmol*. 1987; 10: 607-9.
- Ahmadi AJ, Sires BS. Ptosis in infants and children. *Int Ophthalmol Clin*. 2002; 42: 15-29.
- Anderson RL. Age of aponeurotic awareness. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1985; 1: 77-9.
- Anderson RL, Baumgartner SA. Amblyopia in ptosis. *Arch Ophthalmol*. 1980a; 98: 1068-9.
- Anderson RL, Baumgartner SA. Strabismus in ptosis. *Arch Ophthalmol*. 1980b; 98: 1062-7.
- Anderson RL, Dixon RS. Aponeurotic ptosis surgery. *Arch Ophthalmol*. 1979a; 97: 1123-8.
- Anderson RL, Dixon RS. Neuromyopathic ptosis: a new surgical approach. *Arch Ophthalmol*. 1979b; 97: 1129-31.
- Anderson RL, Nowinski TS. The five-flap technique for blepharophimosis. *Arch Ophthalmol*. 1989; 107: 448-52.
- Andreu AL, Gonzalo-Sanz R. Las enfermedades mitocondriales: una clasificacion para el siglo XXI. *Neurologia*. 2004; 19: 15-22.
- Bagheri A, Aletaha M, Saloor H, Yazdani S. A randomized clinical trial of two methods of fascia lata suspension in congenital ptosis. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2007; 23: 217-21.
- Bajaj MS, Sastry SS, Ghose S, Betharia SM, Pushker N. Evaluation of polytetrafluoroethylene suture for frontalis suspension as compared to polybutylate-coated braided polyester. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2004; 32: 415-9.
- Baker RH, de Silva JD, Henderson HW, Kirkpatrick N, Joshi N. A novel technique of harvesting temporalis fascia autografts for correction of recurrent blepharoptosis. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2005; 21: 298-300.
- Baldwin HC, Bhagey J, Khooshabeh R. Open sky Muller muscle-conjunctival resection in phenylephrine test-negative blepharoptosis patients. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2005; 21: 276-80.
- Baroody M, Holds JB, Sakamoto DK, Vick VL, Hartstein ME. Small incision transcutaneous levator aponeurotic repair for blepharoptosis. *Ann Plast Surg*. 2004; 52: 558-61.

- Bassin RE, Putterman AM. Ptosis in young adults. *Int Ophthalmol Clin*. 2002; 42: 31-43.
- Beaconsfield M, Walker JW, Collin JR. Visual development in the blepharophimosis syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1991; 75: 746-8.
- Beard C. Blepharoptosis repair by modified Fasanella-Servat operation. *Am J Ophthalmol*. 1970; 69: 850-7.
- Beard C. Complications of ptosis surgery. In: Beard C. *Ptosis*. St. Louis: Mosby Company; 1981a. p. 232-66.
- Beard C. Examination of the ptosis patient. In: Beard C. *Ptosis*. St Louis: Mosby Company; 1981b. p. 76-83.
- Beard C. Types of Ptosis. In: Beard C. *Ptosis*. St Louis: Mosby Company; 1981c. p. 39-75.
- Ben Simon GJ, Lee S, Schwarcz RM, McCann JD, Goldberg RA. External levator advancement vs Muller's muscle-conjunctival resection for correction of upper eyelid involutional ptosis. *Am J Ophthalmol*. 2005a; 140: 426-32.
- Ben Simon GJ, Macedo AA, Schwarcz RM, Wang DY, McCann JD, Goldberg RA. Frontalis suspension for upper eyelid ptosis: evaluation of different surgical designs and suture material. *Am J Ophthalmol*. 2005b; 140: 877-85.
- Beneish R, Williams F, Polomeno RC, Little JM, Ramsey B. Unilateral congenital ptosis and amblyopia. *Can J Ophthalmol*. 1983; 18: 127-30.
- Berke RN. Congenital ptosis; a classification of 200 cases. *Arch Ophthalmol*. 1949; 41: 188-97.
- Berke RN. Results of resection of the levator muscle through a skin incision in congenital ptosis. *Arch Ophthalmol*. 1959; 61: 177-201.
- Beyer CK, Albert DM. The use and fate of fascia lata and sclera in ophthalmic plastic and reconstructive surgery. *Ophthalmology*. 1981; 88: 869-86.
- Beyer CK, Johnson CC. Anterior levator resection: problems and management. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1975; 79: 687-95.
- Bianchi MC, Sgandurra G, Tosetti M, Battini R, Cioni G. Brain magnetic resonance in the diagnostic evaluation of mitochondrial encephalopathies. *Biosci Rep*. 2007; 27: 69-85.
- Bicas HEA. Características do sistema de forças oculares ativas e passivas. In: Barbosa PH. *Estrabismo*. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 1997. p. 39-46.

- Bilbao R, Amoros S, Murube J. Horner syndrome as an isolated manifestation of an intrapetrous internal carotid artery dissection. *Am J Ophthalmol*. 1997; 123: 562-4.
- Billet E. Bovine fascia lata in ptosis surgery. *Am J Ophthalmol*. 1968; 65: 561-71.
- Biousse V, Newman NJ. Neuro-ophthalmology of mitochondrial diseases. *Semin Neurol*. 2001; 21: 275-91.
- Biousse V, Newman NJ. Neuro-ophthalmology of mitochondrial diseases. *Curr Opin Neurol*. 2003; 16: 35-43.
- Bodian M. Repair of ptosis using human sclera. *Am J Ophthalmol*. 1968; 65: 352-8.
- Bollen AE, Krikke AP, de Jager AE. Painful Horner syndrome due to arteritis of the internal carotid artery. *Neurology*. 1998; 51: 1471-2.
- Borman H, Maral T. Technique for blepharoptosis correction using double-breasted orbicularis oculi muscle flaps. *Ann Plast Surg*. 2006; 57: 381-4.
- Botta A, Bonifazi E, Vallo L, Gennarelli M, Garre C, Salehi L, et al. Italian guidelines for molecular analysis in myotonic dystrophies. *Acta Myol*. 2006; 25: 23-33.
- Bouhour F, Bost M, Vial C. Maladie de Steinert. *Presse Med*. 2007; 36: 965-71.
- Brooks SE, Yu JC, Preston D, Johnson M. Quantitative forced ductions in an animal model--characterization of passive forces. *J Aapos*. 1998; 2: 239-45.
- Broughton WL, Matthews JG, 2nd, Harris DJ, Jr. Congenital ptosis. Results of treatment using lyophilized fascia lata for frontalis suspensions. *Ophthalmology*. 1982; 89: 1261-6.
- Buisseret P, Maffei L. Extraocular proprioceptive projections to the visual cortex. *Exp Brain Res*. 1977; 28: 421-5.
- Burian HM, Burns CA. Ocular changes in myotonic dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 1967; 63: 22-34.
- Burnstine MA, Putterman AM. Upper blepharoplasty: a novel approach to improving progressive myopathic blepharoptosis. *Ophthalmology*. 1999; 106: 2098-100.
- Callahan A. Correction of unilateral blepharoptosis with bilateral eyelid suspension. *Am J Ophthalmol*. 1972; 74: 321-6.
- Callahan A. The correction of complications after levator resections for blepharotosis. *Plast Reconstr Surg*. 1973; 52: 616-24.

