LUCIANE FRANCO KRAUL

Análise facial digital de pacientes com paralisia facial, após laserterapia e aplicação de toxina botulínica: estudo triplo-cego, randomizado, placebo controlado

São Paulo

2019

LUCIANE FRANCO KRAUL

Análise facial digital de pacientes com paralisia facial, após laserterapia e aplicação de toxina botulínica: estudo triplo-cego, randomizado, placebo controlado

Versão Original

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia (Laser). para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Carlos de Paula Eduardo

São Paulo

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catalogação-na-Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Kraul, Luciane Franco.
Análise facial digital de pacientes com paralisia facial, após laserterapia e aplicação de toxina botulínica: estudo triplo-cego, randomizado, placebo controlado / Luciane Franco Kraul ; orientador Carlos de Paula Eduardo -- São Paulo, 2019.
313 p. : fig., tab. ; 30 cm.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de Concentração: Laser – Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.
Versão original

1. Paralisia facial periférica. 2. Fotobiomodulação. 3. Toxina botulínica. 4. Análise facial digital. I. Eduardo, Carlos de Paula. II. Título.

Kraul LF. Análise facial digital de pacientes com paralisia facial, após laserterapia e aplicação de toxina botulínica: estudo triplo-cego, randomizado, placebo controlado. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: / /2019

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a)._____

Instituição: _____Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a)._____

Instituição: _____Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a)._____

Instituição: _____Julgamento: _____

“ à sede de saber dos meus alunos, que foi uma das chamas do meu aprendizado...”

“aos meus filhos Ian e Derek e meu marido Alexander, que doaram tempo precioso da nossa convivência para que esse estudo se realizasse...”

“aos meus pais, que sempre me incentivaram na busca do conhecimento...”

AGRADECIMENTOS

À Universidade de São Paulo, especialmente ao Laboratório LELO do Departamento de Dentística pela oportunidade e pelo uso dos equipamentos;

Ao professor Carlos de Paula Eduardo, meu orientador e grande referência na área do Laser, o meu muito obrigada por acreditar, apoiar e orientar essa pesquisa e minha trajetória;

À professora Luciane Hiramatsu Azevedo, por todo aprendizado, paciência, carinho, amizade, doçura e disponibilidade. Muito obrigada por tudo e por acreditar nesse projeto;

À equipe de pesquisa: Prof Luciane, Nicole, Carol,. Sem vocês, essa pesquisa seria impossível. Muito obrigada;

À professora e paciente Chang Chiann, que através do atendimento na pesquisa, acreditou nesse projeto e viabilizou a estatística tão completa e complexa desse estudo;

Aos alunos da professora Chang, Zheng e Benedito, que colaboraram na estatística dos dados dessa tese;

À Ana Maria, Leni e Liliane por toda ajuda com a organização e marcação dos pacientes da tese;

À todos os pacientes atendidos nessa pesquisa, que permitiram a execução de um estudo que ajudará muitos pacientes;

Ao Prof. Dr. Fernando Gomes Pinto, amigo de anos, médico e pesquisador extremamente competente que acreditou nesse projeto desde o início. Muito obrigada pela amizade, carinho, paciência, disponibilidade e apoio;

Ao Dr Cláudio Bicudo, cirurgião-plástico de referência, pela amizade, incentivo constante e pelos ensinamentos sobre o funcionamento da complexa região óculo-palpebral, fundamentais nesse trabalho. Obrigada por acreditar nesse estudo e divulgar esses conhecimentos na medicina.

Imensamente grata por sua colaboração ímpar;

Ao professor e médico Dorival de Carlucci Jr., notável cirurgião de cabeça e pescoço, muito grata por acreditar nos resultados da pesquisa e pela confiança e parceria nos atendimentos de alguns pacientes;

Ao Dr. Luciano Foroni, neurocirurgião de nervos periféricos e ser humano incrível, obrigada pela prontidão em abraçar o projeto. Sua colaboração na paralisia facial têm sido fundamental;

À Glauci e a Marieta, obrigada por toda ajuda;

À CAPES, por um ano de bolsa auxílio;

À todos que diretamente ou indiretamente apoiaram ou colaboraram com essa pesquisa, meu muito obrigada!

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê”.

Arthur Schopenhauer

RESUMO

Kraul LF. Análise facial digital de pacientes com paralisia facial, após laserterapia e aplicação de toxina botulínica: estudo triplo-cego, randomizado, placebo controlado [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2018. Versão Original.

As paralisias faciais (PF) podem ser basicamente ocasionadas por fatores imunes, traumáticos (incluindo iatrogênicos), infecciosos e isquêmicos. O tratamento pode variar entre medicamentoso, cirúrgico ou através de reabilitação (laserterapia, fisioterapia, acupuntura, fonoterapia). A conduta varia em função do tempo de lesão, da etiologia, do grau de comprometimento e do tipo de PF. A Laserterapia de baixa potência (LBP), através do aumento do potencial de ação na célula, tem mostrado efeitos promissores no restabelecimento de tecidos nervosos. Embora a medicina esteja em constante avanço, os pacientes com PF podem apresentar sequelas, com comprometimento da mímica, da simetria facial, da integridade da córnea e, não menos importante, da saúde psíquica e social desses indivíduos. A toxina botulínica (TB) pode ser empregada para controlar hiperfunções musculares, trazendo uma grande melhora das alterações musculares em questão, e por conseguinte qualidade de vida para o paciente. A Análise Facial Digital (AFD), um tipo de avaliação facial derivada do Digital Smile Design é um protocolo amplo de conceitos e ferramentas utilizados para análise da face e do sorriso, e pode ser empregado para registrar e quantificar as assimetrias referidas. O estudo foi triplo-cego randomizado, placebo controlado, com análise quantitativa e qualitativa de melhora. O objetivo do estudo, foi mensurar a recuperação de assimetrias faciais, visualizadas através da AFD, após tratamento com LBP na hemiface paralisada e TB na hemiface com hiperfunção muscular e/ou espasmo. Foi utilizado 3J de 660nm simultaneamente a 3J de 808nm, com 33,33 J/cm^2 de densidade de energia por ponto, em modo contínuo, em contato, por 20 sessões. A TB foi utilizada nos pacientes que ao final do laser, ainda apresentavam assimetrias. Tanto a LBP ($P<0,001$), quanto a TB foram eficazes na redução da assimetria. Na análise qualitativa ($p<0,001$), os pacientes relataram melhora na assimetria, dor e sincinesia.

Palavras-chave: Paralisia Facial Periférica. Fotobiomodulação. Toxina Botulínica. Análise Facial Digital.

ABSTRACT

Kraul LF. Analysis of the Facial Palsy recovery through Digital Facial Analysis measurement, after photobiomodulation and botulinum toxin injections. A triple-blind, randomized, placebo-controlled study [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2018. Versão Original.

Facial paralysis (FP) can be primarily caused by immune, traumatic (including iatrogenic), infectious and ischemic factors. Treatment may vary from medication, surgery or rehabilitation (laser therapy, physical therapy, acupuncture). The conduct depends on the time of injury, etiology, degree of impairment and type of FP. Low-power laser therapy (LLT), by increasing the action potential in the cell, has shown promising effects on nerve tissue rehabilitation. Although medicine is constantly advancing, patients with FP may present sequelae, with facial asymmetry, corneal integrity and, not least, the psychic and social health of these individuals. Botulinum toxin (BT) can be used to control muscle hyperfunctions, bringing a major improvement, and therefore quality of life for the patient. Digital Facial Analysis (DFA), a type of facial assessment derived from Digital Smile Design is a broad protocol of concepts and tools used for face and smile analysis, and can be employed to record and quantify the asymmetries referred to. The study was a triple-blind randomized, placebo-controlled trial with quantitative and qualitative improvement analysis. The objective of the study was to measure the recovery of facial asymmetries, visualized through DFA, after treatment with LLT in the paralyzed hemiface and BT in the hemiface with muscle hyperfunction and / or spasm. It was used 3J of 660nm simultaneously to 3J of 808nm, with 33.33 J/cm^2 of energy density per point, in continuous mode, in contact, for 20 sessions. TB was used in patients who at the end of the laser still had asymmetries. Both LLT ($P < 0.001$) and BT were effective in reducing asymmetry. In the qualitative analysis ($p < 0.001$), patients reported improvement in asymmetry, pain and synkinesia.

Keywords: Peripheral Facial Paralysis. Photobiomodulation. Botulinum Toxin. Digital Facial Analysis.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	Porcentagem
AFD	Analise Facial Digital
ATM	Articulação Temporo-Mandibular
ATP	Adenosina Trifosfato
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BDNF	Fator de Crescimento Neurotróficos Derivados do Cérebro
BJ	Escalas como Botman e Jongkees
CCO	Citocromo C Oxidase
cm	Centímetro
cm²	Centímetro quadrado
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Densidade de Potência
DSD	Digital Smile Design
EMG	Eletroneuromiografia
EnoG	Eletroneurografia
FAF	Fluxo axonal rápido
GC	Grupo Controle
GDNF	Fator Neurotrófico derivado de células da Glia
GT	Grupo Teste
HB	Escala Universal do Sistema de House-Brackman
HC/FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HC e HN	Terminais Funcionais de Toxina Botulínica
HHV-6	Herpes Vírus do Tipo 6

HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HVS	Herpes Vírus
HVS-1	Herpes do Tipo 1
J	Joules
J/cm^2	Densidade de Energia (DE)
Joule	Por centímetro quadrado
LBP	Laserterapia de Baixa Potência
LC	Líquido Cefalorraquidiano
ME	Matriz Extracelular
mm	Milímetro
MMP	Potencial de Membrana Mitocondrial
MMPs	Metaloproteinases
MMP2	Metaloproteinases do Tipo 2
MMP9	Metaloproteinases do Tipo 9
MST	Teste de Estimulação Máxima
mW	Miliwatts
Na-k	Sódio e Potássio
Naþ-Kþ-ATPase	Enzima responsável pela manutenção do Potencial de Repouso dos Nervos
NET	Teste de Excitabilidade Nervosa
NGF	Fator de Crescimento Nervoso ou Neural
NM	Comprimento de Onda em Nanômetros
NO	Oxido Nítrico
PB	Paralisia de Bell
PCR	Reação de Polimerase em Cadeia
PDGF	Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas
PFP	Paralisia Facial Periférica
PH	Nível de acidez ou alcalinidade do meio
PL	Protocolo Laser

PP	Protocolo Placebo
RL	Radicais Livres
RM	Ressonância Magnética
RNA	Ácido Ribonucleico
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
SD	Superóxido Dismutase
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNAP-25	Proteína 25 Associada a parte Sinaptossomal do Complexo SNARE
SNARE	Complexo Protéico
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
TB	Toxina Botulínica
TB (100U)	Forma de Quantificação de Toxina Botulínica
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGF	Fator de Crescimento de Fibroblastos
TGF-β	Fatores de crescimento de fibroblasto do tipo β
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TNF	αFator de Necrose Tumoral
VZV	Vírus Herpes Zoster
VEB ou HHV-4	Vírus Epstein-Barr
W	Potência do Aparelho em Watts
Zn	Zinco

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 23
2 PROPOSIÇÃO 25
3 REVISÃO DE LITERATURA 27
3.1 SISTEMA NERVOSO 27
3.2 LESÕES NEURAIS 32
3.3 IMPULSO NERVOSO 34
3.4 NERVO FACIAL 35
3.4.1 Anatomia e Fisiologia do Nervo Facial 35
3.5 MÚSCULOS DA MÍMICA – INERVAÇÃO PELO NERVO FACIAL 38
3.5.1 Músculo Occiptofrontal – Porção Frontal 39
3.5.2 Músculo Orbicular dos Olhos 39
3.5.3 Músculo Prócero 40
3.5.4 Músculo Corrugador 40
3.5.5 Músculo Nasal 40
3.5.6 Músculo Elevador do Lábio Superior 40
3.5.7 Músculo Elevador de Asa do Nariz e Lábio Superior 41
3.5.8 Músculo Zigomático Menor 41
3.5.9 Músculo Zigomático Maior 41
3.5.10 Músculo Elevador de Ângulo de Boca 41
3.5.11 Músculo Orbicular da Boca 42
3.5.12 Músculo Depressor do Lábio Inferior 42
3.5.13 Músculo depressor dÂngulo de Boca 42
3.5.14 Músculo Mentoniano 42
3.5.15 Músculo Risório 43
3.5.16 Músculo Bucinador 43
3.5.17 Músculo Platisma 43
3.5.18 Músculo Elevador da Pálpebra Superior 43

3.6 MÚSCULOS DA MASTIGAÇÃO 44
3.7 VASCULARIZAÇÃO NO NERVO FACIAL 44
3.8 ETIOLOGIA DA PARALISIA FACIAL 44
3.9 DIAGNÓSTICO 47
3.10 EVOLUÇÃO DA PARALISIA FACIAL PERIFÉRICA 51
3.11 TESTES COMPLEMENTARES PARA DIAGNÓSTICO 52
3.12 LOCALIZAÇÕES DAS LESÕES 54
3.13 SEQUELAS E COMPLICAÇÕES 55
3.14 PROGNÓSTICO 56
3.15 TRATAMENTO DA PARALISIA FACIAL 57
3.15.1 Corticóides e Antivirais 58
3.15.2 Acupuntura 58
3.15.3 Cirurgias 59
3.15.4 Fisioterapia 61
3.15.5 Biofeedback e EMG 61
3.15.6 Eletroestimulação 62
3.15.7 Toxina Botulínica 63
3.15.8 Laserterapia 68
3.16 REPARO TECIDUAL 72
3.16.1 Reparo Tecidual e LBP 74
3.17 ANÁLISE FACIAL DIGITAL 78
4 MATERIAL E MÉTODOS 83
4.1 DESENHO DO ESTUDO 83
4.1.1 Grupo Teste 84
4.1.2 Grupo Controle 85
4.2 EXECUÇÃO DO ESTUDO 87
4.2.1 Cálculo do tamanho da amostra 87
4.2.2 Randomização (Aleatorização) 87
4.2.3 Participantes 88
4.2.4 Implementação 90
4.3 INTERVENÇÕES 91
4.3.1 Intervenções – Estudo Piloto 91
4.3.2 Preparo Prévio dos Grupos 91

4.3.3 Aplicação de Laser Teste e Laser Controle – Fase 1 98
5 RESULTADOS EANÁLISE ESTATÍSTICA 105
5.1 DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS 105
5.1.2 Variáveis Sociodemográficas 106
5.1.3 Variáveis Clínicas 119
5.2 ANÁLISE DESCRITIVA 122
5.2.1 Análise das Variáveis Clínicas do Tratamento Laser e Placebo 123
5.3 ANÁLISE INFERENCIAL 128
5.3.1 Metodologia 128
5.3.2 Resultados 129
6 QUESTIONÁRIO DE SATISFAÇÃO DO PACIENTE 159
6.1 ANÁLISE DOS QUESTIONÁRIOS 159
7 DISCUSSÃO 169
7.1 TOXINA BOTULÍNICA 185
7.2 ANÁLISE FACIAL 191
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS 193
9 CONCLUSÕES 195
REFERÊNCIAS 197
APÊNDICES 235
ANEXOS 297

1 INTRODUÇÃO

Função e beleza andam juntas quando se trata da harmonia da face, sendo a simetria mandatória e determinada pelo tônus ou tono muscular, uma contração reflexa. A manutenção desse tônus em repouso e das contrações voluntária e involuntária dos músculos responsáveis pela mímica e por parte da função motora da face são de responsabilidade do nervo facial, o sétimo nervo craniano.

A ausência ou a diminuição da condução do impulso nervoso ocasiona uma alteração total ou parcial na contração muscular facial, além de possíveis alterações nas secreções glandulares como saliva e lágrimas, e alterações na percepção do sabor dos alimentos e na percepção dos sons.

As causas das paralisias faciais são inúmeras, e incluem aquelas consideradas idiopáticas, traumáticas, cirúrgicas, virais, metabólicas e "*a frigore*" (paralisia facial por choque térmico). O grau de acometimento dependerá do tipo e da gravidade da lesão.

Grande parte dos tratamentos propostos na literatura especializada mostram eficácia discutível ou reduzida, com pouco ou nenhum acompanhamento de longevidade, concentrando-se principalmente no uso de corticóides e, por vezes, antivirais. O uso de terapias como fisioterapia e acupuntura ainda deve ser mais bem comprovado cientificamente, de acordo com a revisão sistemática Cochrane, de Baugh.

Apesar da inexistência de estudos de metanálise na paralisia facial, o uso da laserterapia de baixa potência (LBP), através da fotobiomodulação, tem se mostrado promissor em tratamentos de restabelecimento neural e muscular, tornando-se escopo principal desse estudo. A LBP, através da resposta positiva no aumento do metabolismo do tecido neural, é capaz de regenerar o tecido e sua função, recuperando em parte ou totalmente a mímica facial, além de funções como lacrimejamento e secreção salivar, e por consequência, a auto-estima do paciente.

2 PROPOSIÇÃO

Os objetivos do presente estudo são:

-Quantificar e qualificar a eficácia do laser de baixa potência (LBP) e da toxina botulínica (TB) na recuperação de simetrias em pacientes com paralisia facial periférica (PFP)

- Propor uma nova e objetiva análise facial, de forma digital, para tornar o diagnóstico da paralisia facial mais preciso.

3 REVISÃO DE LITERATURA

As expressões faciais, geralmente conectadas às emoções, têm influência direta nas relações interpessoais (Busin, 2014). Os movimentos dos músculos da mímica e de função da face são comandados pelo nervo facial, o sétimo nervo craniano. A percepção e processamento dessas emoções e a conexão intracorpórea de todas as atividades do indivíduo é mediada pelo sistema nervoso (Lent, 2004).

Uma descrição das estruturas anatômicas e de seus processos fisiológicos de funcionamento faz-se necessária para o entendimento da paralisia facial e de como os tratamentos propostos corroboram com o resultado obtido. Essa descrição terá início com o Sistema Nervoso.

3.1 SISTEMA NERVOSO

O sistema nervoso é dividido em central e periférico. O Sistema Nervoso Central (SNC) é dividido em encéfalo e medula espinal. O encéfalo contempla o cérebro, o cerebelo e o tronco encefálico. O cérebro é composto pelo diencéfalo e pelo telencéfalo, que, por sua vez, é dividido em córtex cerebral e núcleos da base. O cerebelo é dividido em córtex cerebelar e núcleos profundos. O tronco encefálico é dividido em mesencéfalo, ponte e bulbo (Lent, 2004) (Figura 3.1).

Figura 3.1 - Divisão do Sistema Nervoso Central

<table>
<tr><th colspan="9">SNC</th></tr>
<tr><th colspan="8">Encéfalo</th><th rowspan="3">Medula espinhal</th></tr>
<tr><th colspan="2">Cérebro</th><th colspan="2">Cerebelo</th><th colspan="4">Tronco encefálico</th></tr>
<tr><td colspan="2">Telencéfalo</td><td rowspan="2">Diencéfalo</td><td rowspan="2">Córtex cerebelar</td><td rowspan="2">Núcleos profundos</td><td rowspan="2">Mesencéfalo</td><td rowspan="2">Ponte</td><td rowspan="2">Bulbo</td></tr>
<tr><td>Córtex cerebral</td><td>Núcleos da base</td></tr>
</table>

Fonte: Lent (2004, p. 9).

O Sistema Nervoso Periférico (SNP) faz a ligação entre SNC e os órgãos. É composto por nervos (agrupamento de fibras nervosas em feixes), neurônios (receptores somáticos e viscerais), e gânglios dos nervos espinhais, cranianos e autônomos (Lent, 2004). De acordo com Lent (2004), existem 31 pares de nervos espinhais e 12 pares de nervos cranianos sensitivos ou aferentes, o sétimo dos quais, o nervo facial, será objeto de estudo mais aprofundado neste trabalho. O SNC e o SNP possuem fibras eferentes destinadas ao movimento, com funcionamento voluntário para informações a músculos estriados esqueléticos, e autônomo, com funcionamento involuntário para musculatura lisa e estriada cardíaca. O Sistema Nervoso Autônomo (SNA) se divide em Parassimpático, ligado à conservação e ao repouso, e Simpático, associado à ação (Figura 3.2). As fibras aferentes são responsáveis pela sensibilidade (Lent, 2004). Mas, antes de abordar esse aspecto, há que entender a estrutura da célula nervosa e seu mecanismo de ação.

Figura 3.2 - Sistema Nervoso Central e Periférico e suas funções

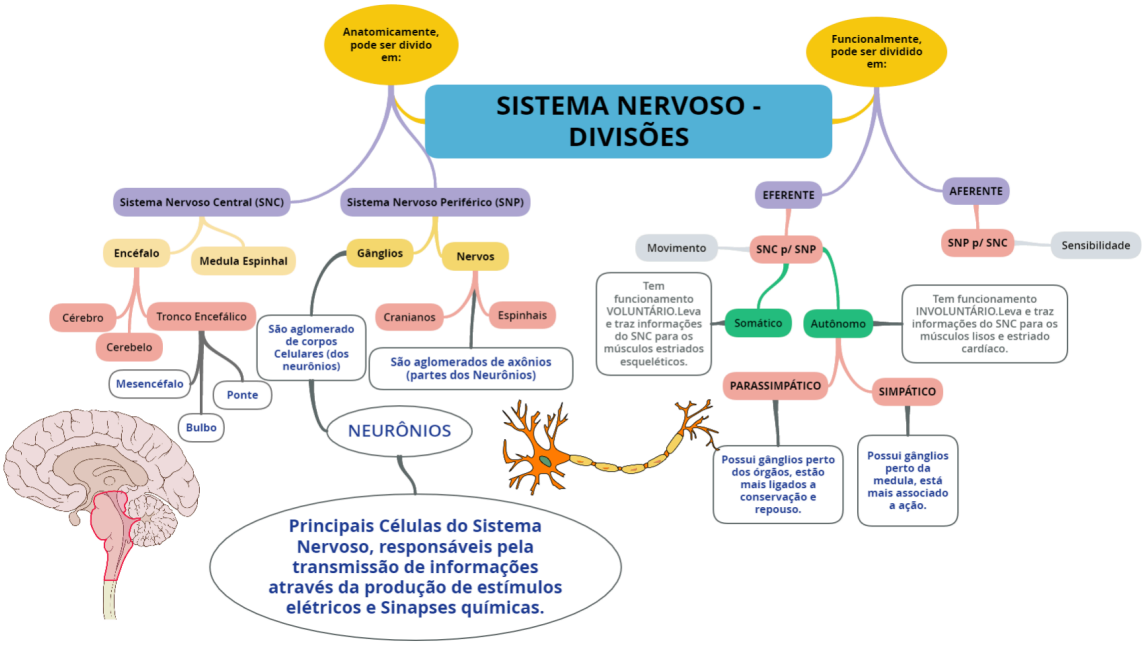


Imagem 1: Divisão organizacional do Sistema Nervoso

Fonte da figura utilizada: https://pixabay.com/pt/

Fonte: GtMRE (2016).

As células nervosas, chamadas de neurônios, são as responsáveis pela recepção e transmissão de estímulos do meio interno e externo, por meio das propriedades de responsividade (ou excitabilidade) e condutibilidade. A capacidade de resposta aos estímulos internos e externos é decorrente da responsividade (Netter, 2000; Lent, 2004). O neurônio do tipo sensitivo (ou aferente) recebe o estímulo sensitivo e conduz ao SNC. Os interneurônios estabelecem conexões entre neurônios, dentro do SNC. Os neurônios motores ou eferentes saem do SNC e conduzem impulsos para outros neurônios, músculos ou glândulas (Campbell, 2005; Montanari, 2016).

O neurônio possui um corpo celular (soma) constituído por núcleo e citoplasma, e os neuritos, subdivididos em dendritos e axônios. Os dendritos são prolongamentos que atuam na recepção dos estímulos, e os axônios atuam como condutores do impulso nervoso (Figura 3.3). O axônio está envolvido por dois tipos celulares, que diferem entre si por conta da localização. No SNC, o axônio é envolvido por oligodendrócitos, e no SNP é envolvido por células de Schwann, determinantes na formação da bainha de mielina, um invólucro basicamente lipídico (75%), mas também

com proteínas (25%) e com a capacidade de condução do impulso nervoso e de isolamento térmico. Existem áreas de descontinuidade da bainha de mielina, caracterizada por constrições, chamadas nódulos de Ranvier. A bainha de mielina e a célula de Schwann são contíguas (Figura 3.4) (Gray, 1973; Netter, 2000; Lent, 2004; Campbell, 2005; Carvalho; Colares-Buzato, 2005).

Figura 3.3 - Divisão do neurônio

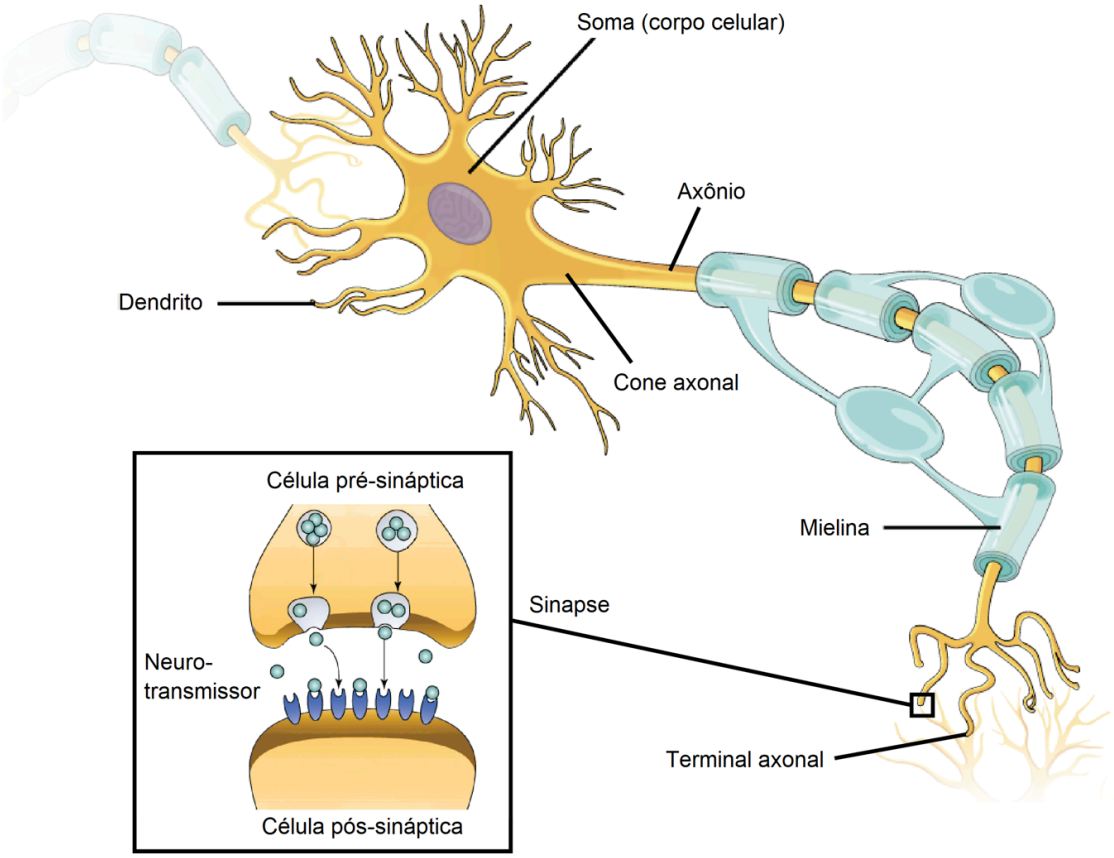
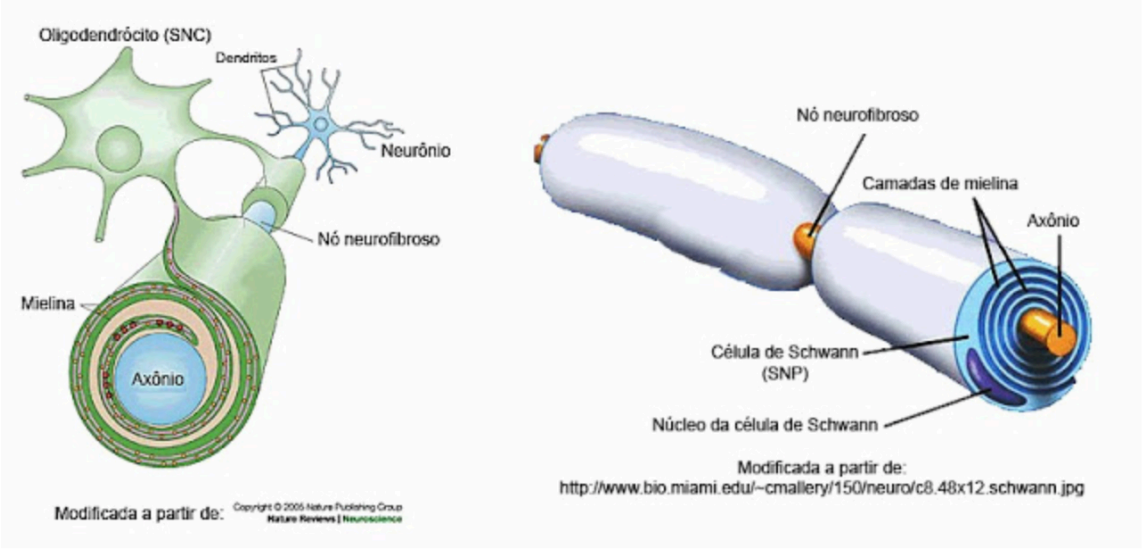


Imagem modificada de "Neurons and glial cells: Figure 2" e "Synapse," por OpenStax College, Biology (CC BY 3,0).

Fonte: Khan Academy (2019).

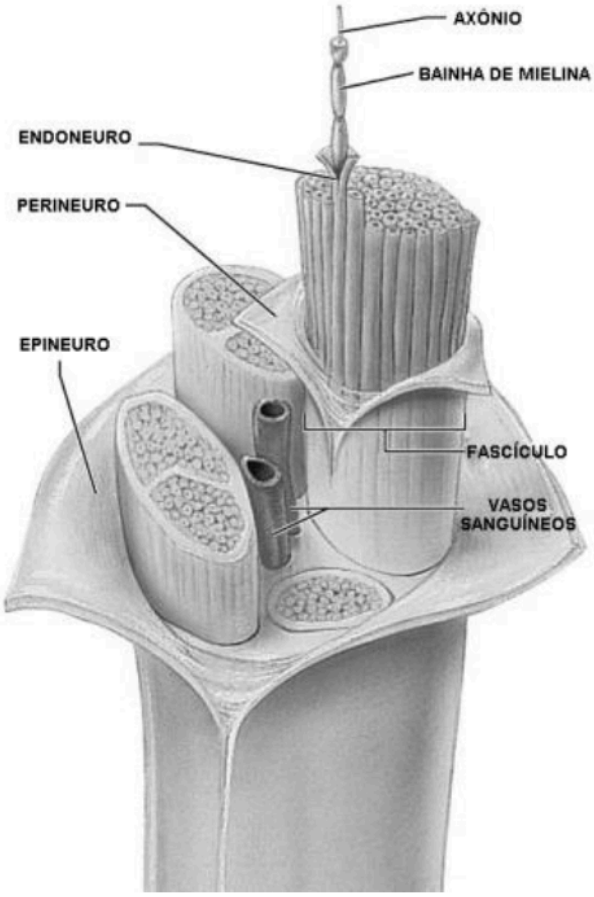
Figura 3.4 - Estrutura de axônio, bainha de mielina e células de Schwann no SNP



Fonte: Rodrigues (2015).

Existem três tipos de fibras nervosas (axônio + bainha de mielina), A, B e C. Aquelas do tipo A têm condução nervosa mais rápida, sensibilidade somática e função motora, devido à sua própria espessura e à presença de mielina. As do tipo B têm menor calibre, menor velocidade de condução e, principalmente, função vegetativa. Já as do tipo C são amielínicas, com função vegetativa aferente da sensação dolorosa, de menor calibre e condução mais lenta. O axônio e a bainha envoltória consistem na fibra nervosa. Cada fibra nervosa é envolta pelo endoneuro, que é constituído por glicosaminoglicanas, fibrilas colágenas, fibroblastos, macrófagos e mastócitos e fibras reticulares sintetizadas pelas células de Schwann. O perineuro envolve cada fascículo de fibras nervosas, sendo constituído por fibroblastos modificados em várias camadas concêntricas. Já o epineuro reveste o nervo, além de preencher os espaços entre os feixes de fibras nervosas, sendo constituído por tecido conjuntivo denso, e suas fibras colágenas possuem orientação para proteger o feixe nervoso de estiramentos (Figura 3.5). Ainda, o epineuro é constituído por tecido conjuntivo frouxo, que por sua vez é composto pelo *vasa nervorum* e células adiposas (Campbell, 2005; Ishibe et al., 2011; Montanari, 2016).

Figura 3.5 - Esquematização de axônio, bainha de mielina, endoneuro, perineuro e epineuro



Fonte: Marieb e Hoehn[1] (2006 apud Santos, 2019, p. 13).

Vasa nervorum é um conjunto de vasos sanguíneos do tecido conjuntivo frouxo, responsável pela irrigação dos nervos. O suprimento sanguíneo não vem apenas das artérias importantes, mas de múltiplos vasos sanguíneos periféricos. Essa irrigação sanguínea penetra nos fascículos nervosos (Gray, 1973; Campbell, 2005).

Portanto, os nervos são divididos por fascículos internos. Existem três padrões fasciculares de nervos: quando há um fascículo, tem-se o padrão monofascicular, entre dois e cinco fascículos, tem-se o padrão oligofascicular, e quando há mais de

[1] Marieb EN, Hoehn K. Human anatomy and physiology. 7a ed. New York: Pearson Education; 2006.

cinco fascículos, tem-se o padrão polifascicular. Os fascículos se bifurcam, unem-se aos adjacentes e se redistribuem para criar a rede fascicular interna, conforme a necessidade. O padrão polifascicular, por exemplo, é comum em regiões submetidas a grandes estresses mecânicos, como o plexo braquial (Campbell, 2005).

3.2 LESÕES NEURAIS

As lesões neurais são basicamente divididas em: degenerações axonais e desmielinizantes. Nas degenerações axonais observa-se a degeneração do citoplasma axonal. A degeneração Walleriana é um tipo de degeneração axonal distal ao trauma neural. Nas lesões por desmielinização, o trauma primário é na bainha de mielina ou nas células de Schwann (Campbell, 2005; Madura, 2012).

Em 1943, Seddon criou uma classificação de lesões neurais baseada nos locais da lesão, que posteriormente foi complementada por Sunderland em 1977.

Atualmente, as lesões neurais podem ser classificadas em basicamente cinco tipos: neuropraxia, axoniotmese, e três classes de neurotmese.

A neuropraxia é uma anoxia local nos axônios, por compressão da *vasa nervorum.* É ocasionada por compressão do fluxo de axoplasma, tendo como consequência a desmielinização focal e o adelgaçamento da fibra nervosa. A grande maioria dos traumas neurais, como na neuropraxia, é causada pelo aumento da pressão por edema do endoneuro, em um perineuro não complacente (Santos, 2000). Não ocorre a degeneração Walleriana, e a condução do impulso nervoso é preservada. Cessada a injúria, ocorre a remielinização, enquanto o restabelecimento neural total se dá em dias ou semanas.

Na axonotmese, existe a degeneração Walleriana distal à lesão, mas existe a preservação apenas do endoneuro. O axônio do neurônio motor está comprometido. Ocorre devido a uma maior e/ou mais longa compressão da *vasa nervorum*, alterando o fluxo do axoplasma. O prognóstico de recuperação é bom se o endoneuro estiver preservado, levando entre semanas e meses (Siqueira, 2007; Teixeira, 2008).

Se houver a aproximação dos tubos endoneurais, há possibilidade de recuperação. A neurotmese com presença de degeneração Walleriana e perda do endoneuro corresponde ao tipo III; quando, além do endoneuro, houver perda do perineuro, consiste no tipo IV; e quando incluir o epineuro e comprometimento do tecido conjuntivo e lesão axonal, caracteriza o tipo V (Madura, 2012).. (Quadro 3.1).

Quadro 3.1 – Divisão das lesões neurais de neuropraxia, axonotmese e neurotmese, segundo Seddon e Sunderland

Seddon	**Neuropraxia**	**Axonotmese**	**Neurotmese**	**Neurotmese**	**Neurotmese**
Sunderland	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV	Tipo V
Achados patológicos	Continuidade anatômica preservada Desmielinização seletiva da zona de lesão	Continuidade axonal interrompida (juntamente com bainha de mielina)	Descontinuidade axonal e endoneural	Descontinuidade axonal, endoneural e perineural	Divisão funcional completa do nervo
Degeneração Walleriana	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Paralisia motora	Completa	Completa	Completa	Completa	Completa
Paralisia sensitiva	Frequentemente ausente	Completa	Completa	Completa	Completa
Paralisia autonômica	Grande parte da função preservada	Completa	Completa	Completa	Completa
Atrofia muscular	Muito pouco	Progressiva com o tempo	Progressiva com o tempo	Progressiva com o tempo	Progressiva com o tempo

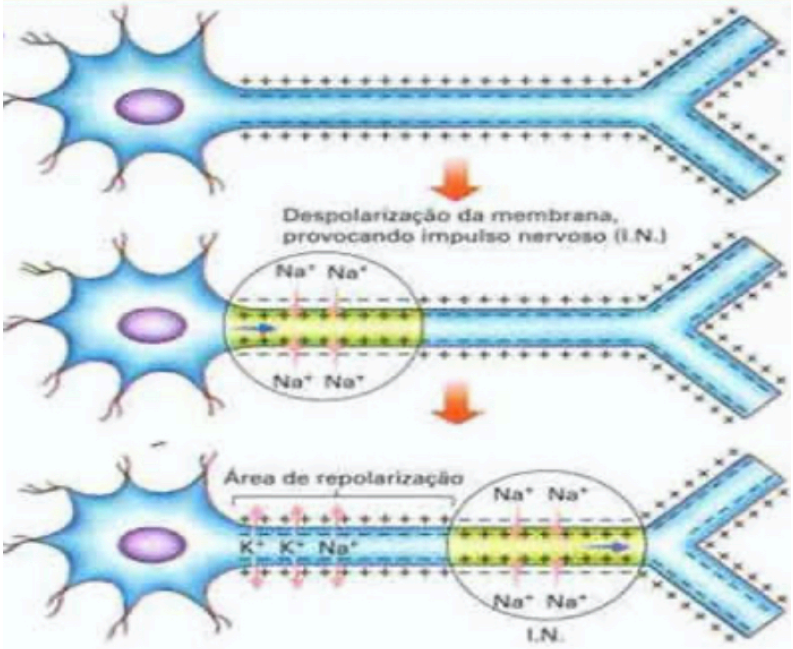
Fonte: Madura (2012). Traduzido pela autora.

3.3 IMPULSO NERVOSO

O impulso nervoso, que é a transmissão da onda de excitação nervosa, ocorre pela propriedade de condutibilidade, no sentido dos dendritos para o corpo celular, percorrendo o axônio até o próximo dendrito. A propagação ocorre devido à alterações nas cargas elétricas das superfícies internas e externas da membrana celular (Netter, 2000; Lent, 2004).

A membrana plasmática do neurônio transporta íons entre o líquido extracelular e o interior da fibra, através dos canais iônicos, que são proteínas, tais com o a bomba de sódio e potássio. Quando em repouso, o interior da célula fica negativo e o exterior, positivo. Se a saída de potássio não é acompanhada pela entrada de sódio, ocorre uma diferença de cargas elétricas entre os meios intra e extracelulares, com déficit de cargas positivas dentro da célula, criando um potencial eletronegativo (em torno de 70mV) no interior da fibra que é o potencial de repouso da membrana, gerando a polarização dessa membrana (Figura 3.6). A entrada de sódio e saída de potássio ao longo do axônio gera uma despolarização da membrana, pela entrada de cargas positivas, até alcançar um nível crítico para dar a diferença de potencial de ação da célula, tendo duração, direção e tamanhos fixos, independentemente do impulso nervoso e da distância percorrida no axônio. Após a passagem do impulso nervoso, a repolarização ocorre. O impulso é saltatório, entre os nódulos de Ranvier, devido a bainha de mielina (Netter, 2000; Lent, 2004; Campbell, 2005; Carvalho; Colares-Buzato, 2005; Montanari, 2016).

Figura 3.6 - Direção do impulso nervos e difusão do potencial de membrana



Fonte: Transmissão do impulso nervoso (2019).

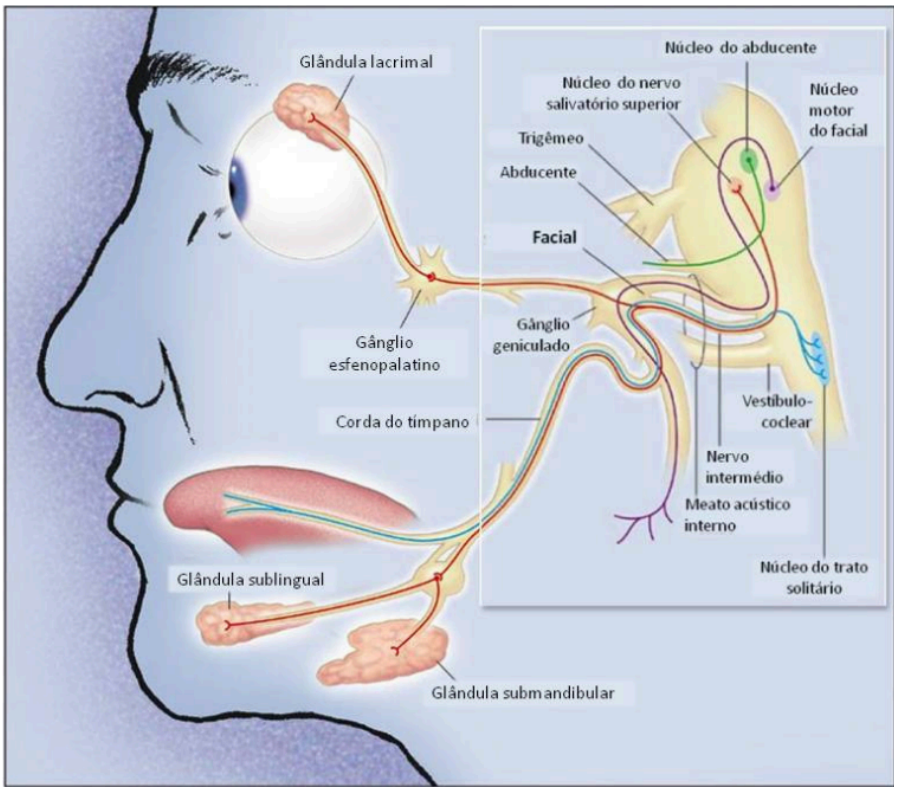
3.4 NERVO FACIAL

Trata-se de um nervo misto, composto basicamente de fibras eferentes motoras (maior porção), pré-ganglionares (parassimpáticas) para lacrimejamento e salivação, e gustatórias e as outras aferentes sensitivas, e sua anatomia pode ser muito variável (Campbell, 2005; Carvalho; Colares-Buzato, 2005; Ishibe et al., 2011; Montanari, 2016). Dentro do núcleo motor, que contém entre 7000 e 10.500 neurônios (Miniti et al., 2001), dividem-se em um grupo dorsal e vários ventrais. O dorsal inerva o músculo frontal, orbicular dos olhos e corrugadores; as células ventrais inervam o músculo estapédio, platisma, músculos da região perioral e bochechas (Gray, 1973; Filho, 1975; Bento et al., 1998).

3.4.1 Anatomia e Fisiologia do Nervo Facial

O nervo facial (Figura 3.7) tem seu núcleo na ponte e emerge na região do sulco bulbo pontino, próximo ao nervo trigêmeo (V nervo craniano), abducente e vestibulococlear (VIII nervo craniano). A porção parassimpática e sensitiva do nervo facial, também chamada de nervo intermédio, juntamente com a porção motora do nervo facial (chamada de segmento meatal do nervo facial) e o nervo vestibulococlear entram no meato acústico interno, localizado no osso temporal. Dentro do canal do nervo facial, um dos ramos originará o nervo estapédio, que inervará o músculo estapédio (Gray, 1973; Filho, 1975; Bento et al., 1998).

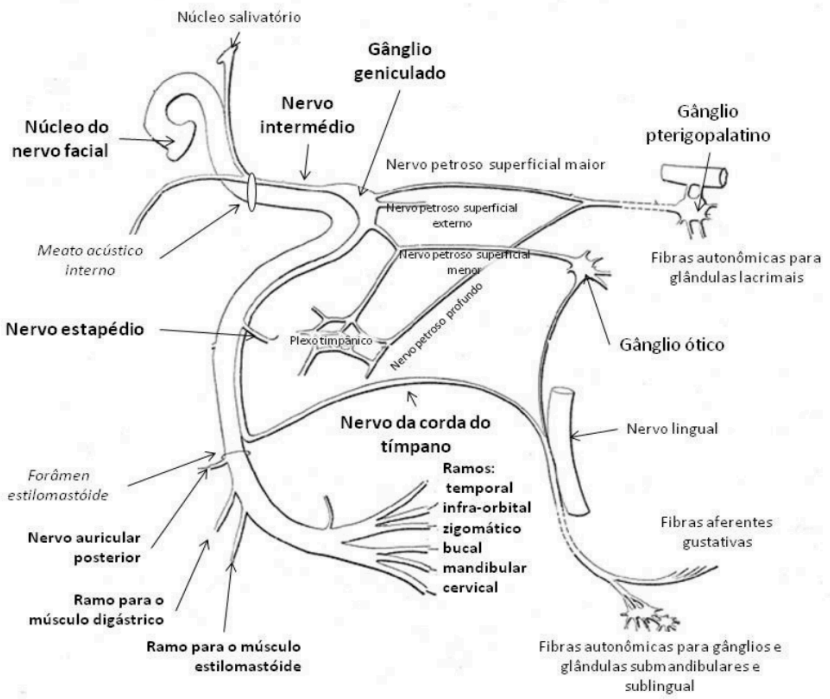
Figura 3.7 - Anatomia do nervo facial



Fonte: Gilden (2004).

A parte sensitiva está localizada no gânglio geniculado, que na extensão forma o nervo corda do tímpano, que transfere informações gustatórias (Figura 3.8). A produção de lágrimas, saliva e muco é feita pelas fibras periféricas do nervo intermédio, na região do gânglio geniculado (Gray, 1973; Filho, 1975; Bento et al., 1998).

Figura 3.8 - Funções do nervo facial



Fonte: Wikipedia (2019).

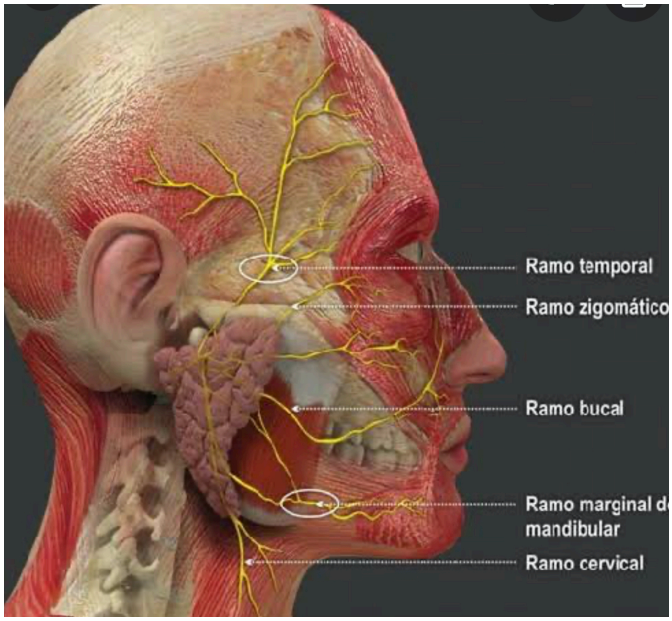
Ainda dentro da parte intracraniana, há o Canal Facial (antigo Canal de Falópio), um canal ósseo de aproximadamente 40mm, que termina no forame estilomastóideo, fazendo parte do osso temporal, e que constitui a maior extensão intraóssea que um nervo periférico percorre no organismo. Dentro do Canal de Falópio há três segmentos: labiríntico, timpânico e mastoideo. No segmento labiríntico (aproximadamente 6 mm), entre o conduto auditivo interno e o gânglio geniculado, observa-se a parte mais estreita do canal, contendo basicamente o nervo facial. O segmento timpânico vai do gânglio geniculado até o segundo joelho, mede em torno de 13mm e cruza o ouvido médio. O segmento mastoideo, medindo em torno de 15mm, vai do segundo joelho até o forame estilomastoideo, de onde emerge nas partes moles do pescoço. Portanto, o nervo facial emite ramos dentro do osso temporal: nervo petroso superficial maior, que faz a inervação motora da glândula lacrimal, e ramo estapédio que inerva o músculo do estribo e é responsável pelo reflexo estapediano (Gray, 1973; Filho, 1975; Bento et al., 1998).

Após sair do forame estilomastoideo, o nervo facial emite três ramos: ramo auricular posterior, que inerva os músculos occipital, auricular posterior, transverso e oblíquo; ramo digástrico, que inerva o ventre posterior do digástrico; e ramo estilo-

hioideo, que inerva o músculo estilo-hioideo (Bento et al., 1998; Campbell, 2005; Dantas, 2005).

Ao entrar na glândula parótida, o nervo facial divide-se nos ramos temporofacial e cervicofacial, que darão origem aos cinco ramos mais conhecidos: temporal, zigomático, bucal, mandibular e cervical (Figura 3.9). É no momento dessa divisão, que pode ser variável, que o nervo facial fica mais superficial. O ramo temporal inerva os músculos frontal, corrugadores, prócero, parte superior do orbicular dos olhos, auricular superior e anterior e os intrínsecos da superfície lateral do orelha. O ramo zigomático inerva a porção inferior e lateral do orbicular dos olhos e os músculos nasal, elevador de ângulo de lábio superior e asa do nariz, elevador de lábio superior, risório e zigomático maior e menor. O ramo bucal também inerva parte do orbicular dos olhos, nasal, elevador de ângulo de lábio superior e asa do nariz, elevador de lábio superior, risório e zigomático maior e menor, além do músculo piramidal nasal, dilatador da asa do nariz, orbicular da boca e bucinador. O ramo mandibular inerva depressor de ângulo de boca, depressor de lábio inferior, mentual, parte inferior do orbicular da boca. O ramo cervical inerva o platisma, e geralmente sai do tronco do nervo antes de entrar na parótida (Bento et al., 1998; Campbell, 2005; Dantas, 2005).

Figura 3.9 - Ramos do nervo facial: temporal, zigomático, bucal, marginal da mandíbula e cervical

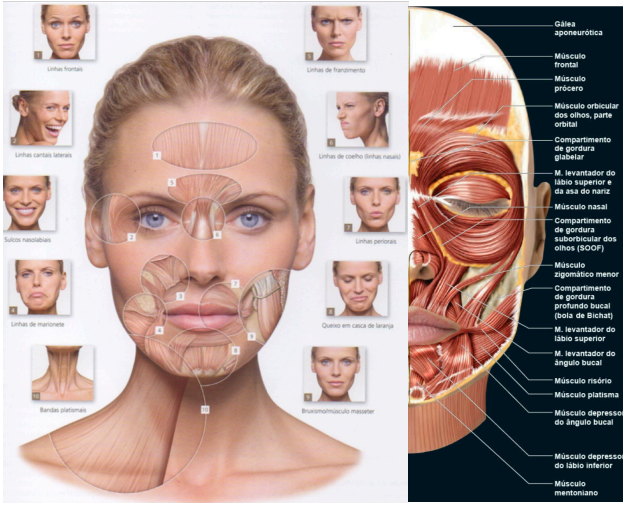


Fonte: Paixão (2010).

3.5 MÚSCULOS DA MÍMICA – INERVAÇÃO PELO NERVO FACIAL

Os músculos da face (Figura 3.10), têm a origem (ou ponto fixo) em osso ou fáscia muscular, e a inserção (ou ponto móvel) em pele. A resultante do movimento dependerá da direção na qual o músculo principal em questão (agonista) irá contrair, e da colaboração da musculatura acessória ao movimento, como os sinergistas (ajudam o movimento) e os antagonistas (opostos ao movimento). A descrição relativa aos músculos da mímica (Seções 3.5.1 a 3.5.17) tomou como base as obras de Madeira, 2012; Sobbotta, 2013; Drake et al., 2014.

Figura 3.10 - Músculos da mímica da face. Fonte: Atlas de Anatomia e Preenchimento Global da Face



Fonte: Braz e Sakuma (2017).

3.5.1 Músculo Occipitofrontal – Porção Frontal

Tem origem na aponeurose epicraniana, inserção na pele do supercílio, e é responsável pela elevação da fronte. Responsável pela expressão de “assustado”.

3.5.2 Músculo Orbicular dos Olhos

Origina-se na parte nasal do processo frontal da maxila, na crista lacrimal anterior e no ligamento palpebral medial. A inserção da parte palpebral é na pele das pálpebras superior e inferior, e a inserção da parte orbital é na pele orbital, frontal e região das bochechas. Por ser um esfíncter, esse músculo reduz a fenda palpebral e seus ventres, corroborando na oclusão palpebral. Colabora na expressão de “bravo”, juntamente com o prócero e os corrugadores, e no sorriso, juntamente com os zigomáticos maior e menor, o elevador de asa do nariz e lábio superior e o elevador do lábio superior.

3.5.3 Músculo Prócero

Tem origem na parte inferior do osso nasal e na parte superior da cartilagem nasal, com inserção na pele dos supercílios. Traciona a pele dos supercílios para baixo em direção à asa do nariz, atuando, juntamente com os orbiculares e os corrugadores, na expressão de “bravo”.

3.5.4 Músculo Corrugador

Origina-se na parte nasal do osso frontal, e tem inserção na pele acima dos supercílios. Igualmente ao prócero, traciona medialmente os supercílios para o centro e para baixo, colaborando na expressão de “bravo”.

3.5.5 Músculo Nasal

Tem origem no osso alveolar, na região de canino superior, e inserções na asa do nariz, na borda da narina, na cartilagem nasal lateral e na aponeurose do dorso do nariz. A parte alar dilata as narinas, e a parte inferior e transversa as comprime. Participa na execução da expressão de “cheiro ruim”.

3.5.6 Músculo Elevador do Lábio Superior

Origina-se na margem infraorbital do osso zigomático, e tem inserções nas fibras do músculo orbicular dos olhos e na pele do lábio superior. Executa a elevação do lábio superior e influencia no aprofundamento das linhas nasolabiais, além de colaborar no sorriso.

3.5.7 Músculo Elevador de Asa do Nariz e Lábio Superior

Tem origem no processo frontal da maxila e no músculo orbicular do olho, e inserções na asa do nariz, no lábio superior e na circunferência lateral e dorsal da narina. Participa na execução da expressão de “cheiro ruim” e no sorriso.

3.5.8 Músculo Zigomático Menor

Origina-se no osso zigomático, com inserção em lábio superior. Sua função é tracionar o lábio superior na diagonal, colaborando no sorriso.

3.5.9 Músculo Zigomático Maior

Também tem origem no osso zigomático. A inserção é no ângulo da boca, portanto levanta e retrai o ângulo da boca e participa do sorriso.

3.5.10 Músculo Elevador do Ângulo da Boca

Origina-se na fossa canina da maxila, e tem inserção no ângulo da boca. Executa o movimento de elevar o ângulo da boca.

3.5.11 Músculo Orbicular da Boca

Tem origem na pele da mandíbula e da maxila, e inserção na pele dos lábios superior e inferior. Esse músculo é um esfíncter e faz o fechamento e franzimento labial.

3.5.12 Músculo Depressor do Lábio Inferior

Origina-se é na base da mandíbula, e tem inserção no lábio inferior. Ele abaixa o lábio inferior, participando de expressões como “medo” e “desconfiança”, e partipa na curvatura inferior do sorriso.

3.5.13 Músculo depressor Ângulo de Boca

Tem origem na borda inferior da mandíbula, na região do forame mentual, e inserção no ângulo de boca. Traciona para baixo o ângulo da boca, participando ativamente das expressõesde “tristeza”, “medo” e “desconfiança”.

3.5.14 Músculo Mentoniano

Origina-se na base da mandíbula, na região dos incisivos, e insere-se na pele do mento. Tem como função elevar o lábio inferior e abaixar a parte lateral do lábio inferior. Participa da expressão de “tristeza” e do selamento labial.

3.5.15 Músculo Risório

Tem origem na pele da bochecha e na fáscia massetérica e inserção no ângulo da boca, retraindo o ângulo da boca lateralmente e participando do sorriso e da expressão de “descontentamento”.

3.5.16 Músculo Bucinador

Origina-se nos processos alveolares da maxila e da mandíbula na região de molares, e tem inserção no ângulo da boca. É responsável por distender e comprimir as bochechas. Tem papel importante em funções como soprar, falar e mastigar.

3.5.17 Músculo Platisma

Tem origem na base da mandíbula e na fáscia parotídea, e inserção na pele do pescoço em direção à clavícula e à fáscia peitoral.

3.5.18 Músculo Elevador da Pálpebra Superior

Tendo em vista o importante papel que desempenha na abertura palpebral, o músculo elevador da pálpebra superior será abordado na seção de sintomas e sequelas da paralisa facial. Esse músculo é inervado pelo III nervo craniano, o nervo oculomotor.

3.6 MÚSCULOS DA MASTIGAÇÃO

Os músculos da mastigação, masseter, temporal, pterigoideo lateral e medial, não serão descritos por não serem inervados pelo nervo facial.

3.7 VASCULARIZAÇÃO DO NERVO FACIAL

A porção meatal do nervo facial, no canal auditivo interno, é vascularizada por ramos labirínticos terminais da artéria cerebelar ântero-inferior. As artérias petrosa e estilomastoidea vascularizam o nervo facial na porção intratemporal. A artéria petrosa é um ramo da artéria meníngea média, e irriga a região do gânglio geniculado, o segmento timpânico e parte do labirinto. Já a artéria estilomastoidea, um ramo da artéria occipital, vascularíza o segmento mastoideo com seus ramos e parte do segmento timpânico.

A fim de evitar isquemias, a rede vascular do nervo facial apresenta muitas coaptação em seu trajeto da parte intratemporal, com exceção do segmento labiríntico, que possui menor irrigação ao nível da junção dos sistemas carotídeo e vértebro-basilar. A porção extracraniana do nervo facial é vascularizada pelas artérias estilomastoidea, auricular posterior, temporal superficial e facial transversa (Braziz et al., 2011). A artéria facial, derivada da carótida externa e a veia facial, derivada da veia jugular externa, são responsáveis pela vascularização do nervo facial na região da face, através da emissão de ramos (Wiet; Hoistead, 2002; Isolan et al., 2012; Pereira, 2015).

3.8 ETIOLOGIA DA PARALISIA FACIAL

As paralisias faciais são neurites do nervo facial e podem ser de origem central ou periférica. A literatura registra cerca de 85 causas de paralisia facial (Braziz et al.,

2011), sendo as mais frequentes a paralisia de etiologia não determinada ou idiopática, também chamada de Paralisia de Bell (PB), seguida por acidentes vasculares cerebrais, lesões cirúrgicas e traumáticas, alterações nervosas, infecções virais, bacterianas, metabólicas, neoplásicas, tóxicas, autoimunes, musculares, estresse, climáticas e metereológicas, e as anomalias do desenvolvimento (Gilden, 2004; Santos et al., 2006; Braziz et al., 2011; Matos, 2011; Paraguassú et al., 2011; Greco et al., 2012; Maranhão-Filho et al., 2013; Garro; Nigrovic, 2018; Zimmermann et al., 2019).

As paralisias faciais periféricas (PFP), escopo do presente estudo, têm incidência maior nas faixas etárias de 30 a 50 anos e de 60 a 70 anos, mas podem ocorrer em qualquer idade e em qualquer um dos lados do rosto (Valença et al., 2000; Cauás et al., 2004; Gilden, 2004; Tiemstra; Khatkhate, 2007; Teixeira, 2008; Braziz et al., 2011; Greco et al., 2012; Zimmermann et al., 2019).

As PFP podem ser bilaterais, porém em percentual inferior a 1% (Braziz et al., 2011; Maranhão-Filho et al., 2013), com relatos de recorrência em média de 7% (Zimmermann et al., 2019). A incidência da PB está entre 11,5 a 40,2 casos por 100.000 habitantes (Teixeira, 2008; Greco et al., 2012), podendo chegar a 45 casos por 100.000 habitantes em mulheres grávidas (Holland; Weiner, 2004). A PB compreende de 60 a 75% dos casos de PFP unilaterais (Adour et al., 1978; Peitersen, 2002; Gilden, 2004; Gilchrist, 2009; Zimmermann et al., 2019). A literatura indica que parte delas seriam de origem viral e de suas consequências (Hato et al., 2000; Teixeira, 2011; Zimmermann et al., 2019), ou ainda de origem vasoisquêmica (Merwarth, 1942; Raff; Asbury, 1968; Campbell, 2005).

Em termos de agentes virais causadores da paralisia, os vírus Herpes Zoster (VZV) e Herpes Simples (HSV-1) apresentam maior incidência e recorrência (Hato et al., 2000; Gilchrist, 2009), mas há relatos da colaboração do citomegalovírus, vírus Epstein-Barr (VEB ou HHV-4), mononucleose (VEB), poliomielite, sarampo, rubéola, vírus da imunodeficiência humana (HIV) e caxumba (Valença et al., 2000; Lazarini et al., 2006; Santos et al., 2006; Falavigna et al., 2008). Um estudo recente utilizando punção no líquido cefalorraquidiano (LC), ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC) em 509 pacientes, demonstrou que praticamente um terço desses pacientes, que foram diagnosticados inicialmente com PB, tinham na verdade

marcadores de infecção viral ou bacteriana, como Herpes Vírus (HVS) ou Herpes Zoster e/ou alteração de imagem indicando causa secundária (Zimmermann et al., 2019).

As PFP de causa viral têm sido demonstradas atualmente na literatura como causadoras de muitas das paralisias; o VZV é responsável por 18% dos casos (Hato et al., 2000; Gilchrist, 2009), conforme de achados de DNA viral em saliva, lágrima e gânglio geniculado (Lazarini et al., 2006; Teixeira, 2008; Garro; Nigrovic, 2018). A reação de polimerase em cadeia (Polymerase Chain Reaction – PCR) e a sorologia para anticorpos do HVS-1 têm sido consideradas para diagnóstico, demonstrando positividade entre 20 e 79% dos casos (Takasu et al., 1992; Burgess et al., 1994; Murakami et al., 1996; Furuta et al., 1998; Lazarini et al., 2006; Khine et al., 2008; Teixeira, 2008)

Há evidências literárias de que a Paralisia de Bell ocorre por reativação do HVS-1 e do VZV (Stjernquist-Desatnik et al., 2006) latentes no gânglio geniculado (Adour et al., 1996; Murakami et al., 1996; Furuta et al., 1997; Hato et al., 2000; Teixeira, 2008; Lackner et al., 2010; Turgeon et al., 2015; Fujiwara et al., 2017). Estudos recentes também demonstram o possível envolvimento do Herpes vírus do tipo 6 (HHV-6) como fator predisponente da PB. O HHV-6 está ligado a quadros de encefalites, meningites, desordens neurológicas e doenças autoimunes (HIV, com tropismo por células T). Devido a essa ultima atuação do vírus, e à correlação deste com quadros mais graves de PB, sugere-se o envolvimento do HHV-6 (Birnbaum et al., 2005; Turriziani et al., 2014).

Ainda no que tange à causas da PFP, como enfermidade secundária bacteriana é relacionada à doença de Lyme; como neurológica, à síndrome de Möbius e, como doença autoimune ordinária, às Síndromes de Guillain-Barré, bem como à amiloidose e à sarcoidose (Silva et al., 2014).

Dentre os fatores de risco para a PFP, a literatura destaca as alterações metabólicas como diabetes (até cinco vezes mais). Gravidez e hipertensão também têm sido apontadas como fatores predisponentes à PFP (Campbell, 2005).

3.9 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico, que deve orientar o tratamento, dá-se por exclusão e deve ser feito inicialmente por um neurologista, para excluir problemas de origem central, como acidente vascular cerebral (AVC) ou tumores. Na paralisia central por AVC, por exemplo, observa-se o envolvimento do movimento voluntário do terço inferior da face, sem déficit ou prejuízo das secreções salivares e lacrimais, e tampouco da função da parte gustativa (Greco et al., 2012).

Juntamente com o exame físico, exames como otoscopia, exame da parótida e demais nervos cranianos devem ser feitos para exclusão de enfermidades mais graves à paralisia facial propriamente dita. A realização de ressonância magnética, além de afastar a hipótese de possíveis tumores, pode ajudar a confirmar o diagnóstico da PFP em casos virais ou bacterianos, por evidenciar o realce do gânglio geniculado, ou do segmento timpânico-mastoideo em 91% das situações (Sartoretti-Schefer et al., 1994; Weber, 2005; Gilchrist, 2009; Zimmermann et al., 2019).

A RM é o método de escolha para localizar uma lesão do nervo facial no tronco encefálico, no ângulo cerebelopontino (ou pontocerebelar) e no curso intratemporal do nervo (Volk et al., 2010; Greco et al., 2012).

Durante o exame clínico, os pacientes relatam rotineiramente que durante a instalação da PFP, sentem “fraqueza” muscular, escape de líquidos e alimento, e dor pré-auricular. A dor pré-auricular pode ocorrer na PB (Katusic et al., 1986), porém em maior frequência na paralisia por VZV (Sweeney; Gilden, 2001).

Independentemente da causa, a paralisia resulta em incapacidade temporária ou definitiva, total ou parcial, de contração muscular, e em possível alteração sensitiva e de glândulas salivares e lacrimais (Bleicher et al., 1996; Calais et al., 2005; Salles, 2006; Freitas; Goffi-Gómez, 2008; Tessitore et al., 2009; Greco et al., 2012; Domingos, 2016).

Devido ao desequilíbrio entre as musculaturas dos lados paralisado e não paralisado, o paciente pode apresentar assimetria no repouso facial, na abertura

bucal, desvio do filtro nasolabial e dos lábios, normalmente para o lado oposto ao paralisado, ao falar. Também há perda ou escape de líquido ao deglutir, dificuldade de mastigação no lado paralisado, estase de alimentos no vestíbulo oral, dificuldade na articulação dos fonemas, queda do supercílio, apagamento ou intensificação do sulco nasogeniano, ausência de rugas frontais e dificuldade em expressar emoções. Nos casos mais leves, as assimetrias são mais notadas durante a mímica facial do que em repouso (Braziz et al., 2011).

Dependendo do grau da paralisia, também ocorre lagoftalmia, que é a incapacidade total ou parcial de oclusão palpebral (Sinal de Legendre), devido à falta da inervação do músculo orbicular dos olhos, responsável pelo fechamento da fenda palpebral. O músculo elevador da pálpebra superior e o músculo de Müller são inervados pelo III nervo craniano (Dutton, 1989), o nervo oculomotor, e, portanto, não são envolvidos na PFP. Como resultado, há um desequilíbrio entre as contrações agonistas e antagonistas, resultando na manutenção da abertura da fenda palpebral por paralisia flácida muscular do orbicular dos olhos. Com esse quadro de lagoftalmia, evidencia-se o Sinal de Bell, que é o movimento do globo ocular superolateral, além de evidenciar em alguns casos mais graves o Sinal de Negro, que é a visualização do globo ocular do lado afetado pela paralisia em um nível superior ao globo ocular do lado não afetado. Ainda como sinais e sequelas, verificam-se com frequência o ectrópio (eversão palpebral comumente inferior), Sinal de Mingazzini (facilidade de elevação da pálpebra superior enquanto os olhos estão fechados), disestesias (perda da sensação do tato), disgeusia (alteração do paladar) e epífora (lacrimejamento) (Filho, 1975; Gilden, 2004; Campbell, 2005; Teixeira, 2008 Braziz et al., 2011; Zimmermann et al., 2019).

Durante o diagnóstico, com objetivo de classificar a disfunção de movimento, principalmente nas região de testa, olho e boca, utilizam-se classificações que analisam os movimentos dos músculos da mímica. A classificação mais citada na literatura é a Escala Universal do Sistema de House-Brackman (House; Brackmann, 1985) (Quadro 3.2) (Gilchrist, 2009; Braziz et al., 2011; Greco et al., 2012), apesar de ter sido criada para sistematizar a quantificação da recuperação pós-cirúrgica do nervo facial.

Quadro 3.2 - Sistema de House and Brackman: Escala de classificação de disfunção na paralisia facial

Graduação da escala	Disfunção	Descrição
Grau I	Ausente (Normal)	Mobilidade normal da face em todas as áreas.
Grau II	Leve	Leve fraqueza notada á inspeção cuidadosa; pode haver leve sincinesia Ao repouso: Simetria e tônus muscular presentes. Ao movimentar a fronte é um pouco prejudicada e há possibilidade de fechar a pálpebra com esforço mínimo. Na boca, ligeira assimetria ao sorrir com esforço máximo.
Grau III	Moderada	Diferença óbvia, mas sem desfigurar os dois lados; sincinesia notável, mas não grave; contratura e/ou espasmo hemifacial; Simetria e tônus normais ao repouso Diminuição ou abolição dos movimentos da fronte. As pálpebras fecham completamente apenas com esforço máximo e com evidente assimetria. O mesmo ocorre com a movimentação da boca.
Grau IV	Moderadamente grave	Fraqueza evidente e/ou assimetria com desfiguração. Em repouso há preservação da simetria e do tônus. Não há movimento na fronte e capacidade de fechar os olhos completamente mesmo ao esforço máximo. Assimetria da boca ao esforço máximo. Sincinesia, espasmo facial e contratura são mais graves.
Grau V	Grave	Percepção de movimento muito tênue, com assimetria ao repouso. Não há movimento da fronte, há incapacidade de fechar o olho completamente. A boca tem pequena capacidade de movimento. Geralmente não se observam espasmo facial, contratura e sincinesia.
Grau VI	Completa	Perda total do tônus e da simetria em repouso e paralisia total ao esforço de qualquer movimento. Ausência de sincinesia, espasmo facial ou contratura.

Fonte: House e Brackmann (1985). Traduzido.

Antes da Escala HB, outras escalas, como a escala de Botman e Jongkees (BJ) de 1955, a escala de May em 1981, e posteriormente a escala de Chevalier (1987), foram desenvolvidas para avaliar a paralisia facial. Ocorre que tais escalas eram incompletas, faltando a classificação de sincinesia no caso da escala de BJ, ou com pouca especificidade na informação para classificação, como na escala de May (Teixeira, 2011).

Existem outras classificações, um pouco mais completas, como o Indicador de Incapacidade Facial, a Escala de Sunnybrook (Quadro 3.3) e a Escala de Graduação de Neuropatia Facial de Yanagihara (Quadro 3.4) (Gilchrist, 2009).

Quadro 3.3 - Sistema de Graduação Sunnybrook

Simetria ao repouso Comparada contralateralmente Escolher uma opção		**Simetria dos movimentos voluntários** Graduação da excursão do músculo comparado com o lado normal					**Sincinesia** Graduação da contração involuntária associada a cada expressão facial			
Olho			Incapaz de iniciar movto	Inicia levemente o movto	Inicia o movto com pouca ADM	Movto quase completo	Mvto completo	Nenhuma	Leve	Moderada	Grave
normal	0	**Expressão facial**									
estreito	1										
alargado	1										
cirurgia	1										
		Levantar as sobrancelhas	1	2	3	4	5	0	1	2	3
Fenda nasolabial											
normal	0	**Fechar os olhos gentilmente**	1	2	3	4	5	0	1	2	3
ausente	2										
menos pronunciada	1	**Sorrir com a boca aberta**	1	2	3	4	5	0	1	2	3
mais pronunciada	1										
		Cara de bravo	1	2	3	4	5	0	1	2	3
Boca											
normal	0	**Contrair os lábios**	1	2	3	4	5	0	1	2	3
canto caído	1		Assimetria grosseira	Assimetria grave	Assimetria moderada	Assimetria leve	Simetria normal				
repuxado	1										
Total _____				***Total*** _____							
Pontuação da simetria ao repouso				**Pontuação do movimento voluntário**							
Total x 5 _____				Total x 4 _____				**Pontuação total da sincinesia: _____**			
Pontuação do mvto voluntário _____ - (menos)			**Pontuação de repouso ___- (menos)**			**Pontuação da sincinesia ____=**		**Pontuação Total _____**			

Fonte: Teixeira (2008).

Quadro 3.4 - Escala de Graduação de Neuropatias Yanagihara

	PARALISIA TOTAL	**PARALISIA SEVERA**	**PARALISIA MODERADA**	**PARALISIA LEVE**	**NORMAL**
Repouso	0	1	2	3	4
Enrugamento da testa	0	1	2	3	4
Piscar	0	1	2	3	4
Fechamento do olho suave	0	1	2	3	4
Fechamento do olho com força	0	1	2	3	4
Fechamento do olho unilateral	0	1	2	3	4
Rugas nasais	0	1	2	3	4
Rugas	0	1	2	3	4
Sorrir	0	1	2	3	4
Depressão de lábio inferior	0	1	2	3	4

Fonte: Engstrom (2008). Traduzido pela autora.

O Indicador de Incapacidade Facial é um questionário autoaplicável e tem duas seções: o Indicador de Incapacidade Física e o Indicador de Incapacidade Social. O paciente responde a perguntas sobre fala, ingestão de líquidos e alimentos e lacrimejamento, além de situações sociais, autoestima, tranquilidade e irritabilidade. As duas sessões são pontuadas isoladamente (Matos, 2011; Teixeira, 2011). A escala de Sunnybrook, de 1992, tem se mostrado a mais completa, mas é muito mais extensa. Avalia simetria ao repouso, simetria à movimentação ativa e sincinesias, resultando em pontuação na qual os valores de pontuação da simetria em repouso, somados à pontuação da sincinesia, são diminuídos da pontuação da movimentação ativa (Gilchrist, 2009).

Também existem programas de computador, como o “Rapid Grading System”, que mesclam informações de várias escalas (Teixeira, 2011).

3.10 EVOLUÇÃO DA PARALISIA FACIAL PERIFÉRICA

A evolução da PFP é variável e depende do agente causal. A PB evolui em até 72 horas, apresenta sintomatologia máxima por volta de uma semana e pode ter involução espontânea, de 70 a 94%, entre três semanas e nove meses, dependendo do grau da paralisia (Sullivan et al., 2007; Tiemstra; Khatkhate, 2007; Baugh et al., 2013).

Na Síndrome de Ramsay Hunt (herpes zoster oticus), é importante observar que as vesículas não estarão necessariamente presentes no momento do exame, apenas 25%. Maiormente (60%) das vesículas se apresentam previamente à instalação sintomática da paralisia, podendo surgir após a instalação sintomática da PFP em 15% dos casos (Sweeney; Gilden, 2001). As vesículas, características quando da existência da dor pré-auricular, não estarão sempre na região do orelha, podem apresentar-se também em região de cavidade oral, orofaringe, cabeça, pescoço e tórax, o que corrobora a necessidade de diagnóstico apurado (Weber, 2005).

3.11 TESTES COMPLEMENTARES PARA DIAGNÓSTICO

Os testes de eletrodiagnóstico podem quantificar a extensão do nervo danificado. Nas lesões nervosas na PFP, as respostas à estimulação elétrica distal ao dano podem mudar ao longo do tempo. Nos primeiros três dias, o nervo ainda permanece excitável. Depois desse período, a degeneração Walleriana tem início, diminuindo a amplitude de resposta, o que reflete em perda funcional dos axônios. A estabilidade dessa resposta é observada após sete a dez dias do início da sintomatologia da PFP, o que leva a concluir que o período ideal de execução do teste está entre 14 e 21 dias da paralisia (Baugh et al., 2013).

De acordo com Baugh et al. em 2013, o Guideline da Academia Americana de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço (relativo aos testes e terapias utilizados na PB), os testes eletrofisiológicos ou testes eletrodiagnósticos não desempenham papel significativo para demonstrar prognóstico em paralisias incompletas. Para tais autores, esses exames são caros, doloridos e sem função de prognóstico, com previsibilidade inadequada da doença.

Os testes eletrofisiológicos, secundários aos exames físicos e de imagem iniciais, podem ajudar no diagnóstico da PFP em relação à necessidade de descompressão cirúrgica. Os quatro testes dessa natureza utilizados são: a eletroneurografia, (ENoG), a eletroneuromiografia (EMG), o teste de estimulação máxima (MST) e o teste de excitabilidade nervosa (NET).

A ENoG, através de estimulação transcutânea próxima ao forame estilomastoideo, na saída do tronco principal do nervo facial, mensura o potencial elétrico máximo (como na MST), que é gravado eletricamente por um segundo eletrodo. A amplitude de resposta do lado paralisado é comparada com o lado não paralisado e, se exceder 10% do lado contralateral, o prognóstico de recuperação é alto. Nos casos de paralisia completa, com classificação na Escala HB acima de 3, os testes de eletroneurografia podem ser usados pois são capazes de identificar pacientes com possibilidade de recuperação de até 50% (Baba et al., 2011).

A EMG registra potenciais elétricos de despolarização musculares voluntários e espontâneos na musculatura facial afetada, mas não avalia quantitativamente o nervo, ou seja, a sua degeneração. A observação da degeneração das unidades motoras ocorre por volta da segunda semana. Em caso de exame normal, mesmo com sinais de paralisia, o prognóstico de recuperação espontânea é bom. A contração muscular voluntária pode disparar pequenas despolarizações musculares, demonstrando a presença de axônios intactos e sugerindo uma recuperação (Weber, 2005; Gilchrist, 2009; Baugh et al., 2013).

O MST, um teste doloroso, é considerado mais confiável que o NET porque estimula os axônios intactos e o percentual de fibras degeneradas.

Já o NET determina o limiar de estímulo elétrico necessário para provocar movimento, através da análise da diferença entre o lado paralisado e o contralateral de 3,5 mA ou mais, indicando degeneração progressiva. Como a degeneração walleriana se inicia a partir de 48 a 72h após a injúria e é progressiva, esse exame idealmente só deve ser indicado em um prazo superior a esse e inferior a três semanas (momento em que a degeneração se completa), para não fornecer resultados falso-negativos. Esse teste não é confiável na previsão da recuperação da PFP.

Além dos testes citados, têm-se aqueles denominados testes topodiagnósticos como exames complementares. O teste de Schimmer é um deles, e detecta o lacrimejamento por meio da coleta de lágrimas com um papel absorvente. O resultado positivo indica comprometimento do nervo petroso superficial maior. Usando o eletrogustômero, verifica-se alteração no paladar de salgado, doce e azedo, sugerindo lesão acima da emergência do nervo corda do tímpano. O teste de verificação do reflexo estapediano em caso de hiperacusia tem mostrado correlação na PFP em apenas 22%. Com o teste de Blat para salivação, através de estimulação, verifica-se o fluxo para analisar o comprometimento do nervo facial (Weber, 2005).

3.12 LOCALIZAÇÃO DAS LESÕES

As lesões do nervo facial podem produzir deformidades em graus variáveis, dependendo de sua localização:quando afetam o núcleo do nervo (região de tronco encefálico), ocasionam paralisia em todos os músculos faciais; se localizadas entre a corda do tímpano e o gânglio geniculado, anulam as funções motoras e gustativas; quando próximas à origem do nervo facial (junto ao gânglio geniculado), promovem disfunções na secreção lacrimal; se localizadas na região do forâmen estilomastoideo, ocasionam paralisia dos músculos da mímica (Leitão, 2006). Assim sendo, os tratamentos de adoção dependem da localização da lesão (Quadro 3.5).

Quadro 3.5 - Correlação entre o local da lesão e os achados clínicos

Localização da lesão	Possíveis achados
Gânglio geniculado	Acometimento motor + diminuição do lacrimejamento, hiperacusia, diminuição da salivação, perda do paladar
Entre o gânglio geniculado e a origem do nervo estapédio	Acometimento motor + hiperacusia, diminuição da salivação, perda do paladar
Entre a origem do nervo estapédio e do nervo para a corda timpânica	Acometimento motor + diminuição da salivação, perda do paladar nos dois terços anteriores da língua
Distal à origem do nervo para a corda timpânica	Acometimento motor

Fonte: Maranhão-Filho (2013).

3.13 SEQUELAS E COMPLICAÇÕES

As sequelas são oriundas da permanência da falta de inervação parcial ou total de alguns músculos que controlam as funções de mímica muscular e a secreção de glândulas lacrimais e salivares. São exemplos de sequelas: úlcera de córnea e cegueira, fraqueza muscular permanente, contraturas, espasmos faciais, sincinesias, xeroftalmia, problemas psicológicos e presença de *lágrimas de crocodilo,* reflexo gustativo lacrimal caracterizado por lacrimejamento durante a salivação, principalmente de alimentos condimentados (Gilden, 2004; Gilchrist, 2009). O zumbido e a vertigem também são comuns, devido às coaptações nervosas entre o VII e VIII nervos cranianos (Danielidis et al., 1999; Slavkin, 1999; Campbell, 2005).

Possivelmente, a sequela mais grave é a falta de controle do lagoftalmo e do ectrópio. A falta de oclusão palpebral promove úlcera de córnea e cegueira. É fundamental o uso de colírios e pomadas lubrificantes, uso de fitas adesivas ou tampões apropriados para fechamento da pálpebra, principalmente ao dormir, e uso de óculos escuros para proteção diária (Baugh et al., 2013).

As reinervações aberrantes da musculatura podem levar a movimentos involuntários, espasmos, discinesias e sincinesias, através de um erro na direção de crescimento do axônio, que ocorre através do cone de crescimento. Os espasmos e sincinesias são comuns quando do uso do eletroestímulo. As sincinesias são contrações anormais, sutis porém sincrônicas, no momento de contração dos orbiculares dos olhos e da boca. Ocorre um movimento involuntário durante uma contração voluntária. O Sinal de Marin Amat, que é o fechamento dos orbiculares dos olhos ao sorrir, a contração do ângulo de boca no momento do piscamento, ou o fechamento do olho por abertura bucal, são sinais frequentes. O reflexo anormal de piscar, existente na PFP, foi observado na PB, na neuropatia desmielinizante inflamatória, na neuropatia hereditária, no diabetes, na esclerose múltipla e no Schwannoma de vestibular (Engström, 2008; Gilchrist, 2009). A sincinesia motora dos orbiculares pode ser avaliada incluindo eletrodos sobre o músculo orbicular da boca ou outros músculos faciais. Em um paciente normal, a estimulação do nervo supraorbital resulta em uma resposta registrada apenas no orbicular. Em pacientes

com regeneração aberrante, uma resposta será encontrada tanto no orbicular do olho como no orbicular da boca Engström, 2008; Gilchrist, 2009).

Acompanhando 162 pacientes durante sete anos, Salles et al. (2010) observaram sincinesias em (21,6%) dos indivíduos. A terapia com eletroestimulação, a causa da paralisia facial e as cirurgias realizadas para reanimação influenciaram significativamente no estabelecimento da sincinesia. Os percentuais de ocorrência de sincinesias foram de 32,5% nas causas idiopáticas, 55,5% nas causas pós-infecciosas, 80% nos casos de descompressão nervosa, 50% nos casos de sutura de nervo facial, 25% nos enxertos de nervo e 13% nos casos de transferência nervosa.

Ainda nas reinervações aberrantes, temos o espasmo hemifacial, que é uma contração espontânea, e as discinesias que são movimentos anormais da mímica durante contrações voluntárias.

3.14 PROGNÓSTICO

Na PB, 70 a 85% dos pacientes que manifestam os primeiros sinais de melhora até a segunda semana têm recuperação espontânea e completa em três meses (Peitersen, 1982; Shafshak et al., 1994; Bleicher et al., 1996; Peitersen, 2002; Gilden, 2004; Gilchrist, 2009). Quando o início da remissão dos sintomas ocorre depois de duas semanas, o prognóstico de recuperação total cai para 61%. Entre pacientes com 90% de degeneração nas primeiras três semanas, apenas 50% têm boa recuperação da função facial (Peitersen, 2002; Gilden, 2004; Finsterer, 2008). Nessa situação, de 15 a 20% dos pacientes terão sequelas permanentes, 5% das quais de natureza grave (Peitersen, 1982; Peitersen, 2002; Cauás, 2004; Finsterer, 2008). Aos seis meses, torna-se mais claro quais pacientes manterão sequelas moderadas a graves (Gilden, 2004).

São considerados fatores de mau prognóstico: paralisia completa, ausência de excitabilidade nervosa, idade superior a 50 anos, Síndrome de Ramsay- Hunt, dor retroauricular, diabetes, PFP de causa secundária e ausência de recuperação aos três meses (Danielidis et al., 1999; Finsterer, 2008; Teixeira, 2011).

Em registros da literatura, 75% de portadores da Síndrome de Ramsay Hunt tratados com prednisona oral e aciclovir em até três dias depois do início dos sintomas, tiveram recuperação completa; até 48% quando o tratamento foi iniciado entre os dias 4 e 7; e apenas 30% quando o tratamento foi iniciado depois de sete dias da instalação da moléstia (Murakami et al., 1998; Sweeney; Gilden, 2001; Gilchrist, 2009).

Os exames de eletrodiagnóstico têm sido usados para prognóstico. Porém, pesquisas indicam que devido à manutenção da excitabilidade nervosa, durante as primeiras 72 horas não é recomendado o uso desses exames como indicador de prognóstico. Nesse período, ainda não se pode diferir a desmielinização de lesão axonal. O ideal, por conta do processo de desmielinização, é que o exame seja realizado em três semanas da instalação da paralisia. Após a terceira semana, pacientes com um grande aumento no limiar de excitabilidade (> 10 mA), têm um prognóstico ruim para recuperação. Se menor que 10 mA, o prognóstico fica entre 6 a 12 meses (Gilchrist, 2009).

3.15 TRATAMENTO DA PARALISIA FACIAL

O tratamento da paralisia facial é complexo e multidisciplinar. A prescrição terapêutica depende do grau de acometimento, do tempo decorrido, da causa e da localização do dano nervoso. Na fase aguda, há indicações de corticosteróides, antivirais, acupuntura, fisioterapia, laserterapia, cirurgia para descompressão, cirurgia de coaptação termino-terminais e enxertos neurais, dentre outros tratamentos (Danielidis et al., 1999; Grogan; Gronseth, 2001; Leitão; Leitão, 2006; He et al., 2007; Sulivan et al., 2007; Tiemstra; Khatkhate, 2007; Engstrom et al., 2008; Falavigna et al., 2008; Teixeira, 2008; Chen et al., 2010; Kneebone, 2010; Matos, 2011; Numthavaj et al., 2011; Baugh et al., 2013; Turgeon et al., 2015; Zimmermann et al., 2019).

A revisão sobre as recomendações terapêuticas descrita a seguir, foi baseada principalmente nos estudos de Metanálise de Numthavaj et al. (2011), nos Guias (Guideline por revisão literária) da Academia Americana de Otorrinolaringologia e de

Cirurgia de Cabeça e Pescoço, escrita por Baugh et al. (2013), e nas recomendações da Academia Americana de Neurologia.

3.15.1 Corticoides e Antivirais

O uso de corticóides está indicado quando precoce, com início preferencialmente até 72 horas dos sinais da paralisia (Sulivan et al., 2007), e pode ser associado a antivirais, como Aciclovir ou Valaciclovir (Guilden, 2004; Numthavaj et al., 2011; American Academy of Neurology, 2012; Baugh et al., 2013). O uso de antivirais sem associação com corticoides, mostrou ter efeito semelhante ao placebo (Sullivan et al., 2007; Engstrom et al., 2008; Numthavaj et al., 2011; Turgeon et al., 2015). O objetivo dos antivirais, como aciclovir ou o valaciclovir, é a erradicação ou a supressão da infecção pelo HSV. O aciclovir é um análogo do nucleosídeo, e impede a replicação do HSV por meio da inibição do DNA viral polimerase. É absorvido lentamente pelo trato gastrointestinal, e deve ser administrado cinco vezes ao dia. O valaciclovir é um derivado da valina do aciclovir, com uma meia-vida superior (Numthavaj et al., 2011).

As dosagens orais antivirais diferem do que é eficaz para o HSV, exigindo 3000 mg / dia de valaciclovir ou 4000 mg / dia de aciclovir durante sete dias para o vírus da varicela zoster, versus 1000 mg / dia de qualquer droga por cinco dias para HSV-1. Como inibem a replicação viral, mas não destroem os vírus, o tratamento deve ser iniciado dentro de três dias para ser eficaz (Gilchrist, 2009).

3.15.2 Acupuntura

A acupuntura atua aumentando a excitabilidade do nervo e promovendo a regeneração das fibras nervosas com a formação de inervação colateral, aumentando a vascularização e a contração muscular. Em uma revisão Cochrane sobre acupuntura, Chen et al. (2010) analisaram seis revisões sistemáticas que contemplavam 537 pacientes, e observaram efeito benéfico dessa terapia em PFP.

Já He et al. (2007), por falhas metodológicas e dificuldade de combinação de dados na metanálise, concluíram que o resultado que apontava a eficácia desse tratamento não era fidedigno. Em outra revisão sistemática, Kim et al. (2012) apontam benefício de 7% a mais na recuperação através da terapia com acupuntura, e de 11% pela acupuntura combinada com medicação. Porém, mais uma vez devido a erros metodológicos, os resultados benéficos dessa terapia sobre a PFP foram considerados inconclusivos.

3.15.3 Cirurgias

As cirurgias de descompressão têm sua indicação limitada (Gilchrist, 2009). Devem ser indicadas até o 12º dia da PFP. As técnicas utilizadas podem ser diferentes, mas abrangem a abertura óssea próxima da região do forame estilomastoideo e do canal de Facial (região transmastoidea), com o objetivo de descomprimir o nervo facial. Uma revisão sistemática aponta a falta de benefícios da cirurgia de descompressão dessa região, levando também em conta os riscos e os custos inerentes a tal procedimento. Já a descompressão do segmento labiríntico e do gânglio geniculado (região subpetrosa) parecem ter mais resultado, porém os riscos são maiores. Tais riscos incluem perda auditiva condutiva ou sensorioneural, ferimento ao nervo facial, vazamento de líquido cefalorraquidiano, infecção, e retrações do lobo temporal, com afasia temporária ou permanente, convulsões e acidente vascular cerebral (Grogan; Gronseth, 2001; McAllister et al., 2011).

No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP), a descompressão do nervo facial via fossa média, para portadores de Paralisia de Bell com degeneração maior que 90%, é realizada até o 21º dia de PFP. Esse acesso permite a descompressão dos segmentos labiríntico, gânglio geniculado e timpânico do nervo facial, além da preservação auditiva. A via transmastoidea, com descompressão do segmento mastoideo, não altera a história natural da paralisia e, portanto, raramente é utilizada em associação com a descompressão medial (fossa média) (Weber, 2005).

0-=

Após a fase aguda, o tratamento inclui enxertos e coaptações de nervos, transferências musculares, miotomias, retalhos microcirúrgicos, neurectomias (Aviv; Urken, 1992).

Para diagnóstico da viabilidade cirúrgica, duas situações devem ser analisadas: a) pacientes sem qualquer sinal de regeneração do nervo facial devido à ausência do rebrotamento dos axônios proximais ao sítio da lesão; b) pacientes que têm desenvolvimento de brotamento axonal espontâneo, mas reparo defeituoso sem compensação pela plasticidade cerebral. Dentre os sinais de reparo defeituoso incluem-se as sincinesias, as síndromes autoparalíticas (caracterizadas pela atividade sincinética de músculos antagonistas) e as discinesias. Em caso de trauma ou remoção tumoral com danos neurais, a indicação de cirurgia é imediata. Decorridos mais de 12 meses, a atrofia e a fibrose local inviabilizam a indicação cirúrgica. São exemplos de cirurgias reabilitadoras a substituição nervosa (transferências hipoglosso-facial, hemihipoglossofacial, massetérico-facial, cross-face), as transferências musculares regionais (músculos temporal e masseter) ou as transferências livres microneurovasculares do músculo grácil e do grande dorsal (Finsterer, 2008; Volk et al., 2010).

Em casos de lagoftalmo e ectrópio persistente, as cirurgias de colocação de peso de ouro, tarsorrafia e cantopexia podem ser indicadas para correção do reposicionamento e da reestruturação da fenda palpebral (Bracewell, 2007; Baugh et al., 2013).

Embora as técnicas cirúrgicas voltadas a casos dessa natureza estejam extremamente avançadas, as sequelas ainda persistem, e em diversas situações não se obtém a simetria necessária para a face nas posições estática e dinâmica, em virtude da hiperatividade da musculatura contralateral ao lado paralisado, o que resulta em grande desconforto psicológico para o paciente (Bleicher et al., 1996; Freitas; Goffi-Gómez, 2008).

3.15.4 Fisioterapia

Os músculos faciais têm uma capacidade limitada de proporcionar *feedback*, pois são dotados de poucos receptores intrínsecos capazes de facultar informação proprioceptiva ao Sistema Nervoso Central. A fisioterapia tradicional, como as repetições de expressões faciais comuns, massagem suave, eletroestimulação e exercícios utilizando força, não são recomendadas (Teixeira, 2008; Matos, 2011).

3.15.5 Biofeedback e EMG

O biofeedback usa referências visuais e/ou auditivas, obtidas por meio de EMG, para que o indivíduo acompanhe e entenda o seu desempenho motor. A reeducação neuromuscular assistida pelo *feedback* do espelho ou pelo electromiograma (EMG) de superfície está associada a melhores resultados do que o tratamento tradicional (Goulart et al., 2002; Teixeira, 2008; Matos, 2011). Os sinais captados pelos eletrodos são amplificados e convertidos por um computador em gráficos que representam a atividade muscular da região frontal, incluindo zigomáticos, elevador de lábio superior, elevador de lábio superior e asa do nariz, orbiculares da boca e dos olhos e platisma. A disposição dos eletrodos muda conforme a necessidade do paciente. Estímulos visuais e auditivos guiam a terapia. É um método indolor e não invasivo, mas que exige a presença de um profissional. É um dos instrumentos mais eficazes na reeducação neuromuscular. Fornece em tempo real informação visual ou auditiva ao paciente enquanto este tenta relaxar músculos hipertônicos, na tentativa de prevenir a contração indesejada de músculos. É uma forma eficaz de controle das sincinesias (Goulart et al., 2002; Teixeira, 2008; Matos, 2011).

Apesar de vários estudos com resultados positivos, o Guideline de Baugh et al. (2013) e a Revisão Sistemática Cochrane de Teixeira et al. (2011) registram a inexistência de definição aceita e consistente dessa terapia na PB em toda a literatura. A falta de estudos com metodologia científica replicável parece influenciar nesse resultado, segundo os autores. Várias modalidades de fisioterapia, combinadas ou

isoladas, foram discutidas, incluindo tratamento térmico, massagem, exercícios de relaxamento, exercício de mímicas faciais, e biofeedback (Beurskens; Heymans, 2004; Holland, 2008; Pereira et al., 2011; Teixeira et al., 2011). E, ainda que estudos tenham sugerido que a fisioterapia resulta em algum nível de melhora em pacientes com paralisias prolongadas (Beurskens; Heymans, 2003, 2004; Manikandan, 2007; Cardoso et al., 2008; Holland, 2008; Kim et al., 2008; Barbara et al., 2010); Baugh et al. (2013) postulam que o impacto positivo desse tipo de terapia pode ser confundido com a recuperação espontânea, por não haver resultados que o confrontem com grupos controle não tratados.

3.15.6 Eletroestimulação

O uso da eletroestimulação na reabilitação da PFP é controverso e, embora haja menção à corrente galvânica e à estimulação elétrica de alta voltagem para acelerar o retorno da contração muscular (Chevalier, 2003), estudos em animais mostraram que a eletroestimulação neuromuscular na fase inicial de recuperação da lesão nervosa pode provocar uma reinervação aberrante (Ribeiro; Cassol, 1999), além de favorecer o aparecimento de hipertonias e sincinesias em humanos (Chevalier, 2003). Se a eletroestimulação não for corretamente aplicada no ramo do nervo facial indicado, outros músculos serão recrutados, e reinervações serão feitas de forma disruptiva e aberrante (Matos, 2011).

Para vários autores, a estimulação elétrica não é recomendada, exceto quando as sequelas persistem após 18 meses (Henkelmann; May, 2000), como foi o objeto de estudo de Targan et al., em 2000, que avaliaram a eletroestimulação em PB com média de 3,7 anos do início dos sintomas durante seis meses, obtendo redução da latência neural. A revisão sistemática Cochrane de Teixeira (2008) e a revisão sistemática Guideline de Baugh e colaboradores (2013) revelam que quase todos os estudos falharam em mostrar diferença estatisticamente significante a favor do tratamento com eletroestimulação associada a exercícios.

3.15.7 Toxina Botulínica

A TB é uma proteína de alto peso molecular, produzida a partir de cultura do *Clostridium Botulinum*, uma bactéria anaeróbia, *Gram* positiva. Atualmente existem 10 tipos de toxinas botulínicas, a saber: A, B, C1,CD,D,E1, E3, F1,G,H (híbrida de A e F) e Argentina (Peck et al., 2017). Os humanos são sensíveis aos sorotipos A,B,C,E e F (Rasetti-Escargueil et al., 2018).

A toxina botulínica do tipo A, a mais usada em humanos, tem ação em terminais nervosos motores (nervo periférico colinérgico) e em terminais nervosos colinérgicos do SNA (Associação Brasileira de Medicina Física e Reabilitação, 2009). A TB apresenta uma cadeia neurotóxica de baixo peso molecular (Lc – pesando 50kDa) e uma cadeia de alto peso molecular (HC – pesando 100kDa). A cadeia pesada tem dois terminais funcionais, HC e HN. O terminal HC é responsável pela ligação da TB aos receptores específicos nos terminais nervosos periféricos. O HN faz a translocação da cadeia leve para o citoplasma das células nervosas. A cadeia leve é uma metaloprotease Zn dependente responsável pelo efeito neurotóxico (Peck et al., 2017; Rasetti-Escargueil et al., 2018). As metaloproteases auxiliam no reconhecimento dos substratos na interação com o ponto de clivagem. As cadeias estão ligadas por ligações dissulfídricas que, se rompidas antes da internalização na célula, impedirão a penetração na membrana sináptica do terminal axonal, e, consequentemente ter-se-á ausência de efeito (Sposito, 2004). A duração do efeito inerente à ligação bioquímica depende de alguns fatores, como a velocidade de síntese e reposição de proteína degradada (Turnover), o tempo da cadeia leve (L) dentro do citosol da célula e eventos ligados à síntese das SNARE (Aoki, 2001). A internalização ocorre em um período entre 20 e 90 minutos (Göschel et al., 1997). O raio de ação médio da toxina é em torno de 3cm (Aoki et al., 1995). A presença da toxina no músculo cai em torno de 50% até 10 horas depois da aplicação e, em 24 horas, 60% é metabolizado e excretado pela urina (Matarasso, 1998).

A TB é expressa em U (unidades), a partir de testes de atividade biológica em animais, onde cada U corresponde à dose letal para matar metade da população no experimento (DL50) (Sposito, 2004).

O mecanismo de ação da TB do Tipo A se dá pela inibição da liberação da acetilcolina nas terminações neuromusculares, devido ao rompimento da membrana proteica da vesícula sináptica da SNAP 25. Essa proteína pertence ao complexo SNARE, destinado a receber a acetilcolina e promover, por exocitose do neurotransmissor, a continuação do impulso nervoso através da fibra nervosa.

Quando um potencial de ação chega na terminação nervosa, os canais de cálcio da membrana pré-sináptica se abrem, aumentando a concentração de cálcio intracelular que regulará a exocitose da acetilcolina, processo esse dependente de ATP (adenosina trifosfato). O aumento dos níveis plasmáticos de cálcio inicia uma reação mediada por proteínas, resultando na fusão das vesículas sinápticas com a membrana celular e ocasionando a liberação da acetilcolina na placa neuromuscular. Os receptores, a endo e exocitose ocorrem nos locais não mielinizados da membrana pré-sináptica de neurônios motores (Black; Dolly, 1986). Em situações fisiológicas de contração muscular, a acetilcolina liberada na fenda sináptica liga-se aos receptores nicotínicos pós-sinápticos na fibra muscular, ocasionado a contração (Gimenez, 2006).

Portanto, com a clivagem dessas proteínas SNAP-25, ocorre a inibição da liberação da acetilcolina na fenda sináptica, bloqueando a despolarização do terminal pós-sináptico. Essa inibição da contração, oriunda da denervação química seletiva no local da aplicação, causa uma paralisia flácida, porém reversível (Ohishi, 1984; Domingos, 2006; Salles 2006; Zagui et al., 2008; Tessitore et al., 2009; Peck et al., 2017; Rasetti-Escargueil et al., 2018).

De acordo com Black e Dolly (1986), a TB cliva apenas de 7 a 12% da SNAP-25. O restante da SNAP-25 permanece intacta e localiza-se ao redor do nervo, continuando a participar normalmente no processo de carreamento de proteínas através da membrana, mesmo com o bloqueio parcial da exocitose. Essa é a hipótese que justifica a ausência de degeneração neuronal ou atrofia da terminação nervosa pela aplicação de TB (Dolly, 2003).

Sugere-se que a paralisia flácida ocorre por alguns mecanismos, como bloqueio dos sítios de ligação na membrana plasmática, bloqueio dos canais de cálcio, alteração do metabolismo do cálcio, alterações da função mitocondrial e mudanças nos poros de transmissão (Ohishi, 1984).

O pico de ação da TB ocorre em até 15 dias, e seu efeito pode durar de três a seis meses, dependendo da dose utilizada (Sposito, 2004).

A recuperação dessa desnervação causada pela TB, inicia-se posteriormente à detecção do sistema nervoso, da continuidade do processo da inibição da liberação da acetilcolina, na parte terminal pré-sináptica do axônio (Duchen, 1971). Essa detecção ocorre aproximadamente entre três e cinco dias após o bloqueio pela TB, e novas terminações nervosas, também chamados de brotamentos nervosos ou sprouts, começam a se formar. Elas emergem do nódulo de Ranvier, da região que precede a membrana pré-sináptica, em várias direções, e medem aproximadamente 70,2 microns no 28º dia e 150 microns em torno do 42º dia da aplicação da TB (Paiva et al., 1999). A formação dessas terminações foi observada em menos de uma semana da aplicação da TB em músculos de contração lenta, ou em até seis semanas em músculos de contração rápida (Duchen, 1971).

A liberação da acetilcolina ocorre nesses novos terminais, e a recuperação funcional começa. A presença de proteínas dos brotamentos, envolvidas na neurotransmissão (sinaptofisina, sinaptotagmina II) e nos canais de sódio, potássio e cálcio para condução do potencial de ação, participa da indução do retorno da função de transmissão na placa neuromuscular. Portanto, os brotamentos axonais são gerados para liberar a acetilcolina e estimular a atividade dos terminais originais (Paiva et al., 1999), e seguem um padrão de regeneração semelhante àquele da axonotomia (Salles, 2006). O complexo SNARE de proteínas se regenera e a liberação de acetilcolina nos terminais nervosos originais também ocorre, finalizando com a involução dos terminais nervosos acessórios formados para a recuperação da denervação por volta do 63º dia (Paiva et al., 1999; Ney; Joseph, 2007). No 91º dia, a terminação nervosa original está restabelecida, os brotamentos involuídos e os processos de endo e exocitose recuperados (Paiva et al., 1999). A capacidade de brotamento das terminações nervosas na junção neuromuscular é devida à

neuroplasticidade (Brown et al., 1981; Tsukahara, 1981; Angaut-Petit et al., 1990; Comella et al., 1993).

Nos primeiros três meses do processo de recuperação da atrofia neurogênica, verificam-se diminuição e dispersão das mitocôndrias e aumento da acetilcolinesterase ao longo da fibra muscular, atrofia da fibra muscular e aumento da atividade de lisossomos. Esse processo coincide com o restabelecimento da terminação nervosa original e a involução dos brotamentos acessórios. Após cinco meses da aplicação de TB, apenas as mitocôndrias apresentam alteração na disposição. Em estudo com pacientes portadores de distonias e espasticidades tratados com altas doses de TB por períodos prolongados, Borodic et al. (1992) e Gracies (2000) não observaram alterações como denervação permanente ou atrofia muscular depois de seis meses da última aplicação.

A toxina botulínica, largamente empregada para controlar hipercinesias, pode ser uma alternativa de tratamento e controle da assimetria na PFP, devido à remoção do excesso de força muscular, trazendo de volta qualidade de vida e autoestima para o paciente (Cunha et al., 1998; Keir, 2005; Domingos, 2006; Salles, 2006; Zagui et al., 2008; Sposito, 2009; Matos, 2011; Mehdizadeh et al., 2016).

O uso da TB em espasmos faciais também tem sido relatado. Os espasmos faciais, normalmente unilaterais, são contrações tônicas, involuntárias, desencadeadas por movimentos faciais e acentuadas por estresse (Borodic, 1994; Gonnering, 1994; Keir, 2005). Algumas das causas do espasmo podem ser as mesmas da paralisia, caracterizadas pela compressão do nervo facial, principalmente na região do ângulo ponto-cerebelar (ou cerebelopontino). Essa compressão, ao causar a desmielinização focal, favorece a formação de um foco ectópico de excitação, transmitindo o potencial de ação a partir desse foco, diretamente às fibras motoras do nervo ou de forma retrógrada até o núcleo motor do nervo facial, gerando as contrações (Jannetta et al., 1977). Os tratamentos mais comumente utilizados para espasmo são as cirurgias e o uso de medicações como carbamazepina e fenitoína, porém com muitos efeitos colaterais (Moguel-Anchieta et al., 2003).

Existem algumas aplicações de TB não tão usuais na PFP, mas relatadas na literatura. Nas fases iniciais da PFP, a paralisia do músculo orbicular e a manutenção da contração do músculo elevador da pálpebra e do músculo de Müller, já descritas na seção relativa a sequelas, pode gerar a falta de oclusão palpebral em diferentes níveis. Nesses casos, de acordo com Keir (2005), a aplicação da TB nos músculos ativos causa uma ptose terapêutica, a fim de evitar as consequências da úlcera de córnea característica. Essa ptose terapêutica pode levar de um a três meses para involuir. Nos casos de fechamento palpebral involuntário no período de recuperação, a TB pode ser usada no músculo orbicular para melhorar essa condição (Borodic et al., 1993; Keir, 2005). Tais aplicações apresentam elevado risco de intercorrências como ptose, assimetrias, ectrópio, diplopia e síndrome do olho seco (Cakmur et al., 2002; Keir, 2005; Ortisi et al., 2006).

As complicações e os efeitos colaterais do uso da TB podem ser leves, moderados ou graves. A TB é um medicamento biológico com alta especificidade, sendo os erros de técnica os responsáveis por intercorrências indesejáveis. Entre as complicações e efeitos colaterais leves incluem-se assimetria, edema, cefaléia, dor, hematomas. As complicações moderadas e graves incluem ptoses palpebrais, bolsas na área palpebral inferior, diplopia, lagoftalmo, incompetência labial, disfagia, aterações de voz, oftalmoplegia, síndrome do olho seco e cefaleias mais severas (Ferreira et al., 2004; Sposito, 2004).

De acordo com Osako e Keltner (1991), as possíveis atrofias musculares por aplicações sucessivas, verificadas através de alterações em sarcômeros e organelas, e as inclusões anômalas, vistas em microscopia eletrônica constituem-se em efeitos colaterais indesejáveis. Os elementos de contração estão em número reduzido, existem rupturas em miofilamentos que se estendem ao espaço interfibrilar ao nível da linha Z, com diminuição do número e densidade dos filamentos de miosina e diminuição da quantidade de mitocôndrias.

Em contrapartida, estudos indicam aumento na recuperação funcional do lado paralisado após a aplicação de TB. Essa hipótese deve-se à inativação temporária da musculatura contralateral à paralisia, fazendo com que haja uma inativação temporária da área de representação do córtex motor contralateral e desencadeando

uma ativação do hemisfério ipsilateral à aplicação, o que resulta na melhora da função (Guntinas-Lichius et al., 2011).

Como contraindicações absolutas, têm-se gravidez, lactação, e disfunções neuromusculares, como miastenia grave, esclerose lateral amiotrófica e síndrome de Lambert-Eaton, infecções locais, e alergias ou hipersensibilidade a algum componente da fórmula. Entre as contraindicações relativas incluem-se estados mentais instáveis ou distúrbios de percepção de própria imagem, distúrbios de coagulação, uso de medicação como bloqueadores de canais de cálcio, relaxantes musculares com atuação em SNC, aminoglicosídeos e penicilaminas, que podem potencializar o efeito da TB (Sposito, 2004; Salles, 2006).

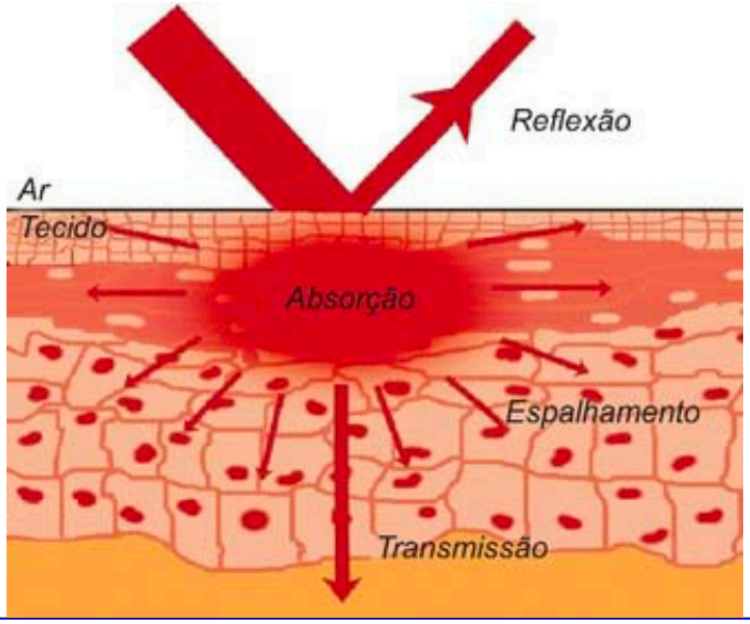
3.15.8 Laserterapia

Os lasers podem ser de alta ou baixa potência. Os de alta potência são caracterizados por liberação de calor, sendo utilizados para corte, coagulação e cauterização de tecidos. Os de baixa potência são caracterizados por não ter liberação de calor maior que 1º C, causando estímulos celulares (Cavalcanti et al., 2011).

A Laserterapia de Baixa Potência (LBP), ou fotobiomodulação, é uma terapia com fundamentos na interação com os tecidos biológicos, a partir da irradiação por um feixe de luz monocromático, colimado, coerente, de um determinado comprimento de onda, e da absorção desse comprimento de onda através de cromóforos pelo organismo (Karu, 1999; Bagnato; Paolillo, 2014). Cada comprimento de onda tem absorção específica por um ou mais cromóforos, e é isso que faz a indicação do comprimento de onda a ser usado, com base no efeito desejado (Cavalcanti et al., 2011). Os cromóforos são fotorreceptores existentes nas células, que absorvem a energia dos fótons emitidos. Com isso, promovem efeitos fotoquímico, fotobiológico e fotofísico nos tecidos, influenciando na modulação celular (Basford, 1995; Karu, 1999; Catão, 2004; Rocha Júnior et al., 2007).

O laser emitido será em parte refletido, refratado, espalhado e transmitido. Portanto, os efeitos da interação tecidual ocorrerão principalmente com a parte transmitida (Figura 3.11). A parte transmitida será absorvida pelo(s) cromóforo(s) e por algumas estruturas como células, mitocôndrias e vasos que dispersarão uma parte dos fótons. A taxa de transmissão está entre 93 e 96% da radiação incidente. A interação com os tecidos depende da densidade de potência, da densidade de energia, do comprimento de onda, da frequência de tratamento das propriedades ópticas do tecido (Garcez et al., 2012).

Figura 3.11 – Representação da interação biológica do laser com os tecidos. Parte da irradiação do laser é refletida, parte é transmitida, parte é espalhada e parte é absorvida



Fonte: Garcez et al. (2012).

Um dos principais cromóforos é o citocromo C oxidase (CCO), uma enzima que está na cadeia respiratória, dentro da mitocôndria, e participa do transporte de elétrons. A mitocôndria é uma organela citoplasmática responsável pela produção de energia fundamental nos processos celulares, principalmente o ATP (adenosina trifosfato). Existem outros processos importantes de geração de energia que ocorrem

na mitocôndria: a oxidação de ácidos graxos, o ciclo de Krebs, a gliconeogênese, a síntese de ureia, a mediação da morte celular por apoptose, e a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) e de nitrogênio, que são radicais livres (Berdanier, 2005). A oxidação de ácidos graxos, o ciclo de Krebs e a gliconeogênese também participam da geração de ATP. A síntese de ureia serve para neutralizar a toxicidade dos grupamentos de amônia extraídos dos aminoácidos. A apoptose (morte celular programada), mecanismo importante de regulação de manutenção do organismo, ocorre em situações fisiológicas e patológicas, quando a mitocôndria desencadeia e amplifica a reação de fragmentação do DNA, que levará à apoptose (Berdanier, 2005).

Os radicais livres (RL) são subprodutos inevitáveis que regulam o metabolismo celular e participam do estresse oxidativo e/ou nitrosativo gerador de lesão tecidual. A regulação do metabolismo celular ocorre por ação antimicrobiana e citotóxica das células do sistema imune, regulação da expressão gênica, ativação de receptores e fatores de transcrição celular. Para modular esses RL, a mitocôndria possui enzimas reguladoras: a catalase e a superóxido dismutase (SD). Essas enzimas têm a capacidade de manter a quantidade de radicais livres em equilíbrio, porém, diante de algum desequilíbrio, o excesso dos RL causa o estresse oxidativo, através de dano oxidativo em lipídios, proteínas e DNA (Murphy, 2009).

O óxido nítrico (NO), um radical livre que age na mitocôndria por meio de suas propriedades vasodilatadoras, regulando o fluxo sanguíneo dos tecidos, redistribui o calor gerado durante a respiração celular e regula diretamente a ligação ou o desligamento do O_2 na hemoglobina (Wolzt et al., 1999), influenciando no suprimento de O_2 para as mitocôndrias (Nisoli; Carruba, 2006).

O NO causa uma inibição reversível da CCO na forma reduzida ou oxidada. Sob baixas concentrações de O_2, quando o NO liga-se à CCO reduzida e não é consumido, seu excesso causa mudança na concentração de O_2 e na reposta à hipóxia (Taylor; Moncada, 2010). O excesso de NO também pode ter papel tóxico, induzindo ao estresse oxidativo e/ou nitrosativo, inativando enzimas mitocondriais e causando oxidação de lipídeos, proteínas e DNA (Souza et al., 2008).

O NO também pode induzir a biogênese mitocondrial (Lira et al., 2010; McConell et al., 2010), e, em quantidades corretas, está relacionado com a proliferação de mitocôndrias sem fazer induzir à apoptose (Rodrigues, 2011).

Os mecanismos de ação podem ser primários e secundários. Os primários ocorrem durante a irradiação, atuando sobre os cromóforos e tendo seus efeitos imediatamente após a irradiação (Karu, 1999). Dentre os mecanismos primários, incluem-se a formação de espécies reativas de oxigênio, tal como o oxigênio singleto, geradas por flavoproteínas e porfirinas (Karu et al., 1981; Karu, 1989, 1999; Karu et al., 1993); a alteração do estado redox celular da CCO, com aceleração do transporte de elétrons (Pastore et al., 1994) e indução da ativação de inúmeras vias de sinalização intracelulares (Karu, 1988); o aumento da produção de ânions superóxido, devido à essa ativação do fluxo de elétrons na cadeia respiratória; e a fotodissociação do óxido nítrico, que é inibitório da CCO (Lane, 2006), levando ao aumento da atividade enzimática (Wong-Riley et al., 2005) e respiratória (Brown, 1999).

A partir da ação da luz com absorção pelos cromóforos localizados na mitocôndria, observa-se o aumento da atividade mitocondrial, gerando reações na membrana, no citoplasma e no núcleo, o que caracteriza os efeitos secundários do laser (Karu, 1989). Esses efeitos iniciam-se com a síntese de RNA e DNA no núcleo, ativando uma cascata de reações celulares, além da produção de ATP (Greco et al., 1989; Karu et al., 1995; Karu, 1999; Karu, 2003; Karu et al., 2004; Karu; Kolyakov, 2005). Tais reações incluem o aumento da permeabilidade da membrana celular, a entrada de cálcio intracelular causando despolarização de membrana, o aumento da eficiência da bomba Na-K, a alcalinização de citoplasma, a vasodilatação, a angiogênese, o aumento da síntese proteica e as mitoses celulares, (Karu 1989, 1999). A resposta celular ao laser depende da condição atual da célula, incluindo Ph e situação redox (Dias, 2009). Estudos mostram que células e tecidos com mais injúrias (Karu, 1989; Túner; Hode, 1998; Ribeiro, 2000; Ribeiro; Zezell, 2004) apresentam melhor resposta ao laser que tecidos em hemostasia (Pinheiro, 2009), provavelmente em virtude da potencialização das trocas iônicas e ao incremento de ATP (Ribeiro; Zezell, 2004).

Portanto, estímulo com comprimento de onda entre 660 e 940 nm (vermelho a infra-vermelho) acelera o metabolismo da célula devido ao aumento da produção de adenosina trifosfato (ATP), alterando a afinidade dos fatores de transcrição relacionados à proliferação celular, à sobrevivência, ao reparo tecidual e à regeneração (Karu, 1987; Greco et al., 1989; Karu, 1999, 2003; Kujawa et al., 2003;

Karu et al., 2004; Karu; Kolyakov, 2005; Peplow et al., 2011; AlGhamdi et al., 2012; Borzabadi-Farahani, 2016).

A forma como ocorre a transdução dos sinais ainda não está clara, e a variação dos parâmetros dosimétricos também é grande, o que leva à alteração nas respostas (Tatmatsu-Rocha, 2004; Fukuda et al., 2010; Avci et al., 2013).

A LBP tem se mostrado eficaz nos efeitos no processo de reparo (Bourguignon-Filho et al., 2005; Andrade et al., 2014). Para entender esse mecanismo de ação da LBP, faz-se necessário entender um pouco melhor o processo de reparação tecidual.

3.16 REPARAÇÃO TECIDUAL

A reparação dos tecidos pode ocorrer por regeneração, quando se recompõe a atividade funcional do tecido (idêntico ao original), ou por cicatrização com estabelecimento da hemostasia, porém com perda da atividade funcional devido à formação de cicatriz fibrótica (Balbino et al., 2005). Quando a ferida tem aproximação de bordas e não apresenta infecção, o reparo é por primeira intenção. Quando não existe coaptação das bordas, e há presença do excesso de edema e infecção, o reparo é por segunda intenção (Tatarunas et al., 1998).

Existem três fases de reparo, a saber: inflamação, formação de tecido de granulação com deposição de matriz extracelular, e remodelação tecidual (Clark, 1993). Qualquer dano tecidual gera os sinais iniciais do reparo, caracterizando a inflamação, como calor, rubor, dor e tumor. A lesão, e/ou o rompimento de células durante o dano, faz com que estas iniciem uma sinalização química por organelas e frações de membrana celular, ou por fragmentos teciduais como fibronectinas, elastina, colágeno, ou por proteínas séricas de vasos rompidos e por ação de mediadores inflamatórios, como grânulos de plaquetas, mastócitos e terminações nervosas periféricas (Contran et al., 2001). A ligação dessas moléculas nos receptores de outras membranas celulares inicia a alteração do metabolismo celular na expressão gênica e no fenótipo, causando uma resposta de mediadores lipídicos e peptídicos, externalizando proteínas de adesão para leucócitos de células endoteliais.

Também devido à lesão, a diminuição de O^2 (hipóxia) e do Ph, e o aumento dos EROs e NO, geram uma resposta de sinalização que influenciará o reparo e que, em um segundo momento, fará com que os macrófagos liberem fatores de crescimento.

Portanto, na fase inicial da inflamação, predominam os fatores de ativação e agregação plaquetária (Balbino et al., 2005). Essas plaquetas ativadas liberam fatores de crescimento como o fator de crescimento de fibroblastos β (TGF-β) e o PDGF, as quimiocinas e também outras proteínas como fibrinogênio, fibronectina e tromboplastina. A interação delas com as proteínas da matriz extracelular (ME), inicia a formação de uma matriz provisória, que se torna mais densa conforme ocorre a deposição de fibrina. Devido à quimiotaxia, e à combinação de algumas proteínas e/ou moléculas plasmáticas durante a cascata, gera-se a bradicinina (vasoativa e nociceptiva), que participará da indução da metabolização do ácido aracdônico, que, por sua vez, participará da atividade inflamatória e da quimiotaxia (Balbino et al., 2005). As primeiras células que migram no processo inflamatório são os neutrófilos, os macrófagos, os mastócitos, as células estromais, que produzem leucotrienos, os tromboxanos, as prostaglandinas e as citocinas, todas elas mediadores inflamatórios que participarão das fases seguintes (Gerszten, et al., 1999). A resolução da fase inflamatória culmina com a fagocitose e a redução enzimática do excesso de exsudato e de células mortas (Câmara; Carvalho, 1997).

Na fase de deposição de matriz extracelular, os fibroblastos são as principais células. Eles são os principais componentes do tecido de granulação, produzindo colágeno e liberando fatores de crescimento (Knighton et al., 1981). Essa fase ainda é edematosa, exsudativa e neovascularizada (Eckersley; Dudley, 1988).

Na sequência, a resolução do edema devido à quimiotaxia e à fagocitose das células e resíduos, ajudadas por conta da maior oxigenação oriunda da neovascularização, finaliza a fase de granulação e deposição de matriz para iniciar a maturação do tecido, com a reepitelização (Guidugli-Neto, 1987). Cumpre destacar a presença de mediadores e células em todos os processos de reparo, sendo que a vascularização tem papel fundamental na distribuição de tais elementos no tecido. Portanto, o fluxo sanguíneo, com o aporte de oxigênio, é fundamental no processo de reparação tecidual.

3.16.1 Reparação Tecidual e LBP

Analisando o mecanismo de ação da LBP no reparo dos tecidos, da mesma forma que existe uma cascata celular e de mediadores ocorrendo no processo de reparo, existe uma cascata ocorrendo a partir da aplicação da LBP nos tecidos, devido aos efeitos primários e secundários da LBP. A literatura tem mostrado que a laserterapia influencia diretamente a cascata dos mediadores teciduais.

O tratamento com laser demonstra exercer efeito modulador na inflamação, em virtude de sua capacidade de inibir a liberação de prostaglandinas (Bjordal et al., 2011; Lim et al., 2013); diminuir o nível de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1 alfa e a interleucina-1 beta, e aumentar o nível de outras citocinas (Peplow et al., 2010; Bjordal et al., 2011; Lim et al., 2013); imunomodular a expressão de TGF- em locais de cicatrização de feridas, reduzindo a reação inflamatória no reparo (Rocha Junior et al., 2007); auxiliar na modulação da cicloxigenase (Bjordal et al., 2011; Lim et al., 2013); aumentar a liberação de fatores de crescimento anti-inflamatório, como o fator de crescimento de fibroblastos (Peplow et al., 2010); elevar os níveis de ácido ascórbico nos fibroblastos, aumentando a formação da hidroxiprolina e a consequente produção de colágeno (Conlan et al., 2006); aumentar a síntese de colágeno (Lins et al., 2010; Peplow et al., 2010; Bjordal et al., 2011; Colombo et al., 2013; Lim et al., 2013); aumentar a proliferação celular (Peplow et al., 2010; Bjordal et al., 2011; Lim et al., 2013; Medeiros-Filho et al., 2017), como a proliferação epitelial, endotelial e fibroblástica (Lins et al., 2010); auxiliar na diferenciação dos fibroblastos em miofibroblastos (Lins et al., 2010); aumentar a atividade quimiotática e fagocitária dos leucócitos humanos, através da ativação e aumento da responsividade aos mediadores dos linfócitos (Walsh, 1997; Lins et al., 2010); aumentar a atividade fagocitária dos macrófagos (Walsh, 1997; Lins et al., 2010); e promover a angiogênese e a vasodilatação (Pugliese et al., 2003; Corraza et al., 2007; Reis et al., 2008; Lins et al., 2010; Santos et al., 2010; Kao et al., 2011; Colombo et al., 2013; Park et al., 2015; Medeiros-Filho et al., 2017). Todas essas ações celulares aceleram as fases dos processos de reparação, antecipando as condições necessárias à fase subsequente.

Ferreira (2016) quantificou o percentual de alguns dos efeitos biológicos

elencados acima: aceleração do processo de reparo (40,7%), síntese e melhor organização do colágeno (22,2 %), modulação da resposta inflamatória (48 %), angiogênese (52 %), liberação de fatores de crescimento (15 %), diferenciação de fibroblastos (33,3 %). Ainda no mesmo estudo, o autor constatou a manutenção da qualidade tecidual e o aumento da resistência do tecido à ruptura.

Um ponto importante em relação ao processo de reparo é a deposição de colágeno. Em caso de lesões agudas, devido ao sistema imune e de defesa, a deposição de colágeno pode ser desorganizada, causando fibroses. Em estudo sobre a cicatrização de feridas em ratos com o auxílio do laser vermelho, Araújo et al. (2007) observaram efeito sobre a organização das fibras de colágeno no compartimento extracelular. Também Arruda et al. (2007) observaram a organização das fibras de colágeno em lesões tendíneas de ratos tratadas com laser 670nm, 904nm e com associação dos dois. O grupo que recebeu a associação dos comprimentos de onda teve melhores resultados, mas os grupos de 670nm e 904 nm também tiveram resultados significantes.

Como anteriormente comentado, a falta de estudos em LBP estabelecendo protocolo e dosimetria, tem dificultado o estabelecimento dessa terapia como tratamento. Os diferentes protocolos de dosimetria, resultam entre estímulo e inibição de resposta celular. Analisando a dosimetria empregada em investigações voltadas à reparação tecidual com LBP, Hawkins e Abrahamse (2006) observaram que doses baixas, entre 2,5 J/cm^2 e 5 J/cm^2, mostram efeitos de estímulo e proliferação celular, ao passo que doses altas, como 16J/cm^2 mostram efeitos inibitórios. As observações sobre a dosimetria em doses mais baixas para o reparo tecidual e a angiogênese também são mencionadas por Mester et al. (1985), Tartarunas (1998), Bourguignon-Filho et al. (2004) e Andrade et al. (2014).

Os parâmetros de irradiação para cálculo da dosimetria são: comprimento de onda em nanômetros (nm), potência do aparelho em Watts (W) convertidos em miliwatts (mW), densidade de energia (dose) em J/cm^2, densidade de potência em mW/cm^2, tempo de tratamento em segundos (s), energia em Joules (J), área do spot em cm^2, energia total por sessão e ao final de todas as sessões (J), contato com o tecido ou não, intervalo entre as sessões, e modo de emissão contínuo ou pulsado (World Association of Laser Therapy, 2006).

Para estabelecer a dosimetria para cada caso, é necessário calcular a densidade de potência, mediante divisão da potência (mW) pela área a ser irradiada (cm^2). A potência é a quantidade de energia associada aos fótons que atingem o tecido por unidade de tempo (Garcez et al., 2012).

A densidade de potência é definida como a potência de saída da luz por unidade de área, normalmente dada em mW/cm^2 e permite avaliar a possibilidade de dano térmico, mas não considera a radiação absorvida, refletida ou espalhada.

A densidade de energia é calculada multiplicando a potência (mW) e o tempo (s), e dividindo o resultado pela área do spot (cm^2). A potência de saída do equipamento é usada para calcular a densidade de energia fornecida ao tecido. Quanto maior a densidade de energia, menor é a área do spot (Garcez et al., 2012). A densidade de energia é a quantidade de energia fornecida em uma dada área, determinando efeitos de estimulação, inibição ou não manifestação dos efeitos terapêuticos (Huang et al., 2009).

$$Densidade\ de\ Potência = \frac{Potência\ (W)}{Área\ do\ Spot\ (cm^2)}$$

$$Densidade\ de\ Energia = \frac{Potência\ (W)\ \times\ Tempo\ (s)}{Área\ Spot\ (cm^2)}$$

$$Energi = Potência\ (W)\ \times\ Tempo(s)$$

Cálculo para parâmetros dosimétricos. DP: densidade de potência; DE: densidade de energia.

Fonte: Ferreira (2016).

Em relação aos efeitos da LBP diretamente em tecido nervoso, Chow et al. (2007), que analisaram o mecanismo de ação do laser em quadros antiálgicos, relatam incremento dos mecanismos neurais, como aumento da produção de serotonina (Walker, 1983), aumento da síntese de β-endorfina (Laakso et al., 1994), e aumento da atividade sináptica da acetil-lactase esterase (Navratil; Dylevsky, 1997). A LBP em altas densidades de energia inibe a Naþ-Kþ-ATPase, responsável pela manutenção do potencial de repouso dos nervos (Kudoh et al., 1990).

O laser de 830 nm, em modo contínuo, retarda a velocidade de condução

nervosa e aumenta as latências nos nervos mediano (Baxter et al., 1994) e sural (Cambier et al., 2000). Esse mecanismo inibitório por bloqueio de condução justifica os efeitos analgésicos (Baxter et al., 1994; Kasai et al., 1996; Navratil; Dylevsky, 1997; Cambier et al., 2000). Os achados de Tsuchiya et al. (1993) e de Wakabayashi et al. (1993) reforçam a idéia de que a LBP com 830nm suprime especificamente a condução nervosa em fibras de pequeno diâmetro, fibras mielinizadas do tipo Aδ e fibras não mielinizadas do tipo C, após a estimulação elétrica de nervos *in vivo* (Tsuchiya et al., 1993; Wakabayashi et al., 1993).

Tendo em vista que as mitocôndrias são conhecidas como o principal local de absorção e transdução de energia laser, Chow et al. (2007) testaram os mecanismos inibitórios de função nervosa dependentes da função mitocondrial e produção de ATP, analisando os efeitos da irradiação com laser de 830 nm. Os autores verificaram alteração no fluxo axonal rápido (FAF) e no potencial de membrana mitocondrial (MMP), que são funcionalmente interdependentes, já que a atividade mitocondrial normal e a produção de ATP são essenciais para a função neural e a propagação do potencial de ação. Ao testar a irradiação com laser de 830nm, observaram alterações por um efeito direto sobre os nociceptores no sistema nervoso periférico, modulando as vias ascendentes e descendentes associadas à dor, levando a um efeito de fluxo no SNC.

Ladalardo et al. (2001) e Kneebone (2010) demonstraram efeitos do tratamento com laser na regeneração nervosa periférica em pacientes com alterações motoras e nos nervos sensoriais, como neuralgia do trigêmeo, herpes zoster e neuropatia. A aplicação a laser aumenta a regeneração de neurônios por meio de efeitos locais e sistêmicos (Kneebone, 2010). A ativação da microcirculação local e da angiogênese e a modulação de processos imunológicos participam dos efeitos sistêmicos, que influenciam diretamente o aumento da taxa de cicatrização dos bloqueios de comunicação da estrutura nervosa acometida. A LBP reduz a degeneração retrógrada pós-traumática em neurônios que se comunicam com a medula espinhal, e melhora a cicatrização dos nervos periféricos danificados (Tam, 1999; Barbosa et al., 2010; Marcolino et al., 2010, Chow et al., 2011).

Portanto, em virtude de seus potencial de reparação tecidual, a LBP tem mostrado resultados positivos e promissores na involução de paralisias faciais

(Ladalardo et al., 2001; Azevedo et al., 2010; Kneebone, 2010; Ordahan; Karahan, 2017), aumentando o metabolismo celular e estimulando a regeneração nervosa (Landau; Schattner, 2001; Castano et al., 2007; Izikson et al., 2009; Maiya et al., 2009). Há relatos de melhora funcional significativa com a LBP (Ladalardo et al., 2001; Alayat et al., 2014) que, em adição, é caracterizada como terapia indolor e sem efeitos colaterais ou contraindicações, como aquelas apontadas para os corticoides (Bernal, 1993).

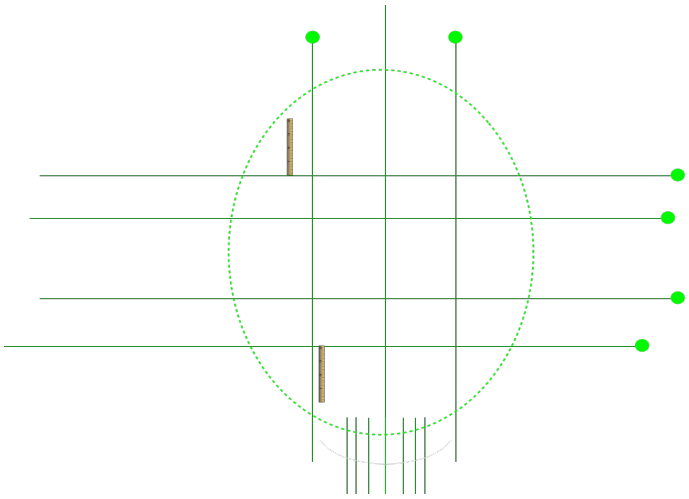
O laser de 830 nm penetra até 5 cm (Gursoy; Bradley, 1996), e tem mostrado efeito na derme profunda e no músculo subjacente (Nicolau et al., 2004), nos tendões (Bjordal et al., 2001) e nos tecidos linfáticos (Carati et al., 2003), também envolvidos na modulação clínica da dor e no reparo tecidual.

3.17 ANÁLISE FACIAL DIGITAL (AFD)

Como comentado anteriormente, existem alguns protocolos para verificação da evolução de paralisias (Gilchrist, 2009; Braziz et al., 2011; Greco et al., 2012; Lázaro, 2012; Fonseca et al., 2015), vários deles com elevados índices de subjetividade. A Análise Facial Digital feita nesse estudo, baseou-se em princípios do Digital Smile Design (DSD), que se caracteriza por uma análise facial completa integrando sorriso à face. Criado por Christian Coachman, o Digital Smile Design (DSD) é um protocolo amplo de conceitos e ferramentas que, inicialmente, utilizava linhas referenciais e réguas digitais traçadas sobre fotos de pacientes com o auxílio de softwares como Keynote e Powerpoint. Esse protocolo foi criado com objetivo de facilitar o planejamento e a execução da reabilitação oral, de forma a que as linhas de sorriso estivessem em harmonia com a face (Coachman; Calamita, 2012; Coachman et al., 2012; Moura, 2015). Adicionalmente, o uso do DSD facilita a comunicação entre profissional e paciente, pela apresentação das imagens obtidas e analisadas, de forma a estimular o entendimento de planejamento, prognóstico e tratamento; além de se constituir em ferramenta documental de registro prévio e posterior ao tratamento. Atualmente, a análise do DSD é feita em aplicativo com o planejamento feito com o auxílio da foto e do escaneamento realizados no momento, possibilitando

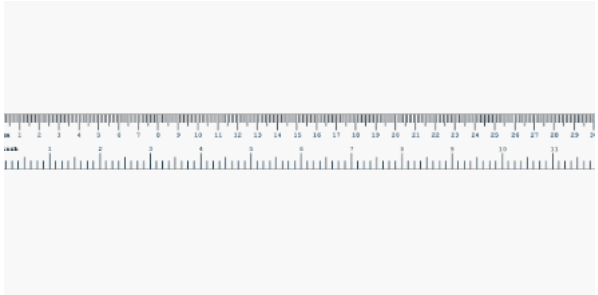
a inserção automática de algumas linhas referenciais. A falta de duplicação de linhas verticais e horizontais no aplocativo assim como a impossibilidade de análise de algumas imagens necessárias na PFP, exclui o aplicativo do DSD como ferramenta de análise facial nesses casos. Mas os princípios básicos do DSD, como o template inicial (Figura 3.12), a calibragem da régua digital (Figura 3.13) e as diretrizes de posicionamento do vídeo frontal foram utilizados neste estudo para realizar a AFD. Os vídeos são as únicas ferramentas onde a análise da mímica e dos movimentos faciais podem ser analisados por completo. Fotos em repouso e sorrindo são limitadas em análise, pois não se torna possível a captura de imagens como sincinesias, espasmos ou até diferenças sutis de hipercinesias musculares entre os dois lados da face. Portanto as fotos feitas nesse estudo, foram extraídas das imagens de maior amplitude das mímicas durante o vídeo (Figura 3.14). Essa documentação foi realizada na fase pré-tratamento, acompanhamento e pós tratamento, com intuito de acompanhamento e evolução dos resultados (Silveira et al., 2006; Coachman; Calamita, 2012; Coachman et al., 2012).

Figura 3.12 - Template do DSD, com a elipse facial, linhas de paralelismo verticais e horizontais, linha de curva de sorriso e régua digital



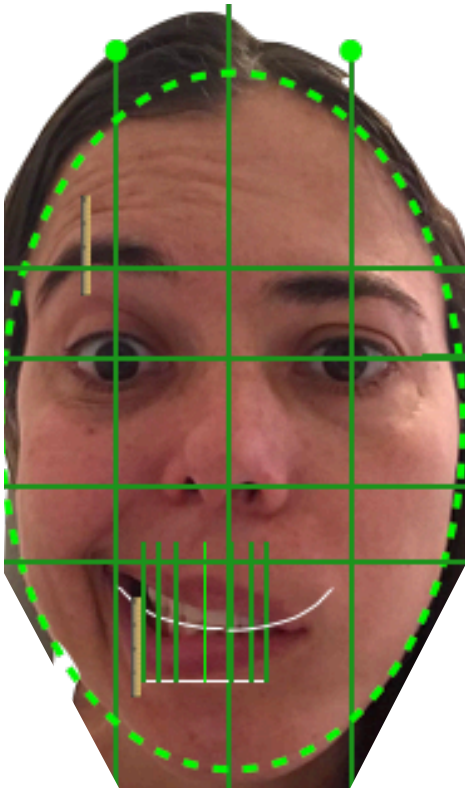
Fonte: Coachman et al. (2012).

Figura 3.13 - Régua digital usada para calibrar e mensurar



Fonte: O autor

Figura 3.14 - Template ajustado no rosto do paciente, com a elipse facial, linhas de paralelismo verticais e horizontais, linha de curva de sorriso e régua digital



Fonte: O autor

4 MÉTODO

4.1 DESENHO DO ESTUDO

A presente investigação foi elaborada seguindo os protocolos de relatos clínicos Consort (Moher et al., 2012).

Assim sendo, tem-se um estudo clínico randomizado, triplo-cego e placebo controlado. Procedeu-se ao estabelecimento de dois grupos paralelos, a saber: grupo teste - laser e toxina botulínica - e grupo controle - laser placebo e placebo da toxina botulínica-soro fisiológico. A inexistência de um protocolo de laser para tratamento de paralisias faciais na literatura consultada demandou a constituição de um grupo placebo, para o estabelecimento e a comprovação desses protocolos.

O estudo teve a finalidade de avaliar a eficácia da LBP na regeneração dos tecidos neuromusculares afetados e, adicionalmente, avaliar o efeito da toxina botulínica na diminuição da hiperatividade muscular (lado sem paralisia ou sincinesias do lado paralisado). A assimetria antes e após o tratamento foi avaliada com o protocolo de AFD, validando a eficácia dos tratamentos nos casos de paralisia facial.

Após o cálculo da amostra, durante o delineamento inicial do estudo, optou-se pelo recrutamento de 30 participantes da pesquisa, selecionando dois grupos, 15 participantes para o Grupo Teste (GT) e 15 participantes para o Grupo Controle (GC).

Esse delineamento contemplava quatro fases. A Fase 1 correspondia à mensuração da assimetria no GT e no GC, e o tratamento com laser no GT e aplicação de laser placebo no GC. Na Fase 2, após nova mensuração, procedia-se à aplicação de toxina botulínica no GT e de soro fisiológico (toxina botulínica placebo) no GC. A Fase 3, que se dava decorridos 15 dias da aplicação da toxina teste ou placebo, compreendia uma nova mensuração; depois da análise, iniciava-se o tratamento com laser no GC. A Fase 4 se caracterizava pelo acompanhamento de 30 dias (T30), 90 dias (T90), e 180 dias (T180) da aplicação da toxina botulínica, finalizando com o preenchimento do questionário de satisfação de tratamento e qualidade de vida.

Após o início das intervenções, ao final da fase inicial (Fase 1), através da análise estatística, obtiveram-se os resultados de que o tratamento com laser era estatisticamente significante em relação ao tratamento controle (placebo). A partir desses dados, que confirmaram que o placebo não tinha efeitos terapêuticos e diferenciais em relação à assimetria facial, optou-se pela alteração da ordem das Fases do tratamento controle (placebo). Ao invés da aplicação de toxina botulínica placebo para o GC na Fase 2, deu-se início ao tratamento com o laser (teste) nos pacientes que haviam passado pela Fase 1 nesse grupo, minimizando algum risco possível de retardo no tratamento e nos resultados finais em relação à recuperação da assimetria facial. Apenas os pacientes que ainda apresentassem assimetrias após o tratamento laser é que receberiam a toxina botulínica placebo.

Portanto, com base nos resultados iniciais, o GT e o GC tiveram a sequência das fases do estudo em momentos e formas independentes, como descrito a seguir.

4.1.1 Grupo Teste

Fase 1

A mensuração da assimetria facial do GT foi realizada por documentação videográfica e análise de fotografias. A seguir, o GT recebeu a laserterapia de baixa potência com duração de 10 semanas, totalizando 20 sessões (duas sessões por semana). Nesse grupo, não houve desistências.

Fase 2

Esta fase compreendeu documentação videográfica, obtenção das fotos para AFD e avaliação estatística dos resultados referentes às análises das assimetrias, bem como aplicação de toxina botulínica nos pacientes que ainda apresentaram assimetrias faciais ou sincinesias após a LBP.

Fase 3

Após 15 dias (T15) da aplicação da TB (no 16º dia), uma nova avaliação da assimetria através de AFD foi efetuada. Adicionalmente, foram realizadas a verificação e a aplicação de possíveis doses complementares de TB.

Fase 4

O acompanhamento dos pacientes para a avaliação de assimetria facial foi efetuado aos 30 (T30), 90 (T90) e 180 (T180) dias após a aplicação da TB, com o medicamento teoricamente perdendo progressivamente a maior parte do efeito. Em cada tempo dessa fase, os pacientes foram submetidos a nova AFD, e os dados da mensuração foram coletados para análise estatística. Ao final dessa fase, aplicou-se aos pacientes um questionário de satisfação com o tratamento, incluindo questões sobre a suposta melhora na qualidade de vida e percepções em relação ao tratamento.

4.1.2 Grupo Controle

Fase 1

A mensuração da assimetria facial do GC foi realizada por documentação videográfica e análise de fotografias. A seguir, o GC recebeu a terapia a laser placebo com duração de 10 semanas, totalizando 20 sessões (duas sessões por semana). Três pacientes desistiram antes de finalizar esta fase, restando 12 (doze) pacientes no GC.

Fase 2

Esta fase compreendeu documentação videográfica, obtenção das fotos para AFD e avaliação estatística dos resultados referente às análises das assimetrias, bem como tratamento com o laser teste, com os mesmos protocolos do GT, imediatamente após o levantamento de dados estatísticos. Para fins éticos de pesquisa, os participantes do GC, tiveram seu atendimento antecipado, conforme justificado acima. Outros três pacientes desistiram, restando nove pacientes no GC ao final dessa fase.