- Carelli V, La Morgia C, Iommarini L, Carroccia R, Mattiazzi M, Sangiorgi S, et al. Mitochondrial optic neuropathies: how two genomes may kill the same cell type? *Biosci Rep*. 2007; 27: 173-84.
- Carraway JH, Vincent MP. Levator advancement technique for eyelid ptosis. *Plast Reconstr Surg*. 1986; 77: 394-403.
- Carter SR, Meecham WJ, Seiff SR. Silicone frontalis slings for the correction of blepharoptosis: indications and efficacy. *Ophthalmology*. 1996; 103: 623-30.
- Chinnery PF, Turnbull DM. Clinical features, investigation, and management of patients with defects of mitochondrial DNA. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; 63: 559-63.
- Clapp J, Bolland DJ, Hewitt JE. Genomic analysis of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Brief Funct Genomic Proteomic*. 2003; 2: 213-23.
- Clark BJ, Kumar J, Kemp EG. A qualitative review of ptosis surgery. *Orbit*. 1993; 12: 127-33.
- Clauser L, Tieghi R, Galie M. Palpebral ptosis: clinical classification, differential diagnosis, and surgical guidelines: an overview. *J Craniofac Surg*. 2006; 17: 246-54.
- Cohen JM, Waiss B. Combination ptosis crutch and moisture chamber for management of progressive external ophthalmoplegia. *J Am Optom Assoc*. 1997; 68: 663-7.
- Collins CC, Carlson MR, Scott AB, Jampolsky A. Extraocular muscle forces in normal human subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981; 20: 652-64.
- Collins CC, Jampolsky A, Alden AB, Clarke MB, Chung ST, Clarke SV. Length-tension recording system for strabismus surgery. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1991; 38: 230-7.
- Conway JS. Alleviation of myogenic ptosis by magnetic force. *Br J Ophthalmol*. 1973; 57: 315-9.
- Corsi M, Sodi A, Salvi G, Faussone-Pellegrini MS. Morphological study of extraocular muscle proprioceptor alterations in congenital strabismus. *Ophthalmologica*. 1990; 200: 154-63.
- Crawford JS. Repair of ptosis using frontalis muscle and fascia lata. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1956; 60: 672-8.
- Crawford JS. Fascia lata: its nature and fate after implantation and its use in ophthalmic surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1968; 66:673-745.

Crawford JS. Repair of ptosis using frontalis muscle and fascia lata: a 20-year review. *Ophthalmic Surg.* 1977; 8: 31-40.

Crawford JS, Iliff CE, Stasior OG. Symposium of congenital ptosis surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1982; 19: 245-58.

Cruz AA, Akaishi PM, Coelho RP. Quantitative comparison between upper eyelid retraction induced voluntarily and by Graves orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2003; 19: 212-5.

Cruz AA, Coelho RP, Baccega A, Lucchezi MC, Souza AD, Ruiz EE. Digital image processing measurement of the upper eyelid contour in Graves disease and congenital blepharoptosis. *Ophthalmology.* 1998; 105: 913-8.

Cruz AA, Lucchezi MC. Quantification of palpebral fissure shape in severe congenital blepharoptosis. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 1999; 15: 232-5.

Cruz AAV, Oliveira MV. The Effect of Müllerectomy on Kocher Sign. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2001; 17: 309-16.

Cunha FM, Scola RH, Werneck LC. Miastenia grave. Avaliação clínica de 153 pacientes. *Arq Neuropsiquiatr.* 1999; 57: 457-64.

Daut PM, Steinemann TL, Westfall CT. Chronic exposure keratopathy complicating surgical correction of ptosis in patients with chronic progressive external ophthalmoplegia. *Am J Ophthalmol.* 2000; 130: 519-21.

de Entrambasaguas M, Lopez-Bernabe R, Lopez-Aleman M. Miastenia grave ocular: aspectos diagnosticos y evolucion. *Rev Neurol.* 2007; 44: 397-403.

de Leon MB, Cisneros B. Myotonic dystrophy 1 in the nervous system: from the clinic to molecular mechanisms. *J Neurosci Res.* 2008; 86: 18-26.

Debrosse S, Ubogu EE, Yaniglos S, Hassan MO, Leigh RJ. Dynamic properties of eye movements in mitochondrial chronic progressive external ophthalmoplegia. *Eye.* 2007 (epub ahead of print).

Deenstra W, Melis P, Kon M, Werker P. Correction of severe blepharoptosis. *Ann Plast Surg.* 1996; 36: 348-53.

DeMartelaere SL, Blaydon SM, Cruz AA, Amato MM, Shore JW. Broad fascia fixation enhances frontalis suspension. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2007; 23: 279-84.

Demer JL, Miller JM, Poukens V, Vinters HV, Glasgow BJ. Evidence for fibromuscular pulleys of the recti extraocular muscles. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995; 36: 1125-36.

DiMauro S. Mitochondrial diseases. *Biochim Biophys Acta.* 2004; 1658: 80-8.

- DiMauro S. Mitochondrial myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2006; 18: 636-41.
- DiMauro S. Mitochondrial DNA medicine. *Biosci Rep*. 2007; 27: 5-9.
- DiMauro S, Bonilla E, Zeviani M, Nakagawa M, DeVivo DC. Mitochondrial myopathies. *Ann Neurol*. 1985; 17: 521-38.
- DiMauro S, Gurgel-Giannetti J. The expanding phenotype of mitochondrial myopathy. *Curr Opin Neurol*. 2005; 18: 538-42.
- DiMauro S, Mancuso M. Mitochondrial diseases: therapeutic approaches. *Biosci Rep*. 2007; 27: 125-37.
- Donaldson IM, Long AC. Interactions between extraocular proprioceptive and visual signals in the superior colliculus of the cat. *J Physiol*. 1980; 298:85-110.
- Downes RN, Collin JR. The Mersilene mesh sling--a new concept in ptosis surgery. *Br J Ophthalmol*. 1989; 73: 498-501.
- Dryden RM, Kahanic DA. Worsening of blepharoptosis in downgaze. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1992; 8: 126-9.
- Dutton JJ. Levator Aponeurosis Surgery. In: Dutton JJ, ed. *A Color Atlas of Ptosis A practical guide to evaluation and management*: P G Publisher 1989a: 74-94.
- Dutton JJ. Levator Resection. In: Dutton JJ, ed. *A Color Atlas of Ptosis A practical guide to evaluation and management*: P G Publisher 1989b: 95-119.
- Emery AE. The muscular dystrophies. *Lancet*. 2002; 359: 687-95.
- Epstein G, Putterman AM. Acquired blepharoptosis secondary to contact-lens wear. *Am J Ophthalmol*. 1981; 91: 634-9.
- Epstein GA, Putterman AM. Super-maximum levator resection for severe unilateral congenital blepharoptosis. *Ophthalmic Surg*. 1984; 15: 971-9.
- Esmaeli B, Chung H, Pashby RC. Long-term results of frontalis suspension using irradiated, banked fascia lata. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1998; 14: 159-63.
- Evinger C, Manning KA, Sibony PA. Eyelid movements. Mechanisms and normal data. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991; 32: 387-400.
- Farris SR, Grove AS, Jr. Orbital and eyelid manifestations of neurofibromatosis: a clinical study and literature review. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1996; 12: 245-59.
- Fasanella RM, Servat J. Levator resection for minimal ptosis: another simplified operation. *Arch Ophthalmol*. 1961; 65: 493-6.

- Federici TJ, Meyer DR, Lininger LL. Correlation of the vision-related functional impairment associated with blepharoptosis and the impact of blepharoptosis surgery. *Ophthalmology*. 1999; 106: 1705-12.
- Feibel RM, Custer PL, Gordon MO. Postcataract ptosis. A randomized, double-masked comparison of peribulbar and retrobulbar anesthesia. *Ophthalmology*. 1993; 100: 660-5.
- Filosto M, Tomelleri G, Tonin P, Scarpelli M, Vattermi G, Rizzuto N, et al. Neuropathology of mitochondrial diseases. *Biosci Rep*. 2007; 27: 23-30.
- Finsterer J. Myotonic dystrophy type 2. *Eur J Neurol*. 2002; 9: 441-7.
- Finsterer J. Ptosis: causes, presentation, and management. *Aesthetic Plast Surg*. 2003; 27: 193-204.
- Fisher J, Upadhyaya M. Molecular genetics of facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD). *Neuromuscul Disord*. 1997; 7: 55-62.
- Fitzsimons RB. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Curr Opin Neurol*. 1999; 12: 501-11.
- Fox SA. Complications of frontalis sling surgery. *Am J Ophthalmol*. 1967; 63: 758-62.
- Frueh BR. The mechanistic classification of ptosis. *Ophthalmology*. 1980; 87: 1019-21.
- Frueh BR. Grave's eye disease: orbital compliance and other physical measurements. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1984; 82: 492-597.
- Frueh BR, Musch DC. Evaluation of levator muscle integrity in ptosis with levator force measurement. *Ophthalmology*. 1996; 103: 244-50.
- Galluzzi G, Deidda G, Cacurri S, Colantoni L, Piazzo N, Vigneti E, et al. Molecular analysis of 4q35 rearrangements in facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD): application to family studies for a correct genetic advice and a reliable prenatal diagnosis of the disease. *Neuromuscul Disord*. 1999; 9: 190-8.
- Gausas RE, Goldstein SM. Ptosis in the elderly patient. *Int Ophthalmol Clin*. 2002; 42: 61-74.
- Gerling J, Lieb B, Kommerell G. Duction ranges in normal probands and patients with Graves' ophthalmopathy, determined using the Goldmann perimeter. *Int Ophthalmol*. 1997; 21: 213-21.
- Goldey SH, Baylis HI, Goldberg RA, Shorr N. Frontalis muscle flap advancement for correction of blepharoptosis. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2000; 16: 83-93.

- Guitton D, Simard R, Codere F. Upper eyelid movements measured with a search coil during blinks and vertical saccades. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991; 32: 3298-305.
- Guthrie BL, Porter JD, Sparks DL. Corollary discharge provides accurate eye position information to the oculomotor system. *Science*. 1983; 221: 1193-5.
- Hanada AL, de Souza EN, Jr., Moribe I, Cruz AA. Comparison of palpebral fissure obliquity in three different racial groups. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2001; 17: 423-6.
- Harrad RA, Graham CM, Collin JR. Amblyopia and strabismus in congenital ptosis. *Eye*. 1988; 2:625-7.
- Helveston EM, Wilson DL. A suture-reinforced scleral sling. Technique for suspension of the ptotic upper lid. *Arch Ophthalmol*. 1975; 93: 643-5.
- Holck DE, Dutton JJ, DeBacker C. Lower eyelid recession combined with ptosis surgery in patients with poor ocular motility. *Ophthalmology*. 1997; 104: 92-5.
- Hornblass A, Kass LG, Ziffer AJ. Amblyopia in congenital ptosis. *Ophthalmic Surg*. 1995; 26: 334-7.
- Hudson G, Carelli V, Spruijt L, Gerards M, Mowbray C, Achilli A, et al. Clinical expression of Leber hereditary optic neuropathy is affected by the mitochondrial DNA-haplogroup background. *Am J Hum Genet*. 2007; 81: 228-33.
- Isashiki Y, Nakagawa M, Ohba N, Kamimura K, Sakoda Y, Higuchi I, et al. Retinal manifestations in mitochondrial diseases associated with mitochondrial DNA mutation. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998; 76: 6-13.
- Johnson CC. Blepharoptosis. *Int Ophthalmol Clin*. 1964; 4:125-55.
- Jones KJ, North KN. External ophthalmoplegia in neuromuscular disorders: case report and review of the literature. *Neuromuscul Disord*. 1997; 7: 143-51.
- Jones LT, Quickert MH, Wobig JL. The cure of ptosis by aponeurotic repair. *Arch Ophthalmol*. 1975; 93: 629-34.
- Kang DH, Koo SH, Ahn DS, Park SH, Yoon ES. Correction of blepharoptosis in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Ann Plast Surg*. 2002; 49: 419-23.
- Karesh JW. Multilevel full-thickness eyelid resection for the correction of severe acquired ptosis in the poorly functioning eyelid. *Ophthalmic Surg*. 1991; 22: 399-405.
- Kashii S, Matsui Y, Honda Y, Ito J, Sasa M, Takaori S. The role of extraocular proprioception in vestibulo-ocular reflex of rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989; 30: 2258-64.

- Katowitz JA. Frontalis suspension in congenital ptosis using a polyfilament, cable-type suture. *Arch Ophthalmol*. 1979; 97: 1659-63.
- Kersten RC, Bernardini FP, Khouri L, Moin M, Roumeliotis AA, Kulwin DR. Unilateral frontalis sling for the surgical correction of unilateral poor-function ptosis. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2005; 21: 412-6; discussion 6-7.
- Kersten RC, de Conciliis C, Kulwin DR. Acquired ptosis in the young and middle-aged adult population. *Ophthalmology*. 1995; 102: 924-8.
- Kissel JT. Facioscapulohumeral dystrophy. *Semin Neurol*. 1999; 19: 35-43.
- Kiyomoto BH, Tengan CH, Costa CK, Oliveira AS, Schmidt B, Gabbai AA. Frequency of dystrophic muscle abnormalities in chronic progressive external ophthalmoplegia: analysis of 86 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77: 541-3.
- Kiyomoto BH, Tengan CH, Moraes CT, Oliveira AS, Gabbai AA. Mitochondrial DNA defects in Brazilian patients with chronic progressive external ophthalmoplegia. *J Neurol Sci*. 1997; 152: 160-5.
- Knize DM. An anatomically based study of the mechanism of eyebrow ptosis. *Plast Reconstr Surg*. 1996; 97: 1321-33.
- Kurihara K, Kojima T, Marumo E. Frontalis suspension for blepharoptosis using palmaris longus tendon. *Ann Plast Surg*. 1984; 13: 274-8.
- Kushima H, Matsuo K, Yuzuriha S, Kitazawa T, Moriizumi T. The occipitofrontalis muscle is composed of two physiologically and anatomically different muscles separately affecting the positions of the eyebrow and hairline. *Br J Plast Surg*. 2005; 58: 681-7.
- Lane CM, Collin JR. Treatment of ptosis in chronic progressive external ophthalmoplegia. *Br J Ophthalmol*. 1987; 71: 290-4.
- Larsson NG, Oldfors A. Mitochondrial myopathies. *Acta Physiol Scand*. 2001; 171: 385-93.
- Lee AG, Brazis PW. Chronic progressive external ophthalmoplegia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2002; 2: 413-7.
- Lee V, Ragge NK, Collin JR. Orbitotemporal neurofibromatosis. Clinical features and surgical management. *Ophthalmology*. 2004; 111: 382-8.
- Leonard JV, Schapira AH. Mitochondrial respiratory chain disorders I: mitochondrial DNA defects. *Lancet*. 2000; 355: 299-304.
- Leone CR, Jr., Shore JW, Van Gemert JV. Silicone rod frontalis sling for the correction of blepharoptosis. *Ophthalmic Surg*. 1981; 12: 881-7.