Fase 3

Documentação videográfica, obtenção das fotos para AFD e avaliação estatística dos resultados referentes às análises das assimetrias. Aplicação de solução placebo nos pacientes que ainda apresentavam assimetrias após o tratamento com o laser, com retorno para nova AFD em 15 dias. No retorno, aplicação da toxina botulínica (TB) igual ao grupo GT nos pacientes que ainda apresentaram assimetrias faciais ou sincinesias após a LBP. Após 15 dias (T15) da aplicação da TB, uma nova avaliação da assimetria através de AFD foi efetuada. Adicionalmente foi realizada a verificação e aplicação de possíveis doses complementares de TB.

Fase 4

O acompanhamento dos pacientes para a avaliação de assimetria facial foi efetuado aos 30 (T30), 90 (T90) e 180 (T180) dias após a aplicação da TB teste, com o medicamento supostamente perdendo progressivamente a maior parte do efeito. Em cada tempo dessa fase, os pacientes foram submetidos a nova AFD, e os dados da mensuração foram coletados para análise estatística. Ao final dessa fase, aplicou-se aos pacientes um questionário de satisfação com o tratamento, incluindo questões sobre a suposta melhora na qualidade de vida e percepções em relação ao tratamento.

4.2 EXECUÇÃO DO ESTUDO

4.2.1 Cálculo do tamanho da amostra

O tamanho da amostra **(n)** foi calculado com base em estudos semelhantes. A média dos maiores **(n)** encontrada em outros estudos foi de 25 pacientes (Salles, 2006; Maio; Soares, 2007; Frigerio et al., 2014), o que sugeriu a amostra a ser utilizada. Optou-se por aderir ao **n** = 30 (20% maior que o maior **(n)** encontrado em artigos e teses anteriores).

Em virtude da grande procura pelo tratamento, e também de sugestão da estaticista, para a obtenção de resultados mais significantes, o número de participantes da pesquisa foi alterado no decorrer do estudo para 45 participantes. Todos os novos participantes a serem recrutados, pertenceriam ao GT.

4.2.2 Randomização (Aleatorização)

A aleatorização dos participantes foi feita por alocação sequencial em bloco (https://posstrictosensu.iptsp.ufg.br/up/59/o/Modulo5-Ensaioclinico.pdf), estabelecida por ordem de procura pelo tratamento no Laboratório Especial de Laser em Odontologia (LELO). O recrutamento foi realizado através de chamadas (posts), no Instagram e no Facebook maiormente, o que impossibilitou qualquer tipo de controle dos tipos de PFP, ou de dados demográficos da amostra. Através de sorteio em envelope lacrado, o GT foi selecionado como primeiro grupo a ser tratado. Assim, os primeiros 15 (quinze) participantes a procurarem atendimento foram alocados no GT, e os outros 15 (quinze) pacientes subsequentes que procuraram atendimento participaram do GC. A opção de aleatorização descrita foi realizada após consulta a um estaticista do Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo (IME-USP). Essa forma de aleatorização também foi escolhida para evitar o viés da equipe de pesquisa e o comprometimento com o “cegamento” em relação aos

protocolos variáveis (placebo ou não) dos atendimentos do dia. O aparelho para placebo era único, e fisicamente idêntico aos demais, podendo ser confundido com os outros aparelhos. Dessa forma, só houve um tipo de atendimento aos pacientes nos dias de cada fase: ou laser, ou placebo.

Outro contraponto importante para a seleção da aleatorização foi a dificuldade de recrutamento de pacientes com paralisia facial. Em virtude da complexidade e da velocidade de divulgação inicial e recrutamento, e dos momentos de tratamento, optou-se por proceder à alocação dessa forma. Como anterioemente descrito, os tratamentos para PFP têm mais sucesso quando iniciados prontamente. A espera por recrutamento, agrupamento e alocação por sorteio apenas quando todos os participantes da pesquisa estivessem recrutados poderia promover resultados negativos no prognóstico e no tratamento da PFP.

Para preservar o sigilo, a seqüência de alocação foi ocultada do pesquisador, da equipe de pesquisa e dos participantes. O sigili de alocação, e os atendimentos eram controlados pelo pesquisador independente.

Estudo triplo-cego

Os participantes da pesquisa, o(s) profissional(s) responsável(s) pelos atendimentos clínicos e o avaliador desconheciam o detalhamento dos dados e das fases da pesquisa, de modo a caracterizar o estudo triplo-cego. Apenas ao final da análise clínica e da mensurações de resultado o pesquisador responsável soube quais pacientes receberam o tratamento teste e quais receberam o tratamento placebo, para coletar os dados das AFD e enviar para o avaliador e para a análise estatística.

4.2.3 Participantes

a) Local do estudo: foram triados pacientes da Clínica Odontológica do Laboratório Especial de Laser em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP), através de campanha em redes sociais (Instagram e Facebook).

Todos os atendimentos foram realizados na clínica dessa instituição pública, por uma equipe de pesquisa treinada pelo mesmo profissional, o pesquisador independente.

b) Elegibilidade: homens e mulheres na faixa de 25 a 75 anos; pacientes que não tivessem histórico de alergia a nenhum componente da TB; pacientes com fototipo entre 2 e 4, de acordo com a Escala de Fitzpatrick; mulheres que não tivessem histórico médico de gravidez ou lactância durante o período de estudo, devido à falta de estudos que comprovem a segurança do tratamento para gestantes e lactantes; mulheres que não apresentassem risco de engravidar durante o período de estudo; pacientes com boa condição de saúde, sem comorbidades descompensadas, e que não fossem portadores de doenças graves e/ou degenerativas; pacientes com bom perfil psicológico, que entendessem as limitações, os possíveis efeitos colaterais, e que não tivessem expectativas de tratamento fora da realidade terapêutica; homens e mulheres alfabetizados, com capacidade de ler e entender o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Poderiam ser inclusos no estudo homens e mulheres que tivessem usado toxina botulínica há mais de 6 meses.

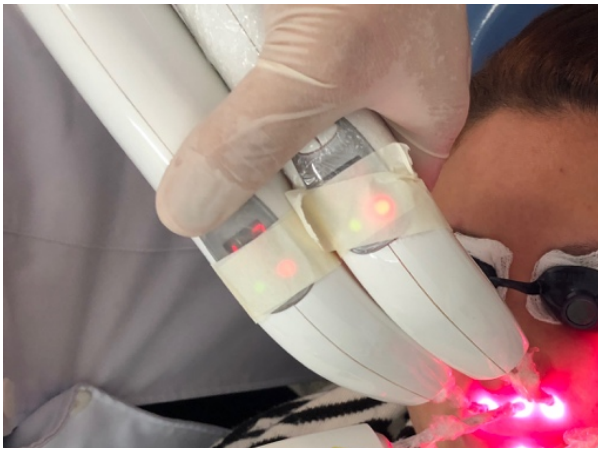
Os Critérios de exclusão foram todos os fatores que não atendessem aos fatores de inclusão.

Todos os pacientes selecionados assinaram o TCLE, de acordo com as normas do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FOUSP. O protocolo da pesquisa foi aprovado pelo CEP-FOUSP sob o número 2.441.505, CAAE: 73459317.9.0000.0075) (Anexos A e B) e CAAE: 73459317.9.3001.0076, com Registro CEP/HU/USP: 1689/18 no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (Anexos C e D).

4.2.4 Implementação

No dia da intervenção, o pesquisador independente fez o ajuste do equipamento de laser para cada protocolo, passando uma fita crepe no visor e, assim, impedindo a visualização do protocolo (Figura 4.1).

Figura 4.1 - Aplicação de laser com os visores dos equipamentos tampados para evitar o viés do operador



Fonte: A autora

Quando da fase do uso da toxina botulínica, o pesquisador independente reconstitui-a em soro fisiológico, mesmo componente da solução placebo, garantindo o cegamento em relação ao estudo durante o procedimento realizado pelo pesquisador que aplicaria as soluções teste e placebo.

O pesquisador independente foi designado previamente para blocar os grupos GC e GT, direcionando o tratamento e selecionando previamente os protocolos do laser e da toxina a serem usados no dia, para que os profissionais responsáveis pelo atendimento não tivessem conhecimento do que estavam aplicando, e os pacientes não soubessem o que estariam recebendo como tratamento.

4.3 INTERVENÇÕES

4.3.1 Intervenções – Estudo Piloto

Antes de iniciar as fases do estudo, a equipe de pesquisa foi treinada pelo pesquisador independente e pelo pesquisador responsável. Com objetivo de calibrar a equipe de pesquisa para os atendimentos, pacientes de PFP do Laboratório Especial de Laser em Odontologia foram atendidos na instituição. Foram atendidos 6 pacientes (20% no **n**) nessa fase piloto. Os dados coletados do tratamento dos participantes da fase piloto não foram utilizados no estudo.

4.3.2 Preparo Prévio dos Grupos

Os pacientes incluídos neste estudo foram submetidos a anamnese completa e exame clínico detalhado, e responderam a um questionário sobre histórico de doença e tratamentos prévios. Foram orientados dos riscos do potencial de melhora da assimetria por meio de explicação verbal, seguida de assinatura do TCLE.

Os participantes da pesquisa foram instruídos a não realizar nenhum outro tipo de tratamento paralelo, a fim de não haver alteração dos resultados finais. Protocolos videográfico e fotográfico foram feitos para a obtenção das fotos a serem utilizadas na AFD. A mensuração da largura mésio-distal do dente 21 (incisivo central superior esquerdo) foi efetuada para calibragem da régua digital.

Protocolo Fotográfico e Videográfico da Análise Facial

Para a avaliação facial, foi utilizada a documentação videográfica e fotográfica (Coachman et al., 2012; Coachman; Calamita, 2012; Moura, 2015). A documentação videográfica tinha o objetivo de registrar as maiores amplitudes dos movimentos faciais. As fotografias foram feitas através de impressões da tela de tomadas

pausadas do vídeo (Coachman et al., 2012; Coachman; Calamita, 2012; Moura, 2015), das posturas faciais necessárias para análise. Após a obtenção de fotos das mímicas necessárias para análise, as imagens foram analisadas no Keynote (Software da Apple Inc, Cupertino, Ca), sobrepondo linhas à face do paciente. Uma elipse é traçada ao redor do rosto, passando na linha dos cabelos, tragus bilateral e ponto mais inferior da região mentual (pogônio). A primeira linha a ser traçada é a linha entre as pupilas, de forma a estabelecer um paralelismo com o plano de Frankfurt. Essa linha deve passar no centro das pupilas, e se necessário, corrige-se o posicionamento da foto para que essa linha seja traçada corretamente. A segunda linha a ser traçada é a linha de glabela, filtro e mento, caracterizando a linha média facial. Reiterando a informação de que o ponto glabelar é o mais importante por estar num ponto ósseo fixo, ao contrário do ponto no mento, que está localizado no tecido mole da região mentual na mandíbula, que é o único osso móvel da face. Linhas adicionais verticais e horizontais são duplicadas de forma que essas linhas fiquem paralelas por exemplo à sobrancelha, evidenciando a assimetria entre elas e facilitando a visualização da assimetria causada pela PFP. Linhas verticais por exemplo podem ser postas nas regiões de comissuras ou na rima. As diferenças obtidas entre as linhas base da pupila e da linha média com as outras linhas traçadas, podem ser mensuradas através de régua digital calibrada com medidas reais do paciente (Figuras 4.3 a 4.7). Exemplificando, se a largura do Incisivo central superior esquerdo (elemento dental 21) medir 1 cm de largura, mensurado com compasso de ponta seca e aferido com régua; quando eu abrir a foto do paciente no Software, a marcação de 1 cm na régua digital deve coincidir com a largura do 21. Dessa forma procedemos com a calibração da régua, e consequentemente a mensuração de outras partes do rosto serão feitas de forma fidedigna. Para facilitar esse processo, vídeos feitos dos pacientes devem ser padronizados; o operador posicionado a 1 metro do paciente, com a lente do celular direcionada perpendicularmente aos olhos; visualização equiparada do tragus e mesma iluminação. No vídeo de perfil do paciente, a visualização da hemiface sem a visualização de elementos da outra hemiface, como sobrancelha ou cílios, são mandatórias para padronização das imagens.

No primeiro atendimento, previamente a qualquer fase de intervenção e durante todo o acompanhamento, procedia-se ao registro videográfico. Utilizou-se IPhone XS

Max (Apple Inc, Cupertino Ca) com leds acessórios de 3600 Kelvins (Lumee, China), a fim de padronizar a iluminação e as imagens dos vídeos. O pesquisador e o paciente mantinham-se frente a frente, à distância de um metro, o Smartphone com foco na altura dos olhos, a fim de evitar distorções. A cabeça do paciente era mantida em posição de repouso em relação ao plano de Frankfurt (paralelo ao solo), com visualização bilateral de tragus. As fotos utilizadas nas avaliações foram feitas a partir do vídeo frontal e seguiram a sequência de mímicas apresentada a seguir, com objetivo de demonstrar a quantidade e a amplitude de movimentos (Salles, 2006; Tessitore et al., 2009; Matos, 2011; Remigio, 2015).

a) Falar o nome e contar de 1 a 10.

b) Elevar as sobrancelhas e soltar, fazendo a expressão de “assustado” (Figura 4.3).

c) Contrair as sobrancelhas aproximando-as, fazendo a expressão de “bravo”.

d) Piscar os olhos suavemente.

e) Fechar as pálpebras com força (Figura 4.5).

f) Contrair o músculo nasal, fazendo a expressão de “cheiro ruim”.

g) Contrair o músculo orbicular, fazendo um bico, na mímica “Bicão”(Figura 4.4).

h) Sorriso mais amplo (Figuras 4.6 e 4.7).

i) Contrair o músculo abaixador do ângulo de boca, fazendo expressão de “triste".

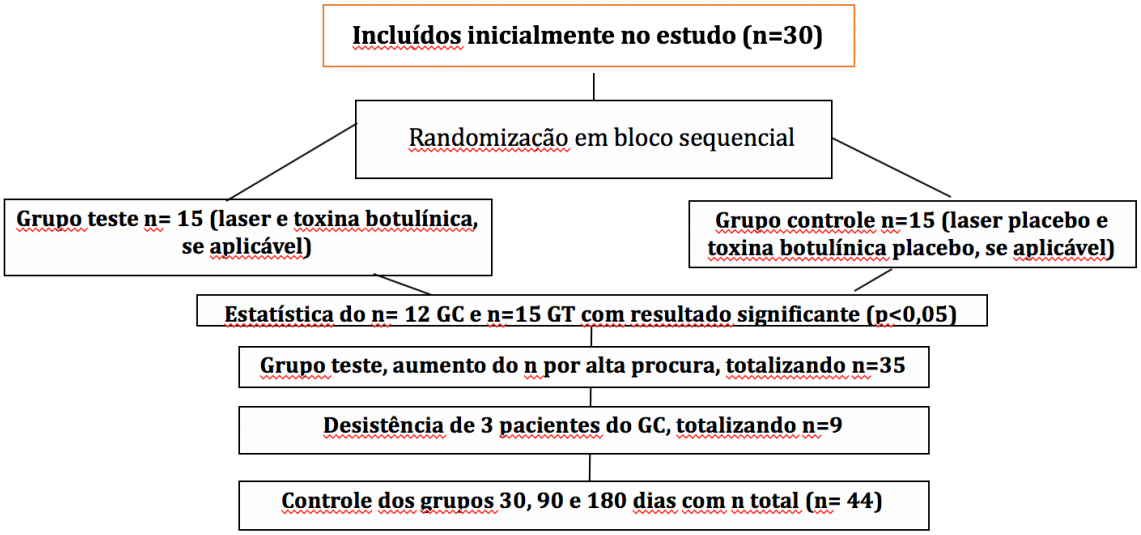
j) Fazer expressão de “Hulk”, contraindo abaixadores de ângulo de boca e platisma.

k) Paciente em Perfil lateral, em repouso e sorrindo dos dois lados.

Grupo teste e grupo controle

Metade dos pacientes recebeu terapia a laser (laser teste) e toxina botulínica teste (GT), e a outra metade recebeu a terapia de laser em modo placebo (laser controle) e soro fisiológico como toxina placebo (GC). Ao final da Fase 2, todos os pacientes receberam o tratamento com o laser completo, mesmo aqueles que, ao longo da pesquisa, receberam tratamento placebo devido à alocação.

Figura 4.2 – Fluxograma geral do estudo. Após sorteio do grupo, os participantes do GT foram atendidos no primeiro bloco. O bloco seguinte, composto pelo GC, teve sequência de atendimento. Os participantes subsequentes foram alocados no GT, após os dados estatísticos de significância serem calculados e analisados, do protocolo laser em relação ao protocolo placebo



Fonte: A autora

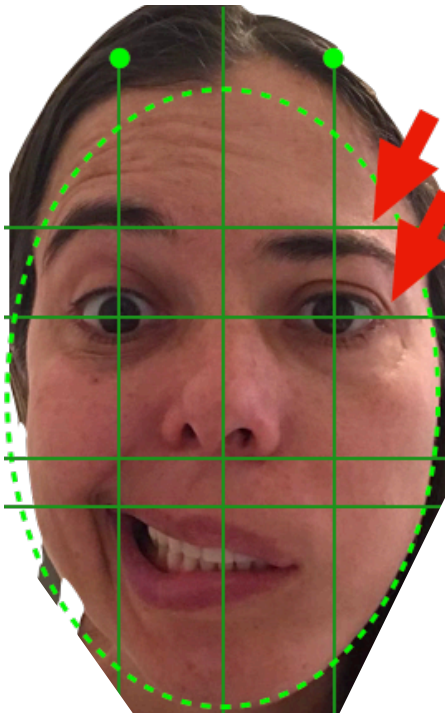
Preparo prévio à aplicação de laser teste e laser controle

No início da Fase 1, tanto no GT quanto no GC, houve uma intervenção prévia à aplicação do laser teste e controle. Essa intervenção constiuiu-se em avaliação da

face do paciente através da AFD, para registrar o estado inicial das mímicas e a amplitude dos movimentos dos pacientes da pesquisa. Essas análises serviram de base para comparar a evolução do tratamento com as seguintes fases.

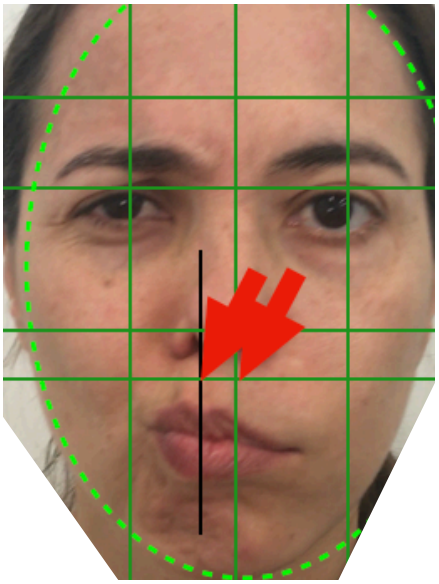
As medidas adotadas e utilizadas na análise foram a distância do meio da pupila até a borda mais superior da sobrancelha do mesmo lado bilateralmente durante a expressão de “cara de assustado” (durante a maior contração do músculo frontal); distância entre borda inferior do lábio superior e borda superior do lábio inferior referente à maior medida de abertura labial durante um sorriso; amplitude do sorriso do lado paralisado e do lado não paralisado, partindo da linha média facial até a comissura; desvio de rima em relação à linha média durante a contração do orbicular dos lábios, a partir da linha média facial até o centro, entre as colunas do filtro; e oclusão palpebral durante o movimento de piscar os olhos.

Figura 4.3 - Mímica “cara de assustado”. Contração do músculo frontal com mensuração da linha da pupila até a parte mais alta da sobrancelha



Fonte: A autora

Figura 4.4 - Mímica “bicão”. Contração do músculo orbicular da boca com mensuração do desvio de rima, realizado da linha média da face até o centro do arco do cupido

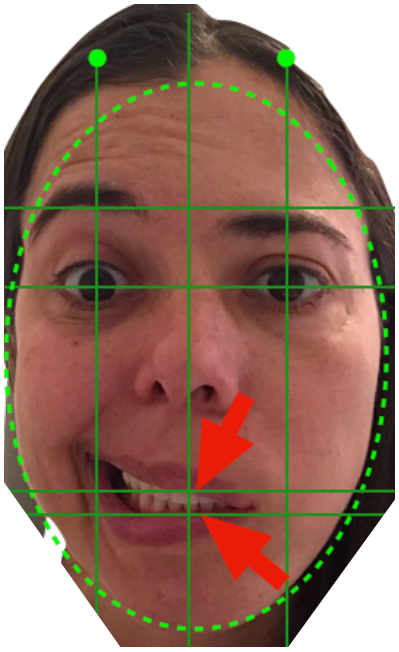


Fonte: A autora

Figura 4.5 - Mímica “piscar os olhos”. Contração do músculo orbicular dos olhos, com mensuração da abertura palpebral

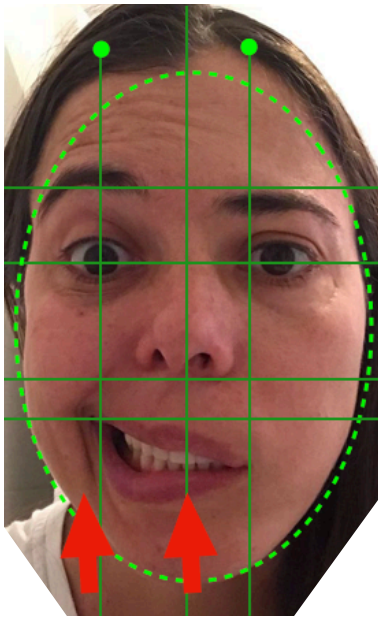
Fonte: A autora

Figura 4.6 - Mímica “sorrisão”. Abertura máxima do sorriso para verificação da distância de abertura labial do lado paralisado



Fonte: A autora

Figura 4.7 - .Mímica “sorrisão”. Abertura máxima do sorriso para verificação da distância de abertura de sorriso do lado não paralisado

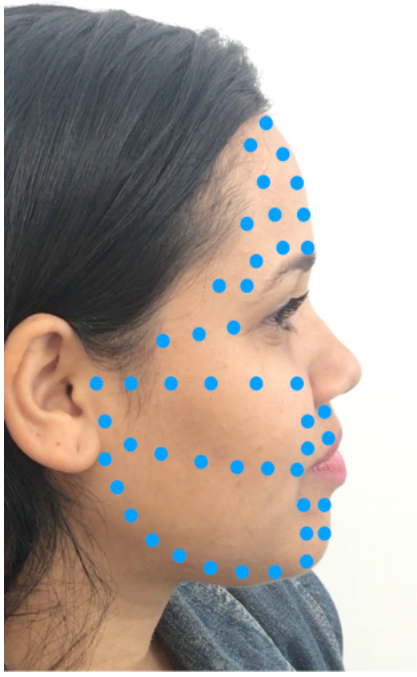


Fonte: A autora

4.3.3 Aplicação de Laser Teste e Laser Controle – Fase 1

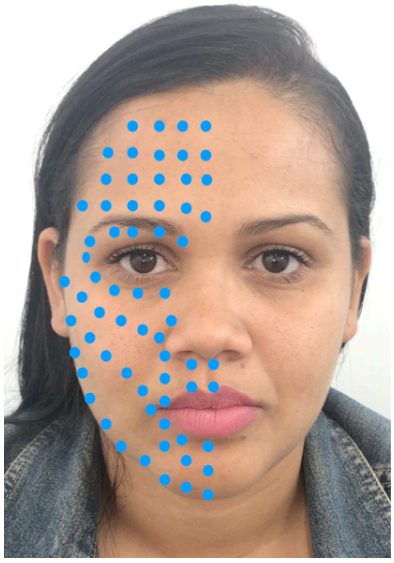
Os pacientes do GT foram submetidos à laserterapia de baixa potência, ou fotobiomodulação, nos comprimentos de onda do vermelho (606 nm) e infravermelho (808 nm), com os dois comprimentos de onda simultâneos, 3J/cm^2 por ponto (606nm) + 3 J/cm^2 por ponto (808 nm), modo de operação contínua, pontual, spot de 0,090 cm^2, 100mW de potência, com uma distância de 1cm entre cada ponto, aplicados em contato com a pele, no caminho do nervo facial (Figuras 4.8 e 4.9) acometido pela paralisia, totalizando uma média de 80 a 100 disparos (dependendo do tamanho do rosto). A densidade de energia foi de 33,33 J por ponto, por comprimento de onda. Na região do orbicular do olho, o feixe foi direcionado para a região distal e superior da órbita, a fim de evitar o paralelismo do feixe com a região do nervo óptico e com a vascularização da retina. As ponteiras dos lasers foram recobertas com filme de PVC (Rolopac), para evitar contaminação. O uso de óculos de proteção para operador e pacientes era obrigatório. Uma vez por semana, a potência dos lasers era aferida por um aferidor (Powermeter) - Aferidor Laser Check—MMOptics®, MMOptics Ltda., São Carlos, São Paulo, Brazil). Os equipamentos utilizados foram Therapy EC da DMC - DMC Importação e Exportação de Equipamentos Ltda - São Carlos/SP. Os protocolos adotados foram baseados nas recomendações da World Association of Laser Therapy (WALT).

Figura 4.8 - Paciente em perfil lateral, com pontos de aplicação da laserterapia percorrendo o nervo facial



Fonte: A autora

Figura 4.9 - Paciente em perfil frontal, com pontos de aplicação da laserterapia



Fonte: A autora

Para que um protocolo fixo de energia fosse usado nos participantes da pesquisa, o fototipo de pele foi restrito. A melanina da pele, um cromóforo, absorve o laser diferentemente nos fototipos existentes. Portanto, uma pele com mais pigmentação melânica poderia se queimar, e as peles com pouquíssima pigmentação melânica não sofreriam efeito. A Escala de Fitzpatrick estabelece as características para cada fototipo, como se verifica no quadro 4.1.

Quadro 4.1 - Escala de Fitzpatrick para classificação do fototipo cutâneo e reatividade da pele à exposição solar

Fototipo cutâneo	Reatividade da pele à exposição solar
Fototipo I	Pele muito clara, sempre queima, nunca bronzeia.
Fototipo II	Pele clara, sempre queima e algumas vezes bronzeia.
Fototipo III	Pele menos clara, algumas vezes queima e sempre bronzeia.
Fototipo IV	Pele morena clara, raramente queima e sempre bronzeia.
Fototipo V	Pele morena escura, nunca queima e sempre bronzeia.
Fototipo VI	Pele negra, nunca queima, sempre bronzeia.

Fonte: Fitzpatrick (1988)

No caso do GC, e como mencionado anteriormente, o laser placebo era um equipamento idêntico ao usado em tratamento, porém com as fibras dos lasers desconectadas. Durante as aplicações, uma luz guia vermelha era acionada, sem emissão de calor ou energia, simulando a emissão do laser, inclusive com a contagem regressiva no visor e sonora do tempo de emissão existente nos aparelhos tradicionais de tratamento. Dessa forma, operador e paciente não percebiam a diferença entre o laser placebo e o laser de tratamento. O equipamento utilizado foi o Therapy EC da DMC - DMC Importação e Exportação de Equipamentos Ltda - São Carlos/SP, preparado pela empresa para pesquisas envolvendo aplicações placebo. Semanalmente, os aparelhos eram aferidos por um medidor de potência (power meter - Aferidor Laser Check—MMOptics®, MMOptics Ltda., São Carlos, São Paulo, Brazil).

Ao final do tratamento placebo para o GC, os participantes que permaneceram na pesquisa (n=9) receberam o tratamento a laser.

Preparo prévio à aplicação da toxina botulínica

No início da Fase 2 para o GT, houve uma intervenção prévia à aplicação da toxina botulínica. Essa intervenção constituiu-se em nova avaliação da face do paciente através da AFD, para comparar as supostas diminuições de assimetria promovidas pelo tratamento com laser, e registro do início do tratamento com a toxina botulínica. O GC teve outra avaliação, pós-laser placebo e pós-laser tratamento, antes de se submeter à aplicação de toxina botulínica.

As medidas adotadas e utilizadas na análise foram as mesmas usadas anteriormente.

Aplicação de toxina botulínica e solução placebo

Após o vídeo e a análise clínica do paciente executando várias mímicas e articulando palavras, procedia-se à marcação dos pontos de hiperatividade muscular ou sincinesias om um lápis branco (Vult, Mogi das Cruzes, SP) lavável, não alergênico e dermatologicamente testado, para facilitar a aplicação da solução teste ou placebo.

O planejamento da aplicação dos pontos foi personalizado para cada necessidade, não havendo padronização de região ou quantidade. A média da quantidade utilizada foi calculada por estatística.

Grupo teste: aplicação de TB nos pontos de hiperatividade muscular ou sincinesias. Esses pontos são variáveis conforme os músculos acometidos, intensidade do desequilíbrio muscular e tipo de paralisia. Quando a avaliação clínica constatava força muscular acentuada, utilizava-se dose mais elevada. A dose por ponto de aplicação variou de 1 a 5U.

Foi realizada a aplicação de toxina botulínica, da marca Botox® (Allergan, Irvine Ca), com seriga de insulina de 1ml (Descarpack, São Paulo, SP, Brasil) e agulha hipodérmica BD Precision Glide (Boston Dickson, Curitiba, Pr, Brasil), com a pele

limpa e higienizada com Clorexidina a 2% Riohex (Rioquímica, São José do Rio Preto, SP) e gaze (Cremer, Allmed medical products, Hubei, China) nos pacientes tratados previamente com a laserterapia. Nesse estudo optou-se por usar a toxina botulínica do tipo A de nome específico “onabotulinica A” (*Onabotulinumtoxin* A), toxina da marca comercial Botox® que é utilizada desde 1989 nos Estados Unidos e no mundo, e é a marca comercial que possui literatura mais extensa.

Grupo controle: aplicação de soro fisiológico (solução de cloreto de sódio a 0,9%, Equiplex, Goiás, Brasil) nos pontos de hiperatividade muscular ou sincinesias, com os mesmos materiais de insumo (agulhas, seringas e material para higienização).

Cada paciente foi orientado quanto ao pós-procedimento: a durante as quatro horas seguintes à aplicação, não se deitar e não massagear a face, além de não fazer exercícios físicos por 24 horas. Os eventuais sintomas adversos, que estavam descritos no TCLE, também foram novamente explicados.

Acompanhamento e avaliação dos efeitos da toxina botulínica

As faces dos participantes da pesquisa foram fotografadas, filmadas e analisadas por AFD, no 16º dia da aplicação, para verificação dos efeitos da toxina botulínica, incluindo necessidade de complementação de dose, possíveis efeitos adversos e colaterais, e quantificação da melhora da assimetria. Como efeito colateral, entende-se um efeito paralelo ao efeito do fármaco, mas previsto em bula e controlável. Efeito adverso é um efeito indesejado, com algum grau de prejuízo ao paciente.

No caso do GC, após o vídeo no 16º dia, a aplicação da TB era realizada na mesma sessão e o participante marcado para retorno 15 dias após a aplicação para nova AFD e análise da necessidade ou não de dose complementar.

A identidade dos participantes da pesquisa foi preservada, de modo que só os pesquisadores tiveram acesso às imagens, com objetivo de avaliação. Em nenhum momento nomes ou imagens serão divulgados em rede social, ou qualquer modo de divulgação não específica para esta pesquisa.

Desfechos

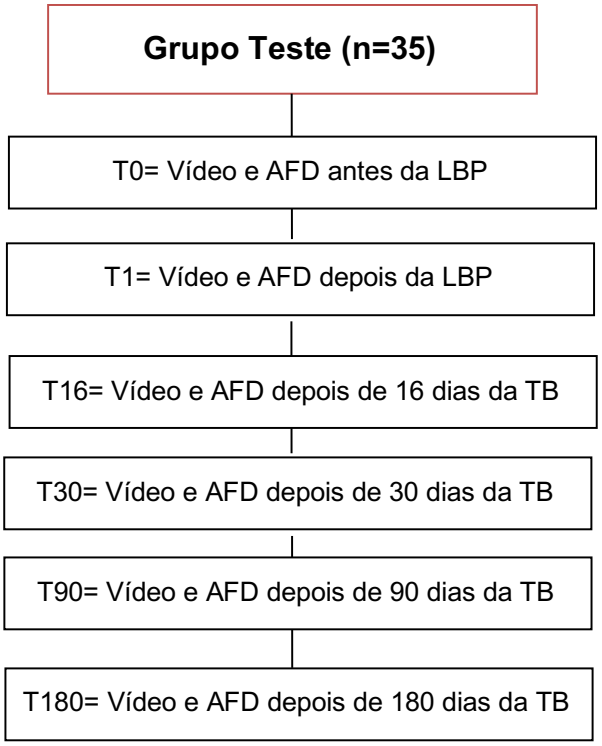
O desfecho primário em relação à análise clínica foi a diminuição da assimetria facial, através do tratamento com a laserterapia e a aplicação da toxina botulínica, comprovada através de fotos e vídeos de antes e depois da aplicação, e da quantificação das medidas através da análise do AFD.

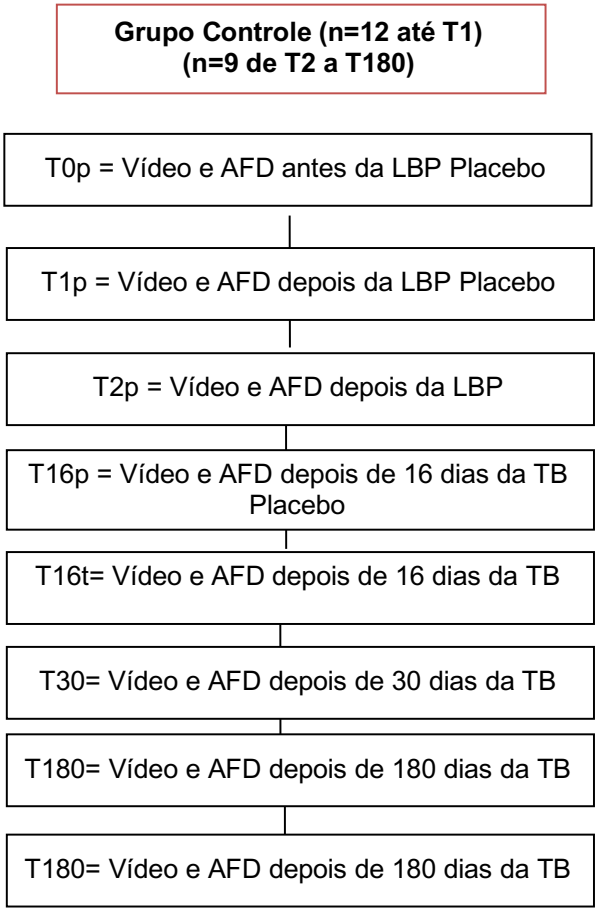
O desfecho secundário em relação ao questionário foi o relato de melhora do bem estar e reintegração do paciente à sociedade.

5 RESULTADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

5.1 DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS

Para cada paciente em estudo, foram coletadas informações sociodemográficas, e tomadas medidas clínicas (variáveis-resposta) em momentos distintos: antes do início do tratamento com laserterapia ou placebo, depois do tratamento com laserterapia ou placebo, e depois do tratamento com toxina botulínica (se aplicável) ou solução placebo (se aplicável), e nos controles de 30 dias, 90 dias e 180 dias. Como as fases dos dois grupos se diferenciaram, tivemos o seguinte fluxo para os grupos:





Portanto, para o GT tivemos seis tomadas de medidas clínicas, e para o GC tivemos oito tomadas de medidas clínicas.

5.1.2 Variáveis Sociodemográficas

- Cidade: definida em duas categorias: São Paulo e Fora de São Paulo.
- Faixa etária: categorização da variável Idade: menos de 35 anos, entre 35 e 45 anos, entre 45 e 55 anos, mais de 55 anos.

- Fototipo: categoria obtida de acordo com a escala Fitzpatrick, com valores 2 (pele branca, olhos claros, sensibilidade ao sol e se queima facilmente); 3 (pele clara com olhos variáveis, sensibilidade ao sol e se queima pouco) e 4 (pele morena clara, baixa sensibilidade ao sol e se queima moderadamente).

- Sexo: masculino ou feminino.

- Idade: medida em anos completos.

- Indicação: canal pelo qual o paciente tomou conhecimento do tratamento. Os participantes da pesquisa que procuraram tratamento, vieram através de 4 vias: isto é, Dra Luciane Kraul (encaminhado pela própria pesquisadora), LELO (encaminhado pelo laboratório), Insta (tomou conhecimento pelo Instagram), Dentista (encaminhado por um dentista).

- Tempo convivendo com a paralisia facial: medido em meses.

- Idade do paciente no início da paralisia: medida em anos, é obtida subtraindo-se o tempo de paralisia da idade atual do paciente. Nos casos em que o tempo de paralisia não supera um ano, considera-se a idade no início da paralisia como a idade declarada pelo paciente quando da entrada no estudo.

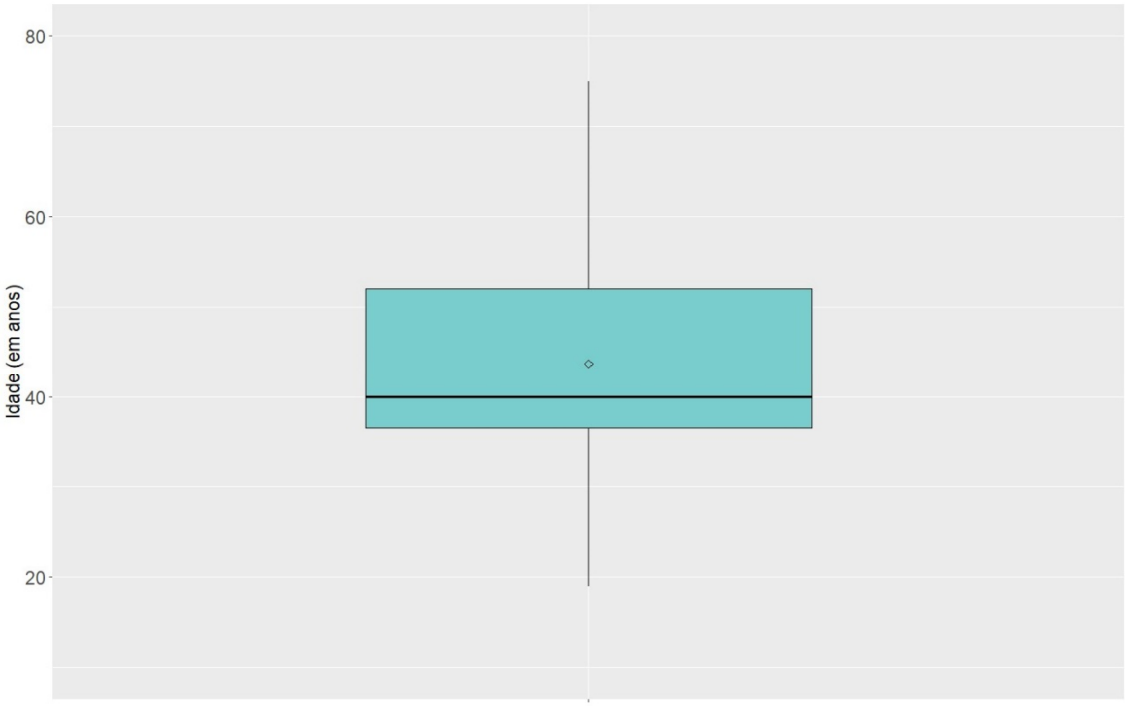
- Tipo de paralisia: categoria que identifica o fator geral de paralisia, sendo Bell ou idiopática, e cirúrgica. Como há múltiplas causalidades para a paralisia facial, a pesquisadora simplificou a categorização agregando causas desconhecidas ou naturais (virais, metabólicas etc) segundo a classificação de Bell, e causas decorrentes de traumatismos cirúrgicos como paralisias cirúrgicas.

Análise das variáveis sociodemográficas

A tabela A para dados sociodemográficos está no Apêndice A Para ilustrar os dados das variáveis sociodemográficas, utilizaremos apenas algumas das Figuras B (Boxplot) das variáveis por grupo (PL – GT, ou PP – GC). As restantes estarão disponíveis no Apêndice B para consulta.

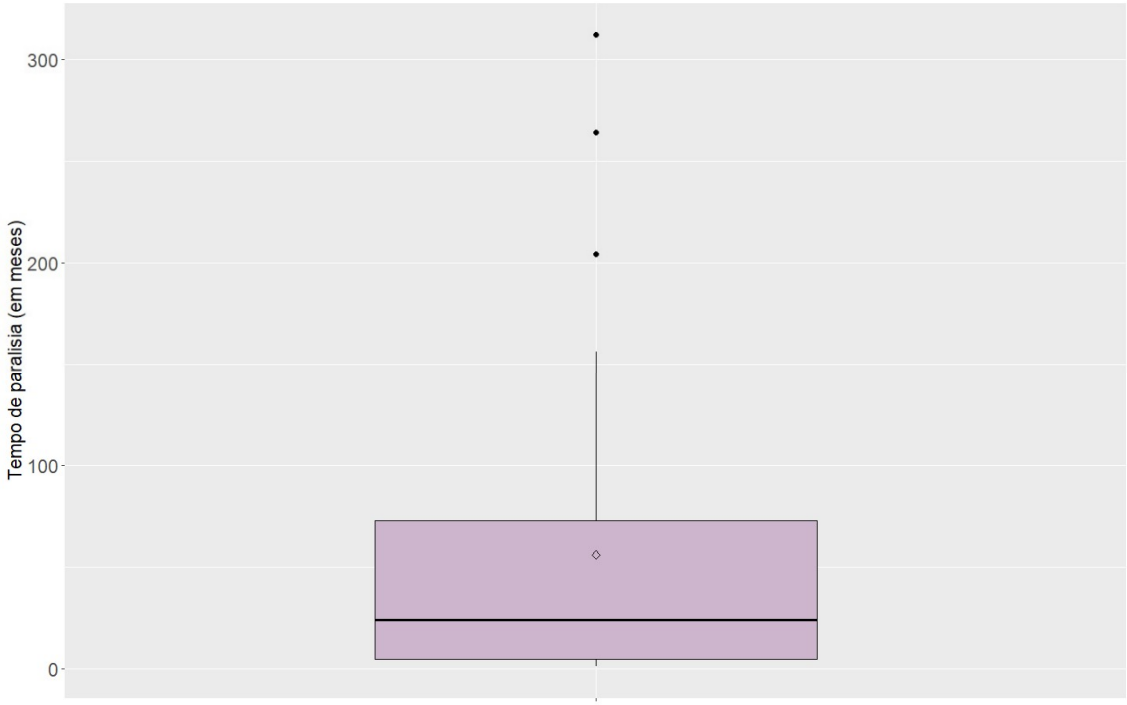
A média de idade dos participantes do estudo é de 43,1 anos com desvio padrão de aproximadamente 12,8 anos (Figura 5.1). O restante das tabelas, figuras e quadros, estão no Apêndices A e B. O tempo mediano de convivência com a paralisia facial é de 24 meses (Figura 5.2, e Apêndices A e B). Nota-se que a maioria dos pacientes pertence à faixa etária, que variou de 35 a 55 anos (Apêndice A e B).

Figura 5.1 - Boxplot de idade de pacientes



Fonte: A autora.

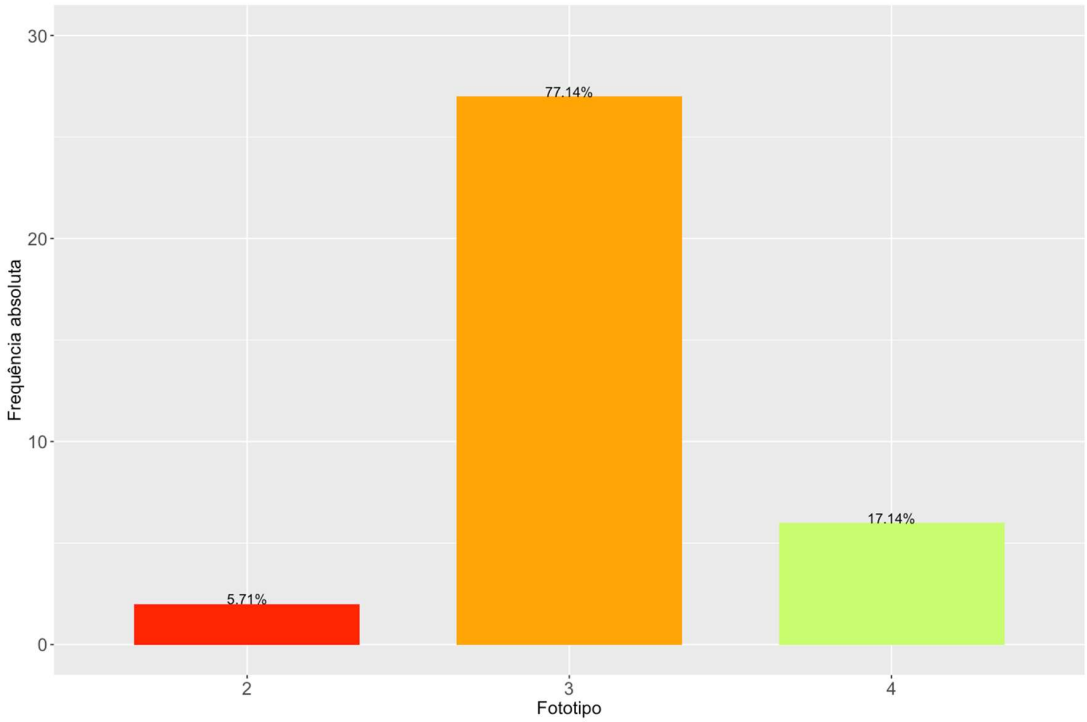
Figura 5.2 - Boxplot de tempo de paralisia de pacientes



Fonte: A autora.

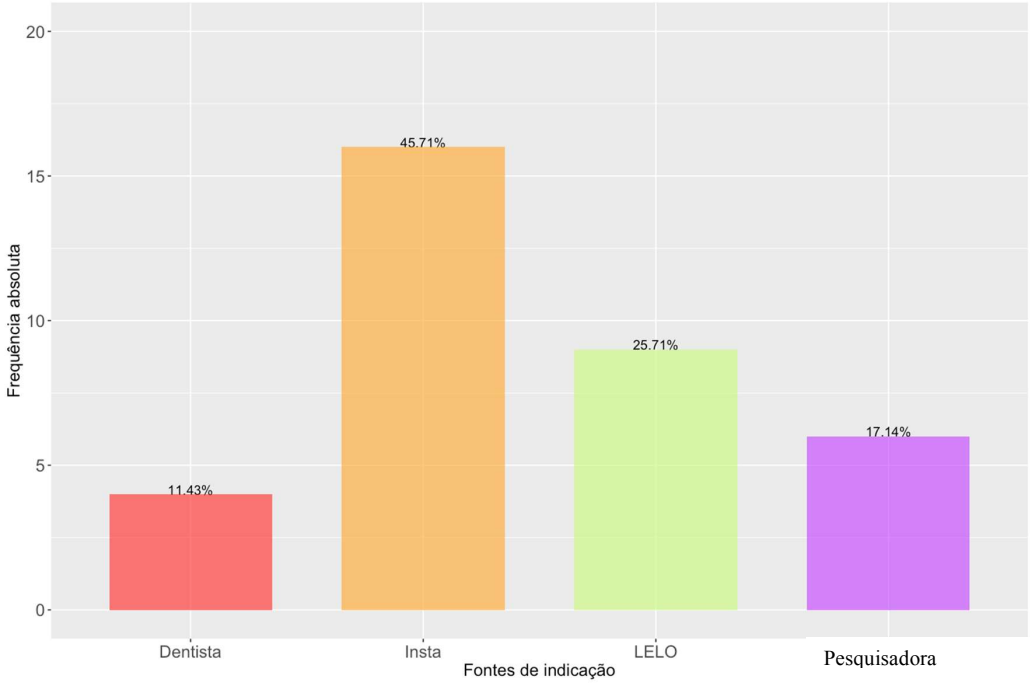
Em sua maioria, os participantes são mulheres com fototipo 3 (Figura 5.3 e Apêndices A e B) (pele clara), residentes da grande São Paulo (Figura 5.3 e Apêndices A e B) que tiveram o Instagram como fonte primordial de informação acerca do tratamento para paralisia facial (Figura 5.4 e Apêndices A e B). Este perfil já é esperado, uma vez que pessoas do sexo feminino apresentam tendência maior em procurar por tratamentos de saúde e de correção estética (Gomes et al., 2018).

Figura 5.3 - Gráfico de barras de fototipo de pacientes



Fonte: A autora.

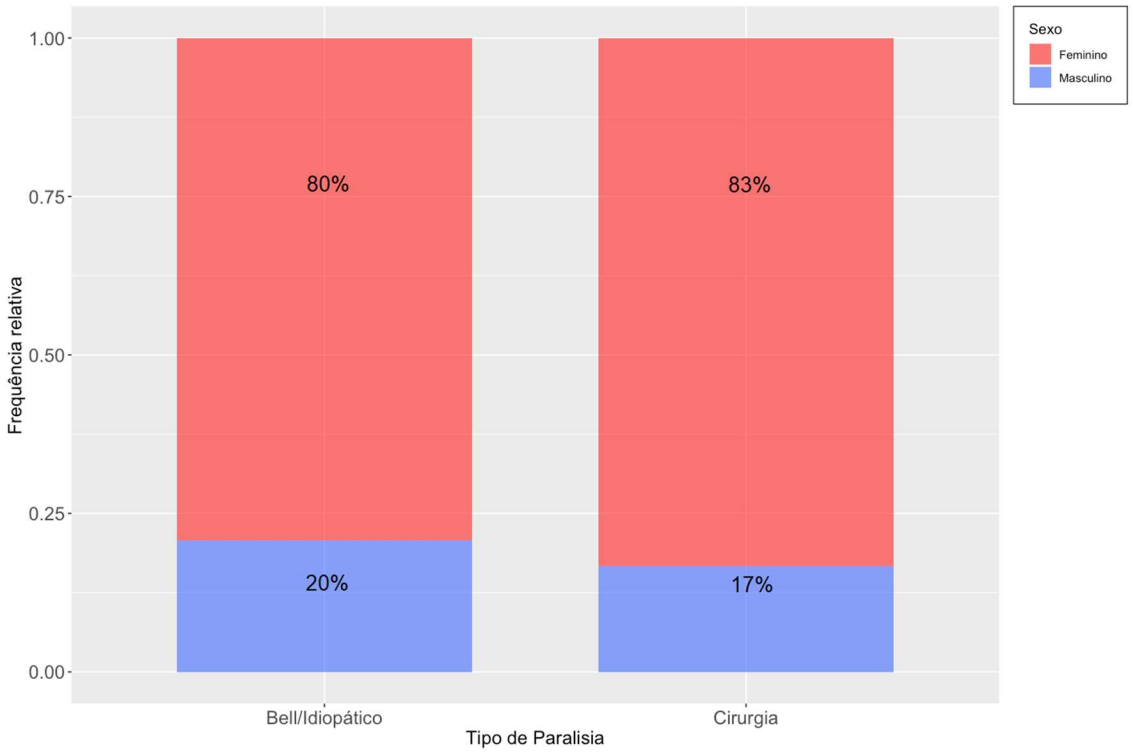
Figura 5.4 - Gráfico de barras de indicação de pacientes



Fonte: A autora

Verificamos ainda que 83% dos casos de paralisia em estudo referem-se à chamada paralisia de Bell ou idiopática (Apêndices A e B), os demais casos são decorrentes de sequelas cirúrgicas (traumatismos, remoção de tumores, dentre outros). Segmentando-se tipo de paralisia e sexo, há indícios de existência de homogeneidade (Figura 5.5).

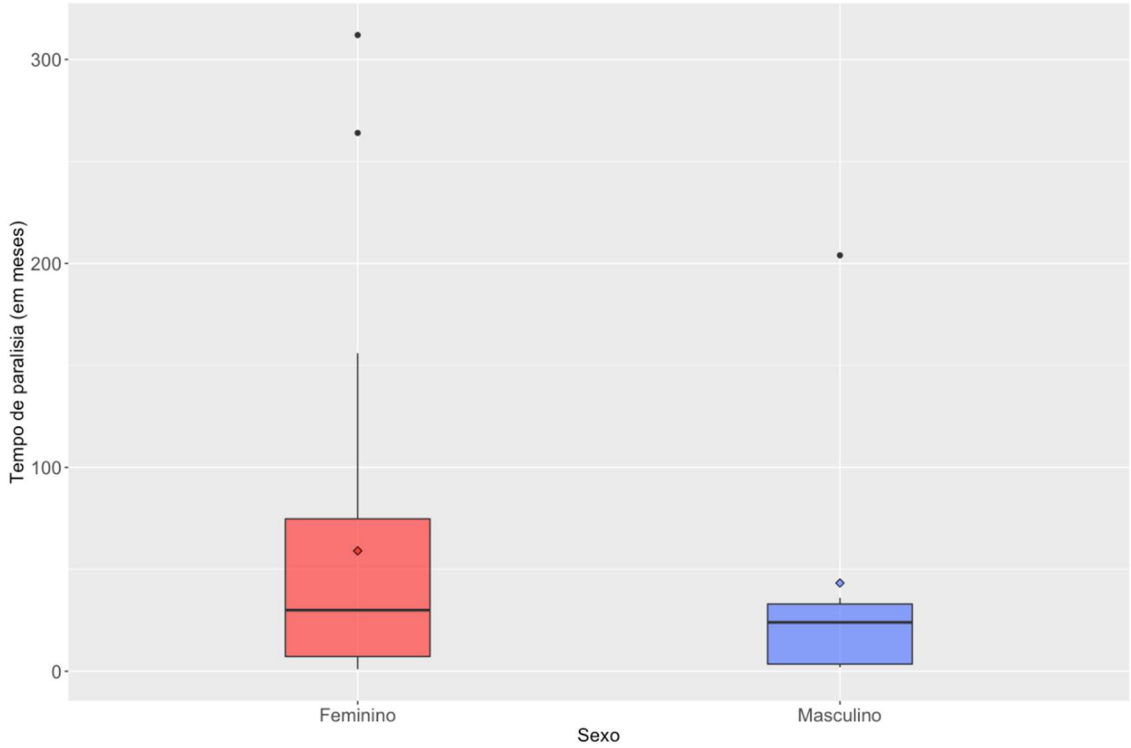
Figura 5.5 - Gráfico de barras de tipo de paralisia por sexo



Fonte: A autora.

Além disso, a média da idade inicial na qual o paciente manifestou os sintomas de paralisia facial é de 39 anos, com desvio padrão de aproximadamente 12 anos (Apêndices A e B). As mulheres apresentam um tempo mediano de convivência com a paralisia 10 anos a mais que o dos homens, totalizando 24 meses (Apêndices A e B e Figura 5.6).

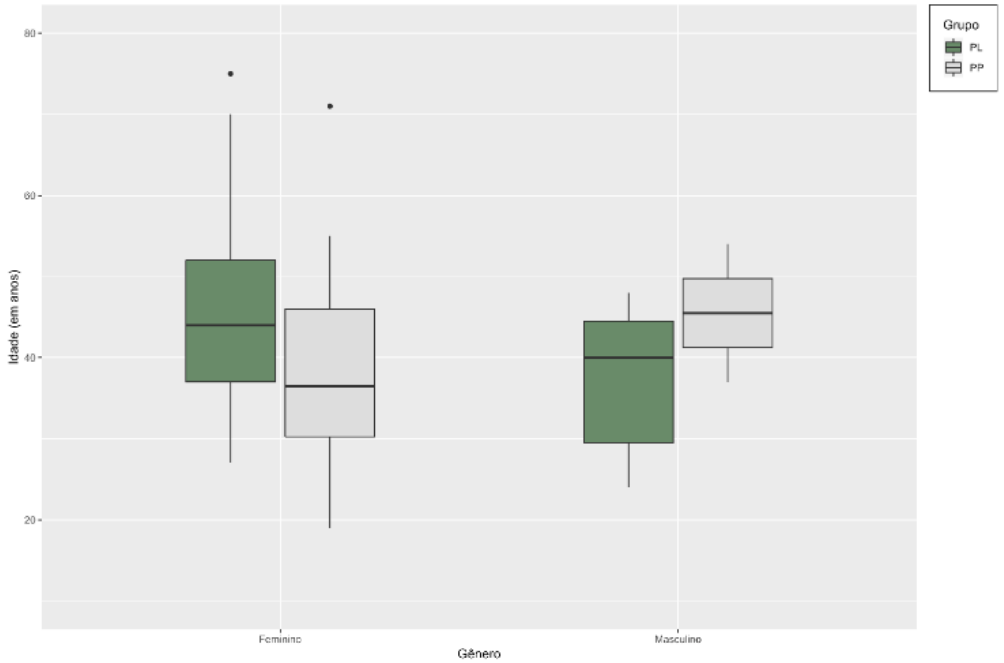
Figura 5.6 - Boxplot de tempo de paralisia por sexo



Fonte: A autora.

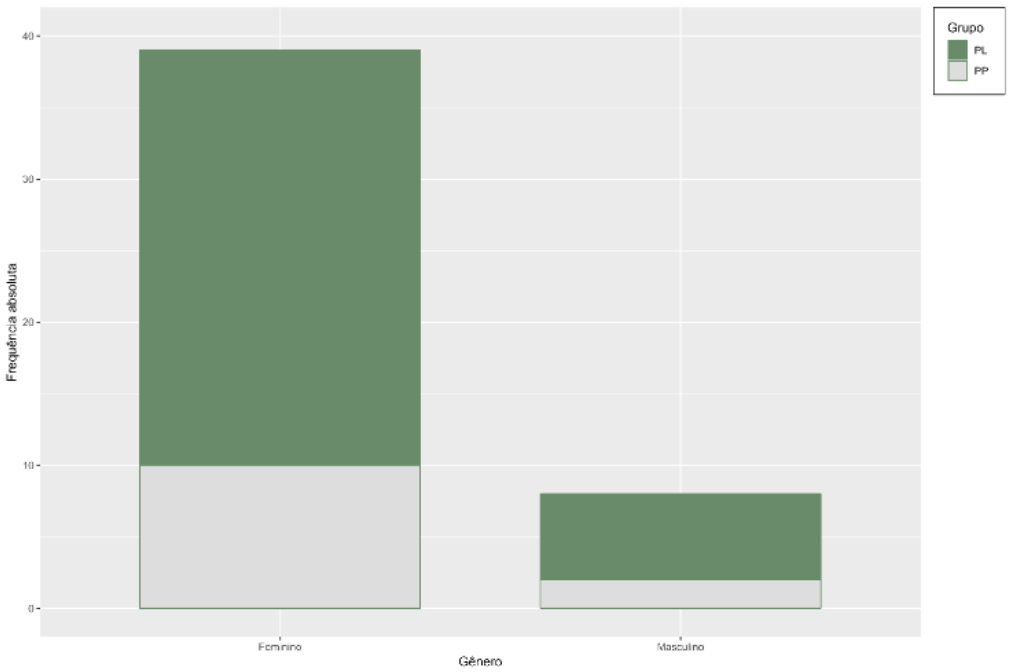
Os pacientes pertencentes ao grupo de protocolo placebo apresentam idade média de 40 anos com desvio padrão de aproximadamente 15 anos (Apêndices A e B), e tempo mediano de convivência com paralisia facial de aproximadamente 16 meses (Apêndices A e B). Em sua maioria, o grupo é composto por moradores da grande São Paulo (67%) e mulheres de fototipo 3, que obtiveram conhecimento do tratamento com laserterapia através do Instagram (Apêndices A e B, Figuras 5.7 e 5.8).

Figura 5.7 - Boxplot de idade por sexo dos grupos PL e PP



Fonte: A autora.

Figura 5.8 - Gráfico de barras de comparação de número de pacientes por sexo nos dois grupos

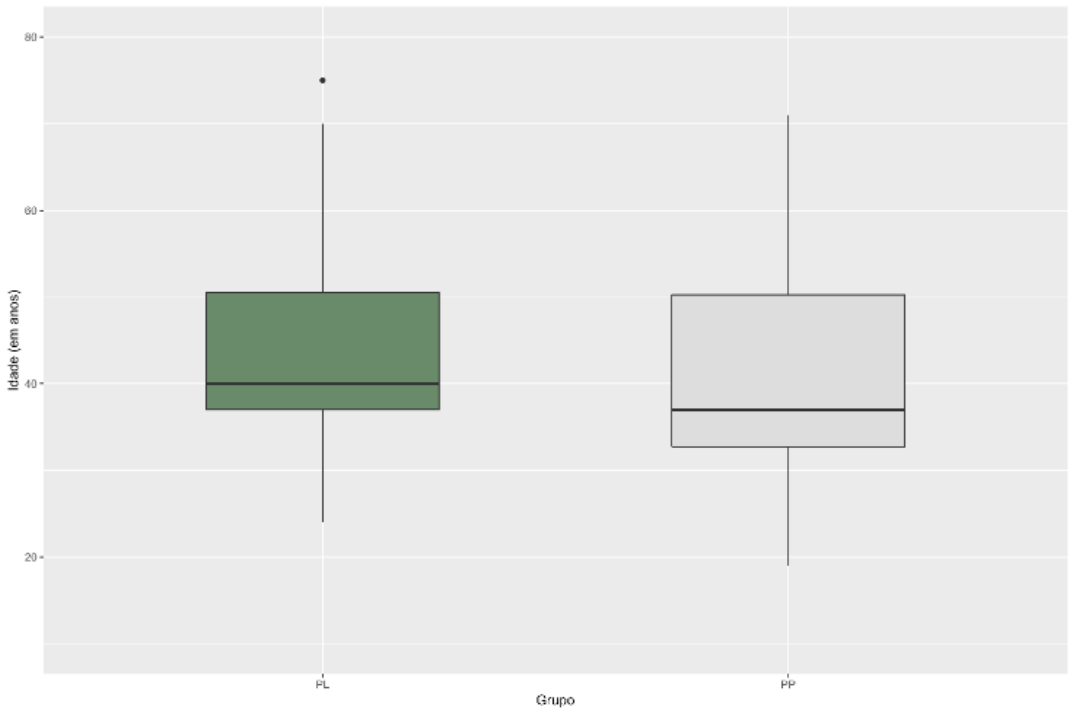


Fonte: A autora.

Vale ressaltar ainda que, embora a maioria dos pacientes captados via Instagram seja do sexo feminino, o paciente com maior tempo de convivência com a paralisia facial nesse grupo (GC) é do sexo masculino: um homem que convive com paralisia de Bell há 17 anos (Apêndices A e B).

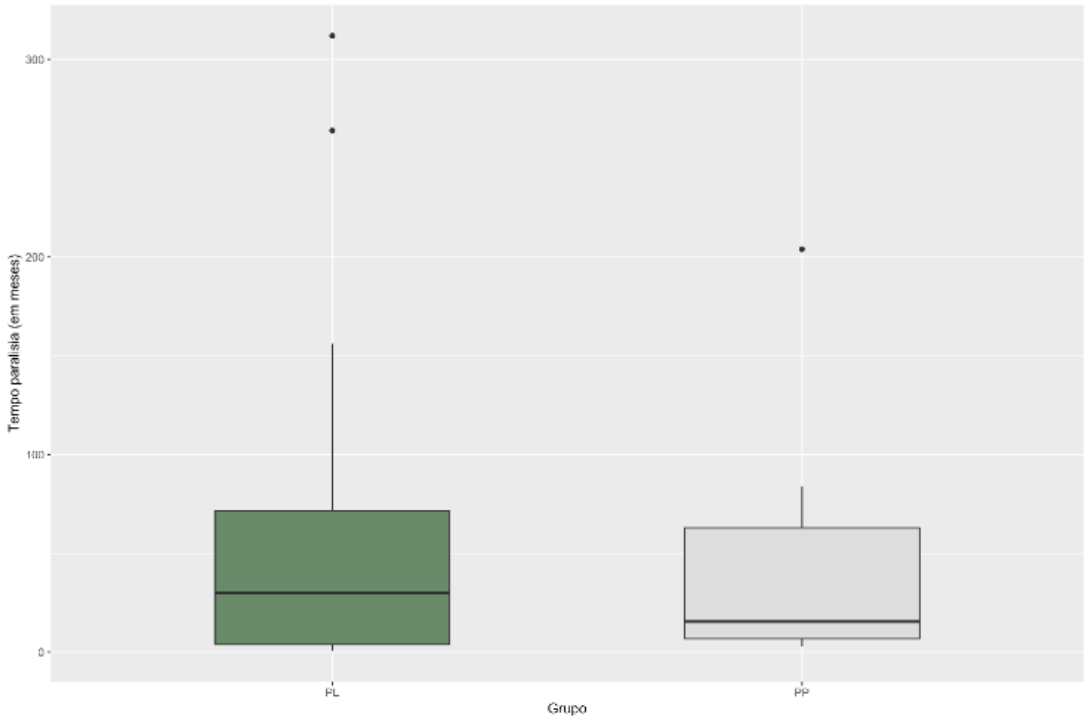
Por outro lado, os pacientes pertencentes ao grupo de protocolo laser (GT) apresentam idade média de 44 anos com desvio padrão de aproximadamente 12 anos (Apêndices A e B e Figura 5.9), e tempo mediano de convivência com paralisia facial de aproximadamente 53 meses (Apêndices A e B Figura 5.10). O grupo é composto, em sua maior parte, por pacientes que tiveram conhecimento do tratamento com laserterapia através de encaminhamento do próprio LELO e do Instagram (Tabela A.1.6).

Figura 5.9 - Boxplot de comparação de idade nos dois grupos



Fonte: A autora.

Figura 5.10 -Boxplot de comparação tempo de paralisia nos dois grupos

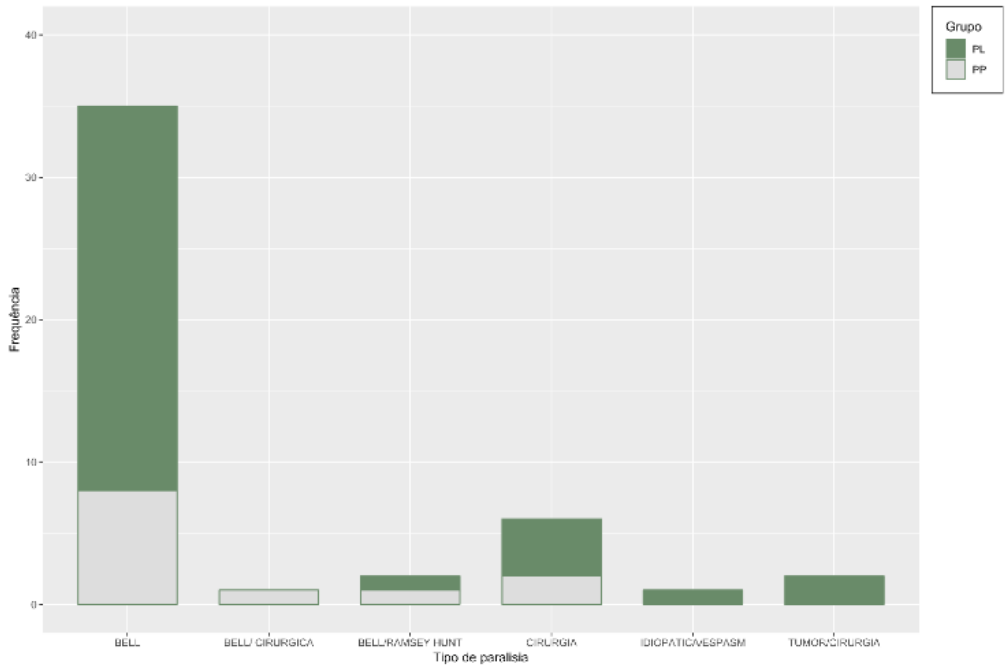


Fonte: A autora.

Além disso, a maior parte dos pacientes submetidos ao protocolo laser também sofre de paralisia de Bell ou idiopática (Apêndices A e B, Figuras 5.11, 5.12). Neste grupo encontra-se um paciente com o registro mais longo de tempo de convivência com a paralisia facial: uma mulher com mais de 55 anos que convive com paralisia de Bell há 26 anos (Apêndices A e B e Figura 5.12).

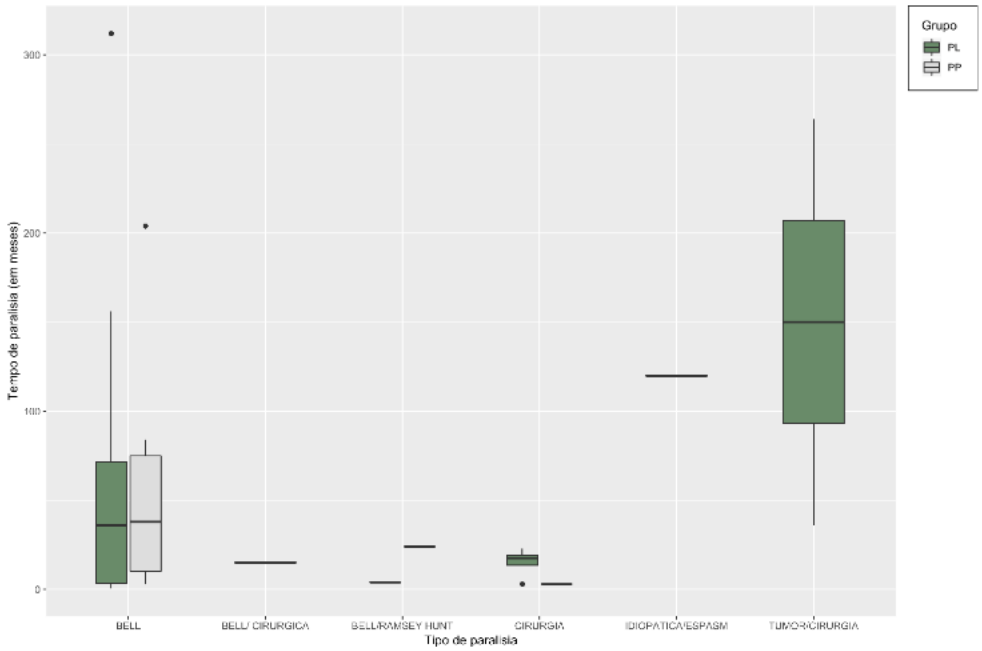
De acordo com os dados sociodemográficos apresentados nos dois grupos de tratamento, há indícios de homogeneidade entre ambos no que tange às características sociodemográficas de forma geral. A homegeneidade por sexo e por tipo, pode ser verificada (Figuras 5.8 e 5.11).

Figura 5.11 - Gráfico de barras de comparação de número de pacientes por tipo de paralisia nos dois grupos



Fonte: A autora.