- Lessell S, Coppeto J, Samet S. Ophthalmoplegia in myotonic dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 1971; 71: 1231-5.
- Loff HJ, Wobig JL, Dailey RA. Transconjunctival frontalis suspension: a clinical evaluation. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 1999; 15: 349-54.
- Luft R, Ikkos D, Palmieri G, Ernster L, Afzelius B. A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical, and morphological study. *J Clin Invest.* 1962; 41:1776-804.
- Malbouisson JM, Baccega A, Cruz AA. The geometrical basis of the eyelid contour. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2000; 16: 427-31.
- Mankodi A, Thornton CA. Myotonic syndromes. *Curr Opin Neurol.* 2002; 15: 545-52.
- Marchac D, Britto JA. Remodelling the upper eyelid in the management of orbitopalpebral neurofibromatosis. *Br J Plast Surg.* 2005; 58: 944-56.
- Marzo ME, Perez Lopez-Fraile I, Capablo JL, Ara JR, Uson M. Ocular myasthenia: clinical course and strategies for treatment. *Rev Neurol.* 1998; 26: 398-400.
- Matai O, Lavezzo MM, Schellini SA, Padovani CRP, Padovani CR. Avaliação da posição do supercílio por medidas angulares. *Arq Brás Oftalmol.* 2007; 70: 41-4.
- Mauriello JA, Wagner RS, Caputo AR, Natale B, Lister M. Treatment of congenital ptosis by maximal levator resection. *Ophthalmology.* 1986; 93: 466-9.
- McCulloch DL, Wright KW. Unilateral congenital ptosis: compensatory head posturing and amblyopia. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 1993; 9: 196-200.
- Meola G. Clinical and genetic heterogeneity in myotonic dystrophies. *Muscle Nerve.* 2000a; 23: 1789-99.
- Meola G. Myotonic dystrophies. *Curr Opin Neurol.* 2000b; 13: 519-25.
- Meola G, Moxley RT, 3rd. Myotonic dystrophy type 2 and related myotonic disorders. *J Neurol.* 2004; 251: 1173-82.
- Meola G, Sansone V. Cerebral involvement in myotonic dystrophies. *Muscle Nerve.* 2007; 36: 294-306.
- Merriam WW, Ellis FD, Helveston EM. Congenital blepharoptosis, anisometropia, and amblyopia. *Am J Ophthalmol.* 1980; 89: 401-7.
- Meyer DR, Stern JH, Jarvis JM, Lininger LL. Evaluating the visual field effects of blepharoptosis using automated static perimetry. *Ophthalmology.* 1993; 100: 651-8; discussion 8-9.

- Miller JM. Functional anatomy of normal human rectus muscles. *Vision Res.* 1989; 29: 223-40.
- Miller JM, Robins D. Extraocular muscle sideslip and orbital geometry in monkeys. *Vision Res.* 1987; 27: 381-92.
- Miller TA. Temporalis fascial grafts. *Plast Reconstr Surg.* 1980; 65: 236-7.
- Molgat YM, Rodrigue D. Correction of blepharoptosis in oculopharyngeal muscular dystrophy: review of 91 cases. *Can J Ophthalmol.* 1993; 28: 11-4.
- Morax S, Herdan ML, Hurbli T, Cadiou D. Temporalis fascia suspension in the treatment of ptosis. *Orbit.* 1991; 10: 193-201.
- Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Measuring eye movements in Graves ophthalmopathy. *Ophthalmology.* 1994; 101: 1341-6.
- Mustarde JC. Experiences in ptosis correction. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1968; 72: 173-85.
- Nardin RA, Johns DR. Mitochondrial dysfunction and neuromuscular disease. *Muscle Nerve.* 2001; 24: 170-91.
- Naugle TC, Jr., Fry CL, Sabatier RE, Elliott LF. High leg incision fascia lata harvesting. *Ophthalmology.* 1997; 104: 1480-8.
- Nikoskelainen E, Hoyt WF, Nummelin K. Ophthalmoscopic findings in Leber's hereditary optic neuropathy. I. Fundus findings in asymptomatic family members. *Arch Ophthalmol.* 1982; 100: 1597-602.
- Nikoskelainen E, Hoyt WF, Nummelin K. Ophthalmoscopic findings in Leber's hereditary optic neuropathy. II. The fundus findings in the affected family members. *Arch Ophthalmol.* 1983; 101: 1059-68.
- Older JJ. Levator aponeurosis disinsertion in the young adult. A cause of ptosis. *Arch Ophthalmol.* 1978; 96: 1857-8.
- Older JJ. Ptosis repair and blepharoplasty in the adult. *Ophthalmic Surg.* 1995; 26: 304-8.
- Paiva RS, Minare-Filho AM, Cruz AA. Palpebral fissures changes in early childhood. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2001; 38: 219-23.
- Paris GL, Quickert MH. Disinsertion of the aponeurosis of the levator palpebrae superioris muscle after cataract extraction. *Am J Ophthalmol.* 1976; 81: 337-40.
- Patipa M, Wilkins RB. Vertical tarsal buckling as a complication of levator aponeurosis repair for acquired blepharoptosis. *Am J Ophthalmol.* 1984; 97: 93-9.

- Perry JD, Kadakia A, Foster JA. A new algorithm for ptosis repair using conjunctival Mullerectomy with or without tarsectomy. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2002; 18: 426-9.
- Petty RK, Harding AE, Morgan-Hughes JA. The clinical features of mitochondrial myopathy. *Brain*. 1986; 109:915-38.
- Phillips PH, Newman NJ. Mitochondrial diseases in pediatric ophthalmology. *J Aapos*. 1997; 1: 115-22.
- Porter JD, Baker RS, Ragusa RJ, Brueckner JK. Extraocular muscles: basic and clinical aspects of structure and function. *Surv Ophthalmol*. 1995; 39: 451-84.
- Pratt SG, Beyer CK, Johnson CC. The Marcus Gunn phenomenon. A review of 71 cases. *Ophthalmology*. 1984; 91: 27-30.
- Putterman AM, Urist MJ. Muller's muscle-conjunctival resection ptosis procedure. *Ophthalmic Surg*. 1978; 9: 27-32.
- Ranum LP, Day JW. Myotonic dystrophy: clinical and molecular parallels between myotonic dystrophy type 1 and type 2. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2002; 2: 465-70.
- Richardson C, Smith T, Schaefer A, Turnbull D, Griffiths P. Ocular motility findings in chronic progressive external ophthalmoplegia. *Eye*. 2005; 19: 258-63.
- Rose MR. Mitochondrial myopathies: genetic mechanisms. *Arch Neurol*. 1998; 55: 17-24.
- Rose MR, Tawil R. Drug treatment for facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 2: CD002276.
- Rowland LP, Hirano M, DiMauro S, Schon EA. Oculopharyngeal muscular dystrophy, other ocular myopathies, and progressive external ophthalmoplegia. *Neuromuscul Disord*. 1997; 7 Suppl 1:S15-21.
- Sarver BL, Putterman AM. Margin limbal distance to determine amount of levator resection. *Arch Ophthalmol*. 1985; 103: 354-6.
- Savino G, Di Nicola D, Quaranta-Leoni FM, Dickmann A. Traitement chirurgical des ptosis dans les cas de myopathies mitochondriales et de myasthenie grave. *J Fr Ophtalmol*. 1994; 17: 4-9.
- Shields M, Putterman A. Blepharoptosis correction. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003; 11: 261-6.
- Shore JW, McCord CD, Jr. Anatomic changes in involutional blepharoptosis. *Am J Ophthalmol*. 1984; 98: 21-7.

Siciliano G, Volpi L, Piazza S, Ricci G, Mancuso M, Murri L. Functional diagnostics in mitochondrial diseases. *Biosci Rep*. 2007; 27: 53-67.

Singhal N, Gupta BS, Saigal R, Makkar J, Mathur R. Mitochondrial diseases: an overview of genetics, pathogenesis, clinical features and an approach to diagnosis and treatment. *J Postgrad Med*. 2000; 46: 224-30.

Small RG, Sabates NR, Burrows D. The measurement and definition of ptosis. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1989; 5: 171-5.

Smith PR, Bain SC, Good PA, Hattersley AT, Barnett AH, Gibson JM, et al. Pigmentary retinal dystrophy and the syndrome of maternally inherited diabetes and deafness caused by the mitochondrial DNA 3243 tRNA(Leu) A to G mutation. *Ophthalmology*. 1999; 106: 1101-8.

Souza AD, Ruiz EE, Cruz AA. Palpebral fissure morphology segmentation and measurement using image processing. *IEEE Eng Med Biol Mag*. 2000; 19: 114-9.

Spencer RF, Porter JD. Biological organization of the extraocular muscles. *Prog Brain Res*. 2005; 15:43-80.

Steinkogler FJ, Kuchar A, Huber E, Arock-Mettinger E. Gore-Tex soft-tissue patch frontalis suspension technique in congenital ptosis and in blepharophimosis-ptosis syndrome. *Plast Reconstr Surg*. 1993; 92: 1057-60.

Stromme P, Sandboe F. Blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome (BPES). *Acta Ophthalmol Scand*. 1996; 74: 45-7.

Takagi S, Hosokawa K, Yano K, Kunihiro N, Tateki K. Crutch glasses for blepharoptosis. *Plast Reconstr Surg*. 2002; 109: 2605.

Tawil R. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2004; 4: 51-4.

Tawil R, Van Der Maarel SM. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2006; 34: 1-15.

Taylor RW, Schaefer AM, Barron MJ, McFarland R, Turnbull DM. The diagnosis of mitochondrial muscle disease. *Neuromuscul Disord*. 2004; 14: 237-45.

Tillett CW, Tillett GM. Silicone sling in the correction of ptosis. *Am J Ophthalmol*. 1966; 62: 521-3.

Traboulsi EI. Congenital abnormalities of cranial nerve development: overview, molecular mechanisms, and further evidence of heterogeneity and complexity of syndromes with congenital limitation of eye movements. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2004; 102: 373-89.

Van Der Maarel SM, Frants RR, Padberg GW. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Biochim Biophys Acta*. 2007; 1772: 186-94.

Wagner RS, Mauriello JA, Jr., Nelson LB, Calhoun JH, Flanagan JC, Harley RD. Treatment of congenital ptosis with frontalis suspension: a comparison of suspensory materials. *Ophthalmology*. 1984; 91: 245-8.

Waller RR. Management of myogenic (myopathic) ptosis. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1975; 79: 697-702.

Walsh G, Rafferty PR, Lapin J. A simple new method for the construction of a ptosis crutch. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2006; 26: 404-7.

Weinstein JM, Zweifel TJ, Thompson HS. Congenital Horner's syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1980; 98: 1074-8.

Wijmenga C, Frants RR, Hewitt JE, van Deutekom JC, van Geel M, Wright TJ, et al. Molecular genetics of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 1993; 3: 487-91.

Wolfley DE. Preventing conjunctival prolapse and tarsal eversion following large excisions of levator muscle and aponeurosis for correction of congenital ptosis. *Ophthalmic Surg*. 1987; 18: 491-4.

Wong LJ. Diagnostic challenges of mitochondrial DNA disorders. *Mitochondrion*. 2007; 7: 45-52.

Wong VA, Beckingsale PS, Oley CA, Sullivan TJ. Management of myogenic ptosis. *Ophthalmology*. 2002; 109: 1023-31.

Yamashiro M. Objective measurement of the limit of uniocular movement. *Jpn J Ophthalmol*. 1957; 1: 130-6.

Zauberman H, Nawratzki I, Magora A. Surgery for ptosis and strabismus in ocular myopathy. *Ophthalmologica*. 1970; 161: 477-83.

ANEXO DE PUBLICAÇÃO

Eye motility and brow excursion in chronic external ophthalmoplegia

School of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo

Department of Ophthalmology, Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery

Correspondence to:

Prof. Dr. Antonio Augusto V. Cruz.

Departamento Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, Hospital das Clínicas-Campus, Av. Bandeirantes 3900, Ribeirão Preto, SP, Brasil. CEP 14049-900.

Email: aavecruz@fmrp.usp.br

Short name: Brow motility in chronic external ophthalmoplegia

Acknowledgement to FAPESP.

ABSTRACT

Aims. To assess the extent of limitation of eye movements and brow excursion in patients with chronic external ophthalmoplegia due to mitochondrial myopathy.

Methods. Digital image processing techniques were used to quantify the upper eyelid resting position, eye motility in the four cardinal positions of gaze and brow excursion in a sample (n =19) patients with chronic external ophthalmoplegia and a control group (n = 27).

Results. All patients with CPEO had ptosis ranging from 0.6 to 8 mm. For most patients eye motility limitation was symmetrical. The upgaze was the movement more affected and downward was the least compromised. Brow excursion was the most preserved movement and did not correlated with age nor with eye motility in any gaze direction. The mean brow excursion was $4.0 \text{ mm} \pm 0.36 \text{ se}$ with only 9 brows out of 38 showing less than 2 mm excursion.