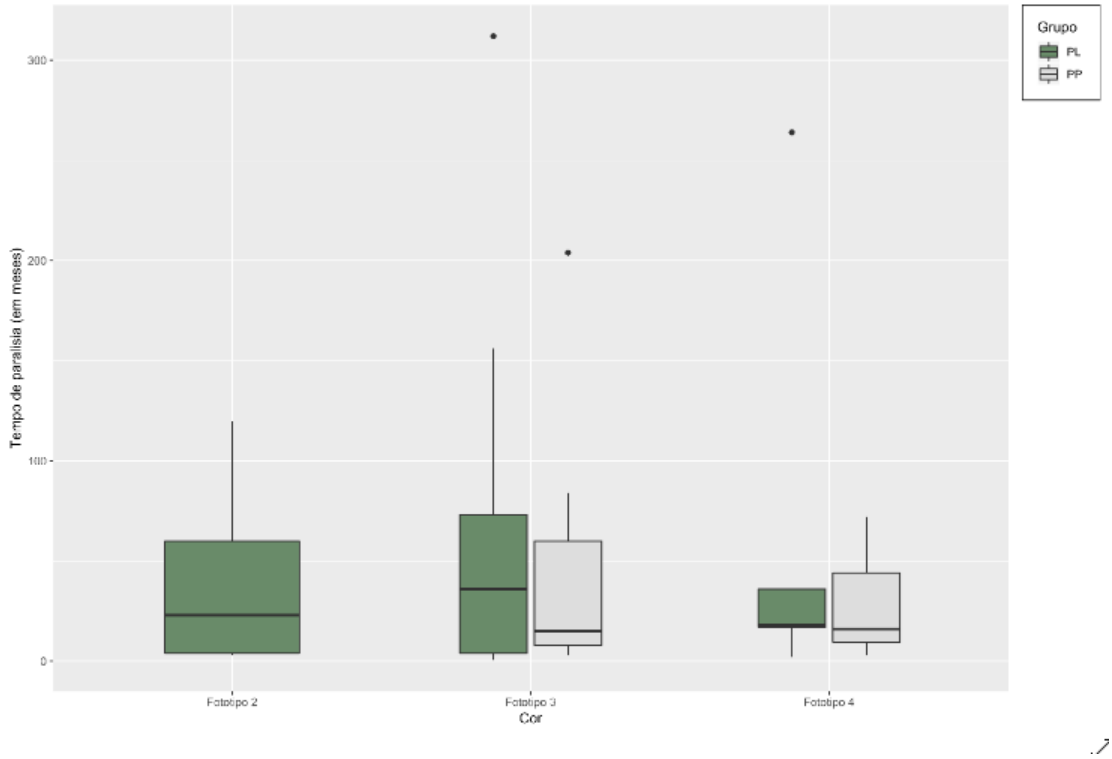
Figura 5.12 - Boxplot de comparação tempo de paralisia por tipo de paralisia nos dois grupos



Fonte: A autora.

Vale ressaltar que os eventos de maior tempo de convivência com paralisia facial estão associados a pacientes com fototipo 3 e 4, que obtiveram conhecimento do recrutamento para tratamento oferecido devido à pesquisa através do Instagram (Apêndices A e B e Figura 5.13).

Figura 5.13 - Boxplot de comparação tempo de paralisia por fototipo nos dois grupos



Fonte: A autora.

5.1.3 Variáveis Clínicas

As medições são executadas seguindo o protocolo AFD, e procuram identificar as estruturas musculares faciais acometidas com paralisia, por meio de mímicas executadas pelo paciente sob orientação do profissional.

Obtêm-se, então, cinco variáveis-resposta - denominadas segundo a mímica designada ao paciente - a saber:

- Assustado: medida, em centímetros, do deslocamento vertical entre o ponto mais alto da sobrancelha do lado paralisado e a linha central bipupilar durante o ato de mímica, em relação ao estado de repouso.
- Desvio de rima: medida, em centímetros, do deslocamento horizontal dos lábios da hemiface não paralisada durante a mímica de “bico”, em direção ao lado paralisado, e em relação a linha média.
- Oclusão palpebral: medida, em centímetros, do intervalo vertical entre as pálpebras da hemiface paralisada, durante a mímica de “fechar os olhos”.
- Abertura do lado paralisado: medida, em centímetros, do deslocamento vertical entre os lábios superior e inferior da hemiface paralisada, durante a mímica de “sorriso”.
- Abertura do lado sem paralisia: medida, em centímetros, do deslocamento horizontal da hemiface sem paralisia, medida da comissura labial em relação a linha média da face, durante a mímica de “sorriso”.

Foram construídas, ainda, a partir das variáveis clínicas, cinco variáveis adicionais, tomando-se a diferença entre as medições antes e depois do tratamento com laserterapia, com o objetivo de se avaliar a evolução do tratamento:

- Diferença – Assustado: obtida pela subtração entre as medições efetuadas **depois e antes** do tratamento com laserterapia, depois e antes da aplicação de toxina botulínica, e depois e antes dos controles de 3 e 6 meses comparados com o resultado final da laserterapia. Diferenças positivas indicam eficácia do tratamento.

- Diferença – Desvio de rima: obtida pela subtração entre as medições efetuadas **antes e depois** do tratamento com laserterapia, antes e depois da aplicação de toxina botulínica, e antes e depois dos controles de 3 e 6 meses comparados com o resultado final da laserterapia. Diferenças positivas indicam eficácia do tratamento.

- Diferença – Abertura do olho durante a oclusão palpebral: obtida pela subtração entre as medições efetuadas **antes e depois** do tratamento com laserterapia, antes e depois da aplicação de toxina botulínica, e antes e depois dos controles de 3 e 6 meses comparados com o resultado final da laserterapia. Diferenças positivas indicam eficácia do tratamento.

- Diferença – Abertura do lado paralisado: obtida pela subtração entre as medições efetuadas **depois e antes** do tratamento com laserterapia, depois e antes da aplicação de toxina botulínica, e depois e antes dos controles de 3 e 6 meses comparados com o resultado final da laserterapia. Diferenças positivas indicam eficácia do tratamento.

- Diferença – Abertura do lado sem paralisia: obtida pela subtração entre as medições efetuadas **antes e depois** do tratamento com laserterapia, antes e depois da aplicação de toxina botulínica, e antes e depois dos controles de 3 e 6 meses comparados com o resultado final da laserterapia. Diferenças positivas indicam eficácia do tratamento.

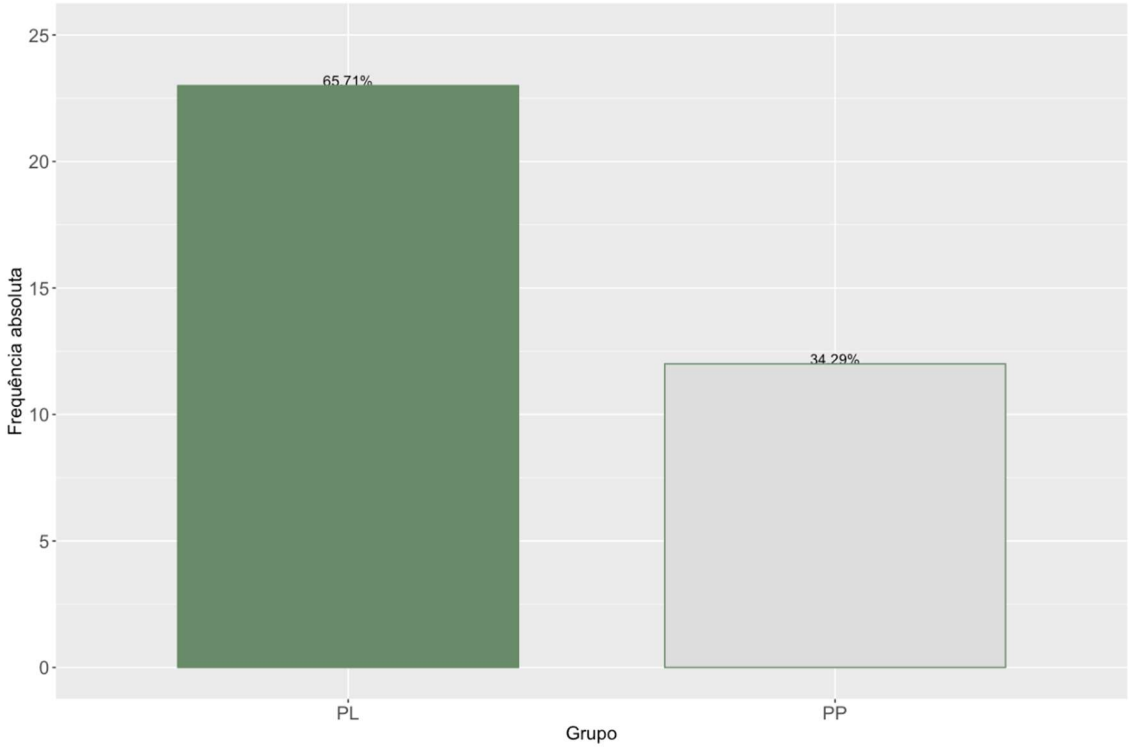
Esquematicamente, tem-se:

- Diferença
  - Antes - Depois
    - Desvio de rima
    - Abertura do olho
    - Abertura do lado sem paralisia
  - Depois - Antes
    - Assustado
    - Abertura do lado paralisado

5.2 ANÁLISE DESCRITIVA

Com o objetivo primordial de captar o comportamento das variáveis em estudo, efetuou-se uma análise descritiva dos dados. O conjunto de dados é formado por informações referentes a 47 pacientes submetidos aos tratamentos, sendo que 35 destes foram alocados ao protocolo laser (PL) e 12 ao protocolo placebo (PP), via processo de aleatorização (Figura 5.14). Nas legendas dos gráficos, PL se refere sempre ao Grupo Teste – GT, tanto para o laser teste, quanto para toxina teste, e PP se refere ao Grupo Controle – GC, que são os tratamentos placebo.

Figura 5.14 - Gráfico de barras de comparação de número de pacientes nos dois grupos



Fonte: A autora.

A análise a seguir concentrou-se em verificar a homogeneidade entre os dois grupos de tratamento com relação às medidas clínicas basais e as informações sociodemográficas.

5.2.1 Análise das Variáveis Clínicas do Tratamento Laser e Placebo

A discussão concentrar-se-á na segmentação por grupos, uma vez que o interesse principal é avaliar o grau de melhoria das mímicas faciais entre os pacientes submetidos aos protocolos placebo (GC) e laser (GT), e verificar se este último apresenta efeitos positivos em relação ao controle. Os dados completos de análise das variáveis clínicas do GC (PP) e GT (PL) estão no Apêndice A, nas Tabelas A.2. específicas para cada mímica. A seguir, seguem os dados de comparação das variáveis clínicas , ou seja, entre mímicas, dos grupos controle (PP) e grupo teste (PL). Todos os valores de P-valor>5%, indicando que há homogeneidade entre os 2 grupos. Abaixo, uma tabela resumo de homogeneidade de antes e depois, considerando as mímicas (Tabela 5.1).

Tabela 5.1 - Medidas-resumo das variáveis clinicas basais: seção assustado, desvio de rima, oclusão palpebral, abertura lado paralisado e abertura do lado sem paralisia

	Tratamento	Min	1Q	Med	Média	3Q	Max	DP	EP	n	P-valor*
Assustado (em cm)	PP	1.70	2.40	3.05	2.94	3.35	4.50	0.78	0.22	12	0.49
antes	PL	1.70	2.25	2.80	2.78	3.15	4.50	0.62	0.10	35	
Desvio de Rima (em cm)	PP	0.10	0.48	0.60	0.63	0.73	1.50	0.36	0.10	12	0.41
antes	PL	0.10	0.40	0.80	0.71	1.00	1.60	0.36	0.06	35	
Oclusão palpebral (em cm)	PP	0.00	0.10	0.15	0.35	0.23	1.90	0.56	0.16	12	0.61
antes	PL	0.00	0.00	0.20	0.32	0.70	1.30	0.41	0.07	35	
Abertura Lado Paralisado	PP	0.00	0.33	0.50	0.54	0.83	1.30	0.40	0.12	12	0.59
(em cm) antes	PL	0.00	0.40	0.60	0.76	0.85	4.40	0.79	0.13	35	
Abertura do lado sem paralisia (em cm)	PP	2.70	3.48	3.80	3.73	4.00	5.00	0.60	0.17	12	0.79
antes	PL	0.80	3.30	3.80	3.70	4.00	5.00	0.71	0.12	35	

P-valor*: Teste U de Mann-Whitney: comparação entre grupos das medianas das variáveis clínicas basais (antes do tratamento).

1Q: primeiro quartil; 3Q: terceiro quartil; DP: desvio padrão; n: número da amostra; P-valor: dados de significância.
Fonte: A autora.

"Mímica Assustado"

Para a mímica de assustado, o protocolo laser teve significância de p<0,001 em relação ao placebo.

Tabela 5.2 - Comparação da seção assustado antes e depois da fase I

	Tratamento	Med	Média	n	P-valor *	P-valor**	IC95% (média)	IC 95% mediana
Assustado (em cm)	PP	0.00	-0.03	12	0.22	<0.001		
diferença (depois – antes)	PL	0.30	0.39	35	<0.001		[0.28; 0.49]	[0.1; 0.4]
P-valor*:Teste de Wilcoxon pareado: comparação de medidas das seções antes e depois para o mesmo grupo.								
P-valor**: Teste U de Mann-Whitney: comparação entre grupos das medianas das diferenças entre seções antes do tratamento e depois do tratamento.								

Fonte: A autora.

Depois do tratamento fase I:

- Não há diferença para grupo PP comparando com antes do tratamento (p-valor = 0,22 > 5%).
- Há diferença (aumento da medida) para grupo PL comparando com antes do tratamento (p-valor < 0,001).
- A diferença obtida para o grupo PL é maior que o grupo PP (p-valor < 0,001).
- IC95% para diferença de média para grupo PL é [0,28; 0,49].
- IC95% para diferença de mediana para grupo PL é [0,1; 0,4].

“Desvio de rima”

Tabela 5.3 - Comparação da seção desvio de rima antes e depois da fase I

	Tratamento	Med	Média	n	P-valor *	P-valor**	IC95% (média)	IC 95% mediana
Desvio de Rima (em cm)	PP	0.00	0.01	12	0.34	<0.001		
diferença (antes – depois)	PL	0.30	0.39	35	<0.001		[0.25; 0.51]	[0.2; 0.4]
P-valor*:Teste de Wilcoxon pareado: comparação de medidas das seções antes e depois para o mesmo grupo.								
P-valor**: Teste U de Mann-Whitney: comparação entre grupos das medianas das diferenças entre seções antes do tratamento e depois do tratamento.								

Fonte: A autora.

Depois do tratamento fase I:

- não há diferença para grupo PP comparando com antes do tratamento (p-valor = 0,34 > 5%)
- Há diferença (diminuição da medida) para grupo PL comparando com antes do tratamento (p-valor < 0,001).
- A diferença obtida para o grupo PL é maior que o grupo PP (p-valor < 0,001).
- IC95% para diferença de média para grupo PL é [0,25; 0,51].
- IC95% para diferença de mediana para grupo PL é [0,2; 0,4].

“Abertura do olho durante a oclusão palpebral”

Tabela 5.4 - Comparação da seção oclusão palpebral antes e depois da fase I

	Tratamento	Med	Média	n	P-valor *	P-valor**	IC95% (média)	IC 95% mediana
Oclusão palpebral (em cm)	PP	0.00	0.00	12	NaN	0.0026		
diferença (antes – depois)	PL	0.10	0.29	35	<0.001		[0.16; 0.44]	[0.0; 0.2]
P-valor*:Teste de Wilcoxon pareado: comparação de medidas das seções antes e depois para o mesmo grupo.								
P-valor**: Teste U de Mann-Whitney: comparação entre grupos das medianas das diferenças entre seções antes do tratamento e depois do tratamento.								
NaN: não é possível de calcular p-valor devido zeros na amostra								

Fonte: A autora.

Depois do tratamento fase I:

- não há diferença para grupo PP comparando com antes do tratamento (todas as medidas-resumo =0).
- Há diferença (diminuição da medida) para grupo PL comparando com antes do tratamento (p-valor < 0,001).
- A diferença obtida para o grupo PL é maior que o grupo PP (p-valor= 0.0026 < 5%).
- IC95% para diferença de média para grupo PL é [0,16; 0,44].
- IC95% para diferença de mediana para grupo PL é [0,0; 0,2].

“Abertura do lado paralisado”

Tabela 5.5 - Comparação da seção abertura labial do lado paralisado antes e depois da fase I

	Tratamento	Med	Média	n	P-valor *	P-valor**	IC95% (média)	IC 95% mediana
Abertura do lado paralisado	PP	0.00	0.00	12	NaN	<0.001		
diferença (depois - antes)	PL	0.20	0.18	35	<0.001		[0.03; 0.47]	[0.1; 0.2]
P-valor*:Teste de Wilcoxon pareado: comparação de medidas das seções antes e depois para o mesmo grupo.								
P-valor**: Teste U de Mann-Whitney: comparação entre grupos das medianas das diferenças entre seções antes do tratamento e depois do tratamento.								
NaN: não é possível de calcular p-valor devido zeros na amostra								

Fonte: A autora.

Depois do tratamento fase I:

- não há diferença para grupo PP comparando com antes do tratamento (todas as medidas-resumo =0).
- Há diferença (aumento da medida) para grupo PL comparando com antes do tratamento (p-valor < 0,001).
- A diferença obtida para o grupo PL é maior que o grupo PP (p-valor<0,001).
- IC95% para diferença de média para grupo PL é [0,03; 0,47].
- IC95% para diferença de mediana para grupo PL é [0,1; 0,2].

“Abertura do lado sem paralisia”

Tabela 5.6 - Comparação da seção abertura de sorriso do lado sem paralisia antes e depois da fase I

	Tratamento	Med	Média	n	P-valor *	P-valor**	IC95% (média)	IC 95% mediana
Abertura do lado sem paralisado	PP	0.00	-0.02	12	1.00	0.91		
diferença (antes - depois)	PL	0.00	-0.05	35	0.76		[-0.26; 0.25]	[-0.3; 0.2]
P-valor*:Teste de Wilcoxon pareado: comparação de medidas das seções antes e depois para o mesmo grupo.								
P-valor**: Teste U de Mann-Whitney: comparação entre grupos das medianas das diferenças entre seções antes do tratamento e depois do tratamento.								

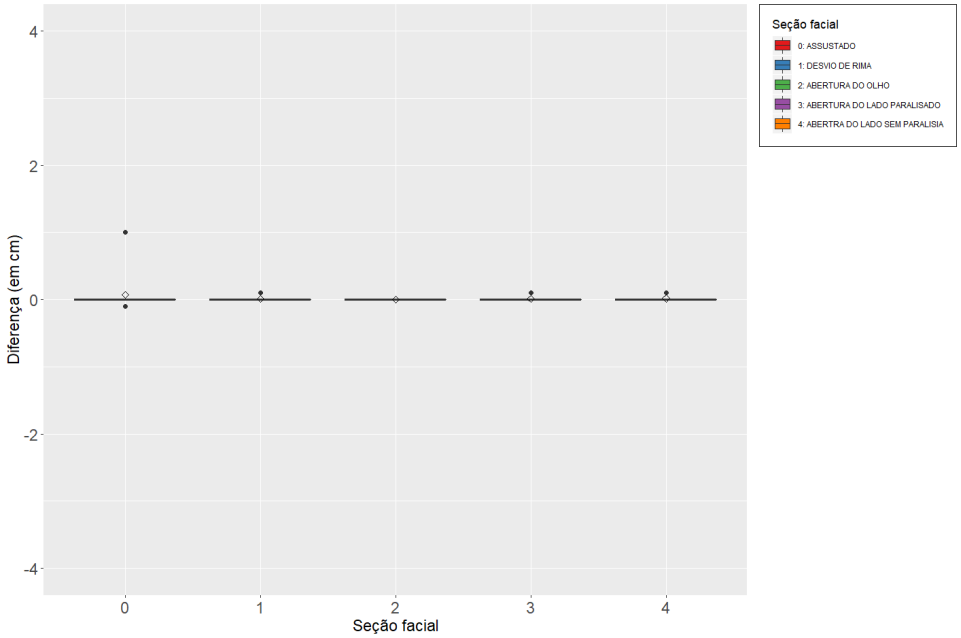
Fonte: A autora.

Depois do tratamento fase I:

- não há diferença para grupo PP comparando com antes do tratamento (p-valor = 1,00 > 5%).
- Não Há diferença para grupo PL comparando com antes do tratamento (p-valor =0,76 > 5%).
- A diferença obtida para o grupo PL é igual que o grupo PP (p-valor = 0,91 > 5%).
- IC95% para diferença de média para grupo PL é [-0,26; 0,25].
- IC95% para diferença de mediana para grupo PL é [-0,3; 0,2].

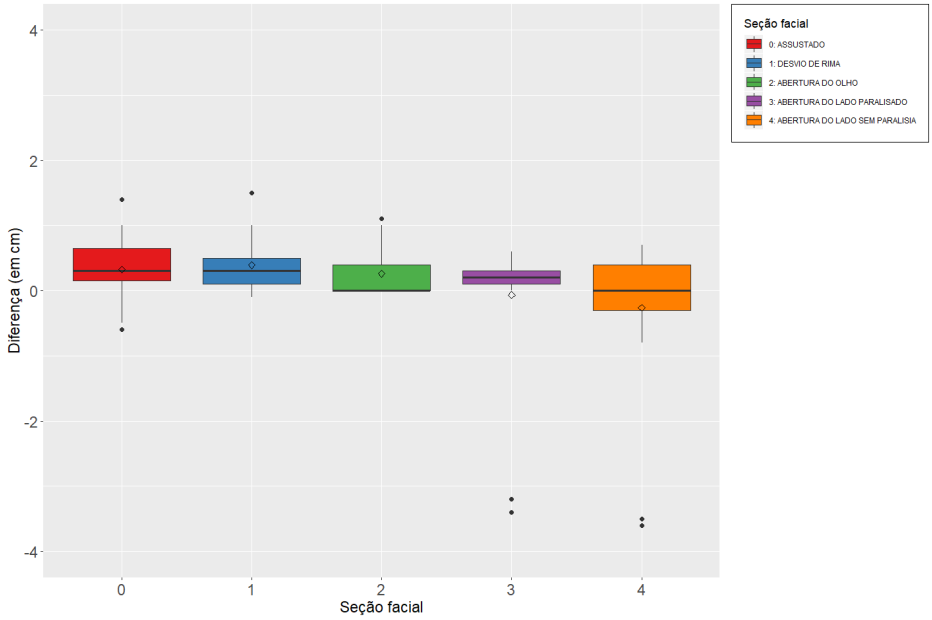
A seguir, as Figuras Boxplot exemplificando o resultado de antes e depois do tratamento laser (PL) e laser placebo (PP), considerando todas as mímicas faciais (Figuras 5.15 e 5.16).

Figura 5.15 - Boxplot da diferença de seções faciais (antes e depois) no grupo PP



Fonte: A autora.

Figura 5.16 - Boxplot da diferença de seções faciais (antes e depois) no grupo PL



Fonte: A autora.

5.3 ANÁLISE INFERENCIAL

5.3.1 Metodologia

Os procedimentos metodológicos consistiram em quatro etapas de análise, a saber:

- Testes de homogeneidade entre os dois grupos de tratamento para as variáveis sociodemográficas e as variáveis clínicas basais. No caso das variáveis sociodemográficas, foram utilizados os testes exatos de Fisher e Freeman-Halton para variáveis qualitativas (Apêndice D.1); para as variáveis clínicas basais, realizamos o teste U de Mann-Whitney para amostras independentes (Apêndice D.4).

- Testes de normalidade de Shapiro-Wilk para as variáveis clínicas sob estudo (Apêndice D.2).
- Comparação das variáveis clínicas antes e depois do tratamento com laser ativo ou placebo, dentro de cada grupo. Para esta análise, utilizou-se o teste pareado de Wilcoxon para amostras dependentes (Apêndice D.3).
- Comparação entre os dois grupos de tratamento. Para esta análise, primeiramente, para cada variável clínica, foram consideradas as diferenças antes e depois do tratamento de cada paciente; a seguir foi utilizado o teste U de Mann-Whitney para amostras independentes entre os grupos de tratamento (Apêndice D.4). Os intervalos de confiança pela metodologia Bootstrap percentil do grupo PL foram construídos para aquelas variáveis cujos testes resultaram estatisticamente significativos (Apêndice D.5).

Descrições metodológicas e suas respectivas referências encontram-se disponíveis no Apêndice D.

5.3.2 Resultados

Testes de homogeneidade e de normalidade

As Tabelas C se encontram no Apêndice. Apenas a Tabela C.1.1.4, foi utilizada nessa sessão para exemplificar a significância dos dados de antes e depois do tratamento com o laser em relação ao placebo. Ao nível de significância de 5%, não há indícios de diferenças na idade inicial de paralisia quando efetuada a comparação por sexo ou segundo o tipo de paralisia (Tabela C.1.1.1, no Apêndice C).

Além disso, a medianas de idade e tempo de paralisia dos grupos não são significantemente diferentes ao nível de 5% (Tabela C.1.1.3, no Apêndice C).

Conforme evidenciado também na Tabela C.1.1.2 (no Apêndice C), verifica-se que, a menos da variável Indicação, a hipótese de homogeneidade entre os grupos PL e PP no que tange às variáveis sociodemográficas não foi rejeitada.

Compararam-se as medidas basais entre os dois grupos antes do tratamento com laserterapia ou placebo (Tabela C.1.3.1, no Apêndice C), não havendo indícios de diferença entre as medianas das medidas clínicas basais para os dois grupos.

Estes resultados são importantes, no sentido de que, ao se efetuar comparações entre os grupos, e, uma vez que a indicação não afeta a análise dos efeitos do tratamento clínico, garante-se que quaisquer diferenças detectadas nos testes para as variáveis clínicas são decorrentes do efeito de tratamento com laserterapia, eliminando o confundimento de efeitos advindos das variáveis sociodemográficas e clínicas basais.

Além disso, efetuou-se o teste de Shapiro-Wilk para as variáveis clínicas e, em todos os casos, com exceção das medidas referentes a “Assustado” (antes e depois), e “Desvio de rima” (antes), rejeita-se a hipótese de normalidade (Tabela C.1.1.4).

Tabela C.1.1.4 - Teste de normalidade de Shapiro-Wilk das medidas das seções antes, depois, e tomando-se as diferenças

Variável	**Valor – p**		
	antes	**depois**	**Diferença**
Assustado	0,07	0,12	0,02
Desvio rima	0,31	<0,01	<0,01
Abertura do olho	<0,01	<0,01	<0,01
Abertura do lado paralisia	<0,01	0,07	<0,01
Abertura do lado sem paralisia	<0,01	0,39	<0,01

Fonte: A autora.

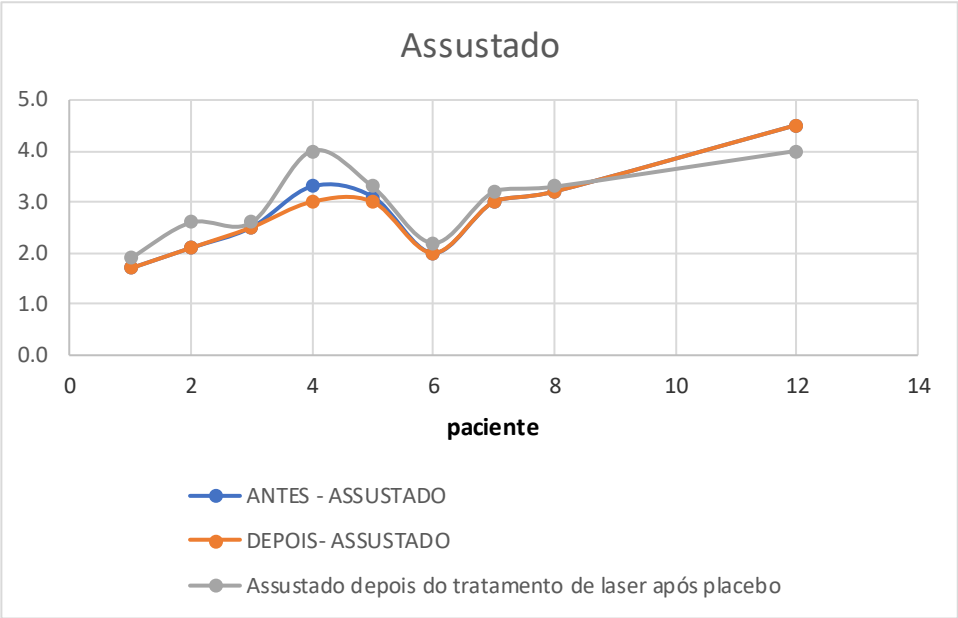
Análise dos dados do Grupo Controle após o tratamento de laser

A análise desses dados será descritiva, devido ao **(n)** inicial do GC ter sido reduzido de 12 para 9, pela desistência de 3 participantes da pesquisa. Os dados ao final do tratamento de laser proposto pelo estudo, mostram a melhora desses pacientes que inicialmente receberam o tratamento laser placebo. Apenas um dos pacientes que recebeu o tratamento laser após ter recebido o placebo, não apresentou melhora em nenhuma das medidas (Gráficos 5.1 a 5.5).

A análise segue as mímicas propostas pelo estudo.

"Assustado"

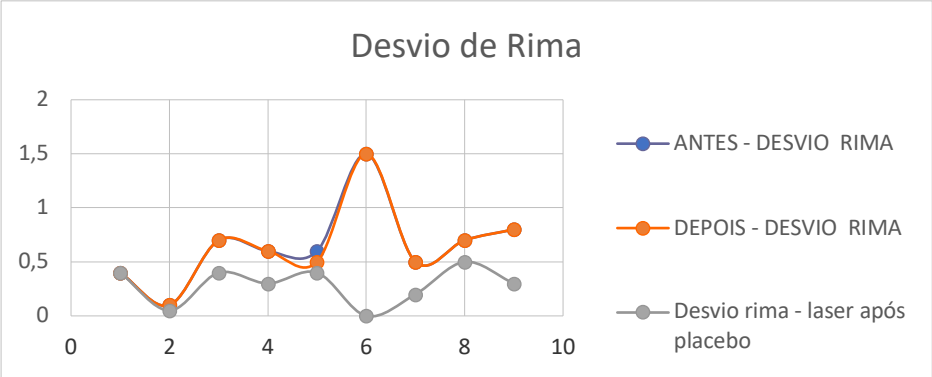
Gráfico 5.1 - Comparação da seção assustado entre antes e depois da fase I ,e após o tratamento com laser após o tratamento placebo



Fonte: A autora.

“Desvio de Rima”

Gráfico 5.2 - Comparação da seção desvio de rima entre antes e depois da fase I, e após o tratamento com laser após o tratamento placebo

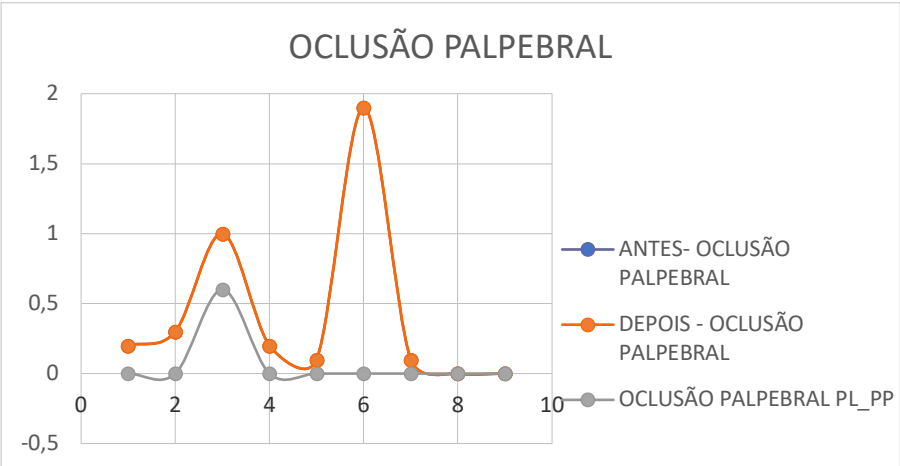


Fonte: A autora.

“Oclusão Palpebral”

No quesito de oclusão palpebral, todos os pacientes que apresentavam o lagoftalmo, tiveram resultados positivos após o protocolo de laser.

Gráfico 5.3 - Comparação da seção oclusão palpebral entre antes e depois da fase I, e após o tratamento com laser após o tratamento placebo

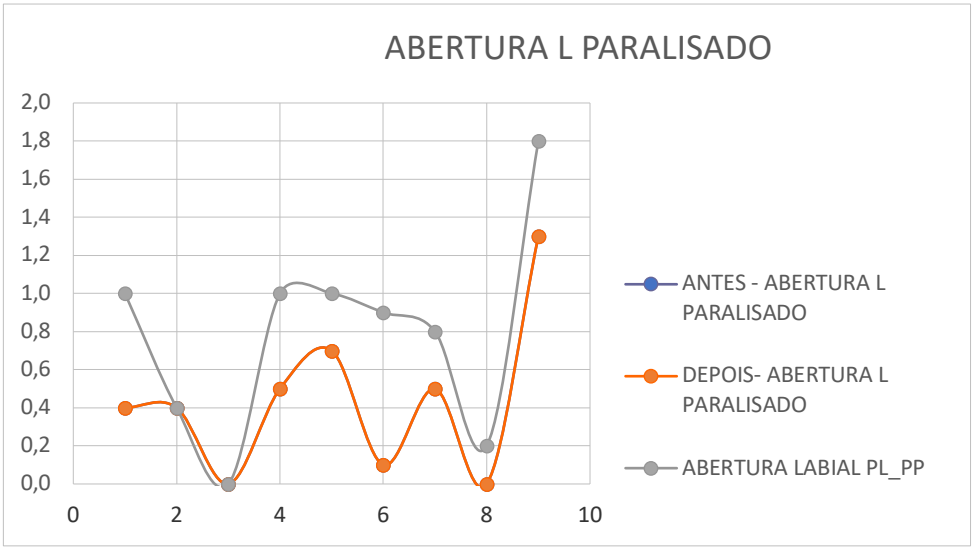


Fonte: A autora.

“Abertura Labial do Lado Paralisado”

Nessa análise, sete (7) pacientes obtiveram melhora da abertura labial, exceto dois (2) pacientes mantiveram as mesmas medidas.

Gráfico 5.4 - Comparação da seção abertura labial do lado paralisado entre antes e depois da fase I, e após o tratamento com laser após o tratamento placebo

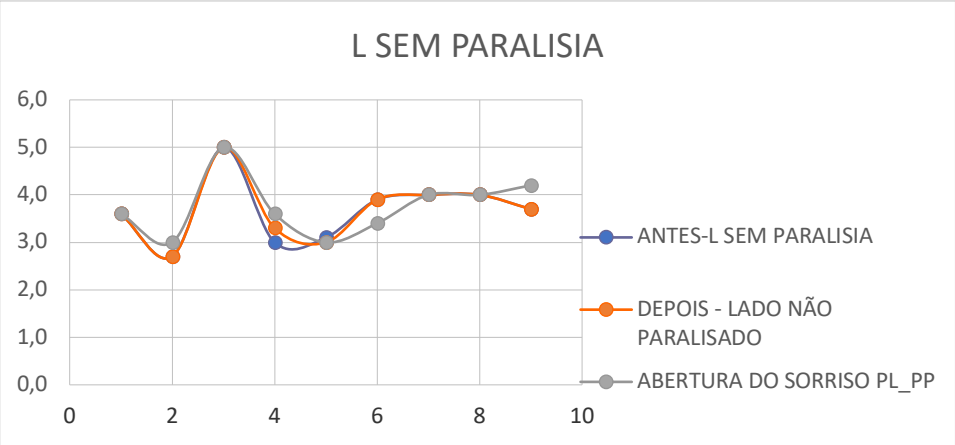


Fonte: A autora.

“Abertura do sorriso do lado sem paralisia”

Nesse grupo, cinco (5) participantes mantiveram as mesmas medidas, três (3) participantes aumentaram as medidas, e um (1) paciente diminuiu a medida.

Gráfico 5.5 - Comparação da seção abertura do sorriso do lado sem paralisia entre antes e depois da fase I, e após o tratamento com laser após o tratamento placebo



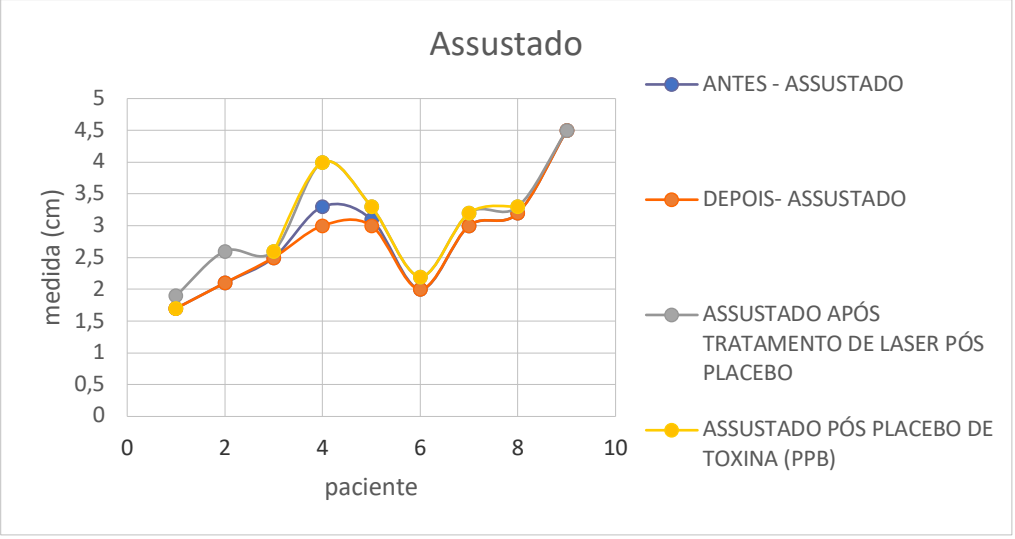
Fonte: A autora.

Análise dos Dados dos Pacientes do GC que Receberam Solução Placebo Após Tratamento de Laser

Como esperado, os pacientes que receberam a solução placebo, não apresentaram melhora com a aplicação e em relação às medidas após o tratamento laser. A Sigla PPB nas tabelas significa o resultado do Placebo de Toxina (Gráficos 5.6 a 5.10).

“Assustado”

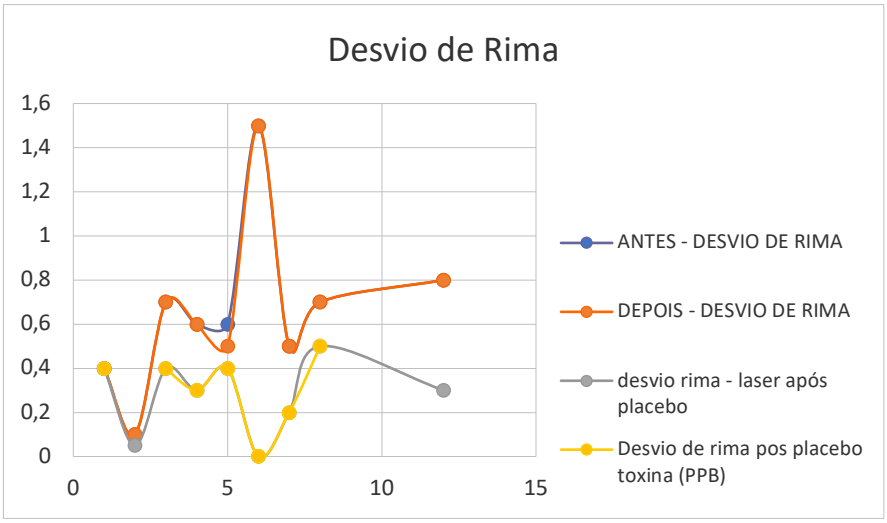
Gráfico 5.6 - Comparação da seção assustado entre antes e depois da fase I, após o tratamento com laser, e após o tratamento placebo de toxina



Fonte: A autora.

“Desvio de Rima”

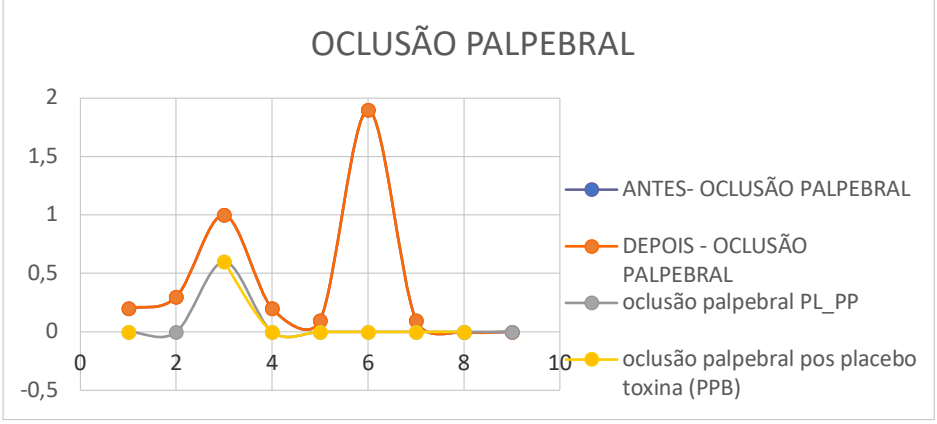
Gráfico 5.7 - Comparação da seção desvio de rima entre antes e depois da fase I, após o tratamento com laser, e após o tratamento placebo de toxina



Fonte: A autora.

“ Oclusão Palpebral”

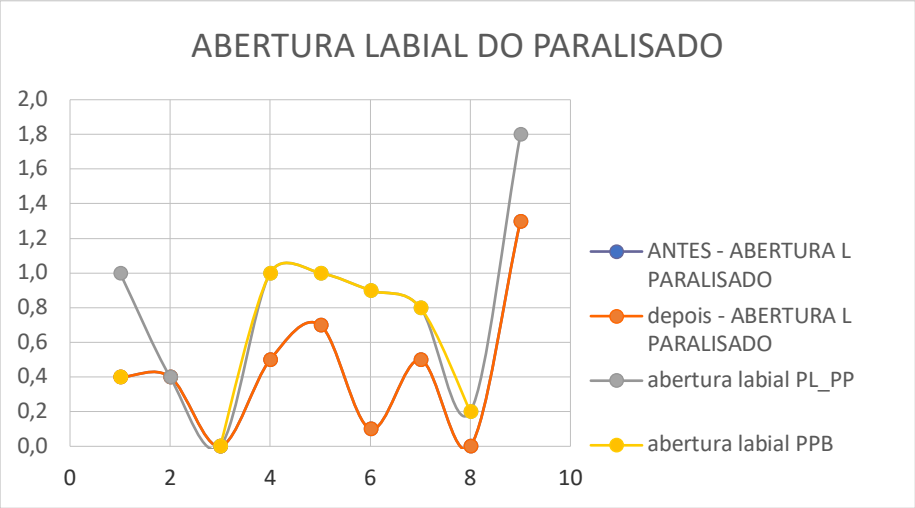
Gráfico 5.8 - Comparação da seção oclusão palpebral entre antes e depois da fase I, após o tratamento com laser, e após o tratamento placebo de toxina



Fonte: A autora.

“Abertura labial do lado paralisado”

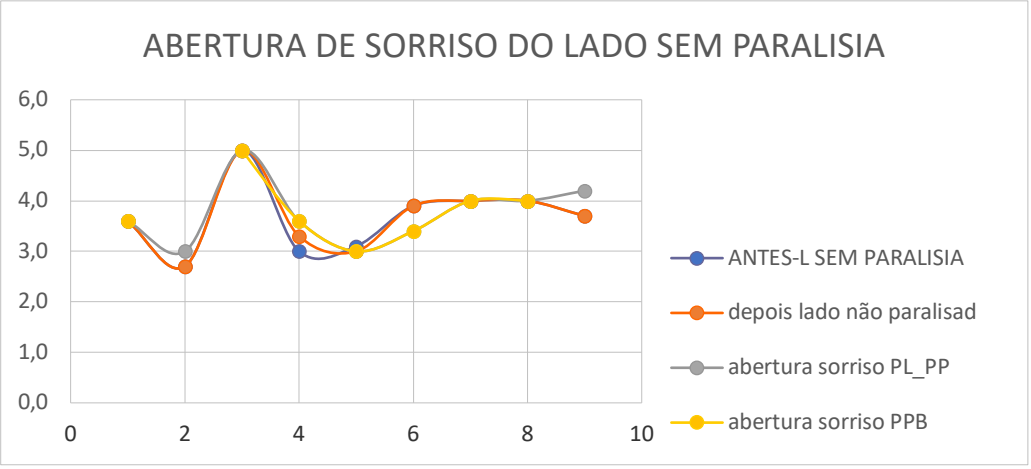
Gráfico 5.9 - Comparação da seção abertura labial do lado paralisado entre antes e depois da fase I, após o tratamento com laser, e após o tratamento placebo de toxina



Fonte: A autora.

“Abertura do sorriso”

Gráfico 5.10 - Comparação da seção de abertura do sorriso do lado não paralisado entre antes e depois da fase I, após o tratamento com laser, e após o tratamento placebo de toxina



Fonte: A autora.

Análise dos Dados dos Pacientes do GC que Receberam Toxina Botulínica, Após Solução Placebo e Tratamento De Laser

Os resultados a seguir contemplam a diferença de assimetria, comparando resultados da toxina botulínica e resultados da laserterapia. Tivemos resultados significantes na melhora com toxina para as mímicas de “assustado” e “desvio de rima”.

“Assustado”

Como o P valor foi igual a 0,1042 (Maior que 5%), podemos concluir que não há diferença tanto na média, quanto na mediana, na comparação do tratamento de toxina e laser (Tabelas 5.7 e 5.8).

Tabela 5.7 - Comparação da seção assustado do GC, entre depois do laser e o tratamento com toxina

	Tratamento	Med	Média	n	P-valor *
Assustado (em cm) depois laser	**PP + PL**	**3,200**	**3,151**	44	
Assustado (em cm) DB (Depois do Botox)	**PP + PL**	**3,200**	**3,153**	31	
Assustado (em cm) diferença (DB – depois do laser)	**PP + PL**	**0,000**	**0,029**	31	>0.99 <0.01

P-valor*:Teste de Wilcoxon pareado: comparação de medidas das seções antes e depois para o mesmo grupo.

Fonte: A autora.

Tabela 5.8 - Comparação da seção assustado do GC, entre depois do laser e o tratamento com toxina

	Tratamento	Med	Média	n	P-valor *	IC95% (média)	IC 95% mediana
Assustado (em cm) diferença (DB – depois do laser)	**PP + PL**	**0,000**	**0,029**	31	0,01042	(-0.0612 ; 0.1449)	(-0.1 ; 0)

P-valor*:Teste de Wilcoxon pareado: comparação de medidas das seções DB e depois de laser o mesmo grupo.

Fonte: A autora.

Seção assustado com nivel de confiança 0.95 IC de média: (-0.0612 ; 0.1449) IC de mediana: (-0.1 ; 0)

“Desvio de Rima”

Tabela 5.9 - Comparação da seção desvio de rima do GC, entre depois do laser e o tratamento com toxina

Melhorou em relação a mediana, P valor= 0,0045 (menor que 5%), indicando diferença entre o tratamento com toxina e laser,

	Tratamento	Med	Média	n
Desvio de Rima (em cm) depois laser	**PP + PL**	**0,200**	**0,315**	44
Desvio de Rima (em cm) DB	**PP + PL**	**0,200**	**0,306**	31
Desvio de Rima (em cm) diferença (depois - DB)	**PP + PL**	**0,100**	**0,068**	31

	Tratamento	Med	Média	n	P-valor *	IC95% (média)	IC 95% mediana
Desvio de Rima (em cm) diferença (depois - DB)	**PP + PL**	**0,10**	**0,07**	31	0,0045	(-0.0032 ; 0.1258)	(0; 0.2)

P-valor*:Teste de Wilcoxon pareado: comparação de medidas das seções DB e depois de laser o mesmo grupo.

Seção desvio de rima com nivel de confiança 0.95 IC de média: (-0.0032 ; 0.1258) IC de mediana: (0 ; 0.2)

Fonte: A autora.

porém, em relação a média, a diferença não foi significante, uma vez que o “0” está contido no intervalo de confiança de 95% (Tabelas 5.9 e 5.10).

“Oclusão Palpebral”

Houve melhora em relação a mediana.

Tabela 5.10 - Comparação da seção oclusão palpebral do GC, entre depois do laser e o tratamento com toxina

	Tratamento	Med	Média	n
oclusão palpebral (em cm) depois laser	**PP + PL**	**0,000**	**0,041**	44
oclusão palpebral (em cm) DB	**PP + PL**	**0,000**	**0,045**	31
oclusão palpebral (em cm) diferença (depois - DB)	**PP + PL**	**0,000**	**0,000**	31

	Tratamento	Med	Média	n	P-valor *	IC95% (média)	IC 95% mediana
oclusão palpebral (em cm) diferença (depois - DB)	**PP + PL**	**0,000**	**0,000**	31	1,00	(-0.0097 ; 0.0096)	(0; 0)

P-valor*:Teste de Wilcoxon pareado: comparação de medidas das seções DB e depois de laser o mesmo grupo.

Seção oclusão palpebral com nivel de confiança 0.95 IC de média: (-0.0097 ; 0.0096) IC de mediana: (0 ; 0)

Fonte: A autora.

“Abertura labial do lado paralisado”

Em relação à mediana foi igual.

Tabela 5.11 - Comparação da seção abertura labial do lado paralisado do GC, entre depois do laser e o tratamento com toxina

	Tratamento	Med	Média	n	P-valor *
Abertura do lado paralisado (em cm) depois laser	**PP + PL**	**1,000**	**0,911**	44	
Abertura do lado paralisado (em cm) DB	**PP + PL**	**0,900**	**0,945**	31	
Abertura do lado paralisado (em cm) diferença (DB – depois)	**PP + PL**	**0,000**	**0,077**	31	>0.99 <0.01

P-valor*:Teste de Wilcoxon pareado: comparação de medidas das seções antes e depois para o mesmo grupo.

	Tratamento	Med	Média	n	P-valor *	IC95% (média)	IC 95% mediana
Abertura do lado paralisado (em cm) diferença (DB – depois)	**PP + PL**	**0,000**	**0,029**	31	0,4424	(-0.1255 ; 0.2451)	(-0.1 ; 0)

P-valor*:Teste de Wilcoxon pareado: comparação de medidas das seções DB e depois de laser o mesmo grupo.

Seção abertura do lado paralisado com nivel de confiança 0.95 IC de média: (-0.1255 ; 0.2451) IC de mediana: (-0.1 ; 0)

Fonte: Fonte: A autora.

“Abertura do sorriso do lado não paralisado”

Houve melhora em relação a mediana.

Tabela 5.12 - Comparação da seção abertura do sorriso do lado do sem paralisia do GC, entre depois do laser e o tratamento com toxina

	Tratamento	Med	Média	n
Abertura do lado sem paralisado (em cm) depois laser	**PP + PL**	**3,700**	**3,755**	44
Abertura do lado sem paralisado (em cm) DB	**PP + PL**	**3,700**	**3,484**	31
Abertura do lado sem paralisado (em cm) diferença (depois - DB)	**PP + PL**	**0,100**	**0,235**	31

	Tratamento	Med	Média	n	P-valor *	IC95% (média)	IC 95% mediana
Abertura do lado sem paralisado (em cm) diferença (depois - DB)	**PP + PL**	**0,100**	**0,235**	31	1,00E-04	(0.0134 ; 0.3742)	(0; 0.2)

P-valor*:Teste de Wilcoxon pareado: comparação de medidas das seções DB e depois de laser o mesmo grupo.

Seção abertura do lado sem paralisia com nivel de confiança 0.95 IC de média: (0.0134 ; 0.3742)
IC de mediana: (0 ; 0.2)

Fonte: A autora.

Controle dos Pacientes Após Três Meses da Aplicação da Toxina Botulínica

De forma geral, não houve diferença entre os resultados do controle de 3 meses após a aplicação de toxina botulínica e o final do tratamento de laser (Tabela 5.13) .

"Assustado 3M X Laser"

Tabela 5.13 - Comparação da seção assustado do GC, entre depois do laser e o controle de 3 meses do tratamento com toxina

	Tratamento	Mediana	Média	n
Assustado (em cm) depois laser	**PP + PL**	**3,200**	**3,151**	44
Assustado (em cm) 3M	**PP + PL**	**3,200**	**3,163**	41
Assustado (em cm) diferença (3M – depois)	**PP + PL**	**0,000**	**-0,015**	41

	Tratamento	Mediana	Média	n	P-valor *	IC95% (média)	IC 95% mediana
Assustado (em cm) diferença (3M – depois)	**PP + PL**	**0,000**	**-0,015**	41	1	(-0.1291 ; 0.0951)	(0 ; 0)

P-valor*:Teste de Wilcoxon pareado: comparação de medidas das seções 3M e depois de laser o mesmo grupo.

Seção assustado com nivel de confiança 0.95 IC de média: (-0.1291 ; 0.0951) IC de mediana: (0 ; 0)

A média e a mediana se apresentaram igual

Fonte: A autora.

“Desvio de Rima 3M x Laser”

Em relação a média e mediana, os valores foram similares (Tabela 5.14).

Tabela 5.14 - Comparação da seção desvio de rima do GC, entre depois do laser e o controle de 3 meses do tratamento com toxina

	Tratamento	Mediana	Média	n
Desvio de Rima (em cm) depois laser	**PP + PL**	**0,200**	**0,315**	44
Desvio de Rima (em cm) 3M	**PP + PL**	**0,200**	**0,280**	41
Desvio de Rima (em cm) diferença (depois - 3M)	**PP + PL**	**0,000**	**0,043**	41

	Tratamento	Mediana	Média	n	P-valor *	IC95% (média)	IC 95% mediana
Desvio de Rima (em cm) diferença (depois - 3M)	**PP + PL**	**0,000**	**0,043**	41	0,2526	(-0.0146 ; 0.0963)	(-0.1 ; 0)

P-valor*:Teste de Wilcoxon pareado: comparação de medidas das seções 3M e depois de laser o mesmo grupo.

Seção desvio de rima com nivel de confiança 0.95 IC de média: (-0.0146 ; 0.0963) IC de mediana: (-0.1 ; 0)

Fonte: A autora.

“Oclusão Palpebral 3M x Laser”

Os valores se mantiveram semelhantes em relação a média e mediana (Tabela 5.15).

Tabela 5.15 - Comparação da seção oclusão palpebral do GC, entre depois do laser e o controle de 3 meses do tratamento com toxina

	Tratamento	Mediana	Média	n
oclusão palpebral (em cm) depois laser	**PP + PL**	**0,000**	**0,041**	44
oclusão palpebrala (em cm) 3M	**PP + PL**	**0,000**	**0,041**	41
oclusão palpebral (em cm) diferença (depois - 3M)	**PP + PL**	**0,000**	**0,002**	41

	Tratamento	Mediana	Média	n	P-valor *	IC95% (média)	IC 95% mediana
oclusão palpebral (em cm) diferença (depois - 3M)	**PP + PL**	**0,000**	**0,002**	41	0,4227	(-0.0049 ; 0.0121)	(0; 0)

P-valor*:Teste de Wilcoxon pareado: comparação de medidas das seções 3M e depois de laser o mesmo grupo.

Seção oclusão palpebral com nivel de confiança 0.95 IC de média: (-0.0049 ; 0.0121) IC de mediana: (0 ; 0)

Fonte: A autora.

“Abertura labial do lado paralisado 3M x Laser”

Em relação a média e mediana, os valores foram similares (Tabela 5.16).

Tabela 5.16 - Comparação da seção abertura labial do lado paralisado do GC, entre depois do laser e o controle de 3 meses do tratamento com toxina

	Tratamento	Mediana	Média	n
Abertura do lado paralisado (em cm) depois laser	**PP + PL**	**1,000**	**0,911**	44
Abertura do lado paralisado (em cm) 3M	**PP + PL**	**0,900**	**0,902**	41
Abertura do lado paralisado (em cm) diferença (3M – depois)	**PP + PL**	**0,000**	**-0,024**	41

	Tratamento	Mediana	Média	n	P-valor *	IC95% (média)	IC 95% mediana
Abertura do lado paralisado (em cm) diferença (3M – depois)	**PP + PL**	**0,000**	**-0,024**	41	0,7003	(-0.0951 ; 0.0463)	(0 ; 0)

P-valor*:Teste de Wilcoxon pareado: comparação de medidas das seções 3M e depois de laser o mesmo grupo.

Seção abertura do lado paralisado com nivel de confiança 0.95 IC de média: (-0.0951 ; 0.0463) IC de mediana: (0 ; 0)

Fonte: A autora.

Comparação de Resultados Entre 6 Meses da Aplicação da Toxina Botulínica com o início do efeito da Toxina Botulínica

"Assustado"

Em relação a média e mediana, os resultados foram iguais (Tabela 5.23).

Tabela 5.23 - Comparação da seção assutado do GC, entre o controle de 6 meses e pós imediato do tratamento com toxina

	Tratamento	Mediana	Média	n
Assustado (em cm) DB	**PP + PL**	**3,200**	**3,152**	31
Assustado (em cm) 6M	**PP + PL**	**3,050**	**3,165**	40
Assustado (em cm) diferença (6M – DB)	**PP + PL**	**-0,050**	**-0,054**	28

	Tratamento	Mediana	Média	n	P-valor *	IC95% (média)	IC 95% mediana
Assustado (em cm) diferença (6M – DB)	**PP + PL**	**-0,050**	**-0,054**	28	0,7539	(-0.1927 ; 0.1285)	(-0.1 ; 0.1)

P-valor*:Teste de Wilcoxon pareado: comparação de medidas das seções 6M e DB o mesmo grupo.

Seção assustado com nivel de confiança 0.95 IC de média: (-0.1927 ; 0.1285) IC de mediana: (-0.1 ; 0.1)

Fonte: A autora.

“Abertura do sorriso do lado não paralisado 3M x Laser”

Em relação a média e mediana, os valores foram iguais (Tabela 5.17).

Tabela 5.17 - Comparação da seção abertura de sorriso do lado não paralisado do GC, entre depois do laser e o controle de 3 meses do tratamento com toxina

	Tratamento	Mediana	Média	n
Abertura do lado sem paralisado (em cm) depois laser	**PP + PL**	**3,700**	**3,755**	44
Abertura do lado sem paralisado (em cm) 3M	**PP + PL**	**3,700**	**3,707**	41
Abertura do lado sem paralisado (em cm) diferença (depois - 3M)	**PP + PL**	**0,000**	**0,068**	41

	Tratamento	Mediana	Média	n	P-valor *	IC95% (média)	IC 95% mediana
Abertura do lado sem paralisado (em cm) diferença (depois - 3M)	**PP + PL**	**0,000**	**0,068**	41	0,222	(-0.0366 ; 0.1632)	(-0.0973 ; 0)

P-valor*:Teste de Wilcoxon pareado: comparação de medidas das seções 3M e depois de laser o mesmo grupo.

Seção abertura do lado sem paralisia com nivel de confiança 0.95 IC de média: (-0.0366 ; 0.1632) IC de mediana: (-0.0973 ; 0)

Fonte: A autora.

Comparação de Resultados Entre 3 e 6 Meses da Aplicação da Toxina Botulínica

"Assustado"

A mediana se apresentou igual para a mímica de "assustado" (Tabela 5.18).

Tabela 5.18 -Comparação da seção assutado do GC, entre o controle de 3 meses e 6 meses do tratamento com toxina

	Tratamento	Med	Média	n
Assustado (em cm) 3M	**PP + PL**	**3,200**	**3,163**	41
Assustado (em cm) 6M	**PP + PL**	**3,050**	**3,165**	40
Assustado (em cm) diferença (6M - 3M)	**PP + PL**	**0,000**	**0,023**	40

	Tratamento	Med	Média	n	P-valor *	IC95% (média)	IC 95% mediana
Assustado (em cm) diferença (6M - 3M)	**PP + PL**	**0,000**	**0,023**	40	0,2438	(-0.0723 ; 0.1295)	(-0.1 ; 0)

P-valor*:Teste de Wilcoxon pareado: comparação de medidas das seções DB e depois de laser o mesmo grupo.

Seção assustado com nivel de confiança 0.95 IC de média: (-0.0723 ; 0.1295) IC de mediana: (-0.1 ; 0)

Fonte: A autora.

“Desvio de Rima”

Em relação a mediana,o resultado de 6 meses não piorou em comparação a 3 meses. Na média houve piora na comparação de resultados de 6 e 3 meses. Observamos diferença no desvio de rima entre 3 e 6 meses do tratamento de toxina botulínica (Tabela 5.19).

Tabela 5.19 - Comparação da seção assutado do GC, entre o controle de 3 meses e 6 meses do tratamento com toxina

	Tratamento	Med	Média	n			
Desvio de Rima (em cm) 3M	**PP + PL**	**0,200**	**0,280**	41			
Desvio de Rima (em cm) 6M	**PP + PL**	**0,350**	**0,320**	40			
Desvio de Rima (em cm) diferença (3M - 6M)	**PP + PL**	**0,000**	**-0,053**	40			
	Tratamento	**Med**	**Média**	**n**	**P-valor ***	**IC95% (média)**	**IC 95% mediana**
Desvio de Rima (em cm) diferença (3M - 6M)	**PP + PL**	**0,000**	**-0,053**	40	0,0178	(-0.1 ; -0.0075)	(0; 0.1)

P-valor*:Teste de Wilcoxon pareado: comparação de medidas das seções 3M e 6M o mesmo grupo.

Seção desvio de rima com nivel de confiança 0.95 IC de média: (-0.1 ; -0.0075) IC de mediana: (0 ; 0.1)

Fonte: A autora.

“Oclusão Palpebral”

A média e a mediana se apresentaram iguais (Tabela 5.20).

Tabela 5.20 - Comparação da seção oclusão palpebral do GC, entre o controle de 3 meses e 6 meses do tratamento com toxina

	Tratamento	Med	Média	n
oclusão palpebral (em cm) 3M	**PP + PL**	**0,000**	**0,041**	41
oclusão palpebrala (em cm) 6M	**PP + PL**	**0,000**	**0,035**	40
oclusão palpebral (em cm) diferença (3M - 6M)	**PP + PL**	**0,000**	**0,008**	40

	Tratamento	Med	Média	n	P-valor *	IC95% (média)	IC 95% mediana
oclusão palpebral (em cm) diferença (3M - 6M)	**PP + PL**	**0,000**	**0,008**	40	0,33	(-0.0075 ; 0.015)	(0; 0)

P-valor*:Teste de Wilcoxon pareado: comparação de medidas das seções 3M e 6M o mesmo grupo.

Seção oclusão palpebral com nivel de confiança 0.95 IC de média: (-0.0075 ; 0.015) IC de mediana: (0 ; 0)

Fonte: A autora.

“Abertura labial do Lado Paralisado”

Em relação a mediana, não houve piora em relação aos resultados de 6 e 3 meses. Em relação a média houve piora nos resultados de 6 meses (Tabela 5.21).

Tabela 5.21 - Comparação da seção abertura labial do lado paralisado do GC, entre o controle de 3 meses e 6 meses do tratamento com toxina

	Tratamento	Med	Média	n
Abertura labial do lado paralisado (em cm) 3M	**PP + PL**	**0,900**	**0,902**	41
Abertura labial do lado paralisado (em cm) 6M	**PP + PL**	**0,800**	**0,850**	40
Abertura labial do lado paralisado (em cm) diferença (6M – 3M)	**PP + PL**	**0,000**	**-0,060**	40

	Tratamento	Med	Média	n	P-valor *	IC95% (média)	IC 95% mediana
Abertura do lado paralisado (em cm) diferença (6M – 3M)	**PP + PL**	**0,000**	**-0,060**	40	0,0714	(-0.11 ; -0.0001)	(0; 0.1)

P-valor*:Teste de Wilcoxon pareado: comparação de medidas das seções 3M e 6M o mesmo grupo.

Seção abertura do lado paralisado com nivel de confiança 0.95 IC de média: (-0.11 ; -1e-04) IC de mediana: (0 ; 0.1)

Fonte: A autora.

“Abertura do lado não paralisado”

Em relação a mediana, os resultados de 6 meses apresentaram melhora. Em relação a média se mantiveram iguais (Tabela 5.22).

Tabela 5.22 - Comparação da seção assutado do GC, entre o controle de 3 meses e 6 meses do tratamento com toxina

	Tratamento	Med	Média	n
Abertura do lado sem paralisado (em cm) 3M	**PP + PL**	**3,700**	**3,707**	41
Abertura do lado sem paralisado (em cm) 6M	**PP + PL**	**3,750**	**3,783**	40
Abertura do lado sem paralisado (em cm) diferença (3M - 6M)	**PP + PL**	**0,000**	**-0,070**	40

	Tratamento	Med	Média	n	P-valor *	IC95% (média)	IC 95% mediana
Abertura do lado sem paralisado (em cm) diferença (depois - DB)	**PP + PL**	**0,000**	**-0,070**	40	0,005	(-0.1474 ; 0.0125)	(0; 0.1)

P-valor*:Teste de Wilcoxon pareado: comparação de medidas das seções 3M e 6M o mesmo grupo.

Seção abertura do lado sem paralisia com nivel de confiança 0.95 IC de média: (-0.1474 ; 0.0125) IC de mediana: (0 ; 0.1)

Fonte: A autora.

“Desvio de Rima”

Em relação a média e mediana, os resultados foram iguais (Tabela 5.24).

Tabela 5.24 - Comparação da seção desvio de rima do GC, entre o controle de 6 meses e pós imediato do tratamento com toxina

	Tratamento	Mediana	Média	n
Desvio de Rima (em cm) DB	**PP + PL**	**0,200**	**0,306**	31
Desvio de Rima (em cm) 6M	**PP + PL**	**0,350**	**0,320**	40
Desvio de Rima (em cm) diferença (DB - 6M)	**PP + PL**	**-0,100**	**-0,086**	28

	Tratamento	Mediana	Média	n	P-valor *	IC95% (média)	IC 95% mediana
Desvio de Rima (em cm) diferença (DB - 6M)	**PP + PL**	**-0,100**	**-0,086**	28	0,0799	(-0.175 ; 0.007)	(-0.2 ; 0)

P-valor*:Teste de Wilcoxon pareado: comparação de medidas das seções 6M e DB o mesmo grupo.

Seção desvio de rima com nivel de confiança 0.95 IC de média: (-0.175 ; 0.007) IC de mediana: (-0.2 ; 0)

Fonte: A autora.

“Oclusão Palpebral”

Em relação a média e mediana, os resultados foram iguais (Tabela 5.25).

Tabela 5.25 - Comparação da seção oclusão palpebral do GC, entre o controle de 6 meses e pós imediato do tratamento com toxina

	Tratamento	Mediana	Média	n
oclusão palpebral (em cm) DB	**PP + PL**	**0,000**	**0,045**	31
oclusão palpebrala (em cm) 3M	**PP + PL**	**0,000**	**0,035**	40
oclusão palpebral (em cm) diferença (DB - 3M)	**PP + PL**	**0,000**	**0,000**	28

	Tratamento	Mediana	Média	n	P-valor *	IC95% (média)	IC 95% mediana
oclusão palpebral (em cm) diferença (DB - 3M)	**PP + PL**	**0,000**	**0,000**	28	NA	NA	NA

P-valor*:Teste de Wilcoxon pareado: comparação de medidas das seções 3M e DB o mesmo grupo.

NA: não apliável.

Seção oclusão palpebral com nivel de confiança 0.95 IC de média: (-0.0049 ; 0.0121) IC de mediana: (0 ; 0)

Fonte: A autora.

“Abertura labial do lado paralisado”

Em relação a média e a mediana, os resultados de 6 meses pioraram em relação ao imediato da aplicação da toxina botulínica (Tabela 5.26).

Tabela 5.26 - Comparação da seção abertura labial do lado paralisado do GC, entre o controle de 6 meses e pós imediato do tratamento com toxina

	Tratamento	Mediana	Média	n
Abertura do lado paralisado (em cm) DB	**PP + PL**	**0,900**	**0,945**	31
Abertura do lado paralisado (em cm) 6M	**PP + PL**	**0,800**	**0,850**	40
Abertura do lado paralisado (em cm) diferença (6M – DB)	**PP + PL**	**-0,100**	**-0,189**	28

	Tratamento	Mediana	Média	n	P-valor *	IC95% (média)	IC 95% mediana
Abertura do lado paralisado (em cm) diferença (6M – DB)	**PP + PL**	**-0,100**	**-0,189**	28	0,0261	(-0.357 ; -0.0071)	(-0.2 ; 0)

P-valor*:Teste de Wilcoxon pareado: comparação de medidas das seções 6M e DB o mesmo grupo.

Seção abertura do lado paralisado com nivel de confiança 0.95 IC de média: (-0.357 ; -0.0071) IC de mediana: (-0.2 ; 0)

Fonte: A autora.

“Abertura do sorriso do lado não paralisado”

Em relação a média e a mediana, os resultados de 6 meses não pioraram em relação ao imediato da aplicação da toxina botulínica (Tabela 5.27).

Tabela 5.27 - Comparação da seção abertura do sorriso do lado não paralisado do GC, entre o controle de 6 meses e pós imediato do tratamento com toxina

	Tratamento	Mediana	Média	n
Abertura do sorriso do lado sem paralisia depois do laser (em cm)	**PP + PL**	**3,700**	**3,755**	44
Abertura do sorriso dolado sem paralisia (em cm) 6M	**PP + PL**	**3,750**	**3,783**	40
Abertura do sorriso do lado sem paralisia (em cm) diferença (depois - 6M)	**PP + PL**	**0,000**	**-0,003**	40

	Tratamento	Mediana	Média	n	P-valor *	IC95% (média)	IC 95% mediana
Abertura do lado sem paralisado (em cm) diferença (depois - 6M)	**PP + PL**	**0,000**	**-0,003**	40	0,749	(-0.1399 ; 0.1298)	(0 ; 0.1487)

P-valor*:Teste de Wilcoxon pareado: comparação de medidas das seções 6M e depois de laser o mesmo grupo.

seção abertura do lado sem paralisia com nivel de confiança 0.95 IC de média: (-0.1399 ; 0.1298) IC de mediana: (0 ; 0.1487)

Fonte: A autora.

6 QUESTIONÁRIO DE SATISFAÇÃO DO PACIENTE

Foi realizado um questionário sobre a satisfação, ao final da Fase 4, após LBP, aplicação da TB e sessões de controle, com o objetivo de ver o quanto os procedimentos impactaram a qualidade de vida e o bem-estar dos pacientes.

O questionário foi baseado em perguntas utilizadas em outros estudos, tais como:

1.Avaliação da face em repouso (graduada de 0 – péssima a 4 – ótima);

2. Avaliação da face ao movimentar a testa, olho, nariz e lábios (graduada de 0 – péssima a 4 – ótima);

3. Presença de queixa e grau de incômodo por cincinesias e contraturas (0 – nenhum a 4 – muito)

4. Presença de prejuízo nas atividades sociais e profissionais e grau do mesmo (0 – nenhum a 4 – muito)

5. Percepção no grau de melhora do tratamento (0 - nenhum a 4 - muito)

6. Percepção no grau de melhora do tratamento em relação à dor (0 - nenhum a 4 - muito).

6.1 ANÁLISE DOS QUESTIONÁRIOS

Os gráficos foram construídos baseados nas respostas dos questionários respondidos em relação à percepção do grau de melhora da dor, em relação ao grau de melhora da assimetria em repouso e movimento e em relação ao impacto na qualidade de vida. A análise dos questionários foi baseada em 42 respostas, pois cinco (5) pacientes desistiram ou não foram localizados.

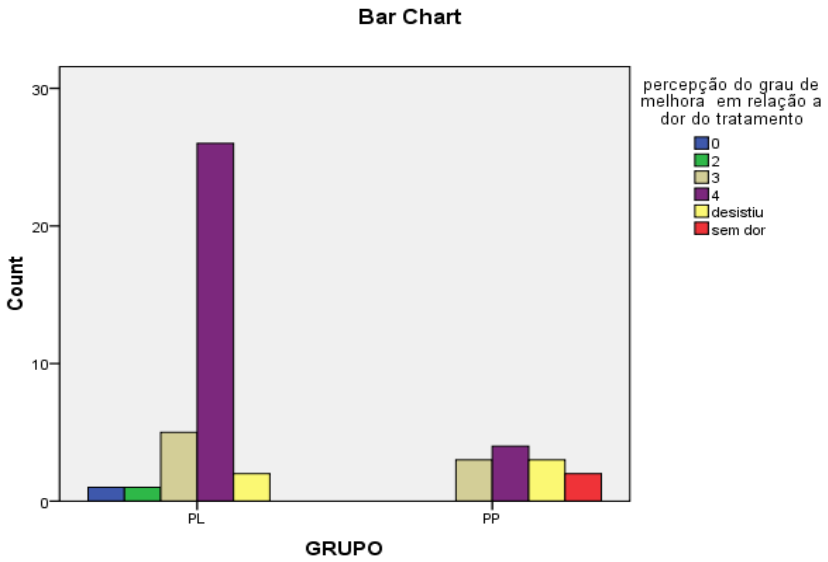
Os dados referentes à satisfação do paciente foram avaliados com o teste não-paramétrico de Pearson Chi-Square e Likelihood Ratio, para comparação das médias das avaliações ao longo do tempo.

Percepção do grau de melhora em relação à dor (Gráfico 6.1)

- 63,8% (maioria dos pacientes) avaliaram como “muito” na percepção do grau de melhora da dor

- 17% dos pacientes avaliaram como “razoável” na percepção do grau de melhora da dor

Gráfico 6.1 - Percepção do grau de melhora de dor, sendo “0” nenhuma melhora e “4” muita melhora



Fonte: A autora.

Percepção em relação a melhora do tratamento (Gráfico 6.2)**:**

- 61,7% dos pacientes avaliaram como “muito” na percepção do grau de melhora do tratamento, sendo para o grupo PL, essa porcentagem é 68,6% e 41,7% para o grupo PP.

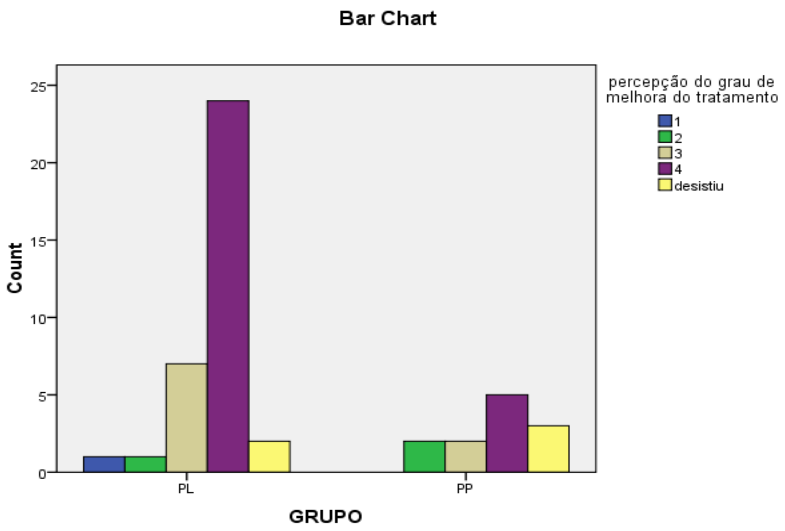
- 19,1% dos pacientes avaliaram como “razoável” na percepção do grau de melhora do tratamento, sendo para o grupo PL, essa porcentagem é 20,0% e 16,7% para o grupo PP.

-6,4% dos pacientes avaliaram como “pouco” na percepção do grau de melhora do tratamento, sendo para o grupo PL, essa porcentagem é 2,90% e 16,7% para o grupo PP.

-2,1% dos pacientes avaliaram como “muito pouco” na percepção do grau de melhora do tratamento, sendo somente para o grupo PL.

P-valor do teste de quiquadrado = 0,124, indicando a similaridade entre os dois grupos.

Gráfico 6.2 - Percepção do grau de melhora do tratamento, sendo “0” nenhuma melhora e “4” muita melhora



Fonte: A autora

Percepção em relação ao prejuízo em atividades sociais e profissionais, antes e após o tratamento (Gráfico 6.3)

Todos os pacientes relataram a diminuição do prejuízo em atividades sociais e profissionais, na comparação de antes e depois do tratamento:

-27,7% dos pacientes avaliaram como “muito” antes do tratamento e “nenhum” depois do tratamento.

-31,9% dos pacientes avaliaram como “muito” antes do tratamento e “muito pouco” depois do tratamento.

-10,6% dos pacientes avaliaram como “muito” antes do tratamento e “pouco” depois do tratamento.

-2,1% dos pacientes avaliaram como “muito” antes do tratamento e permanece “muito” depois do tratamento.

-10,6% dos pacientes avaliaram como “razoável” antes do tratamento e “nenhum” depois do tratamento.

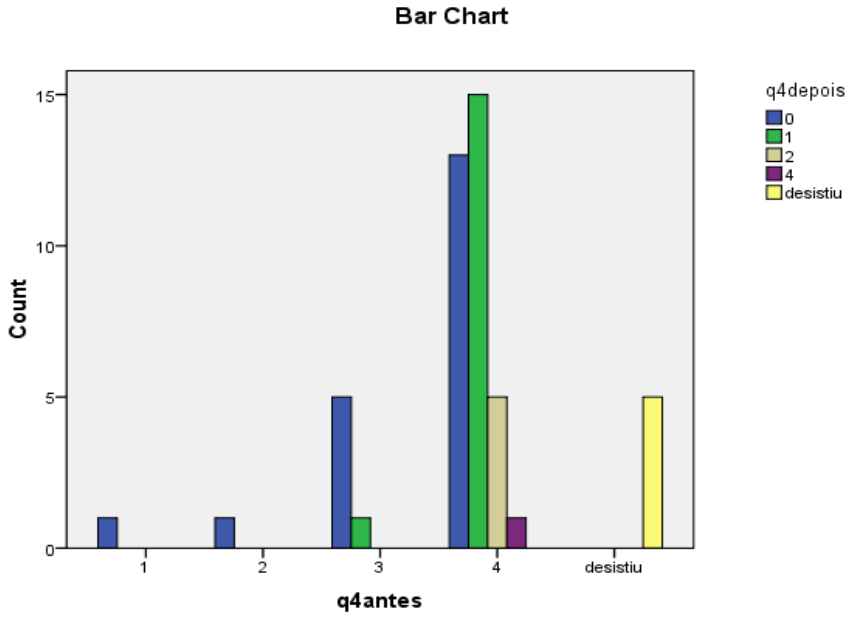
-2,1% dos pacientes avaliaram como “razoável” antes do tratamento e “muito pouco” depois do tratamento.

-2,1% dos pacientes avaliaram como “pouco” antes do tratamento e “nenhum” depois do tratamento.

-2,1% dos pacientes avaliaram como “muito pouco” antes do tratamento e “nenhum” depois do tratamento.

P-valor do teste Wilcoxon e do teste Sinal < 0,0001, indicando que a avaliação depois do tratamento é melhor comparando com antes do tratamento.

Gráfico 6.3 - Percepção diminuição do prezuízo em atividades sociais e profissionais, na comparação de antes e depois do tratamento, sendo “0 ”nenhum prejuízo e “4”muito prejuízo



Fonte: A autora.

Avaliação da simetria da face em repouso, antes e depois do tratamento (Gráfico 6.4)

Quase todos os pacientes relataram a melhora da simetria da face em repouso na comparação de antes e depois do tratamento:

- 27,7% dos pacientes avaliaram como “péssima” antes do tratamento e “ótima” depois do tratamento.
- 14,9% dos pacientes avaliaram como “péssima” antes do tratamento e “boa” depois do tratamento.
- 8,5% dos pacientes avaliaram como “péssima” antes do tratamento e “regular” depois do tratamento.
- 2,1% dos pacientes avaliaram como “péssima” antes do tratamento e “ruim” depois do tratamento.
- 17,0% dos pacientes avaliaram como “ruim” antes do tratamento e “ótima” depois do tratamento.

- 2,1% dos pacientes avaliaram como “ruim” antes do tratamento e “boa” depois do tratamento.

- 2,1% dos pacientes avaliaram como “ruim” antes do tratamento e permanece com a mesma avaliação depois do tratamento.

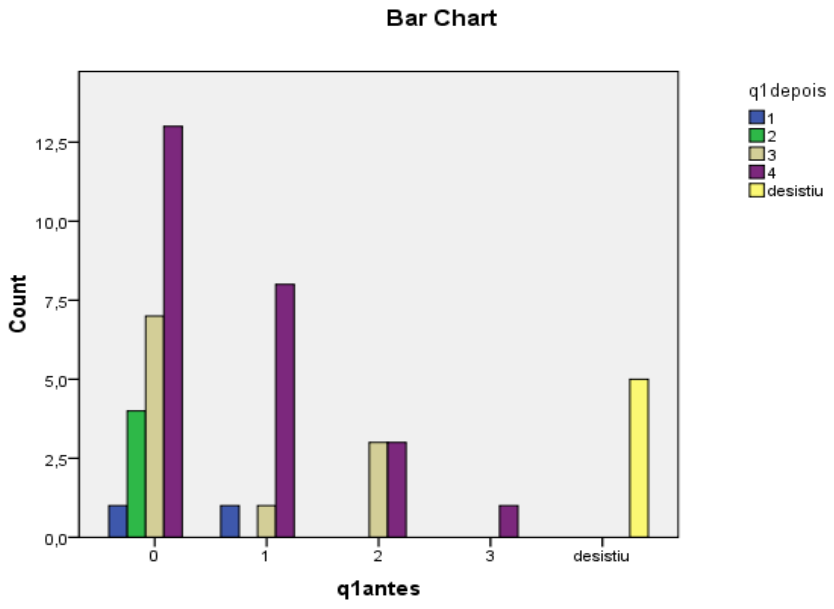
- 6,4% dos pacientes avaliaram como “regular” antes do tratamento e “ótima” depois do tratamento.

- 6,4% dos pacientes avaliaram como “regular” antes do tratamento e “boa” depois do tratamento.

- 2,1% dos pacientes avaliaram como “boa” antes do tratamento e “ótima” depois do tratamento.

P-valor do teste Wilcoxon e do teste Sinal < 0,0001, indicando que a avaliação depois do tratamento é melhor comparando com antes do tratamento.

Gráfico 6.4 - Percepção do grau melhora da simetria da face em repouso na comparação de antes e depois do tratamento, sendo “0”péssima e “4” muita



Fonte: A autora.

Avaliação da simetria da face em movimento, antes e depois do tratamento (Gráfico 6.5)

Quase todos os pacientes relataram a melhora da simetria da face em movimento na comparação de antes e depois do tratamento:

-27,7% dos pacientes avaliaram como “péssima” antes do tratamento e “ótima” depois do tratamento

-27,7% dos pacientes avaliaram como “péssima” antes do tratamento e “boa” depois do tratamento

-10,6% dos pacientes avaliaram como “péssima” antes do tratamento e “regular” depois do tratamento

-4,3% dos pacientes avaliaram como “péssima” antes do tratamento e “ruim” depois do tratamento

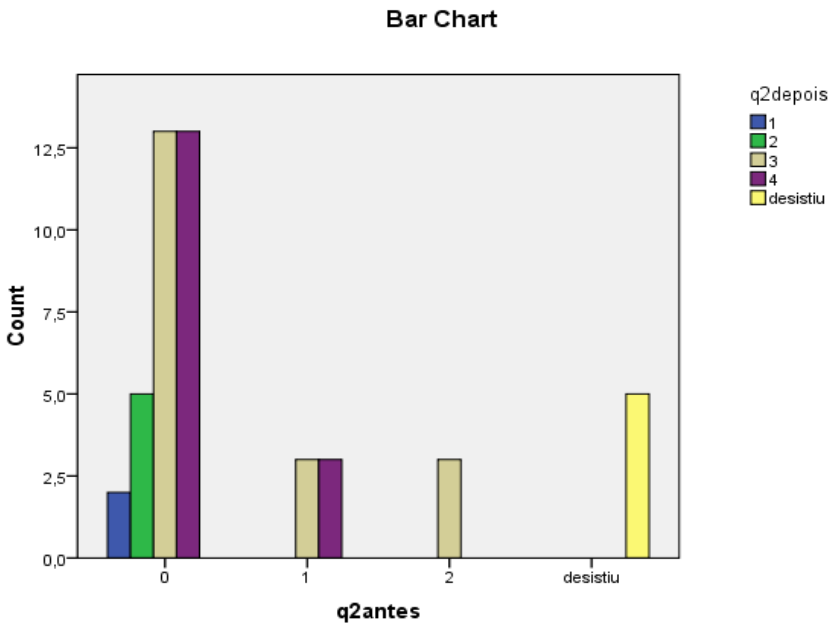
-6,4% dos pacientes avaliaram como “ruim” antes do tratamento e “ótima” depois do tratamento

-6,4% dos pacientes avaliaram como “ruim” antes do tratamento e “boa” depois do tratamento

- 6,4% dos pacientes avaliaram como “regular” antes do tratamento e “boa” depois do tratamento.

P-valor do teste Wilcoxon e do teste Sinal < 0,0001, indicando que a avaliação depois do tratamento é melhor comparando com antes do tratamento.

Gráfico 6.5 - Percepção do grau melhora da simetria da face em movimento na comparação de antes e depois do tratamento, sendo “0”péssima e “4” muita



Fonte: A autora.

Grau de incômodo por sincinesias e contraturas, antes e depois do tratamento (Gráfico 6.6)

Todos os pacientes relataram a diminuição do grau de incômodo, na comparação de antes e depois do tratamento:

- 14,9% dos pacientes avaliaram como “muito” antes do tratamento e “nenhum” depois do tratamento.

- 23,4% dos pacientes avaliaram como “muito” antes do tratamento e “muito pouco” depois do tratamento.

- 17,0% dos pacientes avaliaram como “muito” antes do tratamento e “pouco” depois do tratamento.

- 6,4% dos pacientes avaliaram como “muito” antes do tratamento e “razoável” depois do tratamento.

- 6,4% dos pacientes avaliaram como “razoável” antes do tratamento e “nenhum” depois do tratamento.

- 6,4% dos pacientes avaliaram como “razoável” antes do tratamento e “muito pouco” depois do tratamento.

- 2,1% dos pacientes avaliaram como “razoável” antes do tratamento e “pouco” depois do tratamento.

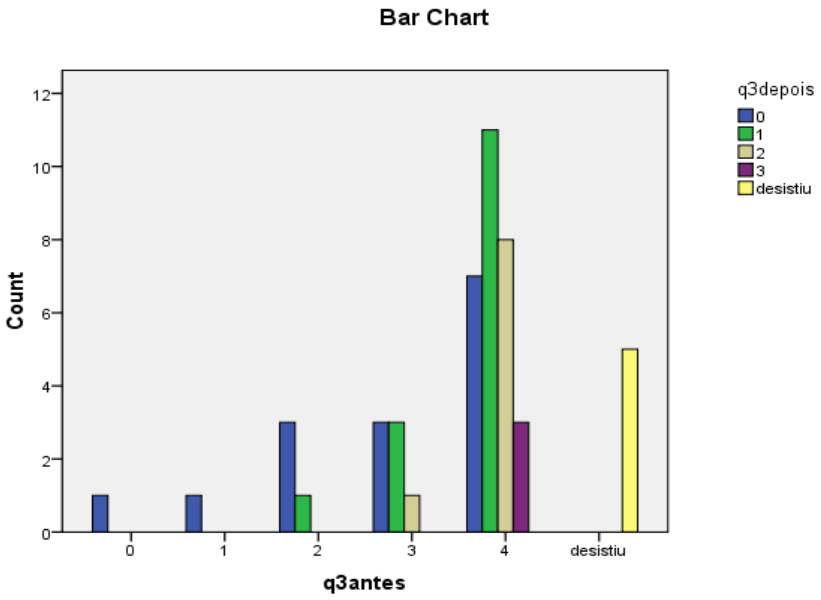
- 6,4% dos pacientes avaliaram como “pouco” antes do tratamento e “nenhum” depois do tratamento.

- 2,1% dos pacientes avaliaram como “pouco” antes do tratamento e “muito pouco” depois do tratamento.

- 2,1% dos pacientes avaliaram como “muito pouco” antes do tratamento e “nenhum” depois do tratamento.

- 2,1% dos pacientes avaliaram como nenhum antes do tratamento e permanece o mesmo depois do tratamento.

Gráfico 6.6 - Presença de queixa e grau de incômodo por sincinesias e contraturas, sendo “0” nenhum, a “4” muito

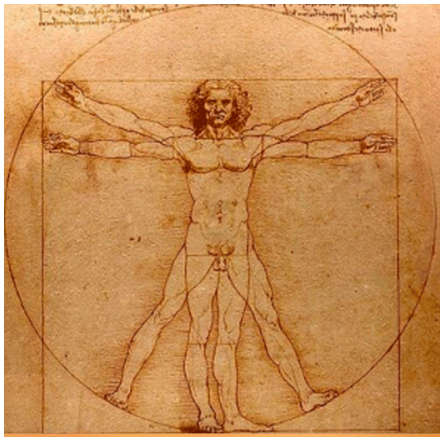


Fonte: A autora.

7 DISCUSSÃO

Desde a antiguidade, há uma tentativa de padronização da beleza e da simetria que se modifica de tempos em tempos. No Egito antigo já se cultuava a beleza, mas foi na Grécia antiga que as primeiras tentativas de estabelecer proporção de beleza e relacionar beleza com harmonia e equilíbrio surgiram, com Platão (348 a.C.). Esses conceitos culminaram com Leonardo da Vinci (1452-1519) que, em sua obra "O Homem Vitruviano" (Figura 7.1) (1490, durante o Renascimento), representa o ideal de equilíbrio, beleza, harmonia e perfeição das proporções do corpo humano. Alguns conceitos de beleza se alteraram com o tempo, porém a relação entre simetria, proporção e beleza permanece e é referenciada como quesito de atratividade facial (Rhodes et al., 1998; Thornhill, 1999; Silva, 2009).

Figura 7.1 – "O Homem Vitruviano"



Fonte: Wikipedia (2019).

Aplicando os conceitos anteriormente expostos à harmonia facial, há que considerar a necessidade de equilíbrio de vetores de forças musculares, de modo a possibilitar que os músculos agonistas, sinergistas e antagonistas contraiam de forma integrada e harmônica (Lent, 2004; Sposito, 2004; Sposito, 2009).

O tônus muscular e a mímica facial, extremamente importantes na função e na comunicação humana, são dependentes da inervação do sétimo nervo craniano, o nervo facial. A neurite deste, dependendo da causa, da localização e do grau de acometimento, causa sequelas temporárias ou permanentes, desde assimetria facial com ou sem perda de função, alterações na excreção de saliva e lágrimas, percepção de sabores e até audição.

A análise dos dados sociodemográficos dos participantes da pesquisa demonstrou significância de 5% para homogeneidade, exceto a origem da indicação, onde as redes sociais se sobressaíram nesse quesito. Portanto, a discussão dos resultados a seguir pode ser analisada com homogeneidade da distribuição, sem viés dos grupos estudados.

Para o recrutamento dos participantes desta pesquisa, a altura da lesão neural não foi considerada, porque nenhum dos indivíduos apresentava esse dado por diagnóstico prévio, e também porque a indicação e o protocolo da LBP seriam os mesmos em qualquer das etiologias ou do tempo de PFP, devido ao mecanismo de ação do laser.

O grau de paralisia também não foi considerado na inclusão dos participantes, apenas os resultados obtidos, já que o protocolo AFD mensurava o antes e o depois do tratamento, com análise estatística final para comprovar as diferenças e aferir os resultados com confiança.

O tempo de PFP também não foi considerado na inclusão dos participantes, até porque a amostra deveria contar com pacientes com vários tempos de PFP. Isto porque existia a necessidade de analisar os efeitos da LBP e da TB, relacionando-os com os dados da literatura sobre involução espontânea ou ausência de efeitos por longo tempo de paralisia.

Das inúmeras causas de paralisia facial descritas, a mais relatada na literatura é a Paralisia de Bell - PB (Braziz, 2001; Gilden, 2004; Santos et al., 2006; Matos, 2011, Paraguassú et al., 2011; Maranhão-Filho et a., 2013; Zimmermann et.al., 2019), prevalência esta que foi confirmada neste estudo, no percentual de 83% dos casos relatados.

Devido a algumas peculiaridades no diagnóstico da PFP, sinais e sintomas precisam ser minuciosamente observados. Alguns participantes da pesquisa relataram episódios de vesículas herpéticas (Herpes Simples ou Zoster), e sintomas de dores retroauriculares, porém foram diagnosticados com PB pelo serviço médico de atendimento. Essa informação concorda com os estudos de Hato et al. (2000), Lazarini e colaboradores (2006), Lázaro (2009) e Zimmermann et al. (2019), apresentando a hipótese em que a PB pode ocorrer por reativação do HVS-1 e do ZVZ latente no gânglio geniculado (Sugita, 1993; Fujiwara et al., 2017).

Em adição, outros autores mencionam que a PB é uma neuropatia facial mediada por reação imune pós-infecciosa (Murakami et al., 1996; Numthavaj et al., 2011; Greco et al., 2012; Zimmermann et al., 2019). Os autores sugerem que a replicação viral aguda ou por reativação (recorrência) provoca uma reação imune, através dos linfócitos B e T contra componentes da mielina dos nervos periféricos, levando à desmielinização de nervos cranianos, principalmente o nervo facial. É frequente haver uma infecção viral 7 a 10 dias antes do início da paralisia. Mencionam, ainda, que, em decorrência disso, os sinais clínicos da PB se manifestam vários dias após o pico viral, praticamente impossibilitando a detecção do DNA viral na saliva.

No presente estudo, apenas dois casos foram diagnosticados como Ramsey Hunt (PFP causada por Zoster – considerada a paralisia com pior prognóstico), sendo um do GC e outro do GT. O participante do GC desistiu antes de finalizar a LBP. O participante com Ramsey Hunt do GT teve melhora significante, porém, sendo um único caso na amostra, não houve comparação com a descrição da literatura sobre prognóstico. Nesse relato isolado, verificou-se que o participante teve melhora da assimetria, dor e sincinesia, mas constantemente relatava dores na região retroauricular, além de apresentar dois episódios de reativação viral, o que pode ter influenciado na ausência de recuperação total, devido a possíveis reações autoimunes.

No que concerne ao prognóstico, observou-se que parte significativa dos pacientes diagnosticados com PB que tiveram recuperação lenta ou limitada relataram Herpes Simples ou Zoster (Catapora) em algum momento de suas vidas. Esse achado corrobora resultados apontados na literatura sobre a associação entre as doenças virais supracitadas e o prognóstico da PFP, principalmente quando se leva em conta

a possibilidade de correlação com quadros autoimunes pós infecção, como anteriormente mencionado (Numthavaj et al., 2011; Greco et al., 2012; Zimmermann et al., 2019).

A literatura é controversa, mas mostra que a associação entre aciclovir ou seus derivados e corticóides pode ter influência positiva na recuperação de pacientes com PFP causadas por Herpes Simples e Zoster, principalmente se forem imediatas (Murakami et al., 1996; Hato et.al., 2000). Na sua útima revisão sistemática Cochrane, Gagyor et al. (2019) relatam que o uso de antivirais sem associação com corticóides proporcionou resultado inconclusivo na eficácia do tratamento, à semelhança de placebo. Já quando associados a corticóides (IC 95%), houve maior taxa de recuperação dos pacientes, com redução das sequelas no longo prazo. Em casos graves de PB, os dados de recuperação com associação antiviral e corticóide foi inconclusiva, se comparada com placebo. Provavelmente esses resultados se devem ao fato que o antiviral é inserido no tratamento alguns dias depois da ocorrência do pico da infecção viral, quando as consequências e as sequelas da infecção já se instalaram ou iniciaram sua progressão no Sistema Nervoso. Para maior eficiência, o ideal seria que o antiviral fosse administrado anteriormente ou imediatamente ao início da replicação viral. Isso não ocorre porque apenas 25% dos pacientes apresentam vesículas no momento do início da crise coincidente com o início da PF (Murakami et al., 1996; Sweeney; Gilden; 2001; Santos et al., 2010; Numthavaj et al., 2011; Greco et al., 2012; Zimmermann et al., 2019).

Os estudos mostram que a LBP atua com sucesso em diferentes fases das infecções por Herpes, tanto acelerando o processo de reparo, quanto espaçando a recorrência (Maroti et al., 2008; Park et al., 2013; Eduardo et al., 2014; Couto et al., 2017; Gomes et al., 2018).

A literatura registra que a LBP tem mostrado indícios de efeitos moduladores de inflamação iguais ou maiores que os corticóides e anti-inflamatórios não esteroidais (Ferreira et al., 2005). Ferri et al. (2018), em estudo duplo-cego randomizado em lesões de líquen plano, constataram que a LBP é tão eficaz quanto os corticóides, além de não apresentar efeitos adversos.

Em estudo de crianças com rinite alérgica, Moustafa et al. (2019) analisaram a proteína C-reativa, uma proteína plasmática detectada em altas concentrações nos processos inflamatórios sistêmicos. Os autores perceberam que os níveis de proteína C-reativa de crianças tratadas com LBP foram menores do que aqueles do grupo de crianças tratadas com corticóides e anti-histamínicos.

No que diz respeito à importância do diagnóstico diferencial das PFP, é importante ressaltar que, muitas vezes, a falta de anamnese e de exame clínico mais apurados, e também a ausência de exames laboratoriais, podem gerar uma falha no diagnóstico. Zimmermann et al. (2019) realizou uma revisão sistemática sobre exames para diagnóstico diferencial em pacientes com paralisia, incluindo Líquido Cefalorraquidiano (LC), Pleocitose e Ressonância Magnética. O autor percebeu alteração entre 12 e 46% do LC e de 7,3% a 12% de Pleocitose em pacientes diagnosticados com PB, indicando uma reação inflamatória com leve envolvimento meníngeo nesses pacientes. O mesmo autor menciona que a RM com contraste realizada imediatamente após a instalação da PFP apenas excluiu processos neoplásicos e otógenos, mas não forneceu informações adicionais sobre os processos inflamatórios relacionados ao nervo facial. A indicação da RM com contraste deve se dar a partir de 15 dias da instalação da PFP, com destaque para a observação dos segmentos labiríntico e distal intrameatal. Esses exames têm valia no caso de PFP causada por Herpes Zoster e Herpes Simples por exemplo, nos quais a verificação de recorrência e/ou acometimento dos ramos neurais têm indicado a tendência do vírus migrar em direção ao SNC, piorando o prognóstico de recuperação.

Portanto, o diagnóstico de PB como idiopática (sem causa comprovada) deve ser melhor investigado, já que a existência de DNA viral ou a reação imune pós-infecciosa justificaria em alguns casos a causa da neurite, segundo essa vertente de estudos.

De acordo com a literatura, alterações histológicas e bioquímicas ocorrem após a denervação, mas é possível que a musculatura se recupere em um prazo de 18 a 24 meses. Nesse período ainda existe a manutenção da junção neuromuscular, o que possibilita o brotamento axonal. Porém, se a reinervação não acontecer, ocorrerão atrofia muscular, remodelação dos elementos contráteis e substituição do tecido muscular por tecido adiposo, colágeno e fibrose (Sher, 1977; Baker, 1990). Proteases

neuronais ativariam o rompimento de elementos do citoesqueleto das placas motoras (Trumble, 2000). Um dos fatores de ativação de proteases é a acidose por respiração anaeróbia iniciada por falta de energia (ATP e glicose), gerada por interrupção do fluxo sanguíneo (Lima et al., 2011). A falta de energia causa colapso na bomba de sódio-potássio (Cotran et al., 2001; Tardini; Yoshida, 2003; Ohtaki et al., 2005).

A despeito de a literatura indicar que a regeneração neural depende de fatores como extensão e gravidade da lesão, idade do indivíduo, intervenção invasiva ou não-invasiva, mielinização do axônio, espessura da bainha de mielina (Sunderland, 1978; Stainki et al., 1998, Santos, 2000; Murray, 2005), casos anômalos ocorreram no presente estudo. Alguns participantes da pesquisa com pouco tempo de PFP (entre 1 e 2 meses) e assimetrias Grau 2 ou 3 na Escala de House and Brackmann (HB), tiveram melhora inferior a pacientes com PFP de longo prazo (30 meses ou mais) com assimetrias Grau 4 ou 5 na Escala HB. Nesta investigação, a média do tempo de paralisia no GC foi de 16 meses, e no GT foi de 53 meses, sendo que o participante da pesquisa com maior tempo de paralisia, convivia já há 312 meses com sequelas graves, que foram revertidas em torno de 90% após a LBP. Essa situação sugere a possibilidade de que as unidades musculares contráteis mantenham algo preservado, o que justificaria o funcionamento da musculatura da mímica após a LBP. Se houvesse atrofia total da musculatura, ou a substituição total por tecido adiposo e fibrótico, a recuperação do movimento não seria possível.

Os dados citados amplamente na literatura sobre a regressão de 85% da PB e suas sequelas em até três semanas são contrários aos achados deste estudo. Apenas dois dos participantes (5,62%) que iniciaram a LBP entre 10 e 15 dias da instalação da PB tiveram remissão total das sequelas de PFP por volta de três semanas após o tratamento iniciado. Também, quando se consideram o tempo de instalação dos sinais e sintomas da PFP e o tempo de recuperação, atinge-se uma média de cinco semanas para a remissão, o que corresponde ao dobro do tempo registrado na literatura. Dentro dos resultados aqui obtidos, onde $p < 0,001$ em relação à significância da LBP frente ao placebo, os pacientes com variados tempos de paralisia (entre 20 até 312 meses) tiveram resultados positivos e significantes em relação à melhora da simetria facial, sincinesias e dor. Assim sendo, o presente estudo constatou a tendência de não remissão espontânea da PB, concordando com a Metanálise de Baugh et al. (2013),

que observaram a melhora dos pacientes, mesmo com medicação, apenas a partir de três meses da instalação da PFP.

O uso da LBP ainda gera controvérsias, e seu mecanismo completo tampouco foi elucidado. Investigações anteriores tiveram dificuldades em encontrar resultados significativos na ação neuronal (Greathouse et al., 1985; Basford, 1993; Wu et al., 1997). Possivelmente, os resultados inconclusivos desses autores sejam decorrentes da metodologia de pesquisa utilizada.

Ainda que não existam estudos de metanálise da LBP na PFP, há pesquisas que consagram essa técnica como terapia de escolha para a modulação de dor e inflamação, e reparo tecidual (Bjordal et al., 2001; Chow et al., 2006, 2007, 2009, 2011; Peplow, 2010;; Peplow et al., 2011; Avci et al., 2013; Gupta; Avic,2013; Gupta et al., 2013; de Freitas; Hamblin, 2016; Yadav; Gupta, 2017).

Em adição, um grande número de estudos tem mostrado mudanças positivas em relação ao processo de regeneração de nervos periféricos e seu mecanismo de ação (Rochkind et al., 1986, 1987a,b, 1988, 1990, 2001, 2009a,b,c; Baxter et al., 1994; Khullar et al., 1995; Shamir et al., 2001; Miloro et al., 2002).

Os relatos sobre regeneração neural periférica com o auxílio da LBP iniciaram-se em 1970, e tornaram-se cada vez mais consistentes ao longo do tempo. Estudos clínicos de pacientes com defasagens motoras e sensoriais, tais como aquelas decorrentes de neuralgia do trigêmeo, herpes zoster, neuropatias (Ladalardo et al., 2001; Dvali; Mackinnon, 2003; Kneebone, 2010), ou ainda esmagamento de nervo fibular ou nervo facial e ciático, vêm demostrando eficácia na regeneração neural com a LBP (Hamilton et al., 1992; Anders et al., 1993; Khullar et al., 1995; Shin et al., 2003).

Além da qualidade e da velocidade da recuperação neuronal, Shamir et al. (2001) e Rochkind et al. (2001) observaram diminuição das ações degenerativas em neurônios e indução da proliferação de astrócitos e oligodendrócitos, sugerindo aumento do metabolismo dos neurônios. O incremento do metabolismo dos tecidos neuronais parece induzir o aumento da produção de proteínas e de fatores de crescimento neuronais (Oliveira, 2006), com elevação da capacidade de produção de mielina. Avaliando a LBP no comprimento de onda de 830nm, Oliveira (2006) verificou

o aumento significante da bainha de mielina de nervos ciáticos esmagados (axonotmese) de ratos.

Kneebone (2010) relata essa regeneração pela LBP através de efeitos locais e sistêmicos. Esses efeitos iniciam-se com as alterações da propriedade redox e transporte de elétrons, decorrente da absorção do laser por fotoaceptores na cadeia respiratória (Karu, 1987). A partir desse ponto, uma cascata de reações tem início, por meio do aumento da produção de ATP e metabolismo celular, acelerando a mitose, síntese de RNA e DNA. Na sequência, observam-se aumento da microcirculação local e angiogênese (Kujawa et al., 2003; AlGhamdi et al., 2012; Borzabadi-Farahani, 2016), modulação da inflamação e da dor ao diminuir a quantidade de citocinas pró-inflamatórias (interleucina-1 alfa e a interleucina-1 beta) e aumento das citocinas e dos fatores de crescimento anti-inflamatório, tais como o fator de crescimento de fibroblastos (Peplow et al., 2010). Bjordal et al. (2001, 2008) e Lim e Dey (2002) e Liu et al. (2007) relatam ainda a modulação na liberação de prostaglandinas, citocinas e ciclooxigênio, com efeito direto na proliferação celular, na síntese de colágeno e no reparo tecidual. O conhecimento desses processos facilita a compreensão do mecanismo de ação da LBP na regeneração neural e na recuperação dos sinais e sintomas da PFP.

Os primeiros estudos sobre regeneração neural com LBP após axonotmese são aqueles de Rochkind et al. (1986, 1988, 1990, 1992, 2001, 2009a,b). Os autores avaliaram a morfologia nervosa, a eletrofisiologia celular e a funcionalidade do membro afetado após lesão neural por axonotmese, observando os efeitos da LBP em nervo ciático de ratos, e concluíram que a LBP é eficaz na recuperação do nervo lesado. Na investigação de 1990, consideraram o processo regenerativo das fibras nervosas estimulado pela LBP, oriundo da supressão da atividade do óxido nítrico com potencial de neurotoxicidade e da regulação do fator de crescimento transformador β1 (TGF-β1) com potencial neuroprotetivo. No estudo de 2001, verificaram que a regeneração nervosa depende mais da função do corpo celular neuronal que produz o axonoplasma do que o axônio lesado. O nervo facial tem seu corpo celular localizado no tronco encef;alico. Supõe-se que a LBP estimula a reconstituição dos tubos neurais lesados, facilitando o reparo com novo axonoplasma.

Marcolino et al. (2010) e Barbosa et al.(2010) mencionam que a LBP também reduz a degeneração retrógrada pós-traumática em neurônios ligados à medula espinhal e estimula a cicatrização dos nervos periféricos danificados, principalmente nos locais de bloqueio de comunicação neural (Yan; Chow et al., 2011). Em estudo *in vitro*, Rochkind et al. (2009a) identificaram crescimento de células 24 horas após a LBP, e, após uma semana, visualizaram grande número de neurônios com citoplasma grande e fibras neurais ramificadas e interligadas. Também em 2009 Rochkind (2009) e Rochkind et al. (2009 a,b), os autores observaram que a LBP auxilia na restauração da função de músculos denervados, principalmente se for iniciada após a lesão neural.

A Degeneração Walleriana decorre da fagocitose do segmento lesado e dos tubos das células de Schwann, seguido de regeneração neural. Esse processo de degeneração-regeneração é mediado por citocinas e fatores de crescimento (Montanari, 2016), principalmente o NGF, fator de crescimento nervoso. O NGF media a regeneração, mas não orienta o axônio (Abreu; Nicolau, 2015). O início da regeneração axonal se dá no coto do axônio, emitindo brotos que compreendem o cone de crescimento do nervo e orientam-se em direção à extremidade distal do tecido neural, através de neurotropismo (Trumble, 2000). As metaloproteinases (MMPs) igualmente participam de forma positiva no início do processo de degeneração-regeneração. As MMPs são enzimas proteolíticas zinco-dependentes, sintetizadas e excretadas por células de Schwann, axônios, células satélites e fibroblastos (Carmeli et al., 2004). A MMP2 parece degradar colágeno tipo IV a fim de criar canais por onde os brotos axonais irão crescer, e sua atividade está ligada ao aumento do fator de necrose tumoral (TNF α). Após o segundo dia de lesão (axonotmese), ocorre aumento da MMP9, que participa na quebra da barreira sangue-nervo, para permitir a entrada dos macrófagos que, juntamente com as células de Schwann, eliminarão a bainha de mielina e outros componentes distais à lesão (Platt et al., 2003). O excesso de MMPs causa desequilíbrio patológico de excesso na degradação, ou do acúmulo de elementos constitutivos da matriz extracelular (Figueira, 2006).

Contudo, os brotos não diferenciam fascículos sensitivos ou motores. Trumble (2000) e Abreu et al. (2002) sugerem que o alvo do cone de crescimento tende a ser os fascículos maiores, onde os brotos axonais se encontram e se fixam. Quando os brotos axonais se direcionam erroneamente, geram inervações aberrantes, que causam contrações irregulares ou espasmódicas em nervos motores, e alterações de

percepção e neuralgias em nervos sensitivos (Berkow, 1997). Isso explica porque a eletroestimulação é contraindicada: ela induz reinervações aberrantes, sendo a maior responsável pelas sincinesias (Baker, 1990; Brach et al., 1997; Bajaj-Luthra et al., 1998; Diels, 2000). Dou et al. (2015), também levantam a hipótese de que os neurotransmissores liberados dos nervos autonômicos podem se espalhar para as fibras nervosas desmielinizadas e interagir com proteínas receptoras transmembranares, que desencadeiam potenciais de ação ectópica nessas fibras nervosas. Quando esses impulsos irregulares se estendem às junções neuromusculares, ocorrem contrações involuntárias dos músculos faciais, promovendo sincinesias e espasmos.

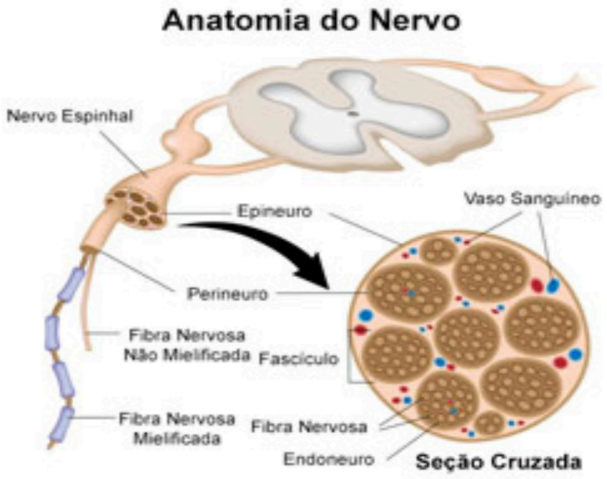
Há indícios de que a LBP também possa guiar os cones de crescimento neuronal por meio da interação com a proteína citoplasmática, aumentando a proliferação em direção à margem do axônio (Ehrlicher et al., 2002). No presente estudo, o resultado apresentado pela LBP teve significância estatística ($p < 0,001$) em relação ao tratamento placebo, com exceção da mímica de assustado ($p<0,02$), que ainda apresentou significância. Essa ínfima diferença na resposta pode ter relação com o fato de porções terminais do ramo temporal do nervo facial serem 35% menores em relação ao restante (Fonseca et al., 2015; Colossi, 2016) e, em muitos casos, as fibras nervosas passarem muito próximo em relação à órbita e à linha do cabelo (Colossi, 2016). Sabe-se que a melanina dos cabelos e dos pelos age como cromóforo, tendo como hipótese a diminuição da entrega de energia no local (Ferreira et al., 2005). Dessa forma, talvez a irradiação em mais pontos, próximos a possíveis variações anatômicas, possa ter efeito positivo.

No que concerne às sincinesias e espasmos, dois participantes (4,87%) relataram não ter espasmos ou sincinesias antes do tratamento. Os outros 41 pacientes (95,13%), que relataram sincinesias ou espasmos, obtiveram melhora. Dos 41 participantes avaliados nesse quesito, 36 (87,80%) consideravam a sincinesia ou espasmo como moderado ou grave antes da LBP, relatando incômodos e prejuízos nas atividades. Após a LBP, apenas três pacientes ainda relatavam incômodo moderado (grau 3) com a sincinesia, 24 pacientes relatavam um pequeno incômodo ocasional em momentos de estresse, e 16 pacientes relataram ausência total de incômodo. Esse quadro indica que a LBP foi eficiente no tratamento da sincinesia e

do espasmo, provavelmente pelo mecanismo de ação do laser de modulação dos processos de reparo anteriormente descritos. Quando ocorre um estímulo à formação dos brotos axonais e ao metabolismo das células de forma modulada, a deposição alterada de colágeno geradora de fibroses é diminuída (Rochkind et al.,1987a,b), além de a produção e a excreção de sinalizadores de dor e inflamação de forma modulada atingir toda a cascata de reparo, evitando a reinervação aberrante. Dados de um estudo de Tinazzi et al. (2003) indicam que a estimulação de nervos periféricos, quando conduzida de forma adequada, pode levar a fenômenos de plasticidade sináptica no sistema sensitiva e motora, modulando as funções excitatórias e inibitórias.

Essa investigação, e os outros estudos discutidos anteriormente, confirmam a hipótese segundo a qual a LBP colabora diretamente na plasticidade neuronal. O aumento de metabolismo causado nas células neuronais pela ativação da mitose provoca a aceleração do reparo e a adaptação a uma nova situação de função.

Figura 7.2 – Ilustração da anatomia do nervo, evidenciando epineuro, perineuro, endoneuro e fascículos nervosos



Fonte: Santos (2019).

Embora alguns participantes da pesquisa não apresentassem “movimento em massa” (Salles, 2006) do lado não paralisado, aqueles que o apresentaram revelaram melhora da simetria ao final do tratamento. A mímica utilizada para esse quesito foi a “abertura do lado não paralisado”, mensurando-se a linha média à comissura. Os resultados obtidos foram significantes ($p<0,01$), ainda que com médias variáveis devido ao cálculo geral com os participantes que não apresentavam essa mímica. A mensuração foi escolhida com o intuito de mais uma vez observar efeitos nos âmbitos central e sistêmico. Pacientes que recebem tratamento em um lado do rosto ou membro, seja com TB ou LBP, mais de uma vez, tendem a manifestar efeitos que vão além dos efeitos locais.

O crescimento axonal pode ser bloqueado no ponto da lesão por retração do tecido cicatricial intra e extraneural (Dahlin; Rydevik, 1991; Greenfield, 1997). Esse fato pode ajudar a explicar a ausência de melhora de alguns casos de PFP, impedindo ou alterando a condução do impulso nervoso nesses locais de retração, o que compromete a recuperação da movimentação muscular.

Dos nove participantes submetidos a cirurgia, três (dois neurinomas e uma ritidoplastia) tiveram pequena melhora apenas em tônus e melhora na dor, sem alteração na movimentação facial. Dois participantes do grupo de PFP por cirurgia relataram boa melhora na dor e alguma melhora para assimetria (tumor intracraniano sem identificação com 21 anos de paralisia, e cirurgia por otite supurada em orelha interno). Os quatro pacientes restantes de PFP por causa cirúrgica apresentaram ótima melhora em todos os âmbitos, tanto em dor quanto em recuperação da mímica após a LBP. Daqueles que obtiveram melhora nesse último grupo, dois participantes foram objeto de remoção de tumor (adenoma de parótida, Schwannoma), um dos quais passou por cirurgia de reconstrução/religação término-terminal para reinervação imediata no momento da remoção tumoral. Os outros dois participantes que obtiveram melhora expressiva tiveram a PFP por ressecção de anquilose de ATM e por cirurgia ortognática. Dos pacientes que não passaram por cirurgia, cinco participantes dos 35 que fizeram a LBP completa (ou seja, 14,28%) tiveram pouca melhora na mímica facial, mas três (8,57%) tiveram melhora expressiva em dor e tônus. Tais resultados sugerem que a melhora dos pacientes tratados com LBP pode ocorrer também em casos de PFP decorrente de motivos cirúrgicos, e que até em casos de

reconstrução/religação término-terminal após neurotmese é possível ter sucesso na reinervação guiada pela LBP, o que corrobora as postulações de de Shamir et al. (2001) e O'Neill et al. (2009). Ao que tudo indica, a reinervação guiada pela LBP ocorre mais rapidamente do que a reinervação conduzida sem a LBP. Portanto, os casos de melhora ausente ou restrita não necessariamente têm correlação com procedimentos cirúrgicos, e sim com particularidades anatômicas e histofisiológicas do paciente.

O questionário aplicado na presente investigação revelou que apenas 2,9% dos pacientes tratados relataram pouca melhora. Esse dado permite que se avente a possibilidade de que alguns participantes da pesquisa, principalmente aqueles que tinham grandes desconfortos de dor e sincinesias, considerassem a assimetria facial como problema secundário. O baixo percentual (2,9%) de participantes que assinalaram no questionário a obtenção de pouca melhora em relação ao tratamento é bastante inferior aos dados obtidos na avaliação do conjunto de participantes. Analisando caso a caso, 18,60% dos pacientes (casos cirúrgicos ou não cirúrgicos) obtiveram pouca melhora na assimetria facial, e 6,97% tiveram pouca melhora na dor, sincinesia ou espasmo. Ou seja, além da percepção de melhora dos participantes ter sido alta, inclusive maior que a percepção da avaliação do estudo, o fato de o paciente identificar melhora ou não está relacionado igualmente com fatores subjetivos. Muitas vezes, o simples fato de deixar de sentir dor após o tratamento é suficiente para a melhora da qualidade de vida. A par disso, o apoio familiar e o estado psicológico do paciente influenciam o resultado dessa percepção, e possivelmente influenciam na recuperação ao tratamento.

Outro ponto importante em relação às diferenças de recuperação relativas à assimetria facial e à dor, é a diferença na degeneração das estruturas motoras e sensitivas após a desnervação. Enquanto a degeneração das estruturas sem reinervação, responsáveis pelo movimento muscular, ocorrem por volta de 18/24 meses (Trumble, 2000; Murray, 2005), a degeneração da parte sensitiva após lesão ocorre em cerca de sete anos. Para Murray (2005), essa diferença pode ser decorrência de um mecanismo protetivo. Esses dados da literatura ajudam a explicar porque, neste estudo, alguns pacientes apontaram grande melhora na dor e não registraram melhora significante na assimetria. Provavelmente pela falta de inervação das estruturas motoras e sensitivas, houve uma degeneração maior da parte motora e uma degeneração pequena ou ausente sensitiva, permitindo que a

LBP induzisse ao restabelecimento das fibras sensitivas, normalizando o potencial de ação das mesmas, adicionalmente à modulação da dor pela LBP.

Na dor neuropática, observa-se o aumento de neurotransmissores que participam na via da dor, como a substância P e a acetilcolina. Essas substâncias influenciam a entrada de cálcio, causando despolarizações transitórias dos neurônios. Há também aumento na expressão de Fatores de Crescimento, como NGF (Fator de Crescimento Neural ou Nerve Growth Factor), TNF (Fator de Necrose Tumoral ou Tumor Necrosis Factor), GDNF (Fator Neurotrófico derivado de células da Glia) e BDNF (Fator de Crescimento Neurotrófico derivado do Cérebro ou Brain-derived Neurotrophic Factor), ativação espontânea de fibras aferentes, descargas repetidas do gânglio da raiz dorsal, ativação das células da glia, e liberação de citocinas pró-inflamatórias, como TNFα, IL-1β, IL- 6 (Kraychete; Sakata, 2011), bradicininas e prostaglandinas (Kraychete et al., 2006). Todas essas substâncias influenciam na dor neuropática porque geram hipersensibilidade devido à modificação na expressão do sódio. Além disso, alteram a liberação de mediadores gliais, que implicam na ativação de mecanismos de sinalização entre as células da glia e os neurônios, aumentando os disparos neuronais devido a lesão nervosa (Ohara et al., 2008; Liu et al., 2012). A análise dos mecanismos da dor neuropática indica que o transporte dos íons sódio, potássio e cálcio pela membrana plasmática tem influência direta na cascata de reações neurais. Como demonstrado anteriormente, a LBP modula a permeabilidade de membrana, o que provavelmente regularia esse transporte de íons, colaborando na melhora dos sinais álgicos (Karu, 1989, 1999).

Outra hipótese para a melhora da dor com o auxílio da LBP foi é apontada por Chow et al. (2006), que propuseram o alívio da dor aguda e crônica com LBP por meio de um bloqueio reversível do fluxo axonoplasmático e do transporte mitocondrial, com resultante diminuição da MMP em excesso. Tais estudiosos sugerem que esse procedimento tem efeito de fluxo no SNC por inibição de neurônios de segunda ordem e modulação de vias associadas à dor crescente e decrescente, diminuindo a potencialização a longo prazo.

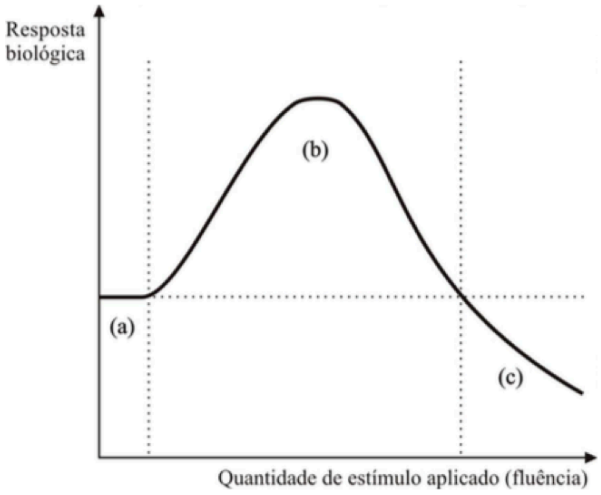
O comparação entre os estudos voltados ao mecanismo de ação da LBP na regeneração neural na literatura e os resultados obtidos na presente investigação, indica que os efeitos positivos observados não se restringem àqueles conhecidos e

gerais da LBP na modulação do edema, da dor e da inflamação local, e no aumento do metabolismo e do potencial de ação das células. Esses efeitos influenciam o metabolismo das células neuronais e, provavelmente, promovem a diminuição da pressão intraneural que esteja bloqueando os influxos de nutrientes através do axonoplasma. Adicionalmente, verficam-se o restabelecimento dos potenciais de membrana e a regeneração da bainha de mielina, com recuperação da sincronicidade na transmissão do impulso nervoso e prevenção na degeneração retrógrada.

Dentre as dificuldades de estabelecimento do laser como terapia, inclui-se a dosimetria. Nos artigos da literatura, dosimetrias diferentes, com metodologias não replicáveis, têm gerado discussão em relação aos protocolos utilizados. Essas variações, principalmente de comprimento de onda e tempo de irradiação, têm influência direta nos resultados obtidos (Bjordal et al., 2001; Fukuda et al., 2010).

Os efeitos terapêuticos da LBP são dependentes dos parâmetros da luz. A Lei de Arndt-Schulz postula que estímulos fracos aumentam ligeiramente a atividade vital, estímulos mais fortes aumentam mais a atividade vital e estímulos exacerbados suprimem o efeito e acarretam resposta negativa (Huang et al., 2009).

Figura 7.3 - Representação esquemática da Lei de Arndt-Schultz, onde (**a**) representa uma condição preliminar ou sem ativação biológia; (**b**) representa a bioestimulação: ativação dos processos biológicos (janela terapêutica – 1 J); e (**c**) bioinibição dos processos biológicos



Fonte: Huang et al. (2009).

Segundo Tavares et al. (2005) e Gonçalves et al. (2010), o laser terapêutico na dose de 4 J/cm2 influencia diretamente na modulação da reação inflamatória. E Gonçalves et al. (2010) apontam que, após sete dias de LBP, o perineuro tinha aspecto histológico normal, enquanto no grupo placebo, o perineuro apresentava-se espessado no sétimo dia, ainda com intensos sinais inflamatórios ao redor. Após o tratamento por 14 dias, havia axônios regenerados e grande quantidade de colágeno endoneural produzido por fibroblastos, promovendo a sustentação das estruturas endoneurais, enquanto no grupo placebo, os sinais de reação inflamatória ainda estavam presentes, tanto no perineuro quanto no endoneuro, sem evidências de regeneração.

Avaliando a LBP em esmagamento de nervos isquiáticos em ratos, Gigo-Benato (2004, 2010) verificou que a atrofia da fibra nervosa periférica foi evitada com a densidade de energia entre 10 e 60 J/cm^2 de 660nm e entre 10 e 120J/cm^2 de 780nm. Além disso, a autora verificou que a espessura da bainha de mielina estava igual àquela considerada normal. Outro aspecto por ela observado foi a diminuição da MMP2 no músculo com laser 660nm, com 60 e 120 J/cm^2 e no laser 780nm, com 10J/cm^2, facilitando a recuperação muscular.

No presente estudo, utilizaram-se 3J/cm^2 660nm + 3J/cm^2 808nm, com densidade de energia de 33,33 por ponto e por comprimento de onda. Os dois comprimentos de onda eram simultâneos. Antes do estudo piloto, os pacientes foram atendidos com protocolos tradicionais da literatura (Rochkind et al., 1986, 1987a,b, 1988, 1990, 2001, 2009 a,b,c; Baxter, 1994; Khullar et al., 1995; Shamir et al., 2001; Miloro et al., 2002) de infravermelho e infravermelho próximo e, aparentemente, não obtiveram resultados tão promissores. O uso simultâneo dos comprimentos de onda vermelho e infravermelho têm mostrado resultados superiores na literatura. Autores inferem que esses resultados se devem à maior quantidade de cromóforos envolvida na absorção do laser e na interação com os tecidos, resultando em sinergismo nos resultados (Lievens, 2000; Gigo-Benato et al., 2004; Arruda et al., 2007). Um dado importante a ser mencionado sobre a frequência da LBP é que, idealmente, o intervalo entre as sessões não deve passar de 72h, ou seja, é necessário ter no mínimo duas sessões por semana, e ideal haver três sessões por semana. A proliferação de

fibroblastos do tecido irradiado diminui expressivamente após 48 a 72h da irradiação (Kreisler et al., 2002), portanto a síntese de componentes importantes do tecido neural, como fibras elásticas e colágenas, será afetada, retardando o processo de regeneração neural. Considerando que a maioria dos estudos que apresentam aumento na espessura da bainha de mielina após LBP, valeram-se de protocolos diários (Van Breugel; Bar, 1993; Geuna et al., 2003; Oliveira, 2006; Gigo-Benato Benato, 2010; Yazdani et al., 2012), a recomendação de maior frequência de sessões, a fim de evitar a diminuição da atividade celular.

Uma limitação foi o estabelecimento de um protocolo único de 3J/cm^2 808nm + 3 J/cm^2 660nm. Esse protocolo foi direcionado para a cor de pele mais comum no Brasil, o fototipo 3 da Escala de Fitzpatrick. Lembrando que peles mais escuras poderiam sofrer queimaduras pela absorção maior por melanina, e peles mais claras, não teriam energia suficiente para estímulo. Supõe-se que alguns casos de fototipo 2, poderiam ter resultados superiores, caso tivessem um aumento do protocolo para 4 J/cm^2 simultâneo por exemplo.

Com todos os resultados positivos e promissores da laserterapia na paralisia facial periférica, talvez um dos mais importantes foi a melhora absoluta no lagoftalmo. Baseado na literatura anterior, o lagoftalmo e o ectrópio causam sequelas como úlcera de córnea e cegueira. Os pacientes que apresentam essas sequelas, tinham que usar formas de fechar as pálpebras, como fitas adesivas, colírios, além de muitas vezes cirurgias. Os efeitos da LBP no lagoftalmo apresentados neste estudo, permitem abranger de uma forma segura, indolor, sem efeitos adversos e com relativa rapidez, uma nova proposta de tratamento.

7.1 TOXINA BOTULÍNICA

A literatura traz relatos sobre o uso da toxina botulínica, um relaxante muscular de alta especificidade, na diminuição da contração muscular. Na PFP, essa terapia minimamente invasiva tem sido usada para melhorar assimetrias e espasmos faciais, com resultados exitosos (Sposito, 2004, 2008; Krohel et al., 2005; Domingos, 2006; Salles, 2006). Sugere-se que sua ação na inibição da liberação da acetilcolina se dê por bloqueio dos canais de cálcio e alteração no seu metabolismo, alterações na

função da mitocôndria e bloqueio dos terminais de ligação da membrana plasmática. Esse bloqueio não interfere na produção da acetilcolina, colaborando para sua reversibilidade. Observa-se também a reversão devido aos brotamentos axonais observados após a aplicação de TB (Bandyopadhyay et al., 1987).

O restabelecimento dos movimentos musculares após a aplicação de TB deve-se à recuperação neuronal por brotamento axonal, similarmente ao que ocorre nas lesões do SNC e SNP. Após a aplicação da TB, a inibição da liberação da acetilcolina faz com que o impulso nervoso não prossiga do local da aplicação até o músculo e, embora os terminais percam temporariamente a função, eles são preservados. A estimulação da formação dos brotos axonais acontece, e, quando a remodelação sináptica ocorre, os brotos excedentes são absorvidos (Rasetti-Escargueil, 2018). Os brotamentos podem ser estimulados por fatores neurotróficos, como o ciliar, e por fatores de crescimento, como os da insulina I e II. A atividade elétrica estimula a produção pré e pós-sináptica de neurotrofinas, aumentando a sensibilidade dos neurônios (Caleo; Restani, 2018).

Nesta investigação, houve variação nas quantidades de TB e nos músculos que receberam tais aplicações, em função da característica anatômica e da cinesia muscular de cada paciente (Rubin). Ou seja, nem todos os músculos foram tratados, e as quantidades aplicadas em cada músculo podiam diferir. A percepção do paciente em relação à sua própria mímica facial também foi levada em conta, já que alguns deles tinham limitações de movimento do lado não paralisado. Alguns dos participantes da pesquisa obtiveram melhora total com a LBP, e não necessitaram de TB. Dois dos participantes, mesmo tendo alguma indicação de aplicação de TB em músculo com assimetria residual, optaram por não se submeterem a ela.

Em virtude de alguns relatos de insegurança relacionados ao efeito final da TB, optou-se inicialmente por usar, para cada ponto em cada músculo, uma dose intermediária (2U), com o intuito de evitar paralisação muscular excessiva e desequilíbrios nas musculaturas sinérgica e antagônica. Em casos nos quais o músculo ainda apresentava contração excessiva, uma nova dose foi aplicada para complementar o efeito. Nos pacientes que nitidamente possuíam hipercinesia mais grave ou músculos maiores de 2 cm (aproximadamente o diâmetro da dispersão da TB), mais de um ponto de aproximadamente 2 U de TB foi aplicado.

Doses complementares não são recomendadas como intervenções padrão em todos os atendimentos, principalmente se a quantidade de TB complementar for alta, a fim de evitar efeito vacina (síntese e mobilização dos anticorpos para combate da proteína injetada). As doses complementares podem ser aplicadas em casos específicos, para complementação do efeito desejado ouem casos de assimetrias, desde que em doses pequenas e dentro de curto prazo (Jankovic; Schwartz, 1991; Aoki; Brin, 2002).

Os efeitos da TB tendem a desvanecer depois de quatro a seis meses da aplicação, o que redunda na regressão da mímica facial, com resultados próximos ao estado inicial imediatamente anterior à aplicação desta. Nem todos os participantes desta investigaçãotiveram essa regressão total. Alguns apresentaram melhora da assimetria de forma geral, principalmente pelo aumento da contração muscular no lado inicialmente paralisado. Esse efeito também foi observado por Salles (2006), que aponta percentual de melhora da simetria de 16,8% em relação à simetria anterior à aplicação depois de seis meses da aplicação da TB. A autora mostra dados inéditos sobre o aumento do potencial de ação dos músculos dos lados paralisado e não paralisado após a aplicação de TB no lado não paralisado, mensurando força e excursão muscular do lado paralisado por meio de eletromiografia de superfície com eletrodos. Os dados do estudo sugerem interação entre a diminuição da força do lado contralateral e a melhora da contração muscular do lado paralisado no período de seis meses.

A adaptação aos efeitos e mudanças nas contrações musculares após a aplicação da TB pode levar entre duas e três semanas.

A média de unidades de toxina botulínica empregada neste estudo foi de 34,21, semelhantemente àquelas mencionadas por Wang e Jankovic (1998) e Salles (2006). Os últimos autores relataram altos índices de complicações e efeitos indesejados (21%), tais como ptose palpebral, astenia (fraqueza muscular), paresia, diplopia, olhos secos ou lacrimejantes. Já na presente investigação, houve apenas dois casos de assimetria e dois casos de astenia na região de depressores de lábio inferior e de ângulo de boca que foram revertidos, não sendo constatada nenhuma ocorrência mais grave, como ptose ou diplopia, em decorrência do uso de TB. Provavelmente, o baixíssimo índice de efeitos indesejados pode ser explicado pela quantidade de soro

fisiológico (2ml) utilizada para reconstituição da TB (100U), permitindo um raio de dispersão do produto mais seguro que reconstituições que usam mais soro para esse fim (Klein, 2003). Os pontos de aplicação, sempre direcionados no centro do ventre muscular, também colaboraram para um menor índice de efeitos indesejados (Sposito, 2004, 2009. A média de unidades utilizada para cada ponto, foi de 2 U para os músculos elevadores de lábio superior e asa do nariz, elevador do lábio superior, risório, zigomáticos maior e menor e depressores do ângulo de boca. Essa quantidade foi proposta por Carruthers e Carruthers (2001).

O uso de doses elevadas, ou seja, doses acima da necessidade do bloqueio, não oferece benefícios significativos em relação à diminuição da contração do músculo aplicado. As intercorrências por dispersão desse excesso de TB para músculos colaterais, além de ocasionar astenia muscular prejudicando a função e expressão facial, pode acarretar desequilíbrio dos vetores finais de contração, causando ou piorando uma assimetria existente (Borodic et.al., 1992; Sposito, 2004, 2009).

Em virtude da diminuição e/ou ausência do efeito da TB, novas aplicações podem ser indicadas, desde que respeitado o intervalo mínimo de três meses para evitar efeitos indesejados de imunogenicidade, atrofia e denervação (Bula do Botox®, Allergan). Esses efeitos são ocasionais, dependentes do músculo aplicado, e ocorrem mais comumente quando a quantidade total aplicada é maior que 200U, ou a frequência de aplicações é menor do que três meses. Em desordens neuromusculares que possuam indicação de tratamento com TB, como blefaroespasmo, espasticidade, espasmos hemifaciais e estrabismo, os efeitos indesejados decorrentes das aplicações frequentes são preocupantes. Em 1992, Borodic et al. realizou biópsia nos músculos de pacientes com blefaroespasmo depois de 6 meses da décima aplicação de TB. O autor aplicou TB a cada 4,4 meses, totalizando 10 aplicações em 3,8 anos, e não verificou sinais de denervação permanente, atrofia persistente ou fibrose muscular. Tais resultados proporcionam maior segurança em relação às aplicações seriadas necessárias em pacientes com patologias neuromusculares recorrentes, ou com sequelas que necessitem algum tipo de bloqueio muscular. Obviamente, avaliações individualizadas, e prévias a cada sessão, devem ser realizadas.

Nesta pesquisa, as mímicas avaliadas foram: “cara de assustado”, para enrugar a testa e avaliar o músculo frontal; “sorrisão”, verificando a maior amplitude de sorriso com afastamento entre os lábios e o distanciamento da linha média e a comissura do lado não paralisado; “bicão”, para analisar o desvio de rima labial; “fechar os olhos e piscar”, para avaliação de possível lagoftalmo e ectrópio. As demais mímicas, como “cara de cheiro ruim”, “cara de bravo”, “Hulk” (para avaliar contração do platisma) foram tomadas para o vídeo de avaliação, e serviram de referência de melhora e para a localização de pontos de hipercinesia para aplicação da TB. Todas as mímicas avaliadas compõem um grupo de mímicas encontradas na literatura para avaliação mais completa dos graus de paralisia descritos por várias escalas de avaliação (Ross et al., 1996).

A mensuração da distância da linha média até a comissura do lado não paralisado durante a mímica do sorriso de maior amplitude, teve como objetivo avaliar a melhora do “movimento em massa” da musculatura do lado não paralisado. Esse movimento ocorre devido à descompensação funcional, resultando em contrações compensatórias excessivas do lado contralateral à paralisia (Brach et al., 1997). Esse movimento em massa tende a diminuir ou desaparecer durante o tratamento da PFP com LBP e TB. A literatura consultada para a realização da presente investigação indica que a recuperação da simetria facial é influenciada pela comunicação do SNC e SNP, através do Córtex pré-frontal e da plasticidade neuronal (Bara-Jimenez et al., 1998; Hallet, 1998; Kanovský et al., 1998; Guntinas-Lichius et al., 2011; Paraguassú et al., 2011; Remigio, 2015; Hallet, 2019).

A aplicação da TBA parece influenciar a resposta do cérebro e da medula espinhal. Estudos em humanos (Marchand-Pauvert et al., 2013; Mazzocchio; Caleo, 2015) e ensaios bioquímicos e em animais (Antonucci et al., 2008; Restani et al., 2012a,b; Koizumi et al., 2014; Matak; Lacković, 2014; Bomba-Warczak et al., 2016) demonstraram essa interação. A diminuição de atividade muscular de um lado da face após a aplicação de TB deve reduzir a representação no córtex cerebral, devido à diminuição da atividade aferente dos músculos bloqueados com a TB (Bara-Jimenez et al., 1998; Hallet, 2018, 2019). Essa redução da entrada sensitiva dos músculos injetados com TB (Curra et al., 2004), pelo bloqueio de terminais motores alfa e gama (fibras intrafusais), reduz a descarga aferente do fuso, diminuindo o impulos nervoso

alpha-motorneuron (Filippi et al., 1993). Outra hipótese é o transporte axonal da neurotoxina, como observado com a neurotoxina tetânica (Wiegand; Wellhöner, 1977; Restani et al., 2012a,b) e outros patógenos (Salinas et al., 2010), seguido por um processo de transferência de célula para célula, que permite que a neurotoxina acesse neurônios de segunda ordem no SNC (Mazzocchio; Caleo, 2015; Bomba-Warczak et al., 2016).

Em avaliação da aplicação unilateral de TB, Antonucci et al. (2008) verificaram que a clivagem da SNAP-25 promoveu alteração no hipocampo contralateral. Investigações que se debruçaram sobre o sistema visual provam claramente que a liberação de TB no SNC produz efeitos em sinapses distantes do local da injeção. Recentemente, o transporte retrógrado de TB foi detectado em culturas hipocampais após a incubação de toxinas também em baixas concentrações (Wang et al., 2015; Bomba-Warczak et al., 2016).

Em pesquisa realizada com o auxílio de técnicas de microscopia de alta resolução (Imaging), Meunier e colaboradores demonstraram recentemente que a TB poderia ser internalizada em um “pool” seletivo de vesículas sinápticas cujo destino não é reciclar, mas sofrer um tráfico retrógrado (Harper et al., 2016). Pacientes com distonia cervical com excitabilidade exagerada no córtex, mostraram redução de excitabilidade do córtex após aplicação de TB quando da realização de análise eletrofisiológica (Kanovský et al., 1998).

Outro estudo de pacientes com distonia cervical, realizado com o auxílio de análises por ressonância magnética em estado funcional de repouso, demonstrou anormalidades na conectividade entre as áreas do cérebro. Após a aplicação da TB, constatou-se restauração parcial das mudanças de conectividade, sugerindo uma reorganização cortical substancial da administração intramuscular desse relaxante em músculos afetados pela distonia (Delnooz et al., 2013). Estudos clínicos com aplicação de TB e posterior acompanhamento por tomografia indicam reorganização dos circuitos somatossensoriais corticais além de bloqueio dos motoneurônios periféricos (Ceballos-Baumann et al., 1997; Das et al., 2006; Dresel et al., 2006; Hallett, 2018). Apesar de resultados positivos na musculatura paralisada ou em descompensação, a TB ainda é um tratamento adjuvante. Seus resultados no lado paralisado não podem ser previstos, e tendem a aparecer em médio e longo prazos.

No que tange aos resultados de controle depois de três e seis meses da aplicação de TB, verificou-se que, ao final do sexto mês, parte dos participantes da pesquisa ainda mantinham alguma melhora da assimetria em relação ao estágio inicial de acompanhamento. Tais achados concordam com a literatura, sugerindo a conexão com o SNP e SNC anteriormente mencionada. No acompanhamento dos participantes que tinham movimento em massa, e que receberam a laserterapia e a toxina botulínica, observamos que entre 3 e 6 meses da aplicação da toxina botulínica, houve uma pequena regressão da melhora da assimetria ($p<0,05$). Provavelmente, o fato dessa musculatura estar em hipercinesia, têm o seu metabolismo aumentado, o que corrobora para que os brotos axonais se formem mais rapidamente, fazendo com que o efeito da toxina diminua (Gimenez, 2006).

A terapia com TB mostrou-se eficiente na melhora da assimetria, mas seu elevado custo financeiro ainda se apresenta como um fator desfavorável.

7.2 ANÁLISE FACIAL

Os sistemas de classificação de graduação da paralisia facial ainda apresentam controvérsias. O Sistema de House-Brackmann, método mais comumente mencionado na literatura, é considerado subjetivo, descontínuo e marcado por frequentes vieses nas avaliações. Para House (1983), Holman et al. (1996) e Ross et al. (1996), algumas escalas não diferenciam claramente os graus e certas alterações clínicas importantes. Um dos grandes problemas na avaliação do grau da paralisia facial é a ausência de um sistema internacional único, prático e descomplicado, que permita reprodutibilidade (Salles, 2006). Escalas mais específicas analisam as mímicas e regiões da face separadamente. As escalas que parecem ser mais precisas são a de Yanagihara, o Índice de Incapacidade Facial e o método desenvolvido na Disciplina de Cirurgia Plástica da FMUSP (Salles, 2006).

De vez que o objetivo do presente estudo era quantificar a eficácia do laser de baixa potência e da toxina botulínica na recuperação de simetrias em pacientes com paralisia facial, fazia-se necessária uma técnica que não tivesse uma faixa de

avaliação, e sim uma avaliação matemática específica. A inexistência de um protocolo de laser para tratamento de paralisias faciais na literatura consultada demandou a constituição de um grupo placebo, o que reitera a necessidade de avaliação por meio de um método replicável, rápido (por volta de 20 minutos) e exato. Apenas com números na casa de milímetros, foi possível o estabelecimento estatístico e a quantificação fidedigna da melhora da assimetria facial. O protocolo AFD, desenvolvido pela autora deste trabalho para a análise digital da face e baseado nos princípios do DSD de Christian Coachman (Coachman; Calamita, 2012; Coachman et al., 2012; Moura, 2015), parece cumprir os requisitos de exatidão nos dados matemáticos e estatísticos para a avaliação em questão.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento com Laserterapia de Baixa Potência teve resultados significantes ($p<0,001$) comparados com o placebo e não mostrou regressão dos seus efeitos após acompanhamento dos pacientes ao final do tratamento. Considera-se um prazo médio de 9 a 12 meses, contando do início do tratamento até o final do acompanhamento.

O tratamento com Toxina Botulínica mostrou ser eficaz no controle da hiperatividade muscular, com melhora na assimetria e parece ter efeitos secundários na melhora da assimetria, a médio prazo.

9 CONCLUSÕES

A laserterapia de baixa potência (LBP) se mostrou eficaz na melhora da assimetria no tratamento da paralisia facial.

A toxina botulínica se mostrou eficaz na melhora da assimetria no tratamento da paralisia facial.

A Análise Facial Digital (AFD) se mostrou um método eficaz e objetivo para avaliar quantitativamente a melhora da assimetria na paralisia facial.

Os pacientes consideraram que houve a melhora na assimetria, dor e sincinesias após o tratamento com laserterapia e toxina botulínica.

REFERÊNCIAS[2]

Abreu AAN, Wei TH, Zumiotti A. Avaliação dos gangliosídios na regeneração nervosa em ratos. Rev BrasOrtop. 2002; Jan/Fev;37(1-2):39-44.

Abreu EMC, Nicolau RA. Low intensity laser therapy on regeneration of nervous tissue after spinal cord injury. Rev Neurocienc. 2015;23(2):297-304

Adour KK, Byl FM, Hilsinger RL Jr, Kahn ZM, Sheldon MI. The true nature of Bell's palsy: analysis of 1,000 consecutive patients. Laryngoscope. 1978 May;88(5):787-801. doi: https://doi.org/10.1002/lary.1978.88.5.787.