Conclusions: Frontalis muscle is less affect than the extraocular muscles in chronic external ophthalmoplegia. Most patients display a useful degree of brow excursion that theoretically can be used to clear the visual axis after a conservative brow suspension.

Keywords: Chronic external ophthalmoplegia; mitochondrial myopathy; eye motility, brow excursion.

Introduction

The mitochondrial diseases are a heterogeneous group of disorders of the mitochondrial respiratory chain, the only metabolic pathway in the cell under control of both mitochondrial (mtDNA) and nuclear (nDNA) genomes.¹⁻³ Mutations in mtDNA and nDNA can affect every system in the body, including central nervous system, gastrointestinal tract, heart, endocrine system, kidney, ear and eye.⁴ Numerous mutations have already been described but unfortunately genotype/phenotype correlation is poor.^{2, 3}

The diagnosis of a mitochondrial myopathy requires a complex approach, including exercise testing, measurements of serum lactate, muscle biopsy, enzymology and genetic analysis.^{4, 5} Muscle biopsy typically shows ragged red fibers (RRF), accumulation of structurally altered mitochondrial and cytochrome-c-oxidase (COX) negative fibers.²

Chronic progressive external ophthalmoplegia (CPEO) is probably the most common presentation of patients with mitochondrial myopathy.^{5, 6} The affected patients generally present with bilateral ptosis and compensatory head tilt in order to clear their visual axis.⁷ Ptosis management in CPEO is a controversial subject. Although levator resection and aponeurotic surgery have been cited by some authors as surgical options,^{8,9} others favor a conservative form of frontalis suspension in such way that at end of surgery the eyelids remain closed and after surgery the visual axis is cleared only by brow elevation.^{10,11} A critical information for the success of this approach is the degree of brow excursion in patients with CPEO. In the present study we employed digital imaging analysis to quantify the degree of eye motility and frontalis excursion in a sample of patients with CPEO due to mitochondrial myopathy.

Methods

We studied both eyes of 27 normal subjects (17 females and 10 males with ages ranging from 15 to 68 years, mean = 41.7 ± 2.58 se) and 19 patients (14 females and 5 males with ages ranging from 13 to 68 years, mean = 35.7 ± 3.95 se) with CPEO attending the neuromuscular clinic of the hospital. All patients had exercise intolerance and evidence of mitochondrial abnormalities such as positive muscle biopsies, high serum lactate after exercise or altered enzymology in mitochondrial respiratory chain and mutations of the mitochondrial DNA. Orbicularis muscle weakness detected as incomplete or weak fissure occlusion was present in 16 (84.2%) patients.

Digital image processing techniques were used to measure the resting position of the upper eyelid, the magnitude of eye movements and the frontalis and levator functions of both eyes of patients and controls.

In order to quantify the eye motility range, the subjects were seated with their head stabilized in a chin rest with a bite-bar. The subjects were then asked to fixate in the extreme positions of the four cardinal gaze directions. The extent of each type ocular rotation was measured in millimeters from the photographs (Figure 1). Using the same system of head fixation, the brow excursion was measured from extreme downgaze with the frontalis muscle relaxed to extreme upgaze contracting the frontalis.

Images of the palpebral fissure in the primary position of gaze were used to measure the mid-pupil-upper eyelid margin distance (MPED₁). When the lid margin covered the pupil center the upper eyelid was expressed with negative values. In order to perform this type of measurement the upper eyelid was first gently lifted and the distance between the lower eyelid margin and pupil center was determined

(MPED₂). Then, the upper eyelid was released and the distance between the upper and lower eyelid margins was diminished from MPED₂ to obtain the degree ptosis.

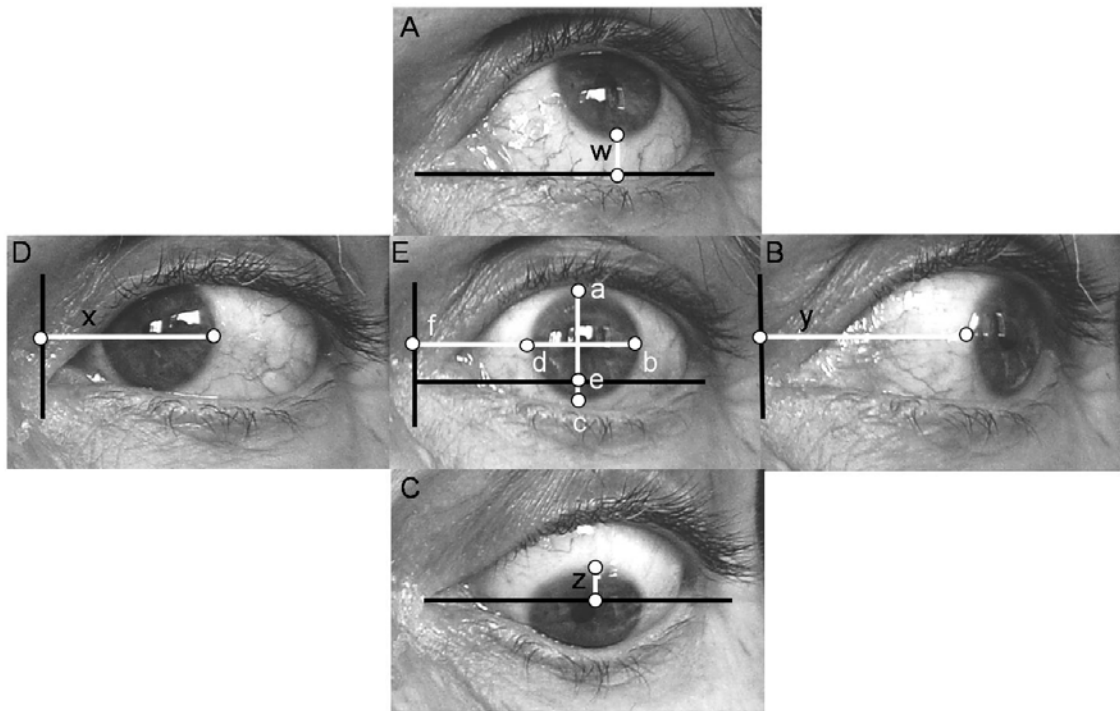


Figure 1 - Measurement of eye movements in images of the palpebral fissure. Upgaze is determined by the sum of the segment $ec+w$, downgaze by diminishing $ae-z$, aduction equals $bf-x$ and adduction $y-df$.

RESULTS

The resting position of the upper eyelid of the patients and controls is displayed in figure 2. The mean MPED of the controls was $4.5 \text{ mm} \pm 0.08 \text{ se}$ and $-0.9 \text{ mm} \pm 0.3 \text{ se}$ for the patients. If values of MEPD less than 2.5 mm (dashed line) are considered to be abnormal, all patients had ptosis ranging from 0.6 to 8 mm.