Adour KK, Ruboyianes JM, Von Doersten PG, Byl FM, Trent CS, Quesenberry CP Jr, Hitchcock T. Bell's palsy treatment with acyclovir and prednisone compared with prednisone alone: a double-blind, randomized, controlled trial. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1996 May;105(5):371-8. doi: https://doi.org/10.1177/000348949610500508.

Alayat MSM, Atya AM, Ali MM, Shosha TM. Long-term effect of high-intensity laser therapy in the treatment of patients with chronic low back pain: a randomized blinded placebo-controlled trial. Lasers Med Sci. 2014 May;29(3):1065-73. doi: 10.1007/s10103-013-1472-5.

AlGhamdi KM, Kumar A, Moussa NA. Low-level laser therapy: a useful technique for enhancing the proliferation of various cultured cells. Lasers Med Sci. 2012 Jan;27(1):237-49. doi: 10.1007/s10103-011-0885-2.

American Academy of Neurology. Guideline: steroid pills effective for treating facial paralysis in bell’s palsy. 2012 [citado 23 out. 2019]. Disponível em: https://www.aan.com/PressRoom/Home/PressRelease/1116.

Anders JJ, Borke RC, Woolery SK, Van de Merwe WP. Low power laser irradiation alters the rate of regeneration of the rat facial nerve. Lasers Surg Med. 1993;13(1):72-82.

Andrade FSSD, Clark RMO, Ferreira ML. Effects of low-level laser therapy on wound healing. Rev Col Bras Cir. 2014 Mar/Apr;41(2):129-33. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0100-69912014000200010.

[2] De acordo com Estilo Vancouver.

Angaut-Petit D, Molgó J, Comella JX, Faille L, Tabti N. Terminal sprouting in mouse neuromuscular junctions poisoned with botulinum type A toxin: morphological and electrophysiological features. Neuroscience. 1990;37(3):799-808. doi: https://doi.org/10.1016/0306-4522(90)90109-H.

Antonucci F, Rossi C, Gianfranceschi L, Rossetto O, Caleo M. Long-distance retrograde effects of botulinum neurotoxin A. J Neurosci. 2008 Apr 2;28(14):3689-96. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0375-08.2008.

Aoki KR. Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes. J Neurol. 2001 Apr;248 Suppl 1:3-10. doi: https://doi.org/10.1007/PL00007816.
Aoki KR, Peng K, Siddiqui T, Spanoyannis A. Pharmacology of BOTOX (botulinum toxin type A) purified neurotoxin complex: local versus systemic muscle activity measurements in mice. Eur J Neurol. 1995;2(Suppl 3):3-9.

Aoki RK, Brin MF. Botulinum toxin commercial preparation efficacy, safety and duration of action comparison. In: Hexsel D, Almeida AT, editores. Cosmetic use of botulinum toxin. São Paulo: Age Editora; 2002. p. 58-74.

Araújo CE, Ribeiro MS, Favaro R, Zezell DM, Zorn TM. Ultrastructural and autoradiographical analysis show a faster skin repair in He-Ne laser-treated wounds. J Photochem Photobiol B. 2007 Feb 1;86(2):87-96. doi: https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2006.08.006.

Arruda ERB, Rodrigues NC, Taeiro C, Parizotto NA. Influência de diferentes comprimentos de onda da laserterapia de baixa intensidade na regeneração tendínea do rato após tenectomia. Rev Bras Fisioter. 2007;11(4):283-8. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S1413-35552007000400007.

Avci P, Gupta A, Sadasivam M, Vecchio D, Pam Z, Pam N, Hamblin MR. Low-level laser (light) therapy (LLLT) in skin: stimulating, healing, restoring. Semin Cutan Med Surg. 2013 Mar;32(1):41-52.

Aviv JE, Urken ML. Management of the paralyzed face with microneurovascular free muscle transfer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1992 Sep;118(9):909-12. doi:10.1001/archotol.1992.01880090025009.

Azevedo LH, Strefezza C, Meneguzzo DT, Ferreira, LS. Aplicações clínicas dos laser de baixa potência. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.

Baba S, Kondo K, Kanaya K, Ushio M, Tojima H, Yamasoba T. Bell's palsy in children: relationship between electroneurography findings and prognosis in comparison with adults. Otol Neurotol. 2011 Dec;32(9):1554-8. doi: 10.1097/MAO.0b013e31823556ae.

Bagnato VS, Paolillo FR. Novos enfoques da fototerapia para concicionamento físico e reabilitação. São Carlos: Editora Compacta; 2014.

Bajaj-Luthra A, VanSwearingen J, Thornton RH, Johnson PC. Quantitation of patterns of facial movement in patients with ocular to oral synkinesis. Plast Reconstr Surg. 1998 May;101(6):1473-80.

Baker DC. Facial paralysis. In: McCarthy JG, editor. Plastic surgery. Philadelphia: W.B. Saunders; 1990. Vol. 3, p. 2237-319.

Balbino CA, Pereira LM, Curi R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. Rev Bras Ciênc Farm. 2005 jan/mar;41(1):27-51. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S1516-93322005000100004.

Bandyopadhyay S, Clark AW, DasGupta BR, Sathyamoorthy V. Role of the heavy and light chains of botulinum neurotoxin in neuromuscular paralysis. J Biol Chem. 1987 Feb;262(6):2660-3.

Bara-Jimenez W, Catalan MJ, Hallett M, Gerloff C. Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. Ann Neurol. 1998 Nov;44(5):828-31.

Barbara M, Antonini G, Vestri A, Volpini L, Monini S. Role of Kabat physical rehabilitation in Bell's palsy: a randomized trial. Acta Otolaryngol. 2010;130(1):167-72. doi: 10.3109/00016480902882469.

Barbosa RI, Marcolino AM, de Jesus Guirro RR, Mazzer N, Barbieri CH, de Cássia Registro Fonseca M. Comparative effects of wavelengths of low-power laser in regeneration of sciatic nerve in rats following crushing lesion. Lasers Med Sci.2010 May;25(3):423-30. doi: 10.1007/s10103-009-0750-8.

Basford JR. Laser therapy: scientific basis and clinical role. Orthopedics. 1993 May;16(5):541-7. doi: https://doi.org/10.3928/0147-7447-19930501-06.

Basford JR. Low intensity laser therapy: still not an established clinical tool. Lasers Surg Med. 1995;16(4):331-42. doi: https://doi.org/10.1002/lsm.1900160404.

Baugh RF, Basura GJ, Ishii LE, Schwartz SR, Drumheller CM, Burkholder R, et al. Clinical practice guideline: Bell's palsy. Otolaryngol Head Neck Surg. 2013 Nov;149(3 Suppl):S1-27. doi: 10.1177/0194599813505967.

Baxter GC, Walsh DM, Allen JM, Lowe AS, Bell AJ. Effects of low intensity infrared laser irradiation upon conduc- tion in the human median nerve in vivo. Exp Physiol. 1994 Mar;79(2):227-34. doi: https://doi.org/10.1113/expphysiol.1994.sp003755.

Baxter GD, Walsh DM, Allen JM, Lowe AS, Bell AJ. Effects of low intensity infrared laser irradiation upon conduction in the human median nerve in vivo. Exp Physiol. 1994 Mar;79(2):227-34.

Bento RF, Miniti A, Marone SAM. Tratado de Otologia. São Paulo: Edusp; 1998.

Berdanier CD. Mitochondria in Health and Disease. Boca Raton: Taylor & Francis; 2005. Chapter 1, Introduction to mitochondria.

Berkow R. The Merck manual of medical information. Whitehouse station, NJ: Merck;1997. 330p.

Bernal G. Helium neon and diode laser therapy is an effective adjunctive therapy for facial paralysis. Laser Ther. 1993;5(2):79-87. doi: https://doi.org/10.5978/islsm.93-OR-09.

Beurskens CH, Heymans PG. Physiotherapy in patients with facial nerve paresis: description of outcomes. Am J Otolaryngol. 2004 Nov-Dec;25(6):394-400. doi: https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2004.04.010.

Beurskens CH, Heymans PG. Positive effects of mime therapy on sequelae of facial paralysis: stiffness, lip mobility, and social and physical aspects of facial disability. Otol Neurotol. 2003 Jul;24(4):677-81.

Birnbaum T, Padovan CS, Sporer B, Rupprecht TA, Ausserer H, Jaeger G, et al. Severe meningoencephalitis caused by human herpesvirus 6 type B in an immunocompetent woman treated with ganciclovir. Clin Infect Dis. 2005 Mar;40(6):887-9. doi: https://doi.org/10.1086/427943.

Bjordal J, Couppe C, Ljunggren A. Low level laser therapy for tendinopathy: evidence of a dose-response pattern. Phys Ther Rev. 2001;6(2):91-9. doi: 10.1179/108331901786166569.

Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tunèr J, Frigo L, Gjerde K, Lopes-Martins RA. A systematic review with meta-analysis of the e ect of low-level laser therapy (LLLT) in cancertherapy-induced oral mucositis. Support Care Cancer. 2011 Aug;19(8):1069-77. doi: 10.1007/s00520-011-1202-0.

Bjordal JM, Lopes-Martins RA, Joensen J, Couppe C, Ljunggren AE, Stergioulas A, Johnson MI. A systematic review with procedural assessments and meta-analysis of low level laser therapy in lateral elbow tendinopathy (tennis elbow). BMC Musculoskelet Disord. 2008 May 29;9:75. doi: 10.1186/1471-2474-9-75.

Black JD, Dolly JO. Interaction of 125I-labeled botulinum neurotoxins with nerve terminals. II. Autoradiographic evidence for its uptake into motor nerves by acceptor-mediated endocytosis. J Cell Biol. 1986 Aug;103(2):535-44. doi: 10.1083/jcb.103.2.535.

Bleicher JN, Hamiel S, Gengler JS, Antimarino J. A survey of facial paralysis: etiology and incidence. Ear Nose Throat J. 1996 Jun;75(6):355-8. doi: 10.1177/014556139607500608.

Bomba-Warczak E, Vevea JD, Brittain JM, Figueroa-Bernier A, Tepp WH, Johnson EA, Yeh FL, Chapman ER. Interneuronal Transfer and Distal Action of Tetanus Toxin and Botulinum Neurotoxins A and D in Central Neurons. Cell Rep. 2016 Aug 16;16(7):1974-87. doi: 10.1016/j.celrep.2016.06.104.

Borodic GE. Hemifacial spasm: evaluation and management, with emphasis on botulinum toxin therapy. In: Jankovic J, Hallett M, editors. Therapy with botulinum toxin. New York: Mareei Dekker 1994; p. 331-51. (Neurological disease and therapy, book 25).

Borodic GE, Cheney M, McKenna M. Contralateral injections of botulinum A toxin for the treatment of hemifacial spasm to achieve increased facial symmetry. Plast Reconstr Surg. 1992 Dec;90(6):972-7.

Borodic GE, Ferrante R. Effects of repeated botulinum toxin injections on orbicularis oculi muscle. J Clin Neuroophthalmol. 1992 Jun;12(2):121-7.

Borodic GE, Pearce LB, Cheney M, Metson R, Brownstone D, Townsend D, et al. Botulinum A toxin for treatment of aberrant facial nerve regeneration. Plast Reconstr Surg. 1993 May;91(6):1042-5.

Borzabadi-Farahani A. Effect of low-level laser irradiation on proliferation of human dental mesenchymal stem cells; a systemic review. J Photochem Photobiol B. 2016 Sep;162:577-582. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2016.07.022.

Bourguignon-Filho AM, Feitosa ACF, Beltrão GC, Pagnoncelli GC. Utilização do laser de baixa intensidade no processo de cicatriza- ção tecidual. Revisão de literatura. Rev Port Estomatol Cir Maxilofac. 2005;46(1):37-43.

Bracewell RM. The treatment of Bell's palsy. N Engl J Med. 2007 Oct;357(16):1598-607.

Brach JS, VanSwearingen JM, Lenert J, Johnson PC. Facial neuromuscular retraining for oral synkinesis. Plast Reconstr Surg. 1997 Jun;99(7):1922-31; discussion 1932-3.

Braz A, Sakuma T. Atlas de anatomia e preenchimento global da face Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.

Braziz PW, Masdeu JC, Biller J. Localization in clinical neurology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

Brown GC. Nitric oxide and mitochondrial respiration. Biochemica Biophysica Acta. 1999 May;1411(2/3):351-69. doi: https://doi.org/10.1016/S0005-2728(99)00025-0.

Brown, MC, Holland RL, Hopkins WG. Motor nerve sprouting. Annu Rev Neurosci. 1981 Mar;4:17-42. doi: https://doi.org/10.1146/annurev.ne.04.030181.000313.

Burgess RC, Michaels L, Bale JF Jr, Smith RJ. Polymerase chain reaction amplification of herpes simplex viral DNA from the geniculate ganglion of a patient with Bell's palsy. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1994 Oct;103(10):775-9. doi: https://doi.org/10.1177/000348949410301006.

Busin Y. Análise de emoções em expressões faciais: veracidade das emoções e rastreio ocular [dissertação]. São Paulo: Universidade Presbiteriana Mackenzie; 2014.

Cakmur R, Ozturk V, Uzunel F, Donmez B, Idiman F. Comparison of preseptal and pretarsal injections of botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. J Neurol. 2002 Jan;249(1):64-8.

Calais LL, Goffi-Gomez MVS, Bento RF, Comerlatti LR. Avaliação funcional da mímica na paralisia facial central por acidente cerebrovascular. Pró-Fono R Atual Cient. 2005;17(2):213-22. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0104-56872005000200010.

Caleo M, Restani L. Direct central nervous system effects of botulinum neurotoxin. Toxicon. 2018 Jun;147:68-72. doi: 10.1016/j.toxicon.2017.10.027.

Câmara MLAS, Carvalho RA. Processo de reparo. In: Pinto LP. Patologia básica: sinopse. Natal: EDUFRN; 1997. p. 114-123.

Cambier D, Blom K, Witvrouw E, Ollevier G, De Muynck M, Vanderstraeten G. The influence of low intensity infrared laser irradiation on conduction characteristics of peripheral nerve: a randomised, controlled, double-blind study on the sural nerve. Lasers Med Sci. 2000 Sep;15(3):195-200. doi: https://doi.org/10.1007/PL00011317.

Campbell WW. DeJong's the neurologic examination. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

Carati CJ, Anderson SN, Gannon BJ, Piller NB. Treatment of postmastectomy lymphedema with low-level laser therapy: a double blind, placebo-controlled trial. Cancer. 2003 Sep;98(6):1114-22. Erratum in: Cancer. 2003 Dec 15;98(12):2742. doi: https://doi.org/10.1002/cncr.11641.

Cardoso JR, Teixeira EC, Moreira MD, Fávero FM, Fontes SV, Oliveira ASB. Effects of exercises on Bell's palsy: systematic review of randomized controlled trials. Otol Neurotol. 2008 Jun;29(4):557-60. doi: 10.1097/MAO.0b013e31816c7bf1.

Carmeli E, Moas M, Reznick AZ, Coleman R. Matrix metalloproteinases and skeletal muscle: a brief review. Muscle Nerve. 2004 Feb;29(2):191-7. doi: https://doi.org/10.1002/mus.10529.

Carruthers A, Carruthers J. Botulinum toxin type A: history and current cosmetic use in the upper face. Semin Cutan Med Surg. 2001 Jun;20(2):71-84.

Carvalho HF, Colares-Buzato CB. Células, uma abordagem multidisciplinar. São Paulo: Manole; 2005. p. 248-64.

Castano AP, Dai T, Yaroslavsky I, Cohen R, Apruzzese WA, Smotrich MH, et al. Low-level laser therapy for zymosan-induced arthritis in rats: importance of illumination time. Lasers Surg Med. 2007 Jul;39(6):543-50. doi: https://doi.org/10.1002/lsm.20516.

Catão MHCV. Os benefícios do laser de baixa intensidade na clínica odontológica na estomatologia. Rev Bras Patol Oral. 2004 Jan;3:214-8.

Cauás M, Valença LPAA, Andrade AFA, Martins C, Valença MM. Paralisia facial periférica recorrente. Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac. 2004 Jan/Mar,4(1):63-8.

Cavalcanti TM, Almeida-Barros RQ, Catão MHCV, Feitosa APA, Lins RDAU. Conhecimento das propriedades físicas e da interação do laser com os tecidos biológicos na odontologia. An Bras Dermatol. 2011;86(5):955-60. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962011000500014.

Ceballos-Baumann AO, Sheean G, Passingham RE, Marsden CD, Brooks DJ. Botulinum toxin does not reverse the cortical dysfunction associated with writer's cramp. A PET study. Brain. 1997 Apr;120 (Pt 4):571-82. doi: https://doi.org/10.1093/brain/120.4.571.

Chen N, Zhou M, He L, Zhou D, Li N. Acupuncture for Bell's palsy. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(8):CD002914. doi: 10.1002/14651858.CD002914.pub5.

Chevalier AM. Rééducation des paralysies faciales centrales et périphériques. Kinésithérapie-Médecine Physique-Réadaptation. 2003;26-463-B-10.

Chevalier MA, et al. Avaliação da função motora da face nas lesões periféricas e centrais. In: Lacôte M, Chevalier AM, Miranda A, Bleton JP, Stevenin P. Avaliação clínica da função muscular. São Paulo: Manole; 1987. p. 13-35.

Chow R, Armati P, Laakso EL, Bjordal JM, Baxter GD. Inhibitory effects of laser irradiation on peripheral mammalian nerves and relevance to analgesic effects: a systematic review. Photomed Laser Surg. 2011 Jun;29(6):365-81. doi: 10.1089/pho.2010.2928.

Chow RT, David MA, Armati PJ. 830 nm laser irradiation induces varicosity formation, reduces mitochondrial membrane potential and blocks fast axonal flow in small and medium diameter rat dorsal root ganglion neurons: implications for the analgesic effects of 830 nm laser. J Peripher Nerv Syst. 2007 Mar;12(1):28-39. doi: https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2007.00114.x.

Chow RT, Heller GZ, Barnsley L. The effect of 300 mW, 830 nm laser on chronic neck pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Pain. 2006 Sep;124(1-2):201-10.

Chow RT, Johnson MI, Lopes-Martins RA, Bjordal JM. Efficacy of low-level laser therapy in the management of neck pain: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo or active-treatment controlled trials. Lancet. 2009 Dec 5;374(9705):1897-908. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61522-1. Epub 2009 Nov 13. Review. Erratum in: Lancet. 2010 Mar 13;375(9718):894.

Clark RA. Biology of dermal wound repair. Dermatol Clin. 1993 Oct;11(4):647-66. doi: https://doi.org/10.1016/S0733-8635(18)30218-3.

Coachman C, Calamita MA. Digital Smile Design: a tool for treatment planning and communication in esthetic dentistry. Quintessence Dent Technol. 2012;35:103-11.

Coachman C, Van Dooren E, Gürel G, Landsberg CJ, Calamita MA, Bichacho N. Smile design: from digital treatment planning to clinical reality. In: Cohen M, editor. Interdisciplinary treatment planning. Chicago: Quintessence; 2012. Vol. 2, p. 119-74.

Colossi MJG. Revisão sistemática das variações anatômicas do nervo facial [monografia]. Salvador: Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia; 2016.

Colombo F, Valença Neto AAP, Sousa APC, Marchionni MT, Pinheiro ALB, Reis SRA. Effect of low-level laser therapy (660 nm) on angiogenesis in wound healing: a immunohistochemical study in a rodent model. Braz Dent J. 2013 Jul/Aug;24(4):308-12. doi: http://dx.doi.org/10.1590/0103-6440201301867.

Comella JX, Molgó J, Faille L. Sprouting of mammalian motor nerve terminals induced by in vivo injection of botulinum type-D toxin and the functional recovery of paralysed neuromuscular junctions. Neurosci Lett. 1993 Apr;153(1):61-4. doi: https://doi.org/10.1016/0304-3940(93)90077-X.

Conlan MJ, Rapley JW, Cobb CM. Biostimulation of wound healing by low-energy laser irradiation. A review. J Clin Periodontol. 1996 May;23(5):492-6. doi: https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1996.tb00580.x.

Contran RS, Kumar V, Collins T. Robbins: patologia estrutural e funcional. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 44-100.

Corazza AV, Jorge J, Kurachi C, Bagnato VS. Photobiomodulation on the angiogenesis of skin wounds in rats using different light sources. Photomed Laser Surg. 2007 Apr;25(2):102-6. doi: https://doi.org/10.1089/pho.2006.2011.

Couto RSA, Azevedo LH, Petta TM, Medeiros TLM, Freitas PM. Photobiomodulation and photodynamic therapy protocol on the treatment of herpes simplex labialis-vesicle phase: report of two clinical cases. RDAPO: Rev Digital Acad Paraense Odontol. 2017 jul/dez;1(2):38-42.

Cunha MC, Aguirre OP, Dias CRS. Tratamento do espasmofacial unilateral com toxina botulínica tipo A. Arq Bras Oftalmol. 1998 fev;61(1):54-60. doi: http://dx.doi.org/10.5935/0004-2749.19980098.

Currà A, Trompetto C, Abbruzzese G, Berardelli A. Central effects of botulinum toxin type A: evidence and supposition. Mov Disord. 2004 Mar;19 Suppl 8:S60-4.

Dahlin LB. Rydevik B. Pathophisiology of nerve compression. In: Gelberman RN. Operative nerve repair and reconstruction. Philadelphia: JB, Lippincontt; 1991. V. 2, p.847-62.

Danielidis V, Skevas A, Van Cauwenberge P, Vinck B. A comparative study of age and degree of facial nerve recovery in patients with Bell's palsy. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1999 Nov;256(10):520-2.

Dantas AM. Os nervos cranianos: estudo anatomoclínico. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.

Das CP, Dressler D, Hallett M. Botulinum toxin therapy of writer's cramp. Eur J Neurol. 2006 Feb;13 Suppl 1:55-9.

Delnooz CC, Pasman JW, Beckmann CF, van de Warrenburg BP. Task-free functional MRI in cervical dystonia reveals multi-network changes that partially normalize with botulinum toxin. PLoS One. 2013 May 1;8(5):e62877. doi:10.1371/journal.pone.0062877.

Dias IFL, Siqueira CPCM, Toginho Filho DO, Duarte JL, Laureto E, Lima FM, et al. Efeitos da luz em sistemas biológicos. Semina: Ciênc Exatas Tecnol. 2009 jan/jun;30(1):33-40. 2009. doi: 10.5433/1679-0375.2009v30n1p33.

Diels HJ. Facial paralysis: is there a role for a therapist? Facial Plast Surg. 2000;16(4):361-4. doi: 10.1055/s-2000-15546.

Dolly O. Synaptic transmission: inhibition of neurotransmitter release by botulinum toxins. Headache. 2003 Jul-Aug;43 Suppl 1:S16-24.

Domingos MM. O uso da toxina botulínica em doentes com hipercinesia muscular facial contralateral à paralisia facial [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2006 [citado 18 maio 2016]. Disponível em: http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5143/tde17082006-104941/.

Dou NN, Zhong J, Zhou QM, Zhu J, Wang YN, Xia L, Yang XS, Ying TT, Zheng XS,Li ST. The mechanism of hemifacial spasm: a new understanding of the offending artery. Neurol Res. 2015 Feb;37(2):184-8. doi: 10.1179/1743132814Y.0000000424.

Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM, Tibbitts RM, Richardson PE. Gray´s atlas of anatomy. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2014.

Dresel C, Haslinger B, Castrop F, Wohlschlaeger AM, Ceballos-Baumann AO.Silent event-related fMRI reveals deficient motor and enhanced somatosensory activation in orofacial dystonia. Brain. 2006 Jan;129(Pt 1):36-46.

Duchen LW. An electron microscopic study of the changes induced by botulinum toxin in the motor end-plates of slow and fast skeletal muscle fibers of the mouse. J Neurol Sci. 1971 Sep;14(1):47-60. doi: 10.1016/0022-510x(71)90129-8.

Dutton J. A color atlas of ptosis: a practical guide to evaluation and management. Singapore: PG Publishing; 1989.

Dvali L, Mackinnon S. Nerve repair, grafting, and nerve transfers. Clin Plast Surg. 2003 Apr;30(2):203-21. doi: https://doi.org/10.1016/S0094-1298(02)00096-2.

Eckersley JRT, Dudley HAF. Wound and wound healing. Br Med Bull. 1988 Apr;44(2):423-36. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a072259.

Eduardo CP, Aranha ACC, Simões A, Bello-Silva MS, Ramalho KM, Esteves-Oliveira M, et al. Laser treatment of recurrent herpes labialis: a literature review. Lasers Med Sci. 2014 Jul;29(4):1517-29. doi: 10.1007/s10103-013-1311-8.

Ehrlicher A, Betz T, Stuhrmann B, Koch D, Milner V, Raizen MG, Kas J. Guiding neuronal growth with light. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Dec 10;99(25):16024-8.

Engström M, Berg T, Stjernquist-Desatnik A, Axelsson S, Pitkäranta A, Hultcrantz M, et al. Prednisolone and valaciclovir in Bell's palsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet Neurol. 2008 Nov;7(11):993-1000. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70221-7.

Falavigna A, Teles AR, Giustina AD, Kleber FD. Paralisia de Bell: fisiopatologia e tratamento. Scientia Med. 2008 out/dez;18(4):177-83.

Ferreira AGA. Aplicação do laser de baixa intensidade no processo de cicatrização de ferida cirúrgica: padronização dos parâmetros dosimétricos [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, Engenharia Mecânica; 2016.

Ferreira DM, Zângaro RA, Villaverde AB, Cury Y, Frigo L, Picolo G, et al. Analgesic effect of He-Ne (632.8 nm) low-level laser therapy on acute inflammatory pain. Photomed Laser Surg. 2005 Apr;23(2):177-81. Erratum in: Photomed Laser Surg. 2007 Feb;25(1):63. doi: https://doi.org/10.1089/pho.2005.23.177.

Ferreira MC, Salles AG, Gimenez RP, Soares MFD. Complications with the use of botulinum toxin type A in facial rejuvenation: report of 8 cases. Aesth Plast Surg. 2004 Nov-Dec;28(6):441-4. doi: https://doi.org/10.1007/s00266-004-0031-7.

Ferri EP, Gallo CB, Abboud CS, Yanaguizawa WH, Horliana ACRT, Silva DFTD, et al. Efficacy of photobiomodulation on oral lichen planus: a protocol study for a double-blind, randomised controlled clinical trial. BMJ Open. 2018 Oct;8(10):e024083. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024083.

Figueira RCS. Expressão de metaloproteinases de matriz (MMPs) e de seus Inibidores (TIMPs e RECK) em modelo de progressão tumoral de câncer de mama e sua correlação com dados clínico-patológicos [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Instituto de Química; 2006.

Filho RM. Nervo facial. In: Tolosa APM, Canelas HM, editores. Propedêutica neurológica: temas essenciais. 2a ed. São Paulo: Sarvier; 1975. p. 153-62.

Filippi GM, Errico P, Santarelli R, Bagolini B, Manni E. Botulinum A toxin effects on rat jaw muscle spindles. Acta Otolaryngol. 1993 May;113(3):400-4.

Finsterer J. Management of peripheral facial nerve palsy. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2008 July;265(7):743-52. doi: 10.1007/s00405-008-0646-4.

Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. Arch Dermatol. 1988 Jun;124(6):869-71.

Fonseca KM, Mourão AM, Motta AR, Vicente LC. Scales of degree of facial paralysis: analysis of agreement. Braz J Otorhinolaryngol. 2015 May-Jun;81(3):288-93. doi: 10.1016/j.bjorl.2014.04.005.

de Freitas LF, Hamblin MR. Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy. IEEE J Sel Top Quantum Electron. 2016 May-Jun;22(3).pii: 7000417. doi: 10.1109/JSTQE.2016.2561201.

Freitas KCS, Goffi-Gómez MVG. Grau de percepção e incômodo quanto à condição facial em indivíduos com paralisia facial perfiérica na fase de sequelas. Rev Soc Bras Fonoaudiol. 2008 abr/jun;13(2):113-8. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S1516-80342008000200004.

Frigerio A, Hadlock TA, Murray EH, Heaton JT. Infrared-based blink-detecting glasses for facial pacing: toward a bionic blink. JAMA Facial Plast Surg. 2014 May-Jun;16(3):211-8. doi: 10.1001/jamafacial.2014.1.

Fujiwara T, Matsuda S, Tanaka J, Hato N. Facial paralysis induced by ear inoculation of herpes simplex virus in rat. Auris Nasus Larynx. 2017 Feb;44(1):58-64. doi: 10.1016/j.anl.2016.04.002.

Fukuda TY, Jesus JF, Santos MG, Junior CC, Tanji MM, Plapler H. Aferição dos equipamentos de laser de baixa intensidade. Rev Bras Fisioter. 2010 July/Aug;14(4):303-8. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S1413-35552010005000021.

Furuta Y, Fukuda S, Chida E, Takasu T, Ohtani F, Inuyama Y, et al. Reactivation of herpes simplex virus type 1 in patients with Bell's palsy. J Med Virol. 1998 Mar;54(3):162-6.

Furuta Y, Fukuda S, Suzuki S, Takasu T, Inuyama Y, Nagashima K. Detection of varicella-zoster virus DNA in patients with acute peripheral facial palsy by the polymerase chain reaction, and its use for early diagnosis of zoster sine herpete. J Med Virol. 1997 Jul;52(3):316-9.

Gagyor I, Madhok VB, Daly F, Sullivan F. Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). Cochrane Database Syst Rev. 2019 Sep;9:CD001869. doi: 10.1002/14651858.CD001869.pub9.

Garcez AS, Simões Ribeiro M, Núñez SC. Laser de baixa potência: princípios básicos e aplicações clínicas na odontologia. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.

Garro A, Nigrovic LE. Managing peripheral facial palsy. Ann Emerg Med. 2018 May;71(5):618-24. doi: 10.1016/j.annemergmed.2017.08.039.

Gerszten RE, Garcia-Zepeda EA, Lim YC, Yoshida M, Ding HA, Gimbrone MA Jr, et al. MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions. Nature. 1999 Apr;398(6729):718-23.

Geuna S, Raimondo S, Nicolino S, Boux E, Fornaro M, Tos P, et al. Schwann-cell proliferation in muscle-vein combined conduits for bridging rat sciatic nerve defects. J Reconstr Microsurg. 2003 Feb;19(2):119-23. doi: 10.1055/s-2003-37818.

Gigo-Benato D. Análise da regeneração do nervo isquiático de ratos em lesões moderadas e graves sob ação do laser de baixa intensidade [tese]. São Carlos: Universidade Federal de São Carlos; 2010.

Gigo-Benato D, Geuna S, de Castro Rodrigues A, Tos P, Fornaro M, Boux E, et al. Low-power laser biostimulation enhances nerve repair after end-to-side neurorrhaphy: a double-blind randomized study in the rat median nerve model. Lasers Med Sci. 2004 Aug;19(1):57-65. doi: https://doi.org/10.1007/s10103-004-0300-3.

Gilchrist JM. Seventh cranial neuropathy. Semin Neurol. 2009 Feb;29(1):5-13. doi: 10.1055/s-0028-1124018.

Gilden DH. Clinical practice. Bell's Palsy. N Engl J Med. 2004 Sep;351(13):1323-31. doi: 10.1056/NEJMcp041120.

Gilio F, Curra A, Lorenzano C, Modugno N, Manfredi M, Berardelli A. Effects of botulinum toxin type A on intracortical inhibition in patients with dystonia. Ann Neurol. 2000 Jul;48(1):20-6.

Gimenez RP. Análise retrospectiva das alterações da dinâmica facial após aplicações seriadas de toxina botulínica tipo A [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2006.

Gomes RNS, Viana LVM, Ramos JS, Nave e Castro NM, Nicolau RA. Effects of photobiostimulation in the treatment of post-herpetic neuralgia: a case report. Rev Bras Geriatr Gerontol. 2018;21(1):105-10. doi: http://dx.doi.org/10.1590/1981-22562018021.170116.

Gonçalves RB, Marques JC, Monte-Raso VV, Zamarioli A Carvalho LC, Fazan VPS, et al. Effects of low_power laser on injured rat sciatic nerve regeneration. Fisioterapia Pesq São Paulo. 2010;17(1):34-9.

Gonnering RS. Blepharospasm and hemifacial spasm. In: Dortzbach RK, editor. Ophthalmic plastic surgery. Prevention and management of complications. New York: Raven Press; 1994. p. 141-56.

Göschel H, Wohlfarth K, Frevert J, Dengler R, Bigalke H. Botulinum A toxin therapy: neutralizing and nonneutralizing antibodies--therapeutic consequences. Exp Neurol. 1997 Sep;147(1):96-102. doi: https://doi.org/10.1006/exnr.1997.6580.

Goulart F, Vasconcelos KSS, Sousa MRB, Pontes PB. A utilização do biofeedback no tratamento fisioterápico da paralisia facial periférica. Acta Fisiátrica. 2002;9(3):134-40.

Gracies JM, Simpson DM. Botulinum toxin therapy. Neurologist. 2000 Mar;6(2):98-115.

Gray H. Gray’s anatomy. 35th ed. London: Longman; 1973. p. 629-30.

Greathouse DG, Currier DP, Gilmore RL. Effects of clinical infrared laser on superficial radial nerve conduction. Phys Ther. 1985 Aug;65(8):1184-7.

Greco A, Gallo A, Fusconi M, Marinelli C, Macri GF, de Vincentiis M. Bell's palsy and autoimmunity. Autoimmun Rev. 2012 Dec;12(2):323-8. doi:10.1016/j.autrev.2012.05.008.

Greco M, Guida G, Perlino E, Marra E, Quagliariello E. Increase in RNA and protein synthesis by mitochondria irradiated with helium-neon laser. Biochem Biophys Res Commun. 1989 Sep 29;163(3):1428-34. doi: https://doi.org/10.1016/0006-291X(89)91138-8.

Greenfield LJ. Surgery: Scientific Principles and Practice. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 1997. p.2172-3.

Grogan PM, Gronseth GS. Practice parameter: Steroids, acyclovir, and surgery for Bell's palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2001 Apr;56(7):830-6. doi: https://doi.org/10.1212/WNL.56.7.830.

GtMRE. Sistema nervosa divisões. 2016 [citado 23 set. 2019]. Disponível em: http://gt-mre.ufsc.br/moodle/mod/page/view.php?id=1250&lang=en.

Guidugli Neto J. The effect of roentgen radiation on the capillary sprouts and superficial loops of granulation tissue. I. Quantitative study of the vascular volume. Rev Odontol Univ Sao Paulo. 1987 Oct-Dec;1(4):6-8.

Guntinas-Lichius O, Glowka TR, Angelov DN, Irintchev A, Neiss WF. Improved functional recovery after facial nerve reconstruction by temporary denervation of the contralateral mimic musculature with botulinum toxin in rats. Neurorehabil Neural Repair. 2011 Jan;25(1):15-23. doi: 10.1177/1545968310376058.

Gupta A, Avci P, Sadasivam M, Chandran R, Parizotto N, Vecchio D, de Melo WC, Dai T, Chiang LY, Hamblin MR. Shining light on nanotechnology to help repair and regeneration. Biotechnol Adv. 2013 Sep-Oct;31(5):607-31. doi: 10.1016/j.biotechadv.2012.08.003.

Gursoy B, Bradley P. Penetration studies of low intensity laser therapy (LILT) wavelengths. Laser Ther. 1996;8:18.

Hallett M. Maryland/USA. June 2019. In book: Leadership in Movement Disorders doi:10.1007/978-3-030-12967-5_18.

Hallett M. Mechanism of action of botulinum neurotoxin: Unexpected consequences. Toxicon. 2018 Jun;147:73-76. doi: 10.1016/j.toxicon.2017.08.011.

Hallett M. Physiology of dystonia. In: Fahn S, Marsden CD, DeLong MR, editors. Dystonia 3. Advances in neurology. Phil- adelphia: Lippincott-Raven; 1998.

Hamilton GF, Robinson TK, Ray RH. The Effects of Helium-Neon Laser upon Regeneration of the Crushed Peroneal Nerve. J Orthop Sports Phys Ther.1992;15(5):209-14.

Harper CB, Papadopulos A, Martin S, Matthews DR, Morgan GP, Nguyen TH, Wang T,Nair D, Choquet D, Meunier FA. Botulinum neurotoxin type-A enters a non-recycling pool of synaptic vesicles. Sci Rep. 2016 Jan 25;6:19654. doi: 10.1038/srep19654.

Hato N, Kisaki H, Honda N, Gyo K, Murakami S, Yanagihara N. Ramsay Hunt syndrome in children. Ann Neurol. 2000 Aug;48(2):254-6. doi: https://doi.org/10.1002/1531-8249(200008)48:2<254::AID-ANA17>3.0.CO;2-V.

Hawkins D, Abrahamse H. Effect of multiple exposures of low level laser therapy on the cellular responses of wounded human skin fibroblasts. Photomed Laser Surg. 2006 Dec;24(6):705-14.

He L, Zhou MK, Zhou D, Wu B, Li N, Kong SY, et al. Acupuncture for Bell's palsy. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct(4):CD002914. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2010;(8):CD002914. doi: https://doi.org/10.1002/14651858.CD002914.pub3.

Henkelmann TC, May M. Physical therapy and neuromuscular rehabilitation. In: May M, Schaitkin BM, editors. The facial nerve: May's second edition. New York: Thieme; 2000. p. 301-18.

Holland J. Bell’s palsy. BMJ Clin Evid. 2008 Jan;2008:1204.

Holland NJ, Weiner GM. Recent developments in Bell's palsy. BMJ. 2004 Sep;329(7465):553-7. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.329.7465.553.

Holman ML, Neely JG, Joaquin AH. Computer-assisted clinimetric tool for the study of facial expression: a pilot validity study. Laryngoscope. 1996 Feb;106(2 Pt 1):135-8. doi: https://doi.org/10.1097/00005537-199602000-00004.

House JW. Facial nerve grading systems. Laryngoscope. 1983 Aug;93(8):1056-69. doi: https://doi.org/10.1288/00005537-198308000-00016.

House JW, Brackmann DE. Facial nerve grading system. Otolaryngol Head Neck Surg. 1985 Apr;93(2):146-7. doi: https://doi.org/10.1177/019459988509300202.

Huang YY, Chen ACH, Carroll JD, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy. Dose Response. 2009 Sep;7(4):358-83. doi: 10.2203/dose-response.09-027.Hamblin.

Ishibe K, Tamatsu Y, Miura M, Shimada K. Morphological study of the vasa nervorum in the peripheral branch of human facial nerve. Okajimas Folia Anat Jpn. 2011 Nov;88(3):111-19. doi: https://doi.org/10.2535/ofaj.88.111.

Isolan GR, Pereira AH, Aguiar PHP, Antunes ACM, Mousquer JP, Pierobon MR. Anatomia microcirúrgica da artéria carótida externa: um estudo estereoscópico. J Vasc Bras. 2012 Mar;11(1):3-11. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S1677-54492012000100002.

Izikson L, Nelson JS, Anderson RR. Treatment of hypertrophic and resistant port wine stains with a 755 nm laser: a case series of 20 patients. Lasers Surg Med. 2009 Aug;41(6):427-32. doi: 10.1002/lsm.20793.

Jankovic J, Schwartz KS. Clinical correlates of response to botulinum toxin injections. Arch Neurol. 1991 Dec;48(12):1253-6. doi: 10.1001/archneur.1991.00530240057020.

Jannetta PJ, Abbasy M, Maroon JC, Ramos FM, Albin MS. Etiology and definitive microsurgical treatment of hemifacial spasm. Operative techniques and results in 47 patients. J Neurosurg. 1977 Sep;47(3):321-8. doi: https://doi.org/10.3171/jns.1977.47.3.0321.

Kanovský P, Streitová H, Dufek J, Znojil V, Daniel P, Rektor I. Change in lateralization of the P22/N30 cortical component of median nerve somatosensory evoked potentials in patients with cervical dystonia after successful treatment with botulinum toxin A. Mov Disord. 1998 Jan;13(1):108-17.

Kao HK, Chen B, Murphy GF, Li Q, Orgill DP, Guo L. Peripheral blood fibrocytes: enhancement of wound healing by cell proliferation, re-epithelialization, contraction, and angiogenesis. Ann Surg. 2011 Dec;254(6):1066-74. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182251559.

Karu TI. Low-power laser therapy. In: Vo-Dinh T, editor. Biomedical photonics handbook. Boca Raton: CRC Press; 2003. Chapter 48.

Karu TI. Molecular mechanism of the therapeutic effect of low-intensity laser radiation. Life Sci. 1988;2(1):53-74.
Karu T. Photobiology of low-power laser effects. Health Phys. 1989 May;56(5):691-704.

Karu TI. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. Photochem Photobiol B. 1999 Mar;49(1):1-17. doi: https://doi.org/10.1016/S1011-1344(98)00219-X.

Karu TI. Special issue papers photobiological fundamentals of low-power laser. IEEE J Quantum Electronics. 1987 Nov;23(10):1703-17. doi: 10.1109/JQE.1987.1073236.

Karu TI, Andreichuk T, Ruabykh T. Changes in oxidative metabolism of murine spleen following diode laser (660-950 nm) irradiation: effect of cellular composition and radiation parameters. Lasers Surg Med. 1993;13(4):453-62. doi: https://doi.org/10.1002/lsm.1900130410.

Karu TI, Kalendo GS, Letokhov VS. Control of RNA synthesis rate in tumor cells HeLa by action of low-intensity visible light of copper laser. Lettere Nuovo Cimento. 1981;32(2):55-9.

Karu TI, Kolyakov SF. Exact action spectra for cellular responses relevant to phototherapy. Photomed Laser Surg. 2005 Aug;23(4):355-61. doi: https://doi.org/10.1089/pho.2005.23.355.

Karu TI, Pyatibrat LV, Kalendo GS. Photobiological modulation of cell attachment via cytochrome c oxidase. Photochem Photobiol Sci. 2004 Feb;3(2):211-6.

Kasai S, Kono T, Yasuhiro Y, Kotani H, Sakamoto T, Mito M. Effect of low-power laser irradiation on impulse conduction in anaesthetized rabbits. J Clin Laser Med Surg. 1996 Jun;14(3):107-9. doi: https://doi.org/10.1089/clm.1996.14.107.

Katusic SK, Beard CM, Wiederholt WC, Bergstralh EJ, Kurland LT. Incidence, clinical features, and prognosis in Bell's palsy, Rochester, Minnesota, 1968-1982. Ann Neurol. 1986 Nov;20(5):622-7. doi: https://doi.org/10.1002/ana.410200511.

Keir J. Botulinum toxin-physiology and applications in head and neck disorders. Head Neck. 2005 Jun;27(6):525-35. doi: https://doi.org/10.1002/hed.20247.

Khan Academy. Visão geral da estrutura do neurônio e a sua função: dendritos. 2019 [citado 23 set. 2019]. Disponível em: https://pt.khanacademy.org/science/biology/human-biology/neuron-nervous-system/a/overview-of-neuron-structure-and-function.

Khine H, Mayers M, Avner JR, Fox A, Herold B, Goldman DL. Association between herpes simplex virus-1 infection and idiopathic unilateral facial paralysis in children and adolescents. Pediatr Infect Dis J. 2008 May;27(5):468-9. doi: 10.1097/INF.0b013e31816507c3.

Khullar SM, Brodin P, Messelt EB, Haanaes HR. The effects of low level laser treatment on recovery of nerve conduction and motor function after compression injury in the rat sciatic nerve. Eur J Oral Sci. 1995 Oct;103(5):299-305.

Kim JI, Lee MS, Choi TY, Lee H, Kwon HJ. Acupuncture for Bell's palsy: a systematic review and meta-analysis. Chin J Integr Med. 2012 Jan;18(1):48-55. doi: 10.1007/s11655-011-0861-5.

Klein AW. Complications, adverse reactions, and insights with the use of botulinum toxin. Dermatol Surg. 2003 May;29(5):549-56; discussion 556.

Kneebone WJ. Enhancement of nerve regeneration by therapeutic laser. Pract Pain Manag. 2010;10(4):70-2.

Knighton DR, Silver IA, Hunt TK. Regulation of wound-healing angiogenesis-effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentration. Surgery. 1981 Aug;90(2):262-70.

Koizumi H, Goto S, Okita S, Morigaki R, Akaike N, Torii Y, Harakawa T, Ginnaga A, Kaji R. Spinal Central Effects of Peripherally Applied Botulinum Neurotoxin A in Comparison between Its Subtypes A1 and A2. Front Neurol. 2014 Jun 23;5:98.doi: 10.3389/fneur.2014.00098. eCollection 2014.

Kraychete DC, Calsasans MTA, Valente CML. Citocinas pró-inflamatórias e dor. Rev Bras Reumatol. 2006;46(3):199-206. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042006000300007.

Kraychete DC, Sakata RK. Neuropatias periféricas dolorosas. Rev Bras Anestesiol. 2011;61(5):641-58. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942011000500014.

Kreisler M, Christoffers AB, Al-Haj H, Willershausen B, d'Hoedt B. Low level 809-nm diode laser-induced in vitro stimulation of the proliferation of human gingival fibroblasts. Lasers Surg Med. 2002;30(5):365-9. doi: https://doi.org/10.1002/lsm.10060.

Krohel GB, Cipollo CL, Gaddipati K. Contralateral botulinum injections improve drinking ability and facial symmetry in patients with facial paralysis. Am J Ophthalmol. 2005 Mar;139(3):540.

Kudoh C, Inomata K, Okajima K, Ohshiro T. Low-level laser therapy pain attenuation mechanisms. Laser Ther. 1990;2(1):3-6. doi: https://doi.org/10.5978/islsm.1_88-OR-01.

Kujawa J, Zavodnik L, Zavodnik I, Bryszewska M. Low-intensity near- infrared laser radiation-induced changes of acetylcholinesterase activity of human erythrocytes. J Clin Laser Med Surg. 2003 Dec;21(6):351-5. doi: 10.1089/104454703322650158.

Laakso E, Cramond T, Richardson C, Galligan J. Plasma ACTH and beta-endorphin levels in response to low level laser therapy (LLLT) for myofascial trigger points. Laser Ther. 1994;6(3):133-41. doi: https://doi.org/10.5978/islsm.94-OR-07.

Lackner A, Kessler HH, Walch C, Quasthoff S, Raggam RB. Early and reliable detection of herpes simplex virus type 1 and varicella zoster virus DNAs in oral fluid of patients with idiopathic peripheral facial nerve palsy: decision support regarding antiviral treatment? J Med Virol. 2010 Sep;82(9):1582-5. doi: 10.1002/jmv.21849.

Ladalardo TC, Brugnera A, Takamoto M, Castanho Garrini A, Bologna E, Pinheiro A, et al. Functional and electrophysiological evaluation of the effects of laser therapy in the treatment of peripheral facial paralysis. Proc SPIE 4249, Lasers Dent. VII. 2001;4249:134-38. doi: https://doi.org/10.1117/12.424489.

Landau Z, Schattner A. Topical hyperbaric oxygen and low energy laser therapy for chronic diabetic foot ulcers resistant to conventional treatment. Yale J Biol Med. 2001 Mar-Apr;74(2):95-100.

Lane N. Cell biology: power games. Nature. 2006 Oct;443(7114):901-3. doi: 10.1038/443901a.

Lazarini PR, Vianna MF, Alcantara MPA, Scalia RA, Caiaffa Filho HH. Pesquisa do vírus herpes simples na saliva de pacientes com paralisia facial periférica de Bell. Rev Bras Otorrinolaringol. 2006 jan/feb;72(1):7-11. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72992006000100002.

Lázaro JT. A efetividade da fisioterapia para o tratamento da paralisia facial periférica idiopática: revisão sistemática Cochrane [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2012 [citado 30 ago. 2019]. Disponível em: http://repositorio.unifesp.br/handle/11600/24295.

Leitão AER, Leitão AVA. Medicina de reabilitação: manual prático. Rio de Janeiro: Revinter; 2006. Capítulo 5, p. 111-4.

Lent R. Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociência. Rio de Janeiro: Atheneu; 2004.

Lievens P. Wound healing process: Influence of LLLT on the proliferation of fibroblasts and on the lymphatic regeneration. The 7th International Congress of European Medical Laser Association; 2000 Oct 18-22; Italy. Dubrovnik; 2000.

Lim H, Dey SK. A novel pathway of prostacyclin signaling-hanging out with nuclear receptors. Endocrinology. 2002 Sep;143(9):3207-10.

Lim SH, Park E, You B, Jung Y, Park AR, Park SG, Lee JR. Neuronal synapse formation induced by microglia and interleukin 10. PLoS One. 2013 Nov 22;8(11):e81218. doi: 10.1371/journal.pone.0081218.

Lima AF, Costa LB, Silva JL, Maia MB, Ximenes EC. Interventions for wound healing among diabetic patients infected with Staphylococcus aureus: a systematic review. Sao Paulo Med J. 2011 May;129(3):165-70.

Lins RD, Dantas EM, Lucena KC, Catão MH, Granville-Garcia AF, Carvalho Neto LG. Biostimulation effects of low-power laser in the repair process. An Bras Dermatol. 2010 Nov-Dec;85(6):849-55. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962010000600011.

Lira VA, Brown DL, Lira AK, Kavazis AN, Soltow QA, Zeanah EH, et al. Nitric oxide and AMPK cooperatively regulate PGC-1 in skeletal muscle cells. J Physiol. 2010 Sep;588(Pt 18):3551-66. doi: 10.1113/jphysiol.2010.194035.

Liu FY, Sun YN, Wang FT, Li Q, Su L, Zhao ZF, et al. Activation of satellite glial cells in lumbar dorsal root ganglia contributes to neuropathic pain after spinal nerve ligation. Brain Res. 2012 Jan;1427:65-77. doi: 10.1016/j.brainres.2011.10.016.

Liu H, Peng Y, Liu F, Li J, Chen X, Liu Y, Zhang H. A selective cyclooxygenase-2 inhibitor decreases transforming growth factor-beta1 synthesis and matrix production in human peritoneal mesothelial cells. Cell Biol Int. 2007 May;31(5):508-15.

McAllister K, Walker D, Donnan PT, Swan I. Surgical interventions for the early management of Bell's palsy. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16;(2):CD007468. doi: 10.1002/14651858.CD007468.pub2.

McConell GK, Ng GP, Phillips M, Ruan Z, Macaulay SL, Wadley GD. Central role of nitric oxide synthase in AICAR and caffeine-induced mitochondrial biogenesis in L6 myocytes. J Appl Physiol (1985). 2010 Mar;108(3):589-95. doi: 10.1152/japplphysiol.00377.2009.

Madeira MC, Anatomia da face. 8a ed. São Paulo: Sarvier; 2012.

Madura T. Pathophysiology of peripheral nerve injury. In: Rayegani SM. Basic principles of peripheral nerve disorders. Rijeka: InTech; 2012.

Maio M, Soares MFD. Botulinum toxin in facial paralysis: a minimally invasive procedure to reduce the contralateral perioral hyperkinesis. Int Arch Otorrinolaringol. 2007;11(1):28-35.

Maiya AG, Kumar P, Nayak S. Photo-stimulatory effect of low energy helium-neon laser irradiation on excisional diabetic wound healing dynamics in Wistar rats. Indian J Dermatol. 2009;54(4):323-9. doi: 10.4103/0019-5154.57606.

Manikandan N. Effect of facial neuromuscular re-education on facial symmetry in patients with Bell's palsy: a randomized controlled trial. Clin Rehabil. 2007 Apr;21(4):338-43. doi: https://doi.org/10.1177/0269215507070790.

Maranhão-Filho P, Maranhão ET, Aguiar T, Nogueira R. Paralisia facial: quantos tipos clínicos você conhece? Parte 1. Rev Bras Neurol. 2013 ago-set;49(3):85-92.

Marchand-Pauvert V, Aymard C, Giboin LS, Dominici F, Rossi A, Mazzocchio R.Beyond muscular effects: depression of spinal recurrent inhibition after botulinum neurotoxin A. J Physiol. 2013 Feb 15;591(4):1017-29. doi:10.1113/jphysiol.2012.239178.

Marcolino AM, Barbosa RI, Neves LMS, Vinas TS, Duarte DTB, Mazzer N, et al. Laser de baixa intensidade (830 nm) na recuperação funcional do nervo isquiático de ratos. Acta Ortop Bras. 2010;18(4):207-11. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S1413-78522010000400007.

Maroti J, Aranha ACC, Eduardo CP, Ribeiro MS. Treatment of herpes labialis through photodynamic therapy. Rev Assoc Paul Cir Dent. 2008;62(5):370-3.

Matak I, Lacković Z. Botulinum toxin A, brain and pain. Prog Neurobiol. 2014 Aug-Sep;119-120:39-59. doi: 10.1016/j.pneurobio.2014.06.001.

Matarasso SL. The role of clostridium botulinum: a neurotoxin in clinical dermatology. West J Med. 1998 Oct;169(4):226.

Matos C. Paralisia facial periférica. Acta Med Port. 2011;24(S4):907-14.

Mazzocchio R, Caleo M. More than at the neuromuscular synapse: actions of botulinum neurotoxin A in the central nervous system. Neuroscientist. 2015 Feb;21(1):44-61. doi: 10.1177/1073858414524633.

Medeiros-Filho JB, Maia Filho EM, Ferreira MC. Laser and photochemotherapy for the treatment of oral mucositis in young patients: randomized clinical trial. Photodiagn Photodiagnosis Photodyn Ther. 2017 Jun;18:39-45. doi: 10.1016/j.pdpdt.2017.01.004.

Mehdizadeh OB, Diels J, White WM. Botulinum Toxin in the Treatment of Facial Paralysis. Facial Plast Surg Clin North Am. 2016 Feb;24(1):11-20. doi: 10.1016/j.fsc.2015.09.008.

Merwarth HR. The occurrence of peripheral facial paralysis in hypertensive vascular disease. Ann Intern Med. 1942;17(2):298-307. doi: 10.7326/0003-4819-17-2-298.
Mester E, Mester AF, Mester A. The biomedical effects of laser application.
Lasers Surg Med. 1985;5(1):31-9. doi: https://doi.org/10.1002/lsm.1900050105.

Miloro M, Halkias LE, Mallery S, Travers S, Rashid RG. Low-level laser effect on neural regeneration in Gore-Tex tubes. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2002 Jan;93(1):27-34.

Miniti A, Bento RF, Butugan O. Otorrinolaringologia clínica e cirúrgica. 2a ed. São Paulo: Atheneu; 2001.

Moguel-Anchieta S, Dixon-Olivera S, Martinez-Oropeza S, Orozco-Gomez LP. Botulinum toxin as a treatment for strabismus in systemic diseases. Arch Soc Esp Oftalmol. 2003 Jan;78(1):9-14.

Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. Int J Surg. 2012;10(1):28-55. doi: 10.1016/j.ijsu.2011.10.001.

Montanari T. Histologia: texto, atlas e roteiro de aulas práticas [recurso eletrônico]. 3a ed. Porto Alegre: Edição do Autor; 2016.

Moura AP. A utilização do DSD (digital smile design) para a otimização da estética dental [trabalho de conclusão de curso]. Araraquara: Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho”; 2015.

Moustafa Y, El Nady HG, Saber MM, Dabbous OA, Kamel TB, Abel-Wahhab KG, Sallam SF, Zaki DA. Assessment of Allergic Rhinitis among Children after Low-Level Laser Therapy. Open Access Maced J Med Sci. 2019 Jun 30;7(12):1968-1973. doi:10.3889/oamjms.2019.477. eCollection 2019 Jun 30.

Murakami S, Honda N, Mizobuchi M, Nakashiro Y, Hato N, Gyo K. Rapid diagnosis of varicella zoster virus infection in acute facial palsy. Neurology. 1998 Oct;51(4):1202-5. doi: https://doi.org/10.1212/WNL.51.4.1202.

Murakami S, Mizobuchi M, Nakashiro Y, Doi T, Hato N, Yanagihara N. Bell palsy and herpes simplex virus: identification of viral DNA in endoneurial fluid and muscle. Ann Intern Med. 1996 Jan;124(1 Pt 1):27-30. doi: 10.7326/0003-4819-124-1_Part_1-199601010-00005.

Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. Biochem J. 2009 Jan;417(1):1-13. doi: 10.1042/BJ20081386.

Murray B. Trauma of the nervous system: Pheripheral nerve trauma. In: Bradley WG. et al. (Ed.). Neurology in clinical pratice: principles of diagnosis and management. 4. ed. London: Butterworth Heinemann; 2005. p. 1179-98.

Navratil L, Dylevsky I. Mechanisms of the analgesic effect of therapeutic lasers in vivo. Laser Ther. 1997;9(1):33-9. doi: https://doi.org/10.5978/islsm.9.33.

Netter, FH. Atlas de anatomia humana. 2a ed. Porto Alegre: Artmed; 2000.

Ney JP, Joseph KR. Neurologic uses of botulinum neurotoxin type A. Neuropsychiatr Dis Treat. 2007 Dec;3(6):785-98. doi: https://doi.org/10.2147/NDT.S1612.

Nicolau RA, Martinez MS, Rigau J, Tomàs J. Neurotransmitter release changes induced by low power 830 nm diode laser irradiation on the neuromuscular junctions of the mouse. Lasers Surg Med. 2004;35(3):236-41. doi: https://doi.org/10.1002/lsm.20087.

Nisoli E, Carruba MO. Nitric oxide and mitochondrial biogenesis. J Cell Sci. 2006 Jul;119(Pt 14):2855-62. doi: 10.1242/jcs.03062.

Numthavaj P, Thakkinstian A, Dejthevaporn C, Attia J. Corticosteroid and antiviral therapy for Bell's palsy: a network meta-analysis. BMC Neurol. 2011 Jan;11:1. doi: 10.1186/1471-2377-11-1.

Ohara PT, Vit JP, Bhargava A, Jasmin L. Evidence for a role of connexin 43 in trigeminal pain using RNA interference in vivo. J Neurophysiol. 2008 Dec;100(6):3064-73. doi: 10.1152/jn.90722.2008.

Ohishi I. Oral toxicities of Clostridium botulinum type A and B toxins from different strains. Infect Immun. 1984 Feb;43(2):487-90.

Ohtaki H, Dohi K, Nakamachi T, Yofu S, Sakura E, Kudo Y. Evaluation of brain ischemia in Mice. Acta Histochem Cytochem. 2005;38(2):99-106.

Oliveira THS. Efeito da terapia com laser de 830nm, operando em baixa potência sobre o processo de reparação neuronal em ratos [dissertação]. São José dos Campos: Universidade Vale do Paraíba, Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento; 2006.

O'Neill AC, Randolph MA, Bujold KE, Kochevar IE, Redmond RW, Winograd JM. Photochemical sealing improves outcome following peripheral neurorrhaphy. J Surg Res. 2009 Jan;151(1):33-9. doi: 10.1016/j.jss.2008.01.025.

Ordahan B, Karahan AY. Role of low-level laser therapy added to facial expression exercises in patients with idiopathic facial (Bell's) palsy. Lasers Med Sci. 2017 May;32(4):931-936. doi: 10.1007/s10103-017-2195-9.

Ortisi E, Henderson HW, Bunce C, Xing W, Collin JR. Blepharospasm and hemifacial spasm: a protocol for titration of botulinum toxin dose to the individual patient and for the management of refractory cases. Eye (Lond). 2006 Aug;20(8):916-22. doi: https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702054.

Osako M, Keltner JL. Botulinum A toxin (Oculinum) in ophthalmology. Surv Ophthalmol. 1991 Jul-Aug;36(1):28-46. doi: https://doi.org/10.1016/0039-6257(91)90207-V.

Paiva A, Meunier FA, Molgó J, Aoki KR, Dolly JO. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 Mar;96(6):3200-5. doi: https://doi.org/10.1073/pnas.96.6.3200.

Paixão M, Queiroz Filho W, Montedonio J, Almeida AEF. Fundamentos da ritidoplastia. Surg Cosmetic Dermatol. 2010,2(4):305-14.

Paraguassú GM, Sousa JAC, Ferraz EG. Abordagem clínica e terapêutica da paralisia facial de Bell: uma revisão de literatura. ClipeOdonto. 2011;3(1):45-9.

Park IS, Chung PS, Ahn JC. Adipose-derived stromal cell cluster with light therapy enhance angiogenesis and skin wound healing in mice. Biochem Biophys Res Commun. 2015 Jul;462(3):171-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.04.059.

Park KY, Han TY, Kim IS, Yeo IK, Kim BJ, Kim MN. The effects of 830 nm light-emitting diode therapy on acute herpes zoster ophthalmicus: a pilot study. Ann Dermatol. 2013 May;25(2):163-7. doi: 10.5021/ad.2013.25.2.163. Erratum in: Ann Dermatol. 2013 Aug;25(3):400.

Pastore D, Greco M, Petragallo VA, Passarella S. Increase in <--H+/e- ratio of the cytochrome c oxidase reaction in mitochondria irradiated with helium-neon laser. Biochem Mol Biol Int. 1994 Oct;34(4):817-26.

Peck MW, Smith TJ, Anniballi F, Austin JW, Bano L, Bradshaw M, et al. Historical perspectives and guidelines for botulinum neurotoxin subtype nomenclature. Toxins (Basel). 2017 Jan;9(1). pii: E38. doi: 10.3390/toxins9010038.

Peitersen E. Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. Acta Otolaryngol Suppl. 2002;(549):4-30. doi: 10.1080/000164802320401694.

Peitersen E. The natural history of Bell's palsy. Am J Otol. 1982 Oct;4(2):107-11. doi: https://doi.org/10.3109/00016489209136829.

Peplow PV, Chung TY, Baxter GD. Laser photobiomodulation of proliferation of cells in culture: a review of human and animal studies. Photomed Laser Surg. 2010 Aug;28 Suppl 1:S3-40. doi: 10.1089/pho.2010.2771.

Peplow PV, Chung TY, Ryan B, Baxter GD. Laser photobiomodulation of gene expression and release of growth factors and cytokines from cells in culture: a review of human and animal studies. Photomed Laser Surg. 2011 May;29(5):285-304. doi: 10.1089/pho.2010.2846.

Pereira LM, Obara K, Dias JM, Menacho MO, Lavado EL, Cardoso JR. Facial exercise therapy for facial palsy: systematic review and meta-analysis. Clin Rehabil. 2011 Jul;25(7):649-58. doi: 10.1177/0269215510395634.

Pereira MAF. Descompressão dos segmentos timpânicos e labiríntico do nervo facial via fossa craniana média [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Pinheiro ALB. Advances and perspectives on tissue repair and healing. Photomed Laser Surg. 2009 Dec;27(6):833-6. doi: 10.1089/pho.2009.2716.

Platt CI, Krekoski CA, Ward RV, Edwards DR, Gavrilovic J. Extracellular matrix and matrix metalloproteinases in sciatic nerve. J Neurosci Res. 2003 Nov;74(3):417-29. doi: https://doi.org/10.1002/jnr.10783.

Pugliese LS, Medrado AP, Reis SR, Andrade ZA. The influence of low-level laser therapy on biomodulation of collagen and elastic fibers. Pesqui Odontol Bras. 2003 Oct-Dec;17(4):307-13. http://dx.doi.org/10.1590/S1517-74912003000400003.

Raff MC, Asbury AK. Ischemic mononeuropathy and mononeuropathy multiplex in diabetes mellitus. N Engl J Med. 1968 Jul;279(1):17-21. doi: 10.1056/NEJM196807042790104.

Rasetti-Escargueil C, Lemichez E, Popoff MR. Variability of botulinum toxins: challenges and opportunities for the future. Toxins (Basel). 2018 Sep 13;10(9). pii: E374. doi: 10.3390/toxins10090374.

Reis SRA, Medrado AP, Marchionni AMT, Figueira C, Fracassi Knop, L.A.H. Effect of 670-nm laser therapy and dexamethasone on tissue repair: a histological and ultrastructural study. Photomed Laser Surg. 2008 Aug;26(4):307-13. doi: 10.1089/pho.2007.2151.

Remigio AFN. Comparação da eficácia entre a toxina onabotulínica A com a abobotulínica A, na equivalência de 1:3, para o tratamento da assimetria na paralisia facial de longa duração [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2015.

Restani L, Giribaldi F, Manich M, Bercsenyi K, Menendez G, Rossetto O, Caleo M, Schiavo G. Botulinum neurotoxins A and E undergo retrograde axonal transport in primary motor neurons. PLoS Pathog. 2012a Dec;8(12):e1003087. doi: 10.1371/journal.ppat.1003087.

Restani L, Novelli E, Bottari D, Leone P, Barone I, Galli-Resta L, Strettoi E,Caleo M. Botulinum neurotoxin A impairs neurotransmission following retrograde transynaptic transport. Traffic. 2012b Aug;13(8):1083-9. doi:10.1111/j.1600-0854.2012.01369.x.

Rhodes G, Proffitt F, Grady JM, Sumich A. Facial symmetry and the perception of beauty. Psychomet Bull Rev. 1998 Dec;5(4):659-69.

Ribeiro EC, Cassol M. Enfoque sioterápico & fonoaudiológico na paralisia facial periférica. Arq Int Otorrinolaringol. 1999;3(3):101-6.

Ribeiro MS. Interação da radiação laser linearmente polarizada em baixa intensidade com tecidos vivos: efeitos na aceleração de cicatrização tissular em lesões de pele [tese]. São Paulo: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares; 2000.

Ribeiro MS, Zezell DMP. Laser de baixa intensidade. In: Gutknecht N, Eduardo CP. A odontologia e o laser: atuação do Laser na especialidade odontologica. São Paulo: Quintessence; 2004. Cap.5, p. 217-36.

Rocha Junior AM, Vieira BJ, Andrade LCF, Monteiro A, Aarestrup FM. Effects of low-level laser therapy on the progress of wound healing in humans: the contribution of in vitro and in vivo experimental studies. J Vasc Bras. 2007;6(3):258-66.

Rochkind S. Phototherapy in peripheral nerve injury for muscle preservation and nerve regeneration. Photomed Laser Surg. 2009c Apr;27(2):219-20. doi: 10.1089/pho.2009.9955.

Rochkind S. Stimulation effect of laser energy on the regeneration of traumatically injured peripheral nerves. Morphogen Regen. 1978;83:25-7.

Rochkind S, Barrnea L, Razon N, Bartal A, Schwartz M. Stimulatory effect of He-Ne low dose laser on injured sciatic nerves of rats. Neurosurgery. 1987a Jun;20(6):843-7. doi: https://doi.org/10.1227/00006123-198706000-00004.

Rochkind S, Drory V, Alon M, Nissan M, Ouaknine GE. Laser phototherapy (780nm), a new modality in treatment of long-term incomplete peripheral nerve injury: a randomized double-blind placebo-controlled study. Photomed Laser Surg. 2007a Oct;25(5):436-42.

Rochkind S, El-Ani D, Nevo Z, Shahar A. Increase of neuronal sprouting and migration using 780 nm laser phototherapy as procedure for cell therapy. Lasers Surg Med. 2009a Apr;41(4):277-81. doi: 10.1002/lsm.20757.

Rochkind S, Geuna S, Shainberg A. Chapter 25: Phototherapy in peripheral nerve injury: effects on muscle preservation and nerve regeneration. Int Rev Neurobiol. 2009b;87:445-64. doi: 10.1016/S0074-7742(09)87025-6.

Rochkind S, Leider-Trejo L, Nissan M, Shamir MH, Kharenko O, Alon M. Efficacy of 780-nm laser phototherapy on peripheral nerve regeneration after neurotube reconstruction procedure (double-blind randomized study). Photomed Laser Surg. 2007b Jun;25(3):137-43. doi: https://doi.org/10.1089/pho.2007.2076.

Rochkind S, Nissan M, Alon M, Shamir M, Salame K. Effects of laser irradiation on the spinal cord for the regeneration of crushed peripheral nerve in rats. Lasers Surg Med. 2001;28(3):216-9. doi: https://doi.org/10.1002/lsm.1041.

Rochkind S, Nissan M, Barr-Nea L, Razon N, Schwartz M, Bartal A. Response of peripheral nerve to He-Ne laser: experimental studies. Lasers Surg Med. 1987b;7(5):441-3. doi: https://doi.org/10.1002/lsm.1900070512.

Rochkind S, Nissan M, Lubart R, Avram J, Bartal A. The in-vivo-nerve response to direct low-energy-laser irradiation. Acta Neurochir (Wien). 1988 Mar;94(1-2):74-7. doi: https://doi.org/10.1007/BF01406620.

Rochkind S, Nissan M, Razon N, Schwartz M, Bartal A. Electrophysiological effect of HeNe laser on normal and injured sciatic nerve in the rat. Acta Neurochir (Wien). 1986 Sep;83(3-4):125-30. doi: https://doi.org/10.1007/BF01402391.

Rochkind S, Ouaknine GE. New trend in neuroscience: low-power laser effect on peripheral and central nervous system (basic science, preclinical and clinical studies). Neurol Res. 1992 Mar;14(1):2-11. doi: 10.1080/01616412.1992.11740003.

Rochkind S, Rousso M, Nissan M, Villarreal M, Barr-Nea L, Rees DG. Systemic effects of low-power laser irradiation on the peripheral and central nervous system, cutaneous wounds, and burns. Lasers Surg Med. 1989;9(2):174-82. doi: https://doi.org/10.1002/lsm.1900090214.

Rochkind S. Phototherapy in peripheral nerve injury for muscle preservation and nerve regeneration. Photomed Laser Surg. 2009c Apr;27(2):219-20. doi: 10.1089/pho.2009.9955.

Rochkind S, Vogler I, Barr-Nea L. Spinal cord response to laser treatment of injured peripheral nerve. Spine (Phila Pa 1976). 1990 Jan;15(1):6-10.

Rodrigues GS. Análise da influência do óxido nítrico na proliferação mitocondrial, função mitocondrial e indução de apoptose [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2011.

Rodrigues W. Natureza e funcionamento dos impulsos elétricos no sistema nervoso. In: Rodrigues W. Blog Meu Cosmos. Viçosa, 27 jul. 2015 [citado 23 set. 2019]. Disponível em: https://meu-cosmos.blogspot.com/2015/08/.

Ross BG, Fradet G, Nedzelski JM. Development of a sensitive clinical facial grading system. Otolaryngol Head Neck Surg. 1996 Mar;114(3):380-6.

Salinas S, Schiavo G, Kremer EJ. A hitchhiker's guide to the nervous system:the complex journey of viruses and toxins. Nat Rev Microbiol. 2010 Sep;8(9):645-55. doi: 10.1038/nrmicro2395.

Salles AG. Avaliação do efeito da toxina botulínica no lado são em pacientes com paralisia facial de longa duração [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2006.

Salles AG, Remigio AFN, Cruz DP, Barreiro GC, Ferreira MC. A sincinesia no paciente com paralisia facial: estudo de sete anos. Rev Bras Cir Plást. 2010; 25(3):4.

Santos, ACM. Efeito do tratamento com extrato etanólico de Aristolochia cymbifera sobre a regeneração nervosa periférica [dissertação]. Uberlândia: Universidade Federal de Uberlândia; 2019. doi: http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2019.1300.

Santos MA, Caiaffa Filho HH, Vianna MF, Almeida AG, Lazarini PR. Varicella zoster virus in Bell's palsy: a prospective study. Braz J Otorhinolaryngol. 2010 May-Jun;76(3):370-3. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S1808-86942010000300016.

Santos MESM, Martins CAM, Beltrão GC, Gallo TB. Paralisia do nervo facial após remoção de enxerto mandibular: relato de caso. Rev Cir Traumatol. Buco-Maxilo-Fac. 2006 jul-set;6(3):33-8.

Santos PM. A functional model system of an hypoxic nerve injury and its evaluation. Laryngoscope. 2000 May;110(5 Pt 1):845-53. doi: https://doi.org/10.1097/00005537-200005000-00014.

Santos VS. Nervos. 2019 [citado 15 ago. 2019]. Disponível em: https://mundoeducacao.bol.uol.com.br/biologia/nervos.htm.

Sartoretti-Schefer S, Wichmann W, Valavanis A. Idiopathic, herpetic, and HIV-associated facial nerve palsies: abnormal MR enhancement patterns. AJNR Am J Neuroradiol. 1994 Mar;15(3):479-85.

Shafshak TS, Essa AY, Bakey FA. The possible contributing factors for the success of steroid therapy in Bell's palsy: a clinical and electrophysiological study. J Laryngol Otol. 1994 Nov;108(11):940-3. doi: https://doi.org/10.1017/S0022215100128580.

Shamir MH, Rochkind S, Sandbank J, Alon M. Double-blind randomized study evaluating regeneration of the rat transected sciatic nerve after suturing and postoperative low-power laser treatment. J Reconstr Microsurg. 2001 Feb;17(2):133-7; discussion 138.

Sher JH. Pathophysiology of denervation in facial neuromuscular motor unit. In: Rubin LR, editor. Reanimation of the paralyzed face: new approaches. St. Louis: Mosby; 1977. p. 28-42.

Shin DH, Lee E, Hyun JK, Lee SJ, Chang YP, Kim JW, Choi YS, et al. Growth-associated protein-43 is elevated in the injured rat sciatic nerve after low power laser irradiation. Neurosci Lett. 2003 Jun;344(2):71-4. doi: https://doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00354-9.

Silva L, Sian CC, Pereira GBA, Castro Neto NP, Lopes TFP, Amade, SB, et al. Paralisia facial periférica como manifestação de sarcoidose. BJORL: Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. 2014 nov/dez;80(6).

Silva LM. Atratividade facial e cirurgia ortognática: aspectos físicos e emocionais [tese]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto; 2009.

Silveira MC, Sígolo C, Quintal M, Sakano E, Tessitore A. Oral motricity photographic registration proposal. Rev CEFAC. 2006;8(4):485-92. doi: dx.doi. org/10.1590/S1516-18462006000400009.

Slavkin HC. The significance of a human smile: observations on Bell's palsy. J Am Dent Assoc. 1999 Feb;130(2):269-72.

Sobotta J. Sobotta atlas de anatomia humana. 23a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013.

Souza JM, Peluffo G, Radi R. Protein tyrosine nitration--functional alteration or just a biomarker? Free Radic Biol Med. 2008 Aug;45(4):357-66. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.04.010.

Sposito, MMM. Toxina botulínica do tipo A: mecanismo de ação. Acta Fisiatr 2009 Mar;16(1):25-37.

Sposito MMM. Toxina botulínica tipo A - propriedades farmacológicas e uso clínico. Acta Fisiátr. 2004; Suplemento 01.

Staink DR, Raiser AG, Graça DL, Becker C, Fernandez GMS. A radiação laser arseneto de gálio (AsGa) na regeneração do nervo radial submetido a reparação cirúrgica secundária. Braz J Vet Res Anim Sci. [online]. 1988;35(1). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-95961998000100007&lng=en&nrm=iso

Stjernquist-Desatnik A, Skoog E, Aurelius E. Detection of herpes simplex and varicella-zoster viruses in patients with Bell's palsy by the polymerase chain reaction technique. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2006 Apr;115(4):306-11. doi: https://doi.org/10.1177/000348940611500410.

Sugita T. [Facial nerve paralysis induced by herpes simplex virus infection in mice]. Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. 1993 Apr;96(4):685-92.
Sullivan FM, Swan IR, Donnan PT, Morrison JM, Smith BH, McKinstry B, et al. Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. N Engl J Med. 2007 Oct;357(16):1598-607. doi: 10.1056/NEJMoa072006.

Sunderland S. Nerves and Nerve Injuries. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1978. p. 1-13.

Sweeney CJ, Gilden DH. Ramsay Hunt syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001 Aug;71(2):149-54. doi: http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.71.2.149.

Takasu T, Furuta Y, Sato KC, Fukuda S, Inuyama Y, Nagashima K. Detection of latent herpes simplex virus DNA and RNA in human geniculate ganglia by the polymerase chain reaction. Acta Otolaryngol. 1992 Nov;112(6):1004-11. doi: https://doi.org/10.3109/00016489209137502.

Tam G. Low power laser therapy and analgesic action. J Clin Laser Med Surg. 1999 Feb;17(1):29-33.

Tardini DMS, Yoshida WB. Lesões cerebrais decorrentes de isquemia e reperfusão na cirurgia de endarterectomia de carótida. J Vascular Bras. 2003; 2(2):119-28.

Targan RS, Alon G, Kay SL. Effect of long-term electrical stimulation on motor recovery and improvement of clinical residuals in patients with unresolved facial nerve palsy. Otolaryngol Head Neck Surg. 2000 Feb;122(2):246-52.

Tatarunas AC, Matera JM, Dagli MLZ. Estudo clínico e anátomopatológico da cicatrização cutânea no gato doméstico: utilização do laser de baixa potência AsGa (904 nm). Acta Cir Bras. 1998 abr/maio/jun;13(2):86-93. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86501998000200004.

Tatmatsu-Rocha JC. Terapia laser, cicatrização tecidual e angiogenese. RBPS. 2004;17 (1):44-8. doi: 10.5020/18061230.2004.p44.

Tavares MR, Mazzer N, Pastorello M. Efeito do laser terapêutico na cicatrização tendinosa: estudo experimental em ratos. Fisioter Bras. 2005 mar-abr;6(2):96-100.

Taylor CT, Moncada S. Nitric oxide, cytochrome C oxidase, and the cellular response to hypoxia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010 Apr;30(4):643-7. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.181628.

Teixeira LJ. A efetividade da Fisioterapia para o tratamento da paralisia facial periférica idiopática: revisão sistemática Cochrane [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina; 2008.

Teixeira LJ, Valbuza JS, Prado GF. Physical therapy for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). Cochrane Database Syst Rev. 2011 Dec;(12):CD006283. doi: 10.1002/14651858.CD006283.pub3.

Tessitore A, Paschoal JR, Pfeilsticker LN. Avaliação de um protocolo da reabilitação orofacial na paralisia facial periférica. Rev CEFAC. 2009;11(Supl 3):432-40. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S1516-18462009000700019.

Thornhill R, Gangestad SW. Facial attractiveness. Trends Cogn Sci. 1999 Dec;3(12):452-460.

Tiemstra JD, Khatkhate N. Bell's palsy: diagnosis and management. Am Fam Physician. 2007 Oct;76(7):997-1002.

Tinazzi M, Rosso T, Fiaschi A. Role of the somatosensory system in primary dystonia. Mov Disord. 2003 Jun;18(6):605-22. doi: https://doi.org/10.1002/mds.10398.

Transmissão do impulso nervoso. Só Biologia. 2019 [citado 23 out. 2019]. Disponível em: https://www.sobiologia.com.br/conteudos/Histologia/epitelio29.php.

Trumble TE. Peripheral nerve injury: pathophysiology and repair. In: Feliciano DV, Moore, EE. Mattox, KL. Trauma. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000. p. 1047-55.

Tsuchiya K, Kawatani M, Takeshige C, Sato T, Matsumoto I. Diode laser irradiation selectively diminishes slow component of axonal volleys to dorsal roots from the saphenous nerve in the rat. Neurosci Lett. 1993 Oct 14;161(1):65-8.

Tsukahara N. Synaptic plasticity in the mammalian central nervous system. Annu Rev Neurosci. 1981;4:351-79.

Tunér J, Hode L. It's all in the parameters: a critical analysis of some well-known negative studies on low-level laser therapy. J Clin Laser Med Surg. 1998 Oct;16(5):245-8. doi: https://doi.org/10.1089/clm.1998.16.245.

Turriziani O, Falasca F, Maida P, Gaeta A, De Vito C, Mancini P, De Seta D, Covelli E, Attanasio G, Antonelli G. Early collection of saliva specimens from Bell's palsy patients: quantitative analysis of HHV-6, HSV-1, and VZV. J Med Virol. 2014 Oct;86(10):1752-8. doi: 10.1002/jmv.23917.

Turgeon RD, Wilby KJ, Ensom MH. Antiviral treatment of Bell's palsy based on baseline severity: a systematic review and meta-analysis. Am J Med. 2015 Jun;128(6):617-28. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.11.033.

Valença MM, Valença LPAA, Lima MCM. Paralisia facial periférica idiopática de Bell: a propósito de 180 pacientes. Arq Neuropsiquiatr. 2000;59(3-B):733-9. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2001000500016.

Van Breugel HH, Bär PR. He-Ne laser irradiation affects proliferation of cultured rat Schwann cells in a dose-dependent manner. J Neurocytol. 1993 Mar;22(3):185-90.

Volk GF, Pantel M, Guntinas-Lichius O. Modern concepts in facial nerve reconstruction. Head Face Med. 2010 Nov 1;6:25. doi: 10.1186/1746-160X-6-25.

Wakabayashi H, Hamba M, Matsumoto K, Tachibana H. Effect of irradiation by semiconductor laser on responses evoked in trigeminal caudal neurons by tooth pulp stimulation. Lasers Surg Med. 1993;13(6):605-10.

Walsh LJ. The current status of low level laser therapy in dentistry. Part 1. Soft tissue applications. Aust Dent J. 1997 Aug;42(4):247-54. Doi: https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.1997.tb00129.x

Wang A, Jankovic J. Hemifacial spasm: clinical findings and treatment. Muscle Nerve. 1998 Dec;21(12):1740-7.

Wang T, Martin S, Papadopulos A, Harper CB, Mavlyutov TA, Niranjan D, Glass NR, Cooper-White JJ, Sibarita JB, Choquet D, Davletov B, Meunier FA. Control of autophagosome axonal retrograde flux by presynaptic activity unveiled using botulinum neurotoxin type a. J Neurosci. 2015 Apr 15;35(15):6179-94. doi:10.1523/JNEUROSCI.3757-14.2015.

Weber R. Paralisia facial periférica. 2005 [citado 23 out. 2019]. Disponível em: https://forl.org.br/Content/pdf/seminarios/seminario_39.pdf.

Wiegand H, Wellhöner HH. The action of botulinum A neurotoxin on the inhibition by antidromic stimulation of the lumbar monosynaptic reflex. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1977 Jul;298(3):235-8.

Wiet RJ, Hoistad R. Surgery of Skull base. In: Snow JB, Ballenger JJ. Otorhinolaryngoly head and neck surgery. 16th ed. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2002. p. 521-43.

Wikipedia. File:Gray788.png. 2019 [citado 23 out. 2019]. Disponível em: http://en.wikipedia.org/wiki/Image:Gray788.png.

Wikipedia. Vitrucian man. 2019 [citado 23 out. 2019]. Disponível em: https://en.wikipedia.org/wiki/Vitruvian_Man.

Wolzt M, MacAllister RJ, Davis D, Feelisch M, Moncada S, Vallance P, et al. Biochemical characterization of S-nitrosohemoglobin. Mechanisms underlying synthesis, no release, and biological activity. J Biol Chem. 1999 Oct;274(41):28983-90. doi: 10.1074/jbc.274.41.28983.

Wong-Riley MT, Liang HL, Eells JT, Chance B, Henry MM, Buchmann E, et al. Photobiomodulation directly benefits primary neurons functionally inactivated by toxins: role of cytochrome c oxidase. J Biol Chem. 2005 Feb;280(6):4761-71. doi: 10.1074/jbc.M409650200.

World Association of Laser Therapy (WALT). Consensus agreement on the design and conduct of clinical studies with low-level laser therapy and light therapy for musculoskeletal pain and disorders. Photomed Laser Surg. 2006 Dec;24(6):761-2.

Wu Y, Perisic O, Williams RL, Katan M, Roberts MF. Biochemistry; 1997.

Yadav A, Gupta A. Noninvasive red and near-infrared wavelength-induced photobiomodulation: promoting impaired cutaneous wound healing. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2017 Jan;33(1):4-13. doi:10.1111/phpp.12282.

Yan W, Chow R, Armati PJ. Inhibitory effects of visible 650-nm and infrared 808-nm laser irradiation on somatosensory and compound muscle action potentials in rat sciatic nerve: implications for laser-induced analgesia. J Peripher Nerv Syst. 2011 Jun;16(2):130-5. doi: 10.1111/j.1529-8027.2011.00337.x.

Yazdani SO, Golestaneh AF, Shafiee A, Hafizi M, Omrani HA, Soleimani M. Effects of low level laser therapy on proliferation and neurotrophic factor gene expression of human schwann cells in vitro. J Photochem Photobiol B. 2012 Feb;107:9-13. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2011.11.001.

Zagui RMB, Matayoshi S, Moura FC. Efeitos adversos associados à aplicação de toxina botulínica na face: revisão sistemática com meta-análise. Arq. Bras. Oftalmol. 2008;71(6):894-901. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27492008000600027.

Zimmermann J, Jesse S, Kassubek J, Pinkhardt E, Ludolph AC. Differential diagnosis of peripheral facial nerve palsy: a retrospective clinical, MRI and CSF-based study. J Neurol. 2019 Oct;266(10):2488-94. doi: 10.1007/s00415-019-09387-w.

APÊNDICE A – Tabelas: análise descritiva OK

Note que:

Min = mínimo.

1Q = primeiro quartil.

3Q = terceiro quartil.

Max = máximo.

DP = desvio-padrão.

EP = erro-padrão.

A.1 Variáveis sociodemográficas

Tabela A.1.1 Frequência de fototipo por sexo.

			Fototipo			Total
			2	**3**	**4**	
Sexo	**Feminino**	n	5	26	8	39
		%	12.82	66.67	20.51	100
	Masculino	n	0	8	0	8
		%	0.00	100.00	0.00	100
Total		n	5	34	8	47
		%	10.64	72.34	17.02	100

Fonte: A autora

Tabela A.1.2 Frequência de indicação por sexo.

			Indicação					Total
			Dentista	**Instagram**	**LELO**	**Lu Kraul**	**NA**	
Sexo	**Feminino**	n	4	25	7	2	1	39
		%	10.26	64.10	17.95	5.13	2.56	100
	Masculino	n	0	1	3	4	0	8
		%	0.00	12.50	37.50	50.00	0.00	100
Total		n	4	26	10	6	1	47
		%	8.51	55.32	21.28	12.77	2.13	100

Fonte: A autora

Tabela A.1.3 Frequência de fototipo por tratamento.

			Fototipo			Total
			2	**3**	**4**	
Tratamento	**PP**	n	0	9	3	12
		%	0.00	75.00	25.00	100
	PL	n	5	25	5	35
		%	14.29	71.43	14.29	100
Total		n	5	34	8	47
		%	10.64	72.34	17.02	100

Fonte: A autora

Tabela A.1.4 Frequência de sexo por tratamento.

			Sexo		Total
			Feminino	**Masculino**	
Tratamento	**PP**	n	10	2	12
		%	83.33	16.67	100
	PL	n	29	6	35
		%	82.86	17.14	100
Total		n	39	8	47
		%	82.98	17.02	100

Fonte: A autora

Tabela A.1.5 Frequência de tipo de paralisia por tratamento.

			Tipo de paralisia		Total
			Bell/ Idiopática	**Cirurgia/Tumor**	
Tratamento	**PP**	n	10	2	12
		%	83.33	16.67	100
	PL	n	29	6	35
		%	82.86	17.14	100
Total		n	39	8	47
		%	82.98	17.02	100

Fonte: A autora

Tabela A.1.6 Frequência de indicação por tratamento.

			Indicação					Total
			Dentista	**Instagram**	**LELO**	**Lu Kraul**	**NA**	
Tratamento	**PP**	n	2	9	0	1	0	12
		%	16.67	75.00	0.00	8.33	0.00	100
	PL	n	2	17	10	5	1	35
		%	5.71	48.57	28.57	14.29	2.86	100
Total		n	4	26	10	6	1	47
		%	8.51	55.32	21.28	12.77	2.13	100

Fonte: A autora

Tabela A.1.7 Frequência de cidades por tratamento.

			Cidade		Total
			São Paulo	**Fora de São Paulo**	
Tratamento	**PP**	n	8	4	12
		%	66.67	33.33	100
	PL	n	26	9	35
		%	74.29	25.71	100
Total		n	34	13	47
		%	72.34	27.66	100

Fonte: A autora

Tabela A.1.8 Medidas-resumo de tempo de paralisia por tipo de paralisia.

	Tipo de paralisia	Min	1Q	Med	Média	3Q	Max	DP	EP	n
Tempo de paralisia	**Bell/ Idiopática**	0.5	4.0	30.0	51.1	73.0	312.0	64.8	10.4	39
(em meses)	**Cirurgia/ Tumor**	3.0	3.0	17.5	45.9	32.8	264.0	88.9	31.4	8
	Geral	0.5	4.0	24,0	50.2	71.0	312,0	68.4	10.0	47

Fonte: A autora

Tabela A.1.9 Medidas-resumo de tempo de paralisia por faixa etária.

	Faixa etária	Min	1Q	Med	Média	3Q	Max	DP	EP	n
Tempo de paralisia	**< 35**	0.5	3.5	18.0	37.2	71.0	84,0	35.4	10.7	11
(em meses)	**35 a 45**	2.0	7.0	27.0	38.3	42.8	156,0	45.7	11.4	16
	45 a 55	1.0	3.0	20.5	46.8	54.8	204,0	63.9	18.5	12
	> 55	3.0	12.3	48.0	97.3	129.0	312,0	122.2	43.2	8
	Geral	0.5	4.0	24.0	50.2	71.0	312,0	68.4	10.0	47

Fonte: A autora

Tabela A.1.10 Medidas-resumo de tempo de paralisia por sexo.

	Sexo	Min	1Q	Med	Média	3Q	Max	DP	EP	N
Tempo de paralisia	**Feminino**	1,0	6.5	24.0	52.8	72.5	312,0	69.0	11.0	39
(em meses)	**Masculino**	0.5	2.75	14.0	37.9	31.5	204,0	68.6	24.2	8
	Geral	0.5	4.0	24,0	50.2	71.0	312,0	68.4	10.0	47

Fonte: A autora

Tabela A.1.11 Medidas-resumo de tempo de paralisia por fototipo.

	Fototipo	Min	1Q	Med	Média	3Q	Max	DP	EP	n
Tempo de paralisia	**2**	3.0	4.0	23.0	42.0	60.0	120,0	49.3	22.1	5
(em meses)	**3**	0.5	4.3	27.0	50.7	72.3	312,0	67.6	11.6	34
	4	2.0	12.8	17.5	53.5	45.0	264,0	88.0	31.1	8
	Geral	0.5	4.0	24,0	50.2	71.0	312,0	68.4	10.0	47

Fonte: A autora

Tabela A.1.12 Medidas-resumo de tempo de paralisia por indicação.

	Indicação	Min	1Q	Med	Média	3Q	Max	DP	EP	n
Tempo de paralisia (em meses)	**Dentista**	1.0	2.5	3.0	5.5	6.0	15,0	6.4	3.2	4
	Instagram	1.0	8.5	23.5	57.2	71.5	312,0	73.7	14.5	26
	LELO	0.5	15.0	36.0	66.8	78.3	264,0	80.4	25.4	10
	Lu Kraul	2.0	3.3	14.0	24.5	28.5	48,0	31.5	12.9	6
	NA	37.0	37.0	37.0	37.0	37.0	37.0	NA	NA	1
	Geral	0.5	4.0	24,0	50.2	71.0	312,0	68.4	10.0	47

Fonte: A autora

Tabela A.1.13 Medidas-resumo de idade inicial de paralisia por sexo.

	Sexo	Min	1Q	Med	Média	3Q	Max	DP	EP	n
Idade inicial de paralisia (em anos)	**Feminino**	17.7	32.3	37.0	39.4	48.9	69.8	12.3	2.0	39
	Masculino	23.8	34.1	37.3	36.2	40.5	46.0	7.7	2.7	8
	Geral	17.7	32.3	37.0	38.9	48.3	69.8	11.6	1.7	47

Fonte: A autora

Tabela A.1.14 Medidas-resumo de idade inicial de paralisia por tipo de paralisia.

	Tipo de paralisia	Min	1Q	Med	Média	3Q	Max	DP	EP	N
Idade inicial de paralisia (em anos)	**BELL**	35	28.9	36.3	36.5	44.0	55.0	10.6	1.8	35
	BELL/ CIRURGICA	1	69.8	69.8	69.8	69.8	69.8	NA	NA	1
	BELL/RAMSEY HUNT	2	39.4	44.8	44.8	50.3	55.7	15.3	10.8	2
	CIRURGIA	6	39.5	48.2	44.7	52.7	54.8	11.0	4.5	6
	IDIOPATICA/ESPASM	1	39.0	39.0	39.0	39.0	39.0	NA	NA	1
	TUMOR/CIRURGIA	2	39.8	42.5	42.5	45.3	48.0	7.8	5.5	2
	Geral	17.7	32.3	37.0	38.9	48.3	69.8	11.6	1.7	47

NA neste contexto é um erro computacional decorrente de não ser possível calcular variância para uma única observação.

Fonte: A autora

Tabela A.1.15 Medidas-resumo de idade inicial de paralisia por sexo e tipo de paralisia.

	Tipo de paralisia	Sexo	Min	1Q	Med	Média	3Q	Max	DP	EP	n
Idade inicial de paralisia (em anos)	**BELL**	**Feminino**	17.7	29.9	35.9	36.6	45.9	55.0	11.3	2.1	28
	BELL/ CIRURGICA		69.8	69.8	69.8	69.8	69.8	69.8	NA	NA	1
	BELL/RAMSEY HUNT		34.0	39.4	44.8	44.8	50.3	55.7	15.3	10.8	2
	CIRURGIA		26.5	47.8	48.6	46.3	54.1	54.8	11.5	5.2	5
	IDIOPATICA/ESPASM		39.0	39.0	39.0	39.0	39.0	39.0	NA	NA	1
	TUMOR/CIRURGIA		37.0	39.8	42.5	42.5	45.3	48.0	7.8	5.5	2
	BELL	**Masculino**	23.8	31.5	37.5	36.1	41.3	46.0	8.3	3.1	7
	CIRURGIA		36.8	36.8	36.8	36.8	36.8	36.8	NA	NA	1
	Geral		17.7	32.3	37	38.9	48.3	69.8	11.6	1.7	47

NA neste contexto é um erro computacional decorrente de não ser possível calcular variância para uma única observação.

Fonte: A autora

Tabela A.1.16 Medidas-resumo de idade.

	Tratamento	Min	1Q	Med	Média	3Q	Max	DP	EP	n
Idade (em anos)	**PP**	19,0	32,8	37,0	40,1	50,3	71,0	14,7	4,3	12
	PL	24.0	37.0	40.0	44.1	50.5	75.0	12.1	2.1	35
	Geral	19.0	36.0	40.0	43.1	50.5	75.0	12.8	1.9	47

Fonte: A autora.

Tabela A.1.17 Medidas-resumo de tempo de paralisia.

	Tratamento	Min	1Q	Med	Média	3Q	Max	DP	EP	n
Tempo de paralisia (em meses)	**PP**	3,0	6,8	15,5	41,9	63,0	204,0	58,5	16,9	12
	PL	0.5	4.0	30.0	53.1	71.5	312.0	72.1	12.2	35
	Geral	0.5	4.0	24.0	50.2	71.0	312.0	68.4	10.0	47

Fonte: A autora.

Tabela A.1.18 Medidas-resumo de idade inicial de paralisia.

	Tratamento	Min	1Q	Med	Média	3Q	Max	DP	EP	n
Idade inicial de paralisia (em anos)	**PP**	17.7	26.0	36.2	36.6	39.9	69.8	15.3	4.4	12
	PL	20,3	32.6	39,7	39.0	48.6	55.7	10.2	1.7	35
	Geral	17,7	32,3	37,0	38.9	48.3	69,8	11.6	1.7	47

Fonte: A autora.

Tabela A.1.19 Medidas-resumo de tempo de paralisia por tipos de paralisia por tratamento.

	Tipo de paralisia	Tratamento	Min	1Q	Med	Média	3Q	Max	DP	EP	n
Tempo de paralisia (em meses)	**BELL**	**PP (GC)**	3.0	10.3	38.0	57.3	75.0	204.0	67.3	23.8	8
	BELL/ CIRURGICA		15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	NA	NA	1
	BELL/RAMSEY HUNT		24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	NA	NA	1
	CIRURGIA		3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	0.0	0.0	2
	BELL	**PL (GT)**	0.5	3.5	36.0	50.9	71.5	312.0	67.6	13.0	27
	BELL/RAMSEY HUNT		4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	NA	NA	1
	CIRURGIA		3.0	13.5	17.5	15.3	19.3	23.0	8.6	4.3	4
	IDIOPATICA/ESPASM		120.0	120.0	120.0	120.0	120.0	120.0	NA	NA	1
	TUMOR/CIRURGIA		36.0	93.0	150.0	150.0	207.0	264.0	161.2	114.0	2
		Geral	0.5	4.0	24.0	50.2	71.0	312.0	68.4	10.0	47

Fonte: A autora.

Tabela A.1.20 Medidas-resumo de tempo de paralisia por faixa etária por tratamento.

	Faixa etária	Tratamento	Min	1Q	Med	Média	3Q	Max	DP	EP	n
Tempo de paralisia (em meses)	< 35	PP (GC)	16.0	49.0	66.0	58.0	75.0	84.0	29.7	14.8	4
	35 a 45	PP (GC)	3.0	6.8	9.5	11.5	14.3	24.0	9.0	4.5	4
	45 a 55	PP (GC)	3.0	53.3	103.5	103.5	153.8	204.0	142.1	100.5	2
	> 55	PP (GC)	3.0	6.0	9.0	9.0	12.0	15.0	8.5	6.0	2
	< 35	PL (GT)	0.5	2.0	5.0	25.4	44.0	80.0	34.5	13.1	7
	35 a 45	PL (GT)	2.0	8.5	36.0	47.2	60.0	156.0	49.8	14.4	12
	45 a 55	PL (GT)	1.0	4.3	20.5	35.5	36.8	120.0	43.5	13.8	10
	> 55	PL (GT)	4.0	35.5	78.5	126.7	219.0	312.0	129.4	52.8	6
		Geral	0.5	4.0	24.0	50.2	71.0	312.0	68.4	10.0	47

Fonte: A autora.

Tabela A.1.21 Medidas-resumo de tempo de paralisia por sexo por tratamento.

	Sexo	Tratamento	Min	1Q	Med	Média	3Q	Max	DP	EP	n
Tempo de paralisia (em meses)	Feminino	PP (GC)	3.0	8.8	15.5	29.6	51.0	84.0	30.4	9.6	10
	Masculino	PP (GC)	3.0	53.3	103.5	103.5	153.8	204.0	142.1	100.5	2
	Feminino	PL (GT)	1.0	5.0	36.0	60.8	80.0	312.0	76.9	14.3	29
	Masculino	PL (GT)	0.5	2.5	14.0	16.1	28.5	36.0	15.7	6.4	6
		Geral	0.5	4.0	24.0	50.2	71.0	312.0	68.4	10.0	47

Fonte: A autora.

Tabela A.1.22 Medidas-resumo de tempo de paralisia por fototipo por tratamento.

	Fototipo	Tratamento	Min	1Q	Med	Média	3Q	Max	DP	EP	n
Tempo de paralisia (em meses)	**3**	**PP (GC)**	3.0	8.0	15.0	45.8	60.0	204.0	65.6	21.9	9
	4	**PP (GC)**	3.0	9.5	16.0	30.3	44.0	72.0	36.7	21.2	3
	2	**PL (GT)**	3.0	4.0	23.0	42.0	60.0	120.0	49.3	22.1	5
	3	PL **(GT)**	0.5	4.0	36.0	52.5	73.0	312.0	69.6	13.9	25
	4	PL **(GT)**	2.0	17.0	18.0	67.4	36.0	264.0	110.6	49.4	5
		Geral	0.5	4.0	24.0	50.2	71.0	312.0	68.4	10.0	47

Não há indivíduos de fototipo 2 no grupo de protocolo placebo.
Fonte: A autora.

Tabela A.1.23 Medidas-resumo de tempo de paralisia por indicação por tratamento.

	Indicação	Tratamento	Min	1Q	Med	Média	3Q	Max	DP	EP	n
Tempo de paralisia (em meses)	**DENTISTA**	**PP (GC)**	3.0	6.0	9.0	9.0	12.0	15.0	8.5	6.0	2.0
	INSTA	**PP (GC)**	3.0	11.0	24.0	53.6	72.0	204.0	63.9	21.3	9.0
	LU KRAUL	**PP (GC)**	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	NA	NA	1.0
	DENTISTA	**PL (GT)**	1.0	1.5	2.0	2.0	2.5	3.0	1.4	1.0	2.0
	INSTA	**PL (GT)**	1.0	5.0	23.0	59.2	70.0	312.0	80.2	19.5	17.0
	LELO	**PL (GT)**	0.5	15.0	36.0	66.8	78.3	264.0	80.4	25.4	10.0
	LU KRAUL	**PL (GT)**	2.0	4.0	24.0	28.8	30.0	84.0	33.2	14.8	5.0
	NA	**PL (GT)**	37.0	37.0	37.0	37.0	37.0	37.0	NA	NA	1.0
		Geral	0.5	4.0	24.0	50.2	71.0	312.0	68.4	10.0	47.0

Não é possível calcular variância para uma única observação.

Fonte: A autora.

A.2 Variáveis clínicas

A.2.1 Assustado

Tabela A.2.1.1 Medidas-resumo da seção assustado: antes, depois e a diferença do tratamento.

	Tratamento	Min	1Q	Med	Média	3Q	Max	DP	EP	n
Assustado (em cm)	**PP**	1.70	2.40	**3.05**	**2.94**	3.35	4.50	0.78	0.22	12
antes	**PL**	1.70	2.25	**2.80**	**2.78**	3.15	4.50	0.62	0.10	35
Assustado (em cm)	**PP**	1.70	2.40	**3.00**	**2.91**	3.28	4.50	0.77	0.22	12
depois	**PL**	2.10	2.80	**3.20**	**3.17**	3.50	4.60	0.60	0.10	35
Assustado (em cm)	**PP**	-0.30	0.00	**0.00**	**-0.03**	0.00	0.00	0.09	0.03	12
diferença (depois – antes)	**PL**	-0.50	0.20	**0.30**	**0.39**	0.55	1.30	0.34	0.06	35

	Tratamento	Med	Média	n	P-valor *	P-valor**	IC95% (média)	IC 95% mediana
Assustado (em cm)	PP	**0.00**	**-0.03**	12	0.22	<0.001		
diferença (depois – antes)	PL	**0.30**	**0.39**	35	<0.001		[0.28; 0.49]	[0.1; 0.4]

P-valor*:Teste de Wilcoxon pareado: comparação de medidas das seções antes e depois para o mesmo grupo.

P-valor**: Teste U de Mann-Whitney: comparação entre grupos das medianas das diferenças entre seções antes do tratamento e depois do tratamento.

Fonte: A autora.

A.2.2 Desvio de rima

Tabela A.2.2.1 Medidas-resumo da seção desvio de rima: antes, depois e a diferença do tratamento.

	Tratamento	Min	1Q	Med	Média	3Q	Max	DP	EP	n
Desvio de Rima (em cm)	PP	0.10	0.48	0.60	0.63	0.73	1.50	0.36	0.10	12
antes	PL	0.10	0.40	0.80	0.71	1.00	1.60	0.36	0.06	35
Desvio de Rima (em cm)	PP	0.10	0.48	0.55	0.62	0.73	1.50	0.36	0.10	12
depois	PL	0.00	0.10	0.20	0.32	0.60	1.10	0.32	0.05	35
Desvio de Rima (em cm)	PP	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.10	0.03	0.01	12
diferença (antes – depois)	PL	0.00	0.10	0.30	0.39	0.50	1.60	0.36	0.06	35

	Tratamento	Med	Média	n	P-valor *	P-valor**	IC95% (média)	IC 95% mediana
Desvio de Rima (em cm)	PP	0.00	0.01	12	0.34	<0.001		
diferença (antes – depois)	PL	0.30	0.39	35	<0.001		[0.25; 0.51]	[0.2; 0.4]

P-valor*:Teste de Wilcoxon pareado: comparação de medidas das seções antes e depois para o mesmo grupo.

P-valor: Teste U de Mann-Whitney: comparação entre grupos das medianas das diferenças entre seções antes do tratamento e depois do tratamento.**

Fonte: A autora.

A.2.3 Abertura do olho – oclusão palpebral

Tabela A.2.3.1 Medidas-resumo da seção oclusão palpebral: antes, depois e a diferença do tratamento.

	Tratamento	Min	1Q	Med	Média	3Q	Max	DP	EP	n
Oclusão palpebral (em cm)	PP	0.00	0.10	0.15	0.35	0.23	1.90	0.56	0.16	12
antes	PL	0.00	0.00	0.20	0.32	0.70	1.30	0.41	0.07	35
Oclusão palpebral (em cm)	PP	0.00	0.10	0.15	0.35	0.23	1.90	0.56	0.16	12
depois	PL	0.00	0.00	0.00	0.03	0.00	0.70	0.13	0.02	35
Oclusão palpebral (em cm)	PP	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	12
diferença (antes – depois)	PL	0.00	0.00	0.10	0.29	0.45	1.30	0.40	0.07	35

	Tratamento	Med	Média	n	P-valor *	P-valor**	IC95% (média)	IC 95% mediana
Oclusão palpebral (em cm)	PP	0.00	0.00	12	NaN	0.0026		
diferença (antes – depois)	PL	0.10	0.29	35	<0.001		[0.16; 0.44]	[0.0; 0.2]

P-valor*:Teste de Wilcoxon pareado: comparação de medidas das seções antes e depois para o mesmo grupo.

P-valor**: Teste U de Mann-Whitney: comparação entre grupos das medianas das diferenças entre seções antes do tratamento e depois do tratamento.

NaN: não é possível de calcular p-valor devido zeros na amostra

Fonte: A autora.

A.2.4 Abertura do lado paralisado

Tabela A.2.4.1 Medidas-resumo da seção abertura labial do lado paralisado: antes, depois e a diferença do tratamento.

	Tratamento	Min	1Q	Med	Média	3Q	Max	DP	EP	n
Abertura do lado paralisado	PP	0.00	0.33	0.50	0.54	0.83	1.30	0.40	0.12	12
(em cm) antes	PL	0.00	0.40	0.60	0.76	0.85	4.40	0.79	0.13	35
Abertura do lado paralisado	PP	0.00	0.33	0.50	0.54	0.83	1.30	0.40	0.12	12
(em cm) depois	PL	0.00	0.70	1.00	0.94	1.15	2.00	0.48	0.08	35
Abertura do lado paralisado	PP	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	12
diferença (depois - antes)	PL	-3.40	0.10	0.20	0.18	0.40	1.00	0.67	0.11	35

	Tratamento	Med	Média	n	P-valor *	P-valor**	IC95% (média)	IC 95% mediana
Abertura do lado paralisado	PP	0.00	0.00	12	NaN	<0.001		
diferença (depois - antes)	PL	0.20	0.18	35	<0.001		[0.03; 0.47]	[0.1; 0.2]

P-valor*:Teste de Wilcoxon pareado: comparação de medidas das seções antes e depois para o mesmo grupo.

P-valor**: Teste U de Mann-Whitney: comparação entre grupos das medianas das diferenças entre seções antes do tratamento e depois do tratamento.

NaN: não é possível de calcular p-valor devido zeros na amostra

Fonte: A autora.

A.2.5 Abertura do lado sem paralisia

Tabela A.2.5.1 Medidas-resumo da seção abertura de sorriso do lado sem paralisia: antes, depois e a diferença do tratamento do tratamento.

	Tratamento	Min	1Q	Med	Média	3Q	Max	DP	EP	n
Abertura do lado sem paralisado	PP	2.70	3.48	3.80	3.73	4.00	5.00	0.60	0.17	12
(em cm) antes	PL	0.80	3.30	3.80	3.70	4.00	5.00	0.71	0.12	35
Abertura do lado sem paralisado	PP	2.70	3.53	3.80	3.74	4.00	5.00	0.58	0.17	12
(em cm) depois	PL	2.40	3.50	3.70	3.75	4.00	5.00	0.53	0.09	35
Abertura do lado sem paralisado	PP	-0.30	0.00	0.00	-0.02	0.00	0.10	0.09	0.03	12
diferença (antes - depois)	PL	-3.50	-0.20	0.00	-0.05	0.40	0.80	0.73	0.12	35

	Tratamento	Med	Média	n	P-valor *	P-valor**	IC95% (média)	IC 95% mediana
Abertura do lado sem paralisado	PP	0.00	-0.02	12	1.00	0.91		
diferença (antes - depois)	PL	0.00	-0.05	35	0.76		[-0.26; 0.25]	[-0.3; 0.2]

P-valor*:Teste de Wilcoxon pareado: comparação de medidas das seções antes e depois para o mesmo grupo.

P-valor**: Teste U de Mann-Whitney: comparação entre grupos das medianas das diferenças entre seções antes do tratamento e depois do tratamento.

Fonte: A autora.

APÊNDICE B – Figuras: análise descritiva

B.1 Variáveis sociodemográficas

B.1.1 Perfil geral dos pacientes

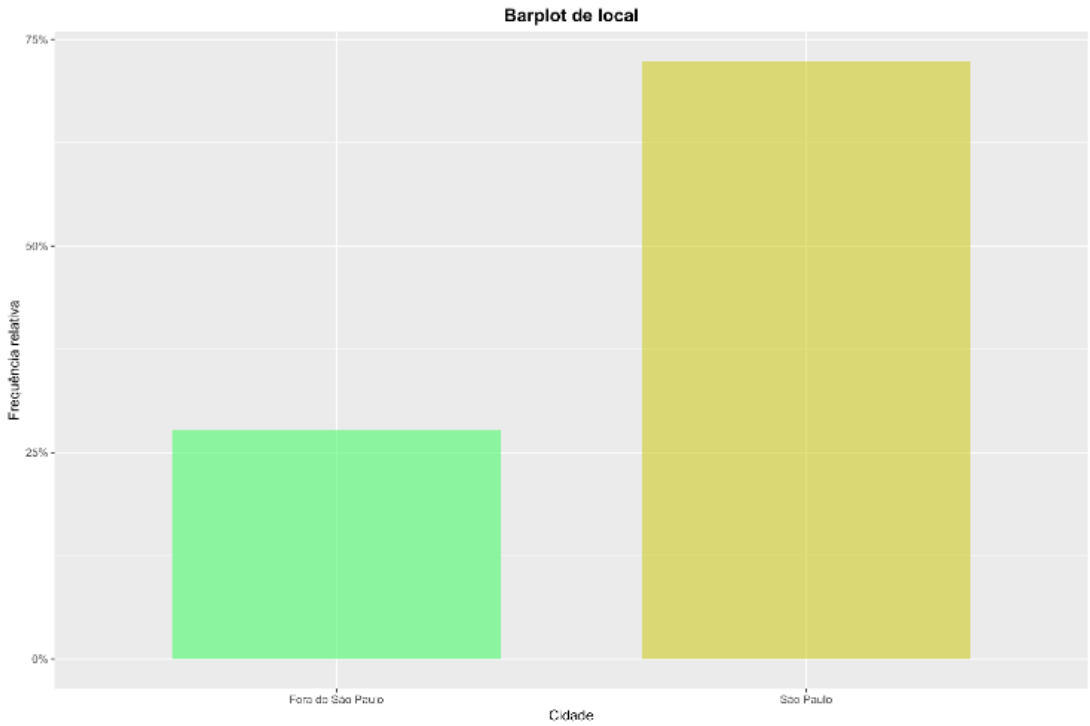


Figura B.1.1.1 Gráfico de barras de localidade de pacientes.

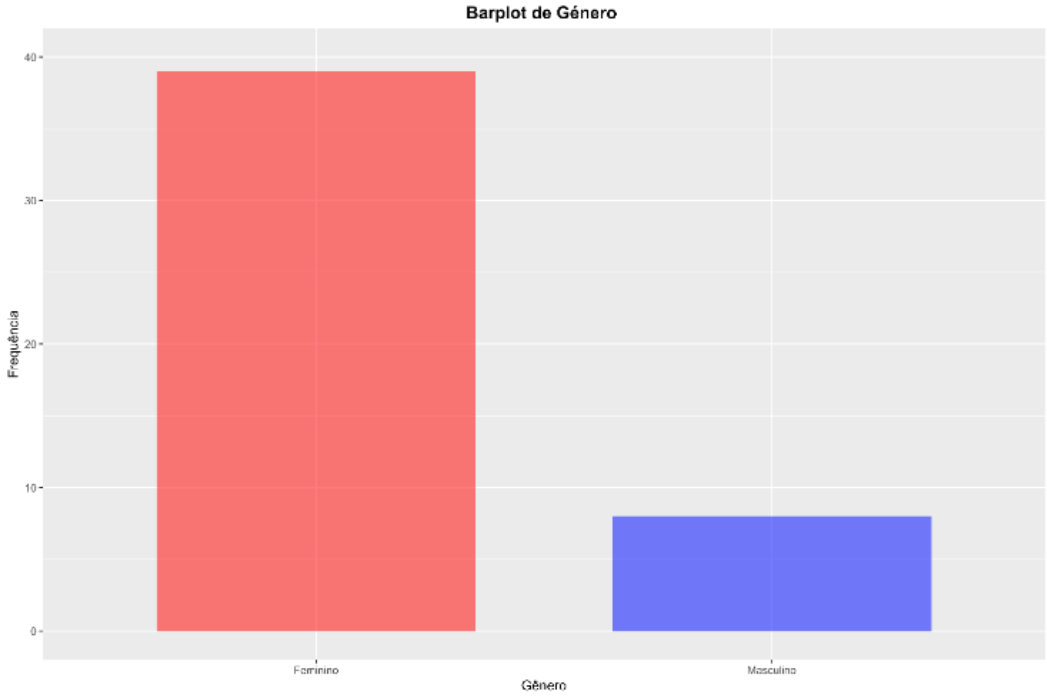


Figura B.1.1.2 Gráfico de barras de sexo de pacientes.

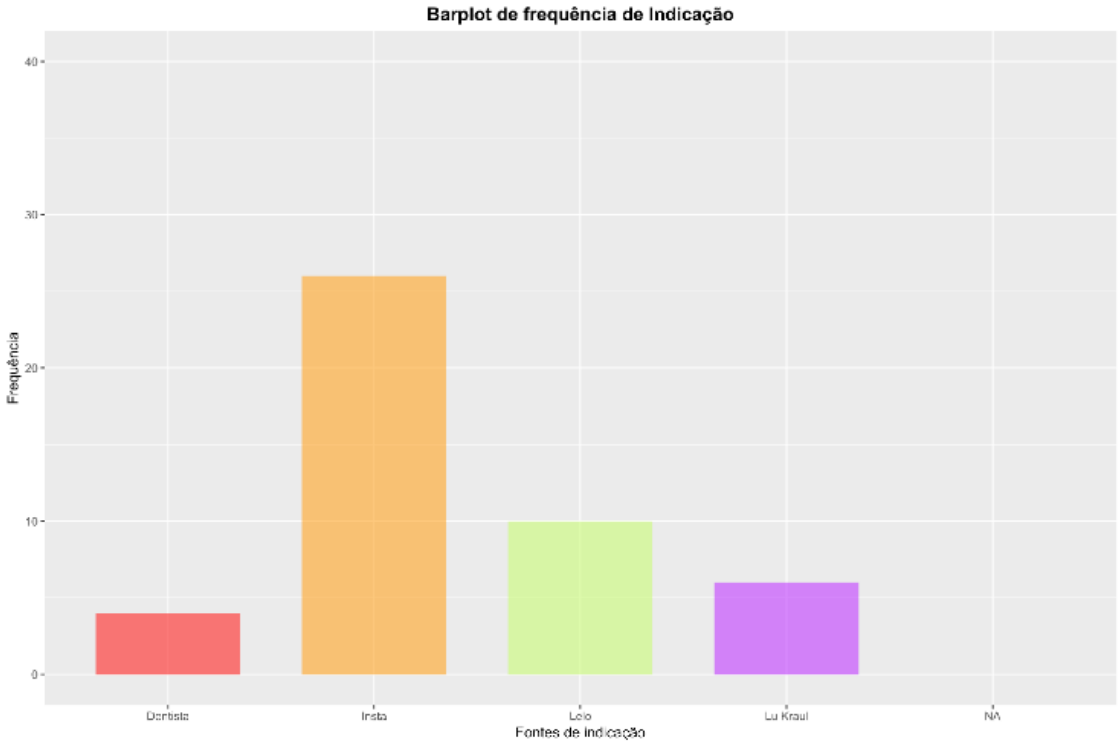


Figura B.1.1.3 Gráfico de barras de indicação de pacientes.

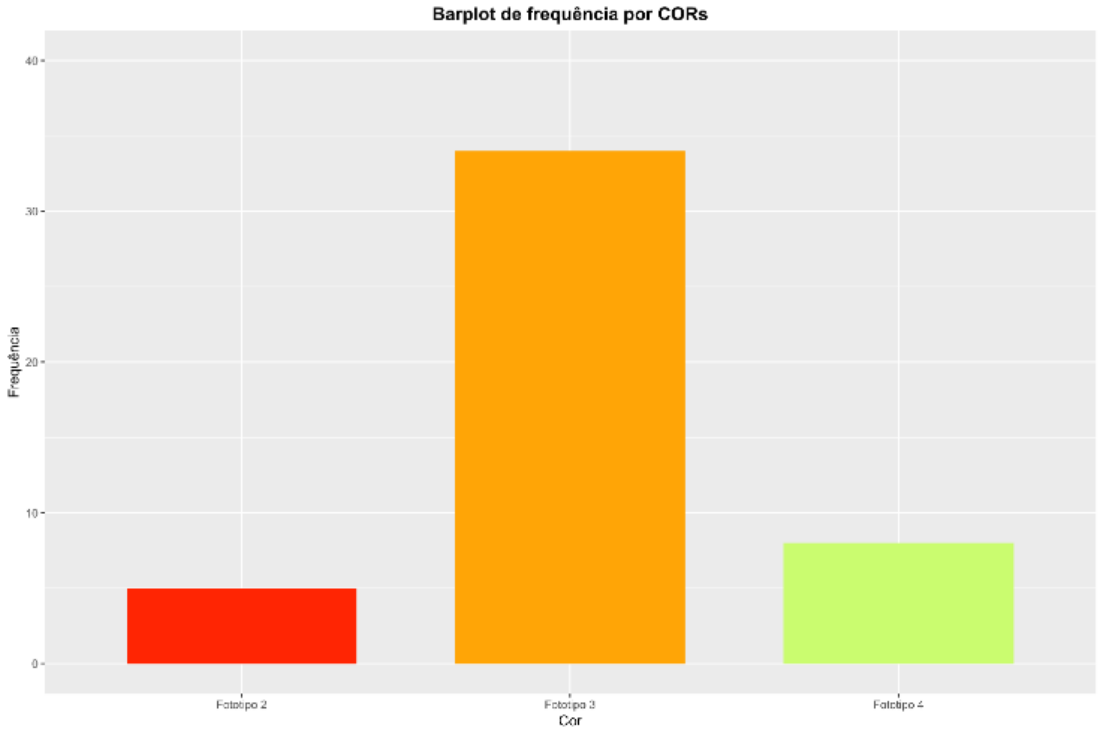


Figura B.1.1.4 Gráfico de barras de fototipo de pacientes.

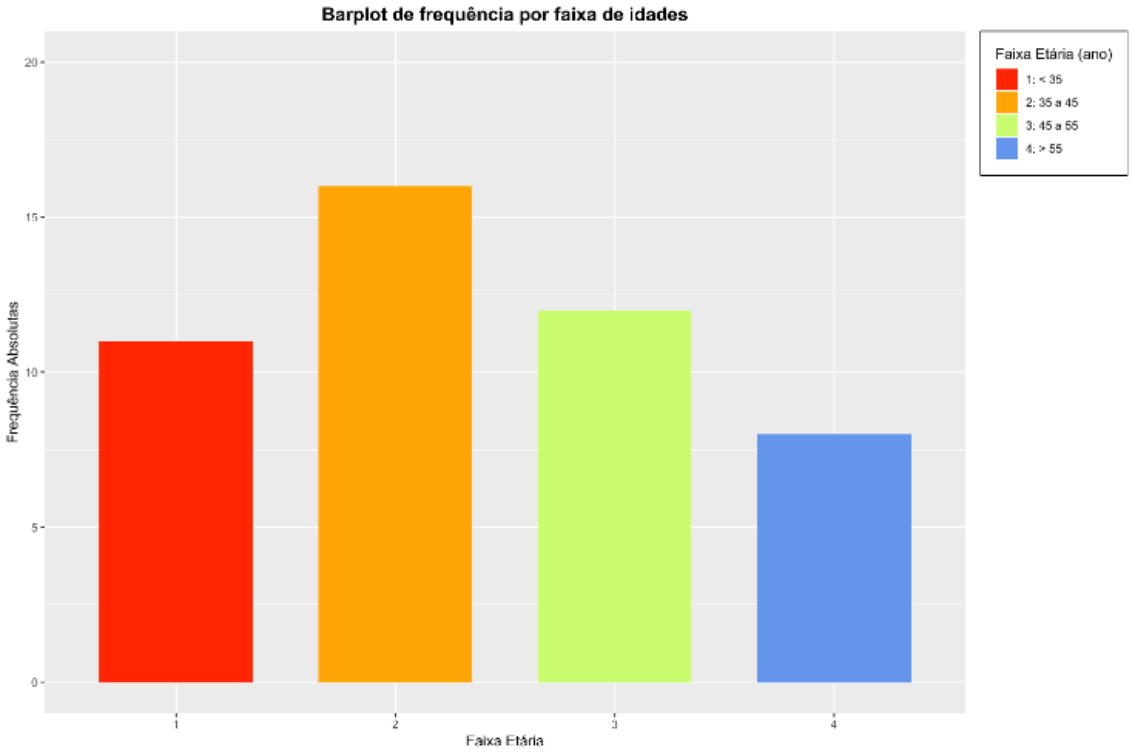


Figura B.1.1.5 Gráfico de barras de faixa etária de pacientes.

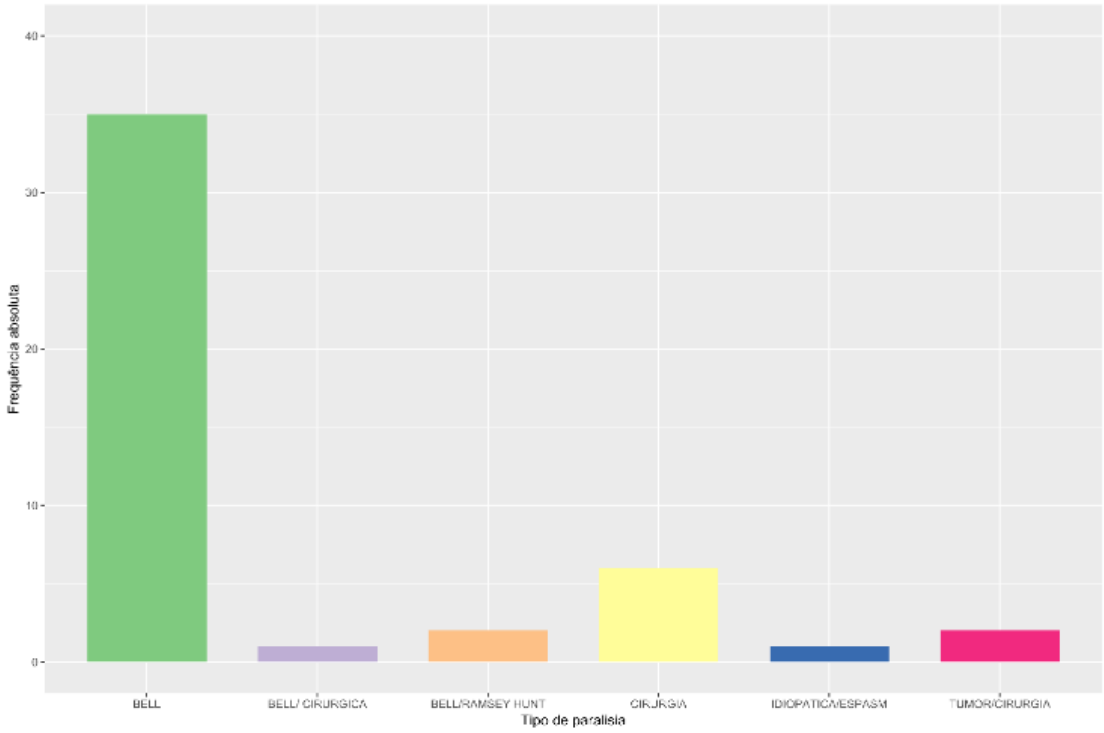


Figura B.1.1.6 Gráfico de barras de tipo de paralisia de pacientes.

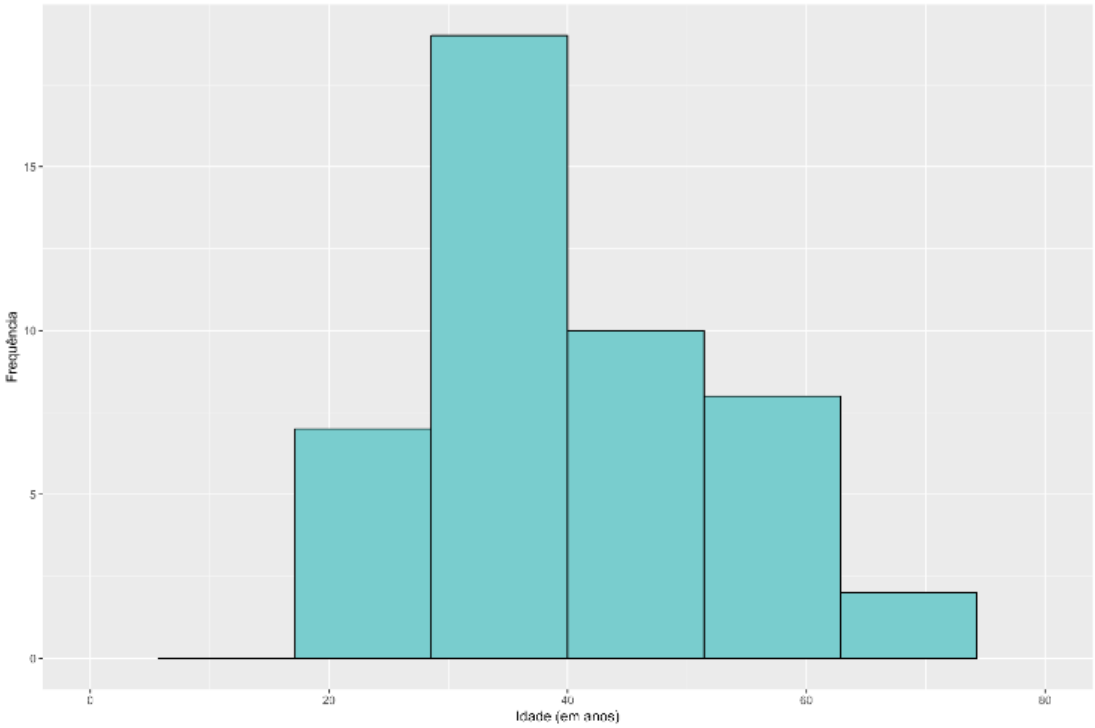


Figura B.1.1.7 Histograma de idade de pacientes.

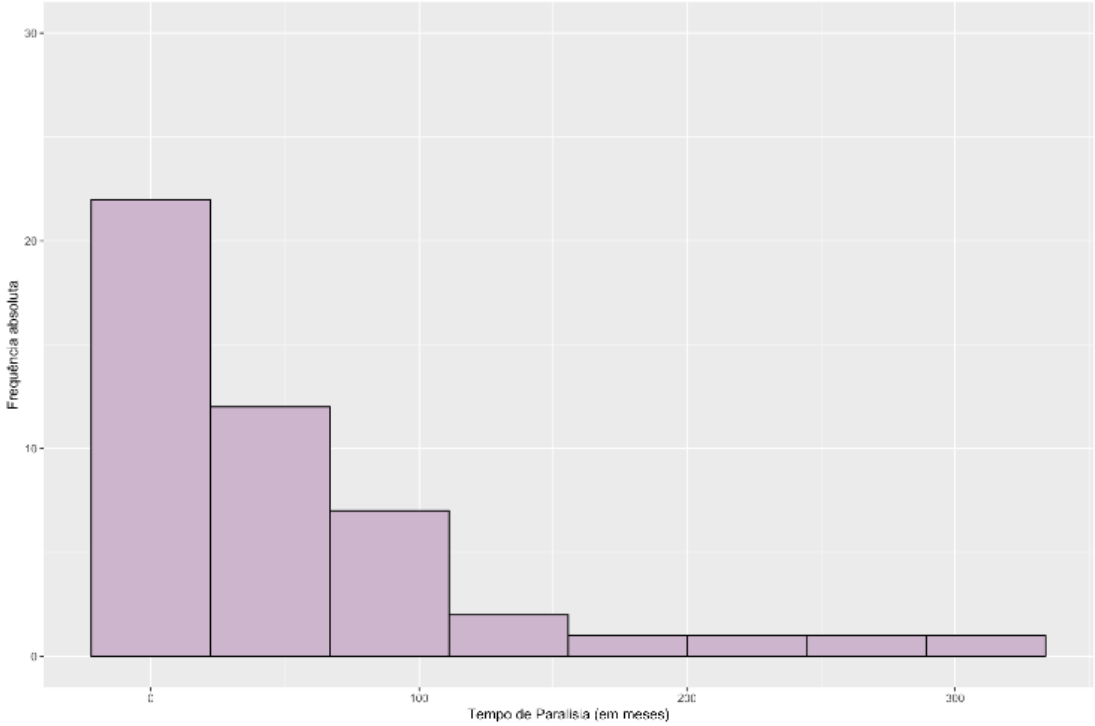


Figura B.1.1.8 Histograma de tempo de paralisia de pacientes.

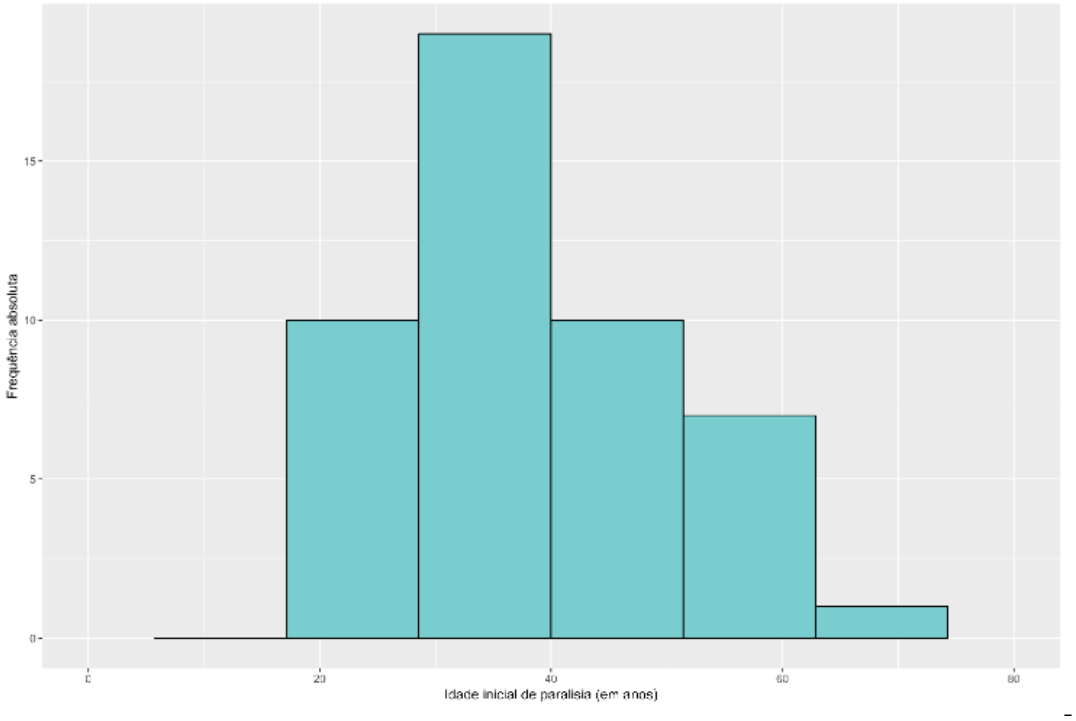


Figura B.1.1.9 Histograma de idade inicial de paralisia de pacientes.

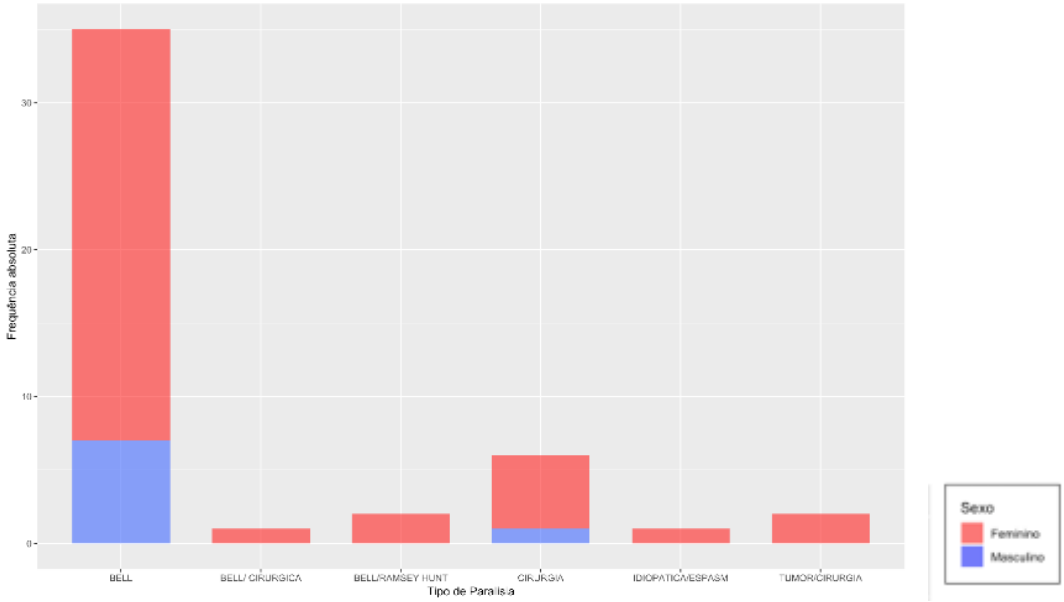


Figura B.1.1.10 Gráfico de barras de tipo de paralisia por sexo.

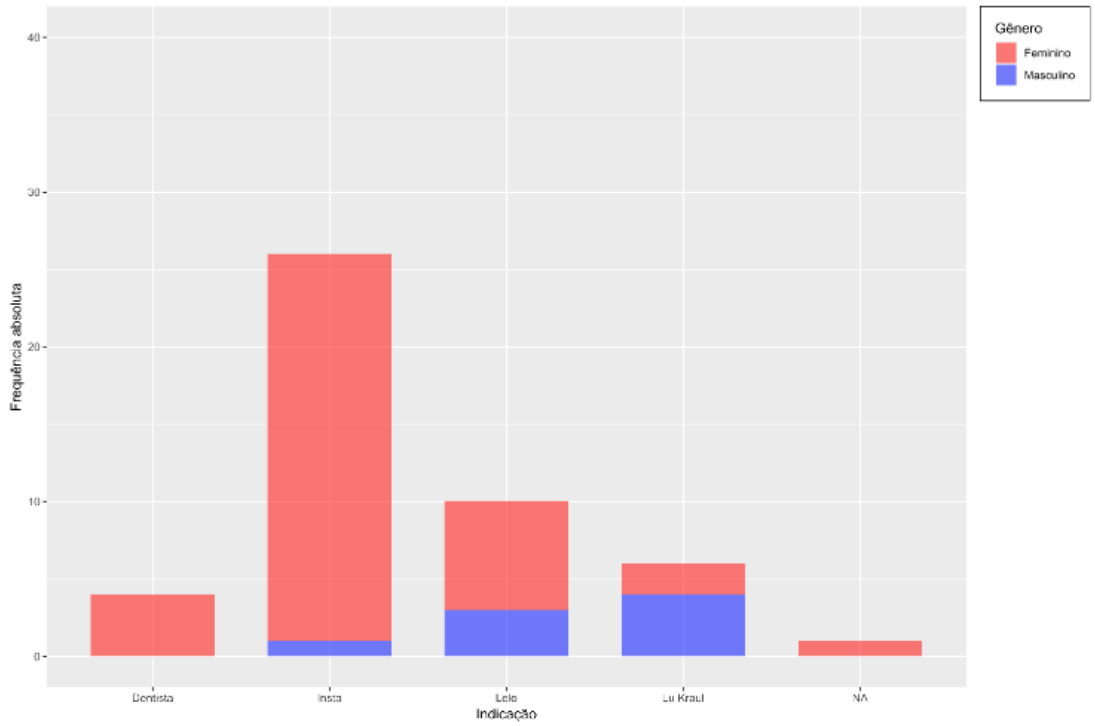


Figura B.1.1.11 Gráfico de barras de indicação por sexo.

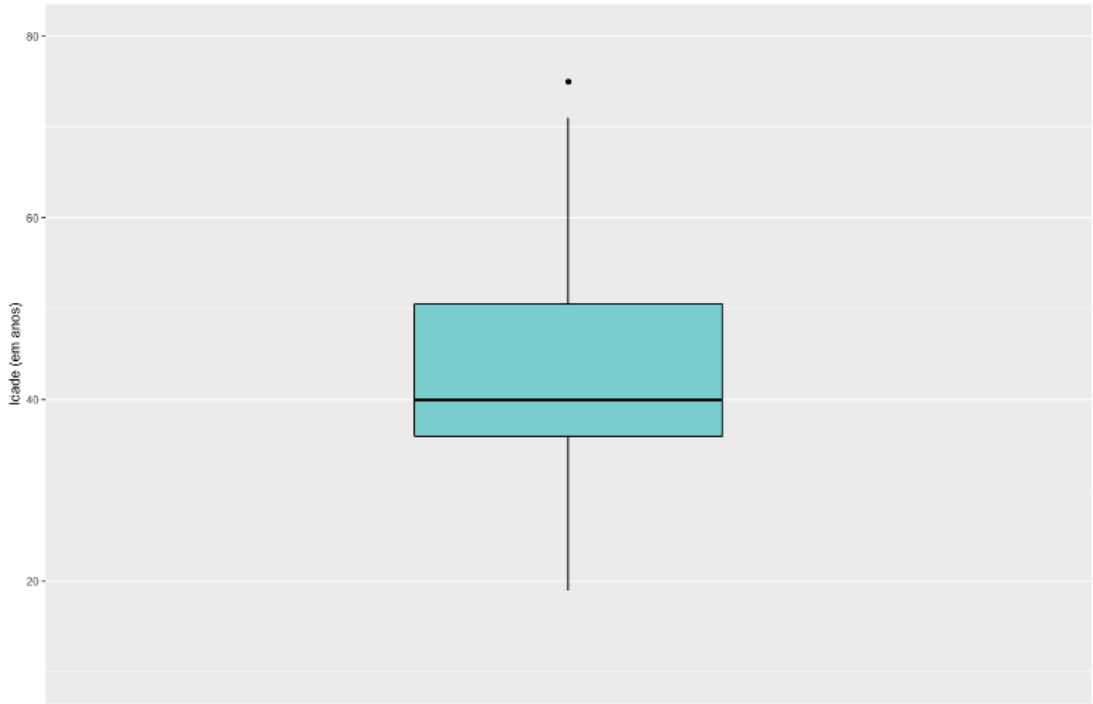


Figura B.1.1.12 Boxplot de idade de pacientes.

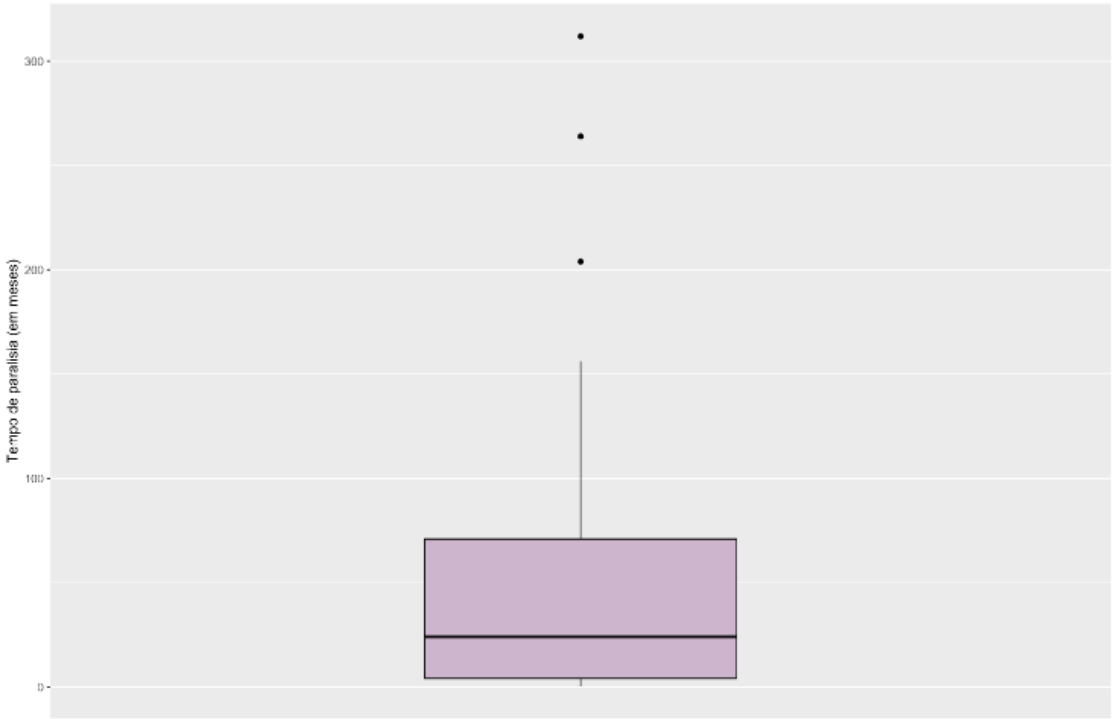


Figura B.1.1.13 Boxplot de tempo de paralisia de pacientes.

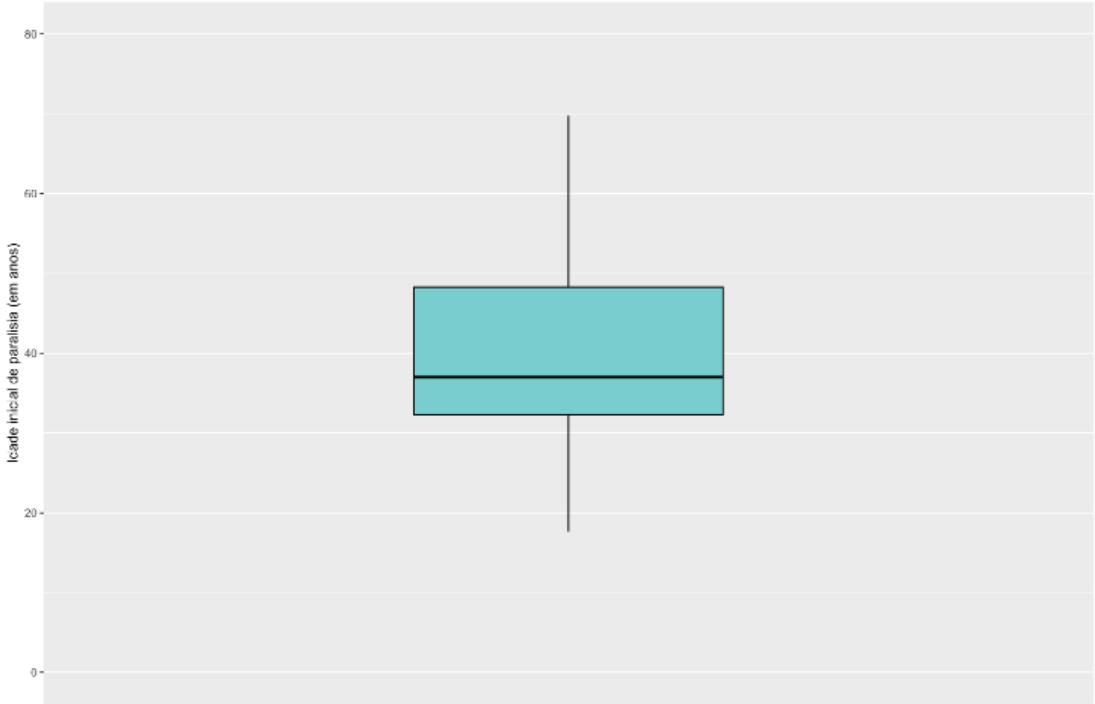


Figura B.1.1.14 Boxplot de idade inicial de paralisia de pacientes.