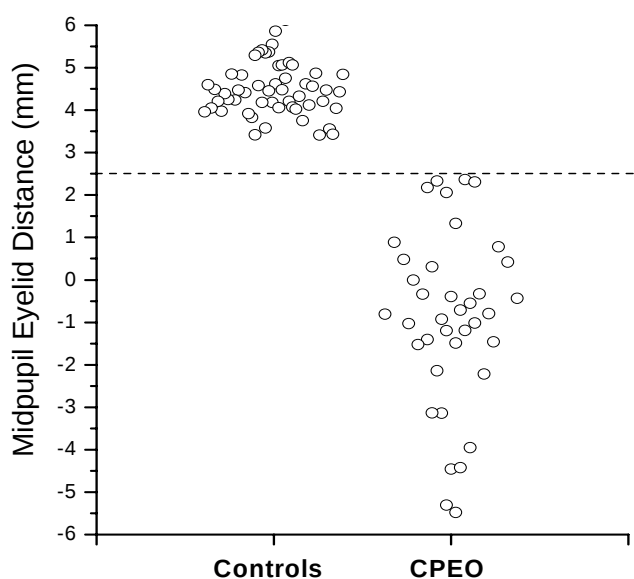


Figure 2 - Distribution of midpupil upper eyelid distances in controls and patients with CPEO.

The amplitude of eye movements and brow excursion is listed in table 1. Paired t tests failed to show any difference between the eyes for both groups. The degree of symmetry between eyes is shown in table 2. The results show that muscle impairment in patients with CPEO is highly symmetrical when equivalent movements are compared. Only for brow excursion a difference between the right and left sides greater than 3 mm was detected in 4 patients.

Taking into consideration the measurements obtained in both eyes and comparing the same movement between groups, unpaired t tests showed that the

mean values of all movements of the patients were significantly reduced (upgaze $t = 20.19$, $p < 0.00001$; downgaze $t = 12.5$, $p < 0.00001$; abduction $t = 21.19$, $p < 0.00001$; adduction $t = 18.79$, $p < 0.00001$; brow excursion $t = 5.53$, $p < 0.00001$). The percentage of limitation from normal values was calculated in the eyes with of patients with CPEO. As shown in figure 3 the most affected movement in CPEO is upgaze and the least affected is downgaze. It is interesting to note that the frontalis muscle action is reasonably preserved. Analyzing the distribution of the right and left brow excursion (figure 4) and the correlation of the amplitude of brow motion as a function of age (figure 5) it is apparent that only 9 off the 38 brows showed less than 2 mm of elevation and the degree of brow motility is not correlated with age. Brow motility did not correlated either with eye motility in any gaze direction (upgaze, $r = 0.12$; downgaze, $r = 0.18$; abduction, $r = 0.12$; adduction, $r = 0.10$).

Table1 - Eye motility range, upper eyelid and brow excursion (mean $\pm$ se) for controls and CPEO patients

Subjects		Upgaze	Downgaze	Abduction	Aduction	Brow excursion
Controls	OD	5.2 $\pm$ 0.21	7.9 $\pm$ 0.30	8.6 $\pm$ 0.22	7.6 $\pm$ 0.25	7.4 $\pm$ 0.58
	OS	5.3 $\pm$ 0.21	7.8 $\pm$ 0.29	9.1 $\pm$ 0.21	7.3 $\pm$ 0.28	7.3 $\pm$ 0.63
CPEO	OD	0.9 $\pm$ 0.23	3.3 $\pm$ 0.48	2.1 $\pm$ 0.40	2.1 $\pm$ 0.38	4.2 $\pm$ 0.54
	OS	1.0 $\pm$ 0.18	3.0 $\pm$ 0.48	2.2 $\pm$ 0.49	1.6 $\pm$ 0.28	3.9 $\pm$ 0.48

Table 2 - Symmetry of eye motility, eyelid and brow excursions

Subjects	Difference (mm)	Upgaze	Downgaze	Abduction	Aduction	Brow excursion
Controls	0 - 1.9	27 (100)	27 (100)	27 (100)	27(100)	24 (88.9)
	2 - 2.9	0	0	0	0	3 (11.1)
CPEO	0 - 1.9	19 (100)	18 (94.7)	15 (78.9)	15 (78.9)	13 (68.4)
	2 - 2.9	0	1 (5.3)	3 (15.8)	4 (21.2)	2 (10.6)
	3 - 3.9	0	0	1 (5.3)	0	4 (21.0)

The numbers in brackets are the % of patients with the degree of asymmetry

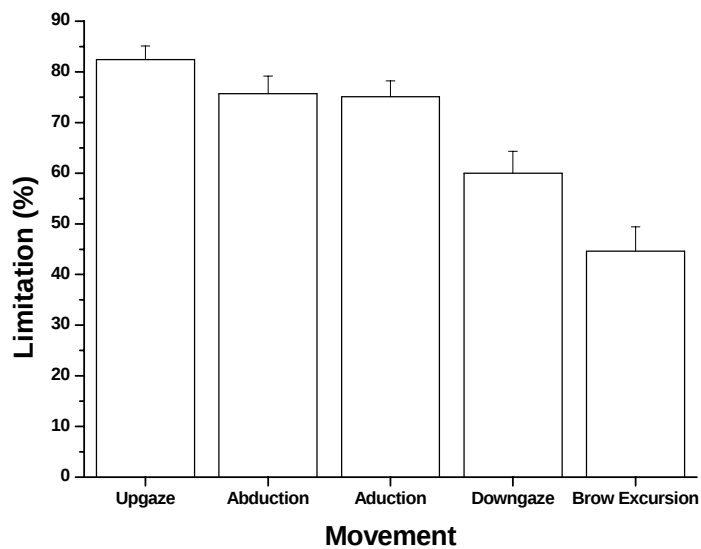


Figure 3 - Degree of motion limitation in patients with CPEO

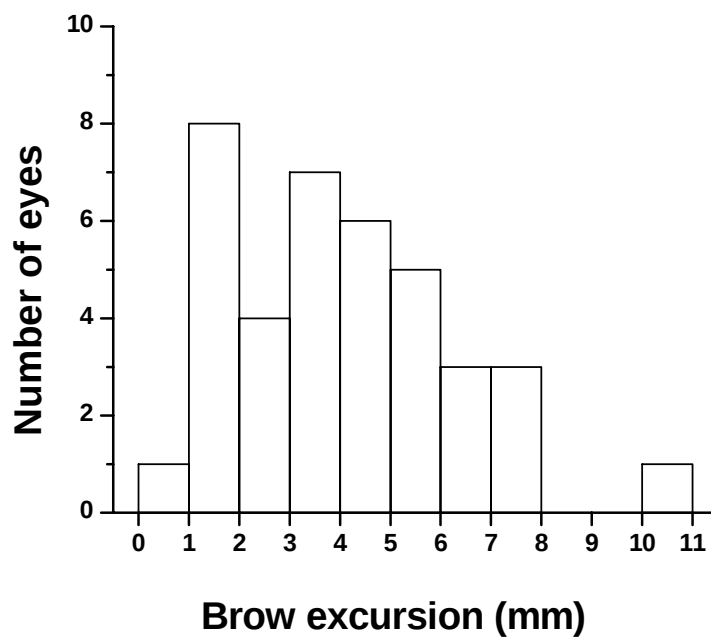


Figure 4 - Distribution of the amplitude of brow excursion in patients with CPEO

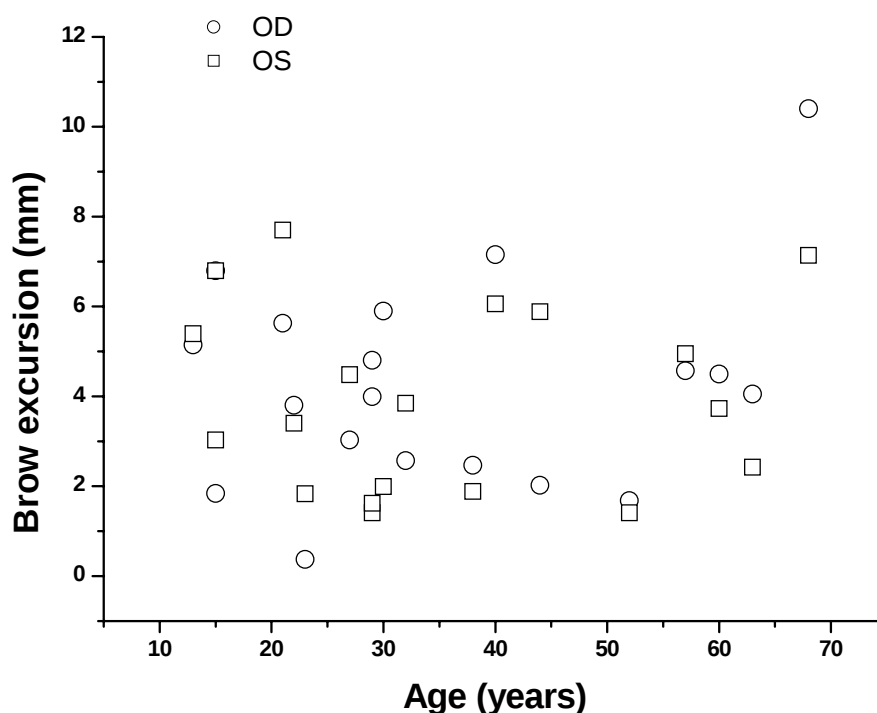


Figure 5 - Right and left brow excursion as a function of age.

DISCUSSION

Eye motility limitation in CPEO is quite symmetrical and the downward movement is the least affected¹². Upgaze, on the contrary is severely limited. In our sample, the mean extent of upgaze showed by the patients was only 10% while downgaze amplitude reached 60% of the control group. The horizontal rotations were also severely limited with only 25% of the normal amplitude.

These results concur well with previous published data¹² and are relevant for the management of the ptosis that is invariably present in patients with CPEO. The amount of ptosis is quite variable but is not uncommon to find high amounts of lid drooping. As the severe deficiency of upgaze causes the loss of the Bell's

phenomenon and the orbicularis muscle most often is weak, the patient is left without almost any protective mechanism after an eventual surgery.

If one considers that any ptosis procedure performed on the upper eyelid retractors reduces the amplitude of the downward saccades of the upper eyelid, the cephalad change in the lid resting position will certainly be accompanied by nocturnal lagophthalmos and chronic corneal exposure. As orbicularis weakness is also a dominant feature of CPEO, restrictive surgeries will also have a detrimental effect on the dynamics of spontaneous blinking with aggravation of the corneal exposure. These theoretical thoughts are supported by reports of severe corneal complications after ptosis correction in patients with CPEO¹³.

Brow excursion is not so affected in CPEO like the eye movements. The cephalad movement of the brow is caused by involuntary and voluntary contraction of the occipitofrontalis one of the mimetic muscles of the cranial muscle aponeurotic system. Skeletal muscles have distinct structural, functional and biochemical properties from extraocular muscles that explain why they are less affected in CPEO.¹⁴ In fact, the high mitochondrial content and dependence of the extraocular muscles on oxidative phosphorylation explains their unique vulnerability to mitochondrial disorders.

Our data demonstrate that brow excursion in CPEO is neither correlated with age or with the amount eye motility limitation. Only few patients show severe limitation of brow excursion. For the majority of patients there is at least one eye with more than 2 mm of brow excursion and normal values of frontal motility are seen 7 (18%) eyes.

Moderate to normal values of brow motility can be used for surgical purposes. In our experience patients with CPEO want to have their lid position improved and

the dynamics properties of the occipitofrontalis muscle is an important parameter for the choice of the surgical procedure. Although a simultaneous upper and lower eyelid lift has been reported to provide good results in patients with poor eye protective mechanisms¹⁵ we believe that if the patient with CPEO can lift their brows a conservative frontalis suspension as suggested by Lane and Collins¹⁰ is probably the best option.

REFERENCES

1. DiMauro S. Mitochondrial diseases. *Biochim Biophys Acta* 2004;1658):80-88.
2. Filosto M, Tomelleri G, Tonin P, et al. Neuropathology of mitochondrial diseases. *Biosci Rep* 2007; 27:23-30.
3. Biousse V, Newman NJ. Neuro-ophthalmology of mitochondrial diseases. *Curr Opin Neurol* 2003;16:35-43.
4. Siciliano G, Volpi L, Piazza S, et al. Functional diagnostics in mitochondrial diseases. *Biosci Rep* 2007;27:53-67.
5. Nardin RA, Johns DR. Mitochondrial dysfunction and neuromuscular disease. *Muscle Nerve* 2001;24:170-191.
6. Kiyomoto BH, Tengan CH, Moraes CT, et al. Mitochondrial DNA defects in Brazilian patients with chronic progressive external ophthalmoplegia. *J Neurol Sci* 1997;152:160-165.
7. Miller N. Myopathies and disorders of neuromuscular transmission. In: Walsh and Hoyts clinical neuro-ophthalmology, 4th ed. Philadelphia: Williams and Watkins, 1985:785– 852.
8. Anderson RL, Dixon RS. Neuromyopathic ptosis: a new surgical approach. *Arch Ophthalmol* 1979;97:1129-1131
9. Savino G, Di Nicola D, Quaranta-Leone FM, Dickmann A. Traitement chirurgical des ptosis dans le cas de myopathies mitochondriales et de myasthénie grave. *J Fr Ophthalmol* 1994, 17:4-9
10. Lane CM, Collin JRO. Treatment of ptosis in chronic progressive external ophthalmoplegia. *Br J Ophthalmol* 1987;71:290–294
11. Wong VA, Beckingsale PS, Oley CA, Sullivan TJ. Management of myogenic ptosis. *Ophthalmology* 2002;109:1023-1031

12. Richardson C, Smith T, Schaefer A et al. Ocular motility findings in chronic progressive external ophthalmoplegia. *Eye* 2005;19:258-263
13. Daut PM, Steinemann TL, Westfall CT. Chronic exposure keratopathy complicating surgical correction of ptosis in patients with chronic progressive external ophthalmoplegia. *Am J Ophthalmol* 2000;130):519-521
14. Yu Wai Man CY,. Chinnery PF, Griffiths PG. Extraocular muscles have fundamentally distinct properties that make them selectively vulnerable to certain disorders. *Neuromuscul Disord* 2005; 15:17–23.
15. DeMartelaere S L, Blaydon SM, Shore JW. Tarsal switch Levator resection for the treatment of blepharoptosis in patients with poor eye protective mechanisms. *Ophthalmology* 2006;113:2357–2363

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)