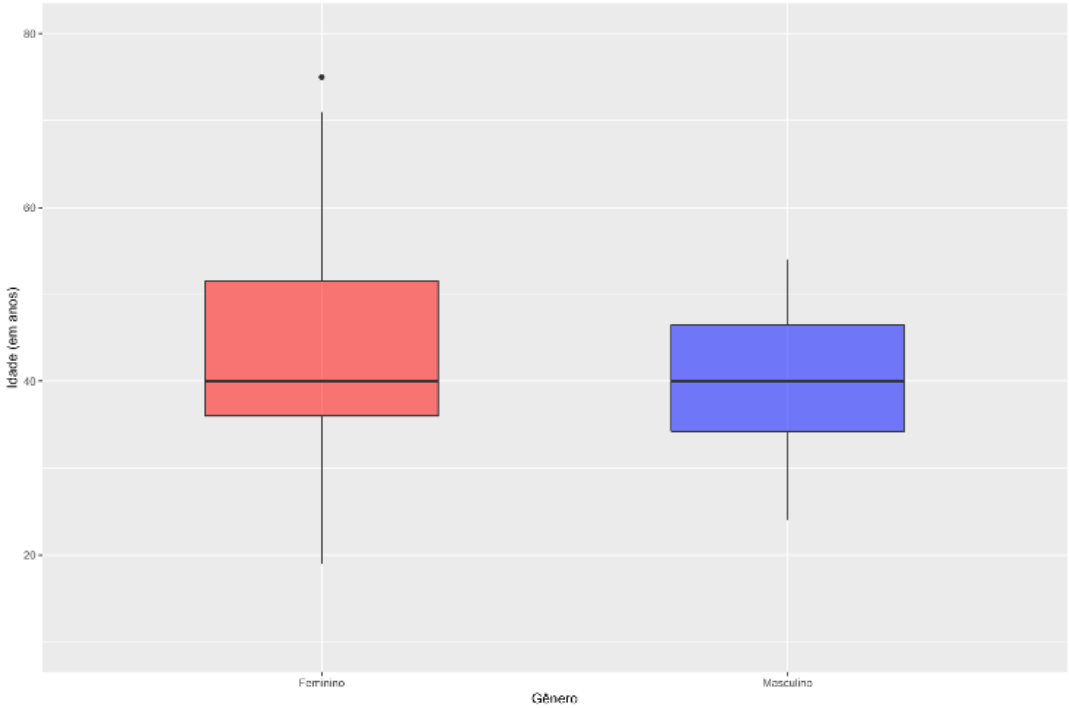


Figura B.1.1.15 Boxplot de idade por sexo.

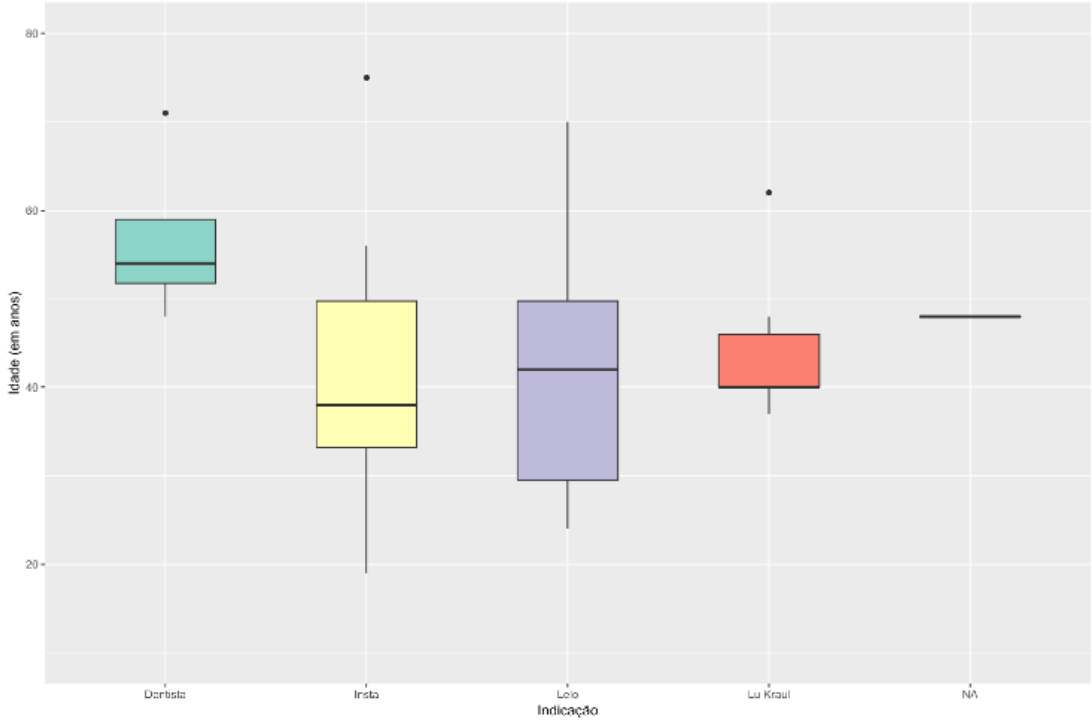


Figura B.1.1.16 Boxplot de idade por indicação.

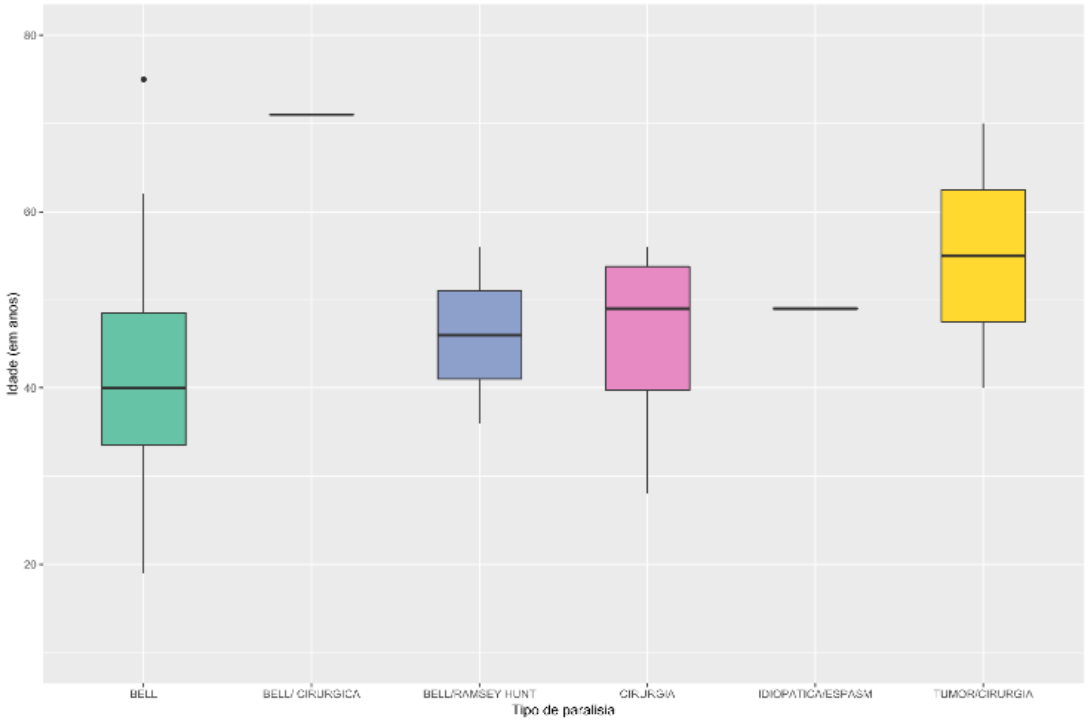


Figura B.1.1.17 Boxplot de idade por tipo de paralisia.

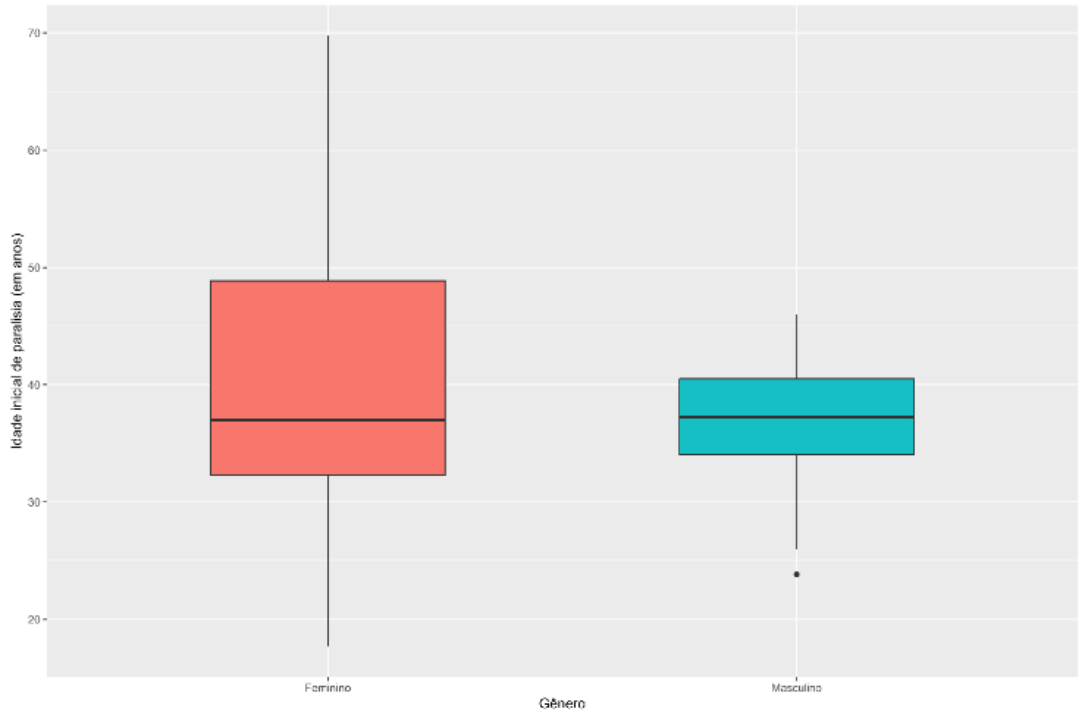


Figura B.1.1.18 Boxplot de idade inicial de paralisia por sexo.

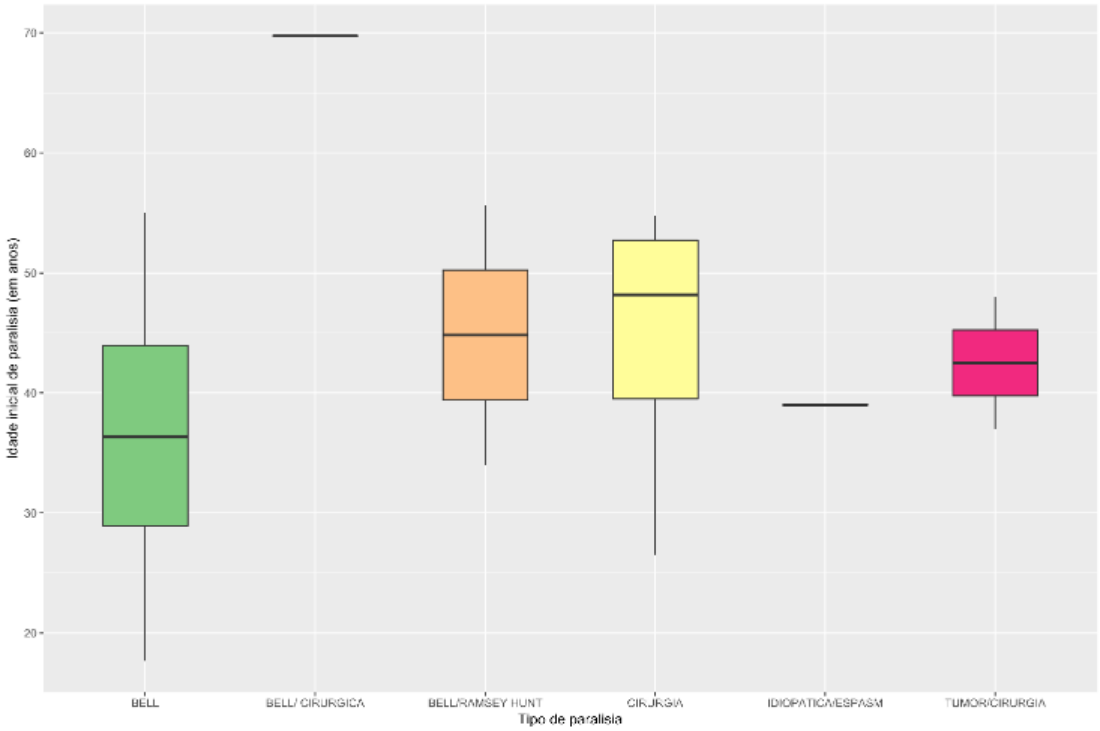


Figura B.1.1.19 Boxplot de idade inicial de paralisia por tipo de paralisia.

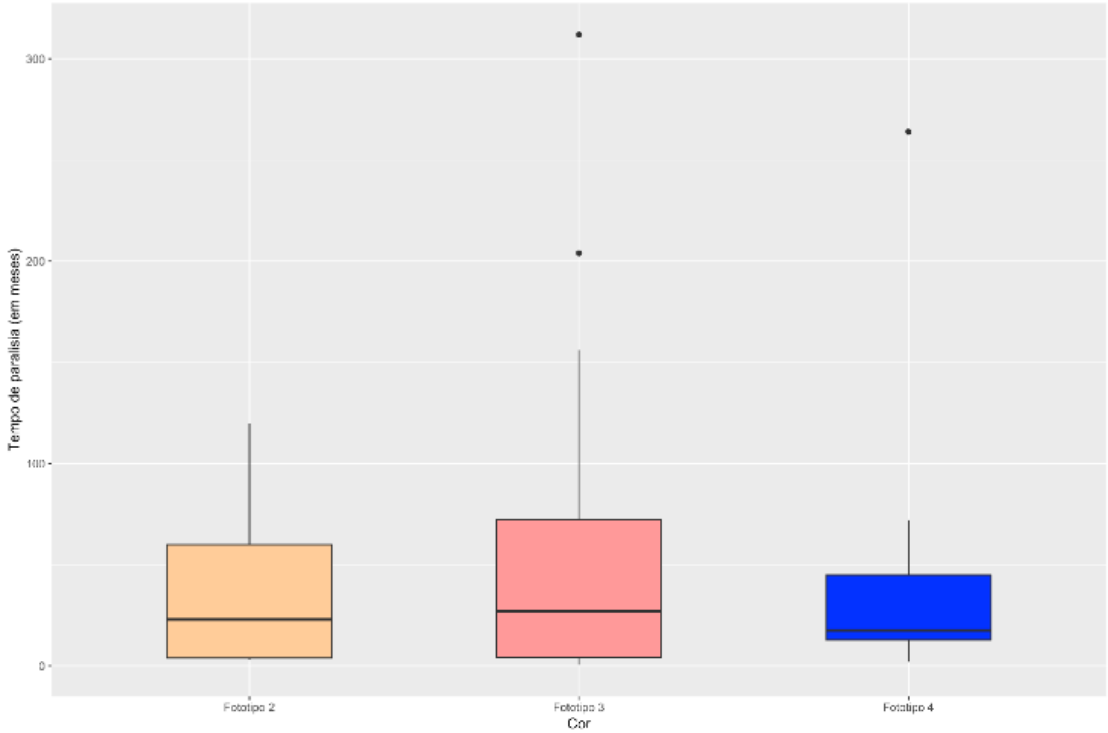


Figura B.1.1.20 Boxplot de tempo de paralisia por fototipo.

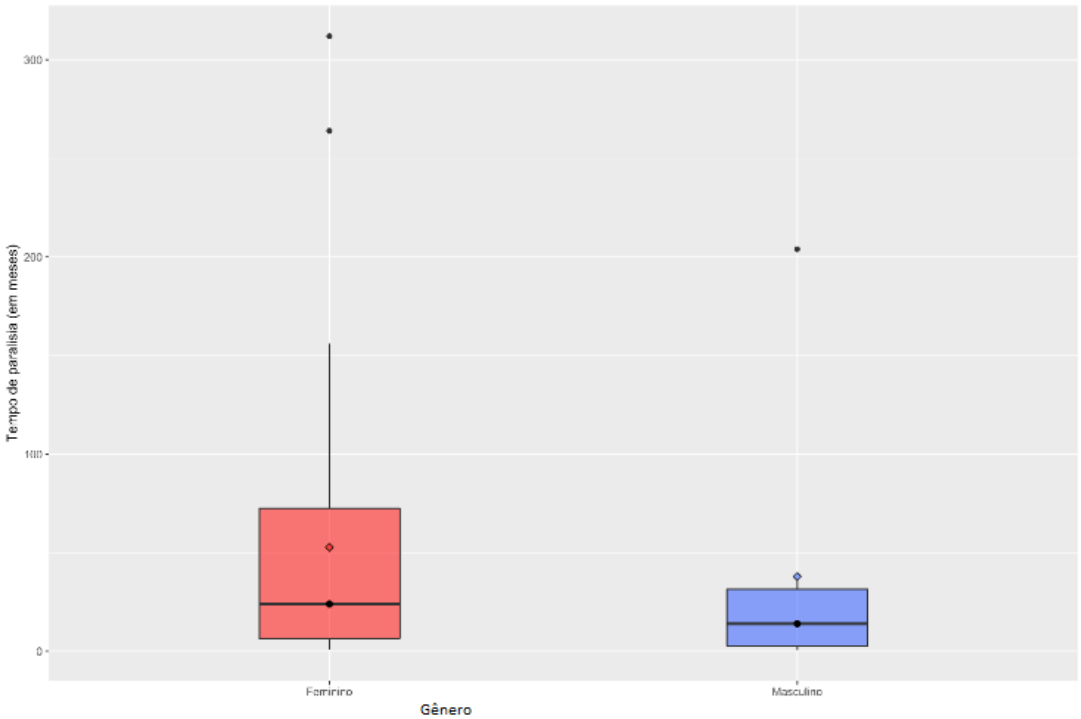


Figura B.1.1.21 Boxplot de tempo de paralisia por sexo.

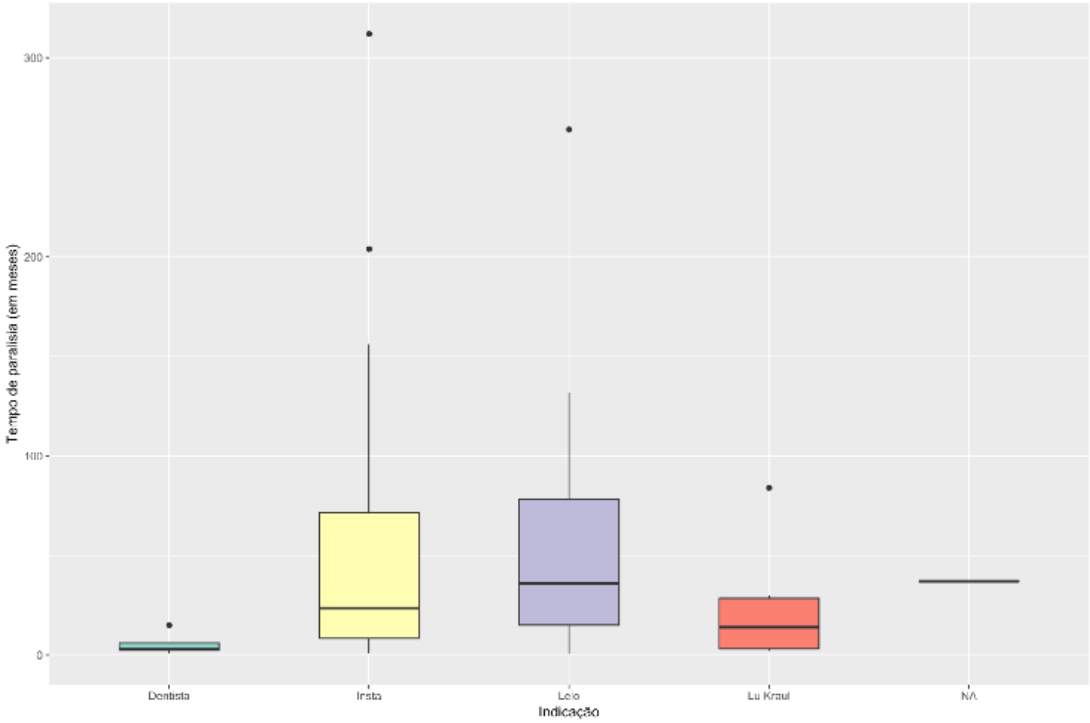


Figura B.1.1.22 Boxplot de tempo de paralisia por indicação.

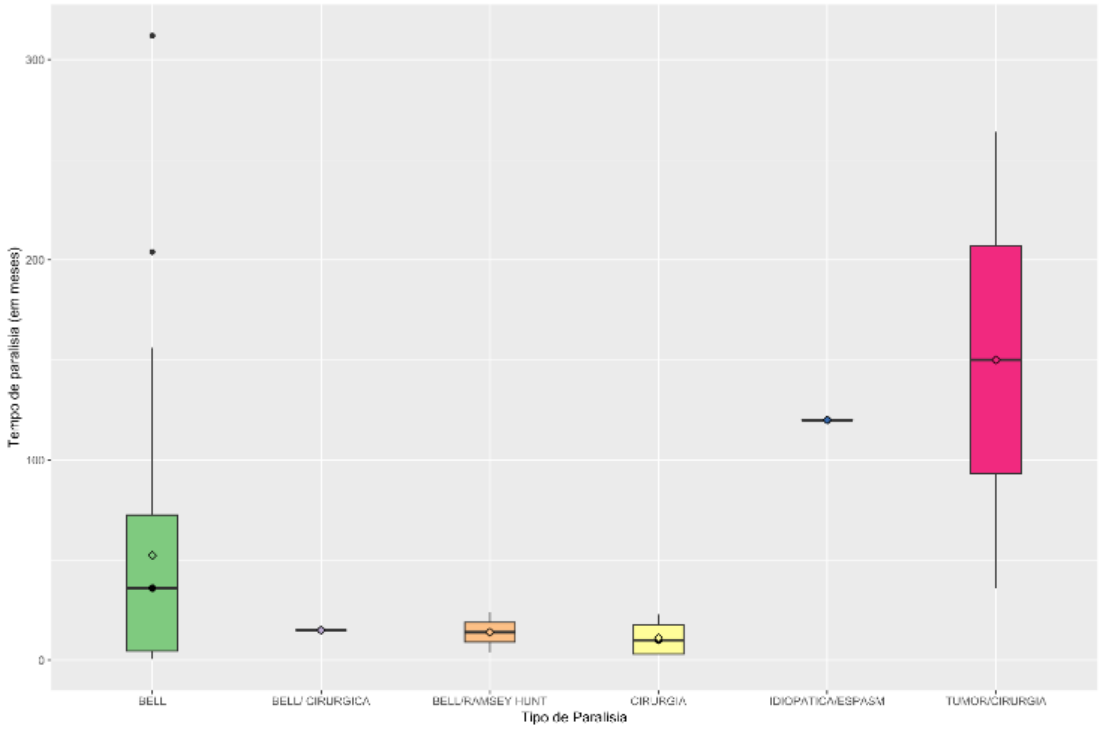


Figura B.1.1.23 Boxplot de tempo de paralisia por tipo de paralisia.

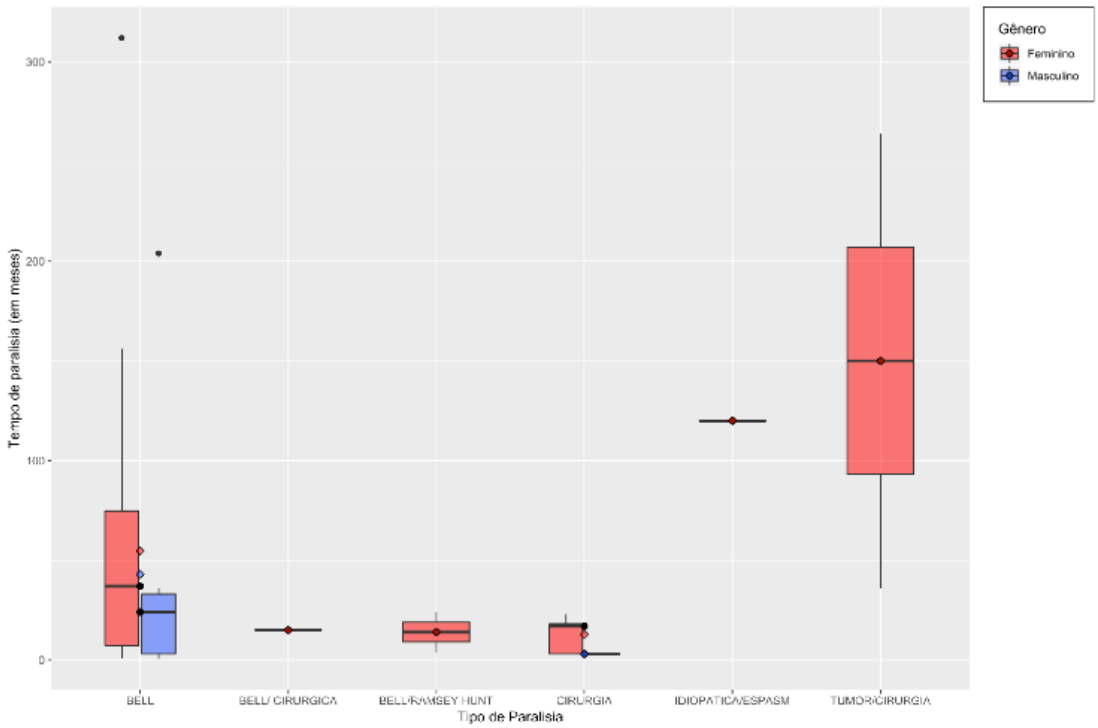


Figura B.1.1.24 Boxplot de tempo de paralisia por tipo de paralisia e sexo.

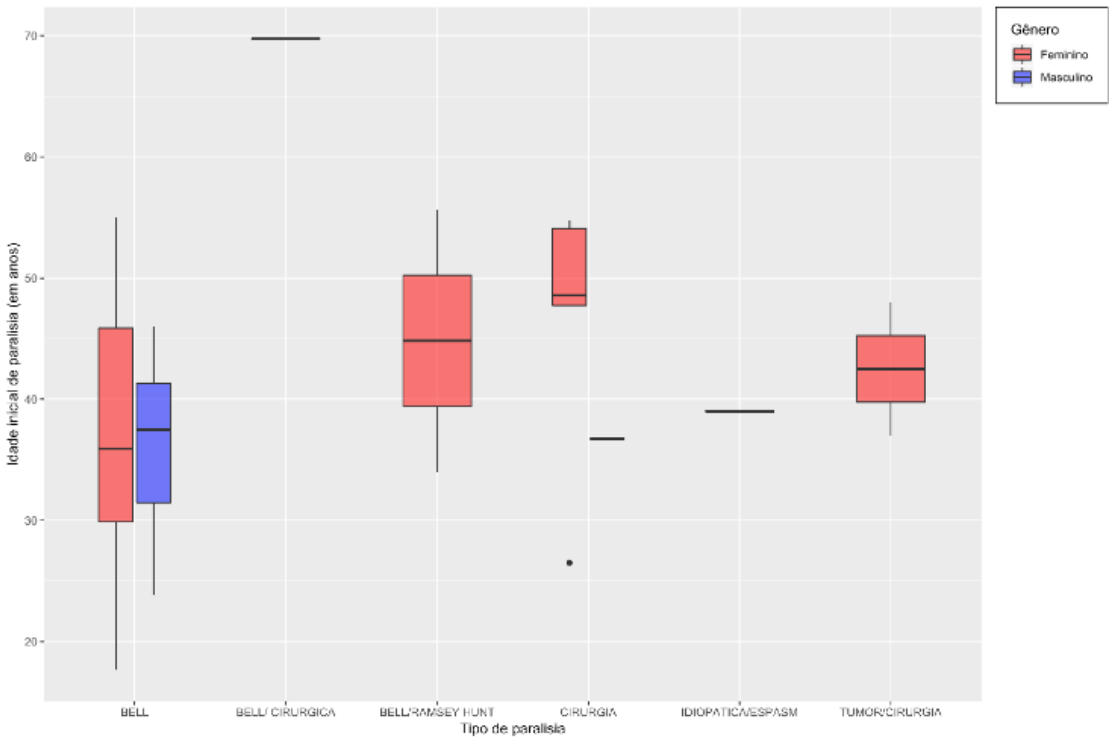


Figura B.1.1.25 Boxplot de idade inicial de paralisia por tipo de paralisia e sexo.

B.1.2 Comparação entre grupos

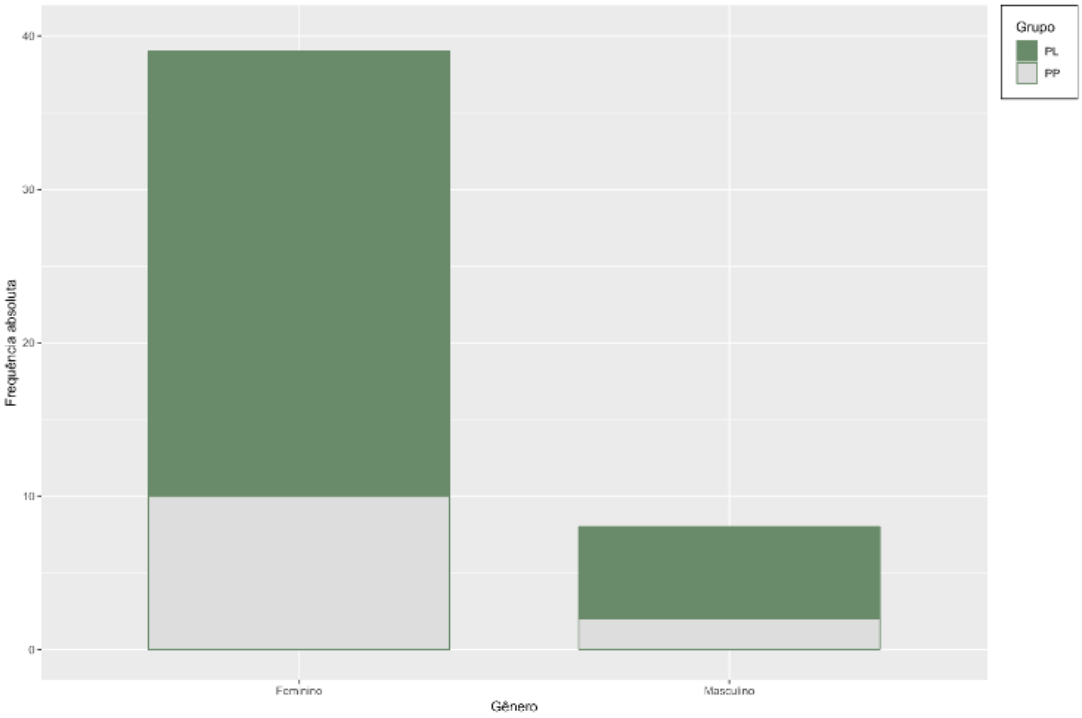


Figura B.1.2.1 Gráfico de barras do número de pacientes por sexo dos grupos PL e PP.

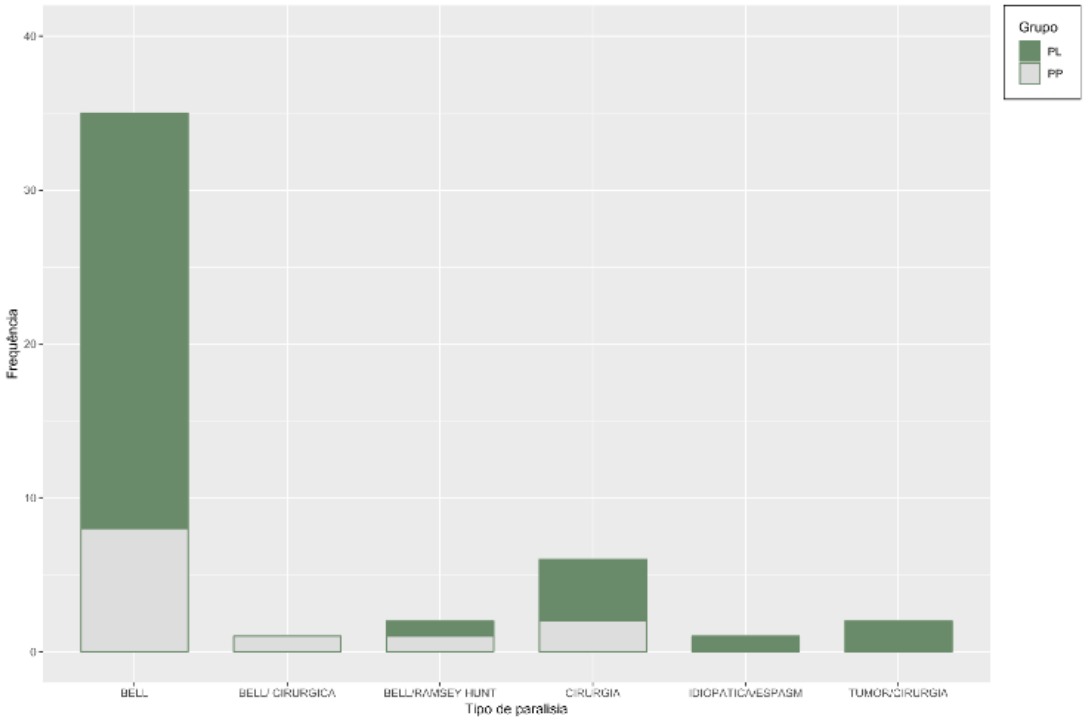


Figura B.1.2.2 Gráfico de barras do número de pacientes por tipo de paralisia dos grupos PL e PP.

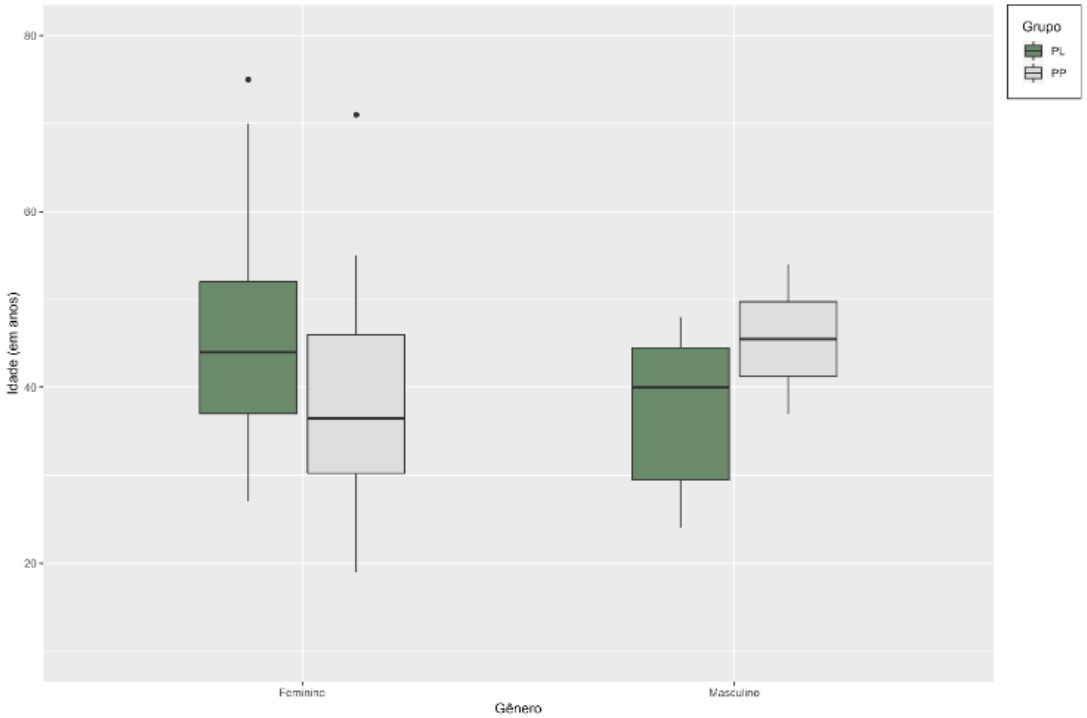


Figura B.1.2.3 Boxplot de idade por sexo dos grupos PL e PP.

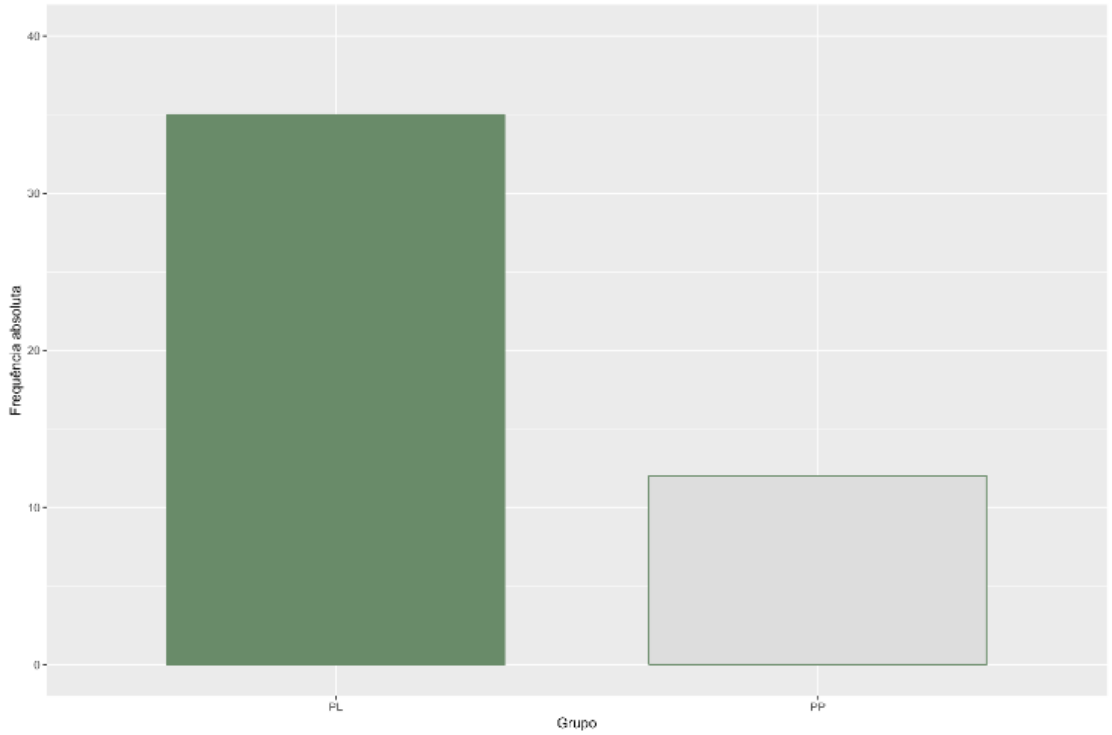


Figura B.1.2.4 Gráfico de barras de comparação de número de pacientes nos dois grupos.

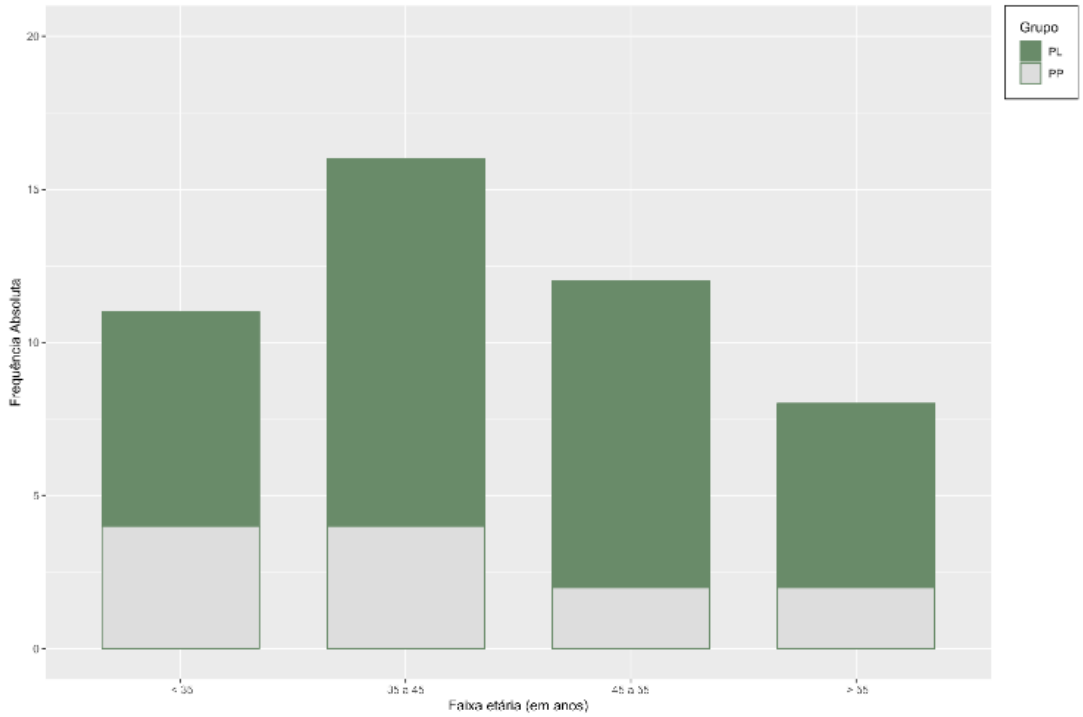


Figura B.1.2.5 Gráfico de barras de comparação de número de pacientes por faixa etária nos dois grupos.

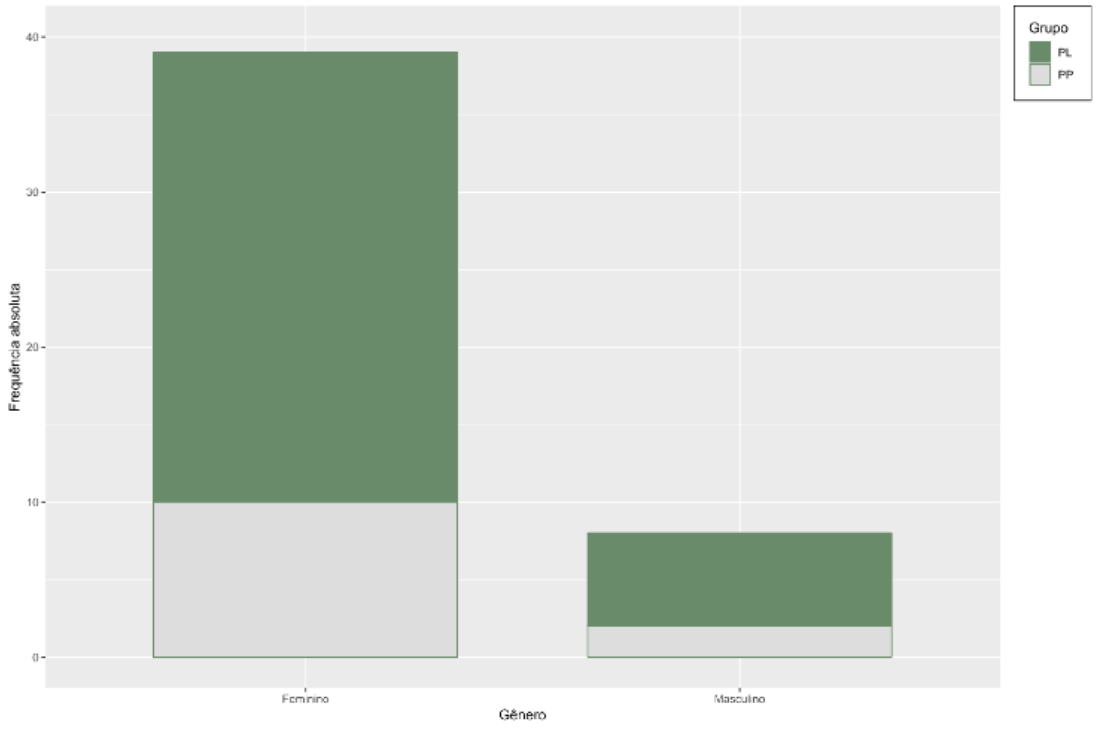


Figura B.1.2.6 Gráfico de barras de comparação de número de pacientes por sexo nos dois grupos.

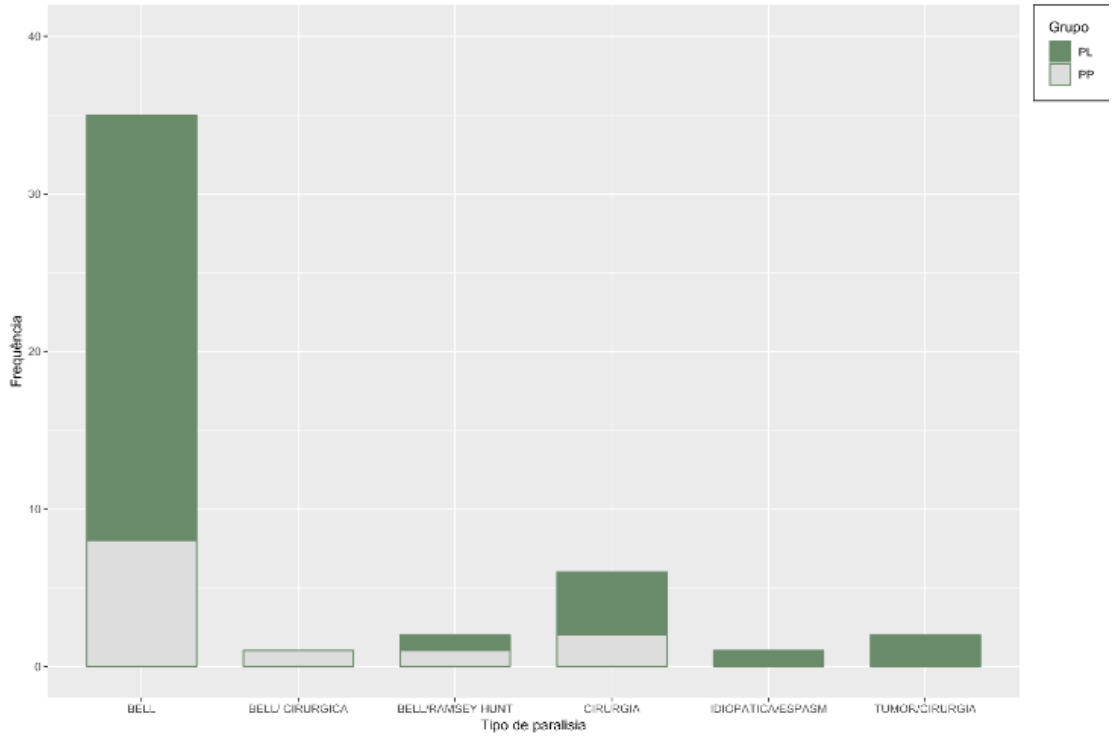


Figura B.1.2.7 Gráfico de barras de comparação de número de pacientes por tipo de paralisia nos dois grupos.

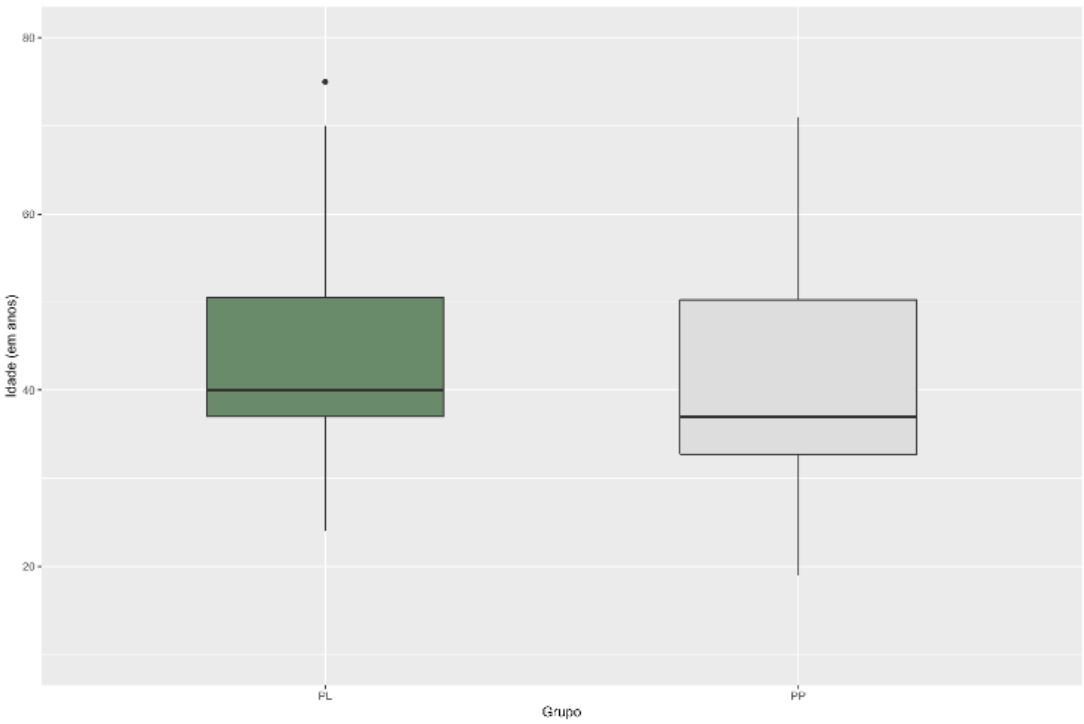


Figura B.1.2.8 Boxplot de comparação de idade nos dois grupos.

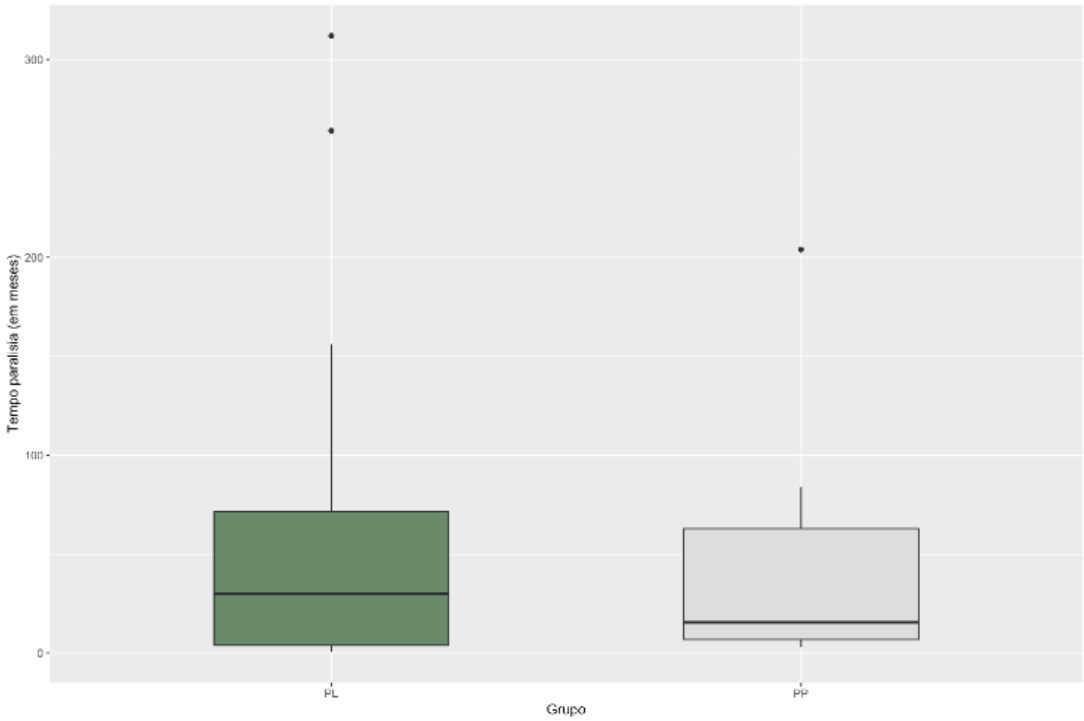


Figura B.1.2.9 Boxplot de comparação tempo de paralisia nos dois grupos.

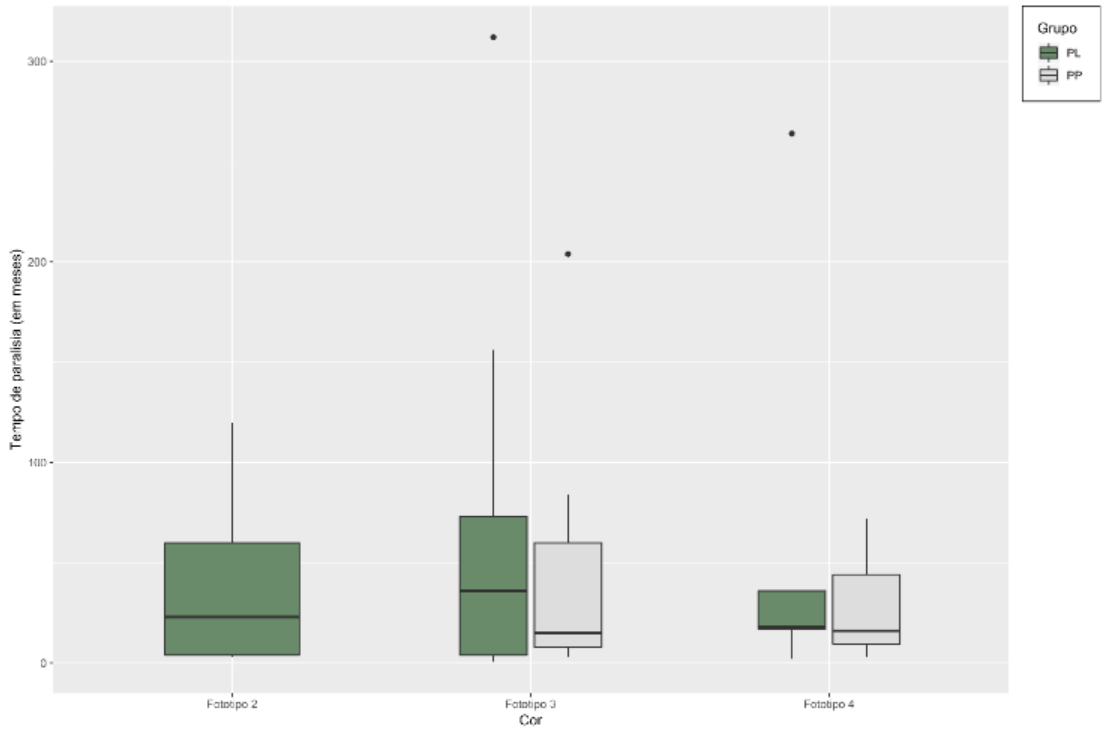


Figura B.1.2.10 Boxplot de comparação tempo de paralisia por fototipo nos dois grupos.

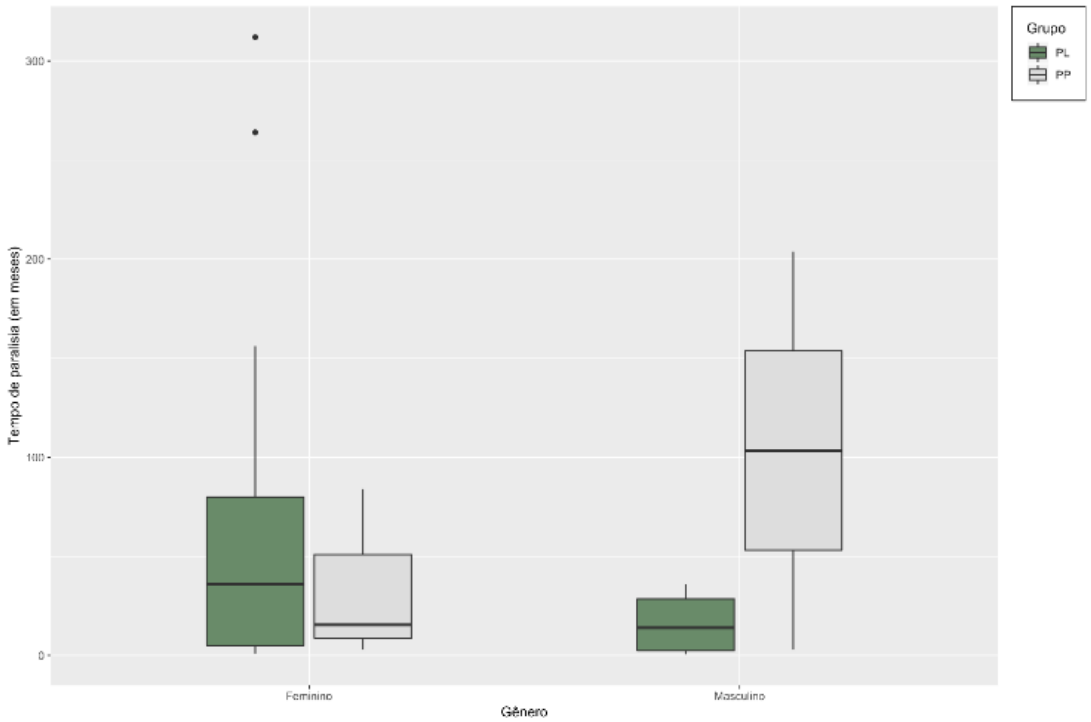


Figura B.1.2.11 Boxplot de comparação tempo de paralisia por sexo nos dois grupos.

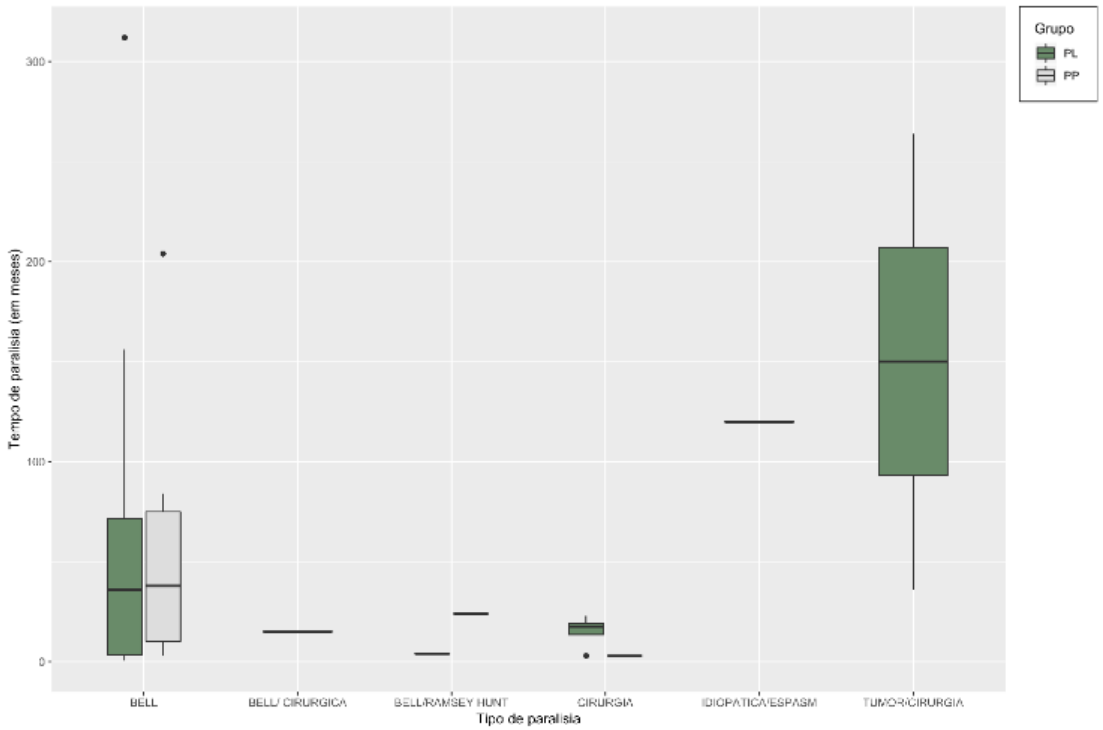


Figura B.1.2.12 Boxplot de comparação tempo de paralisia por tipo de paralisia nos dois grupos.

B.2 Variáveis clínicas

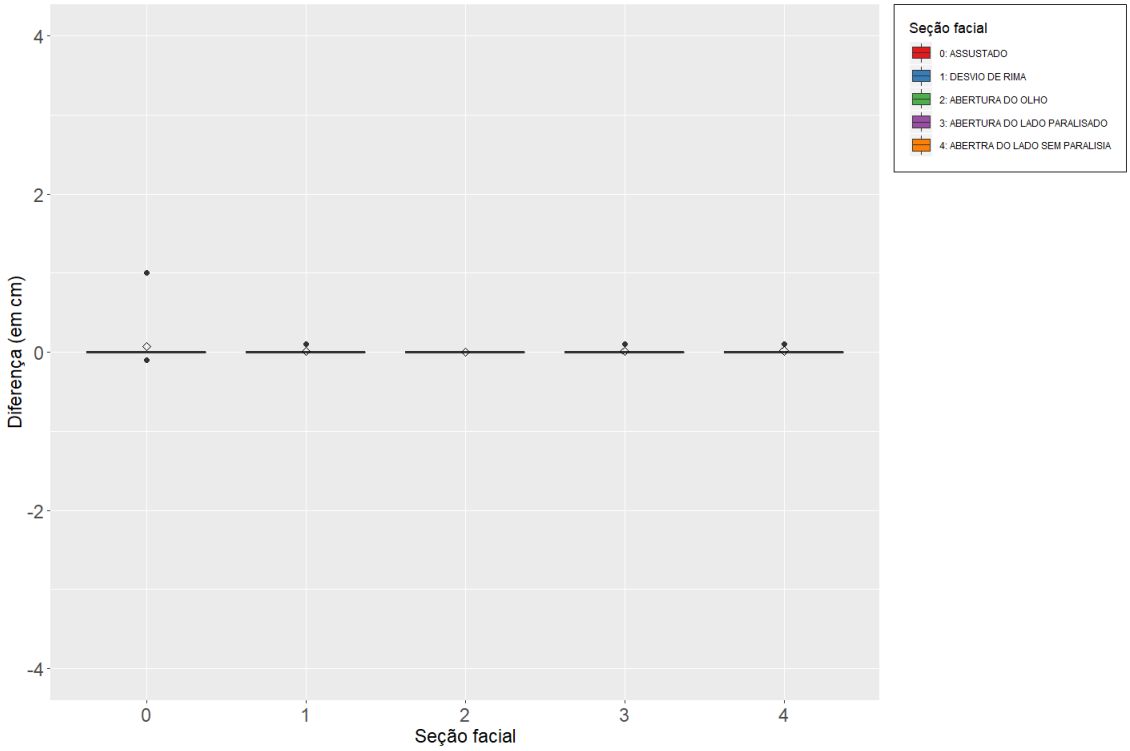


Figura B.2.1 Boxplot da diferença de seções faciais (antes e depois) no grupo PP.

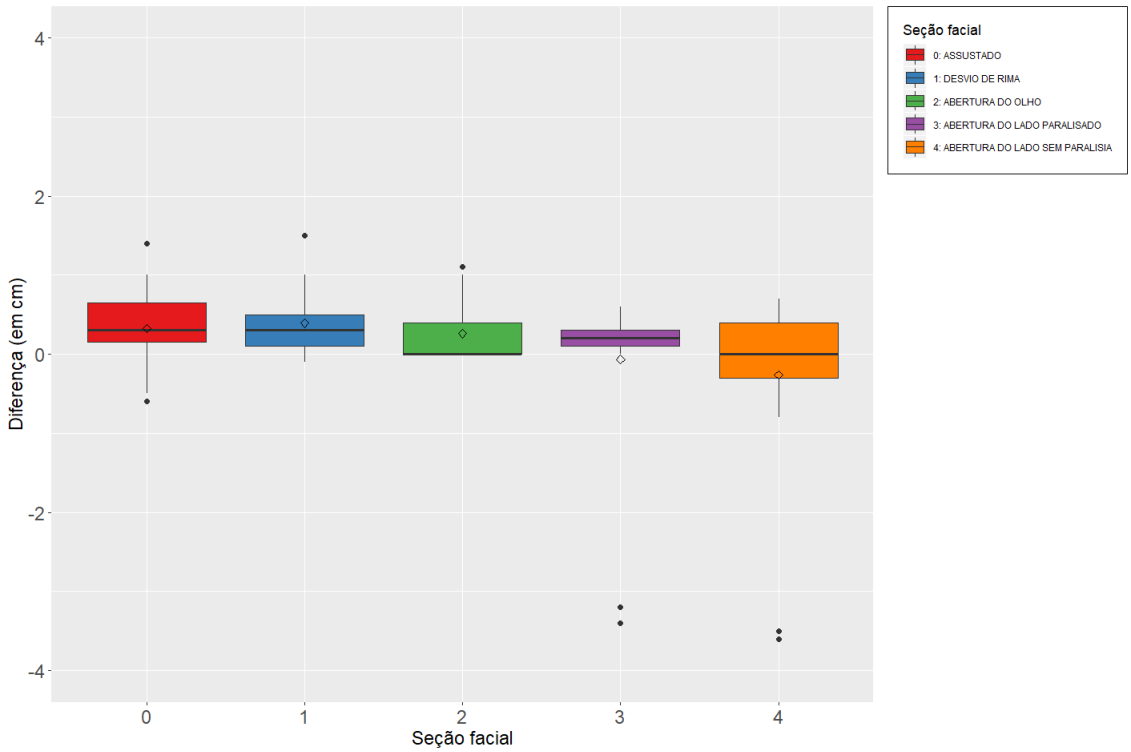


Figura B.2.2 Boxplot da diferença de seções faciais (antes e depois) no grupo PL.

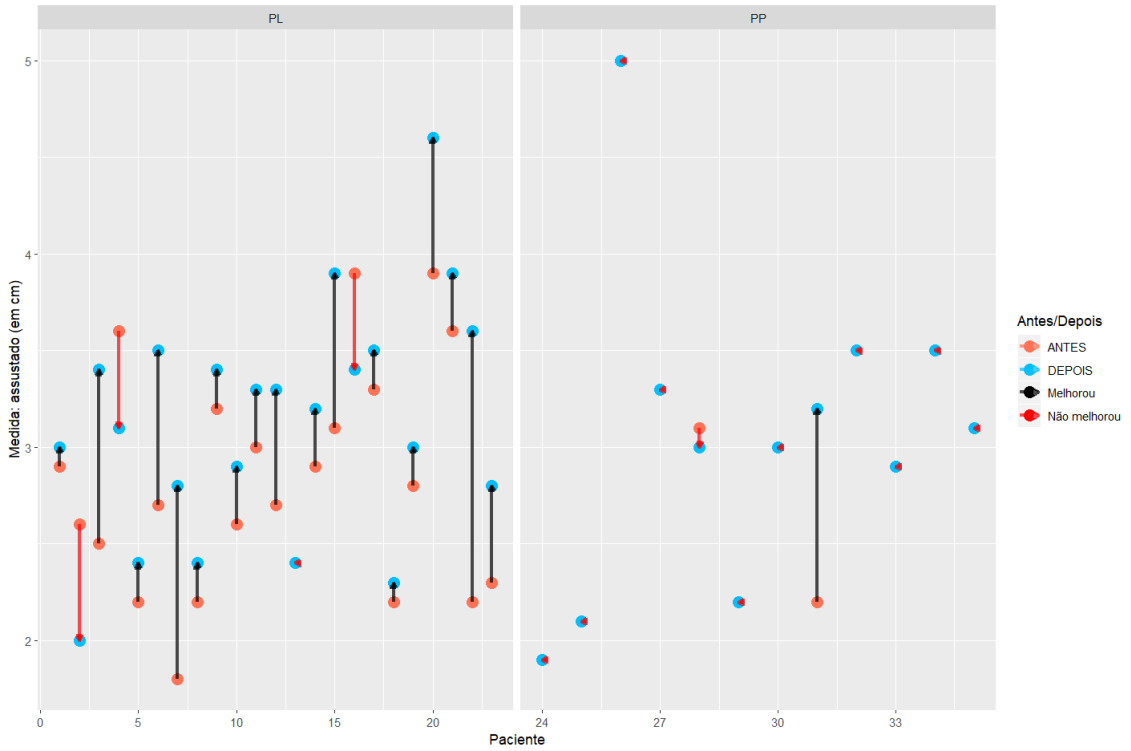


Figura B.2.3 Diagrama de dispersão de medidas da seção assustado (antes e depois).

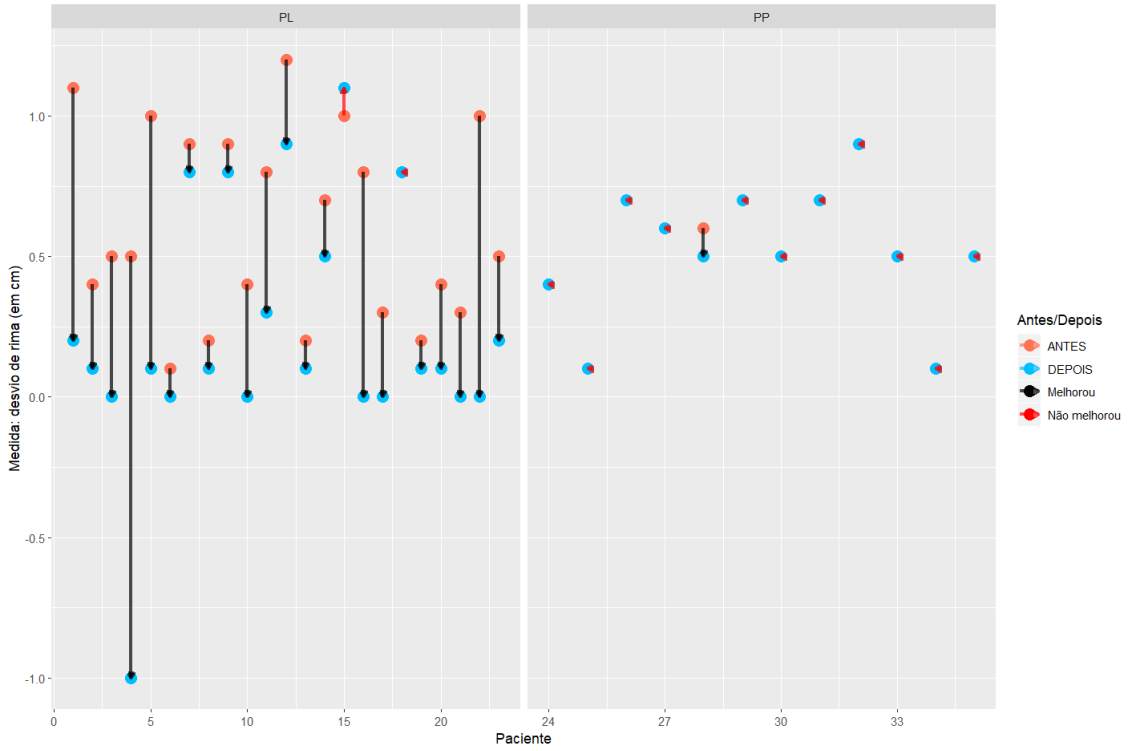


Figura B.2.4 Diagrama de dispersão de medidas da seção desvio de rima (antes e depois).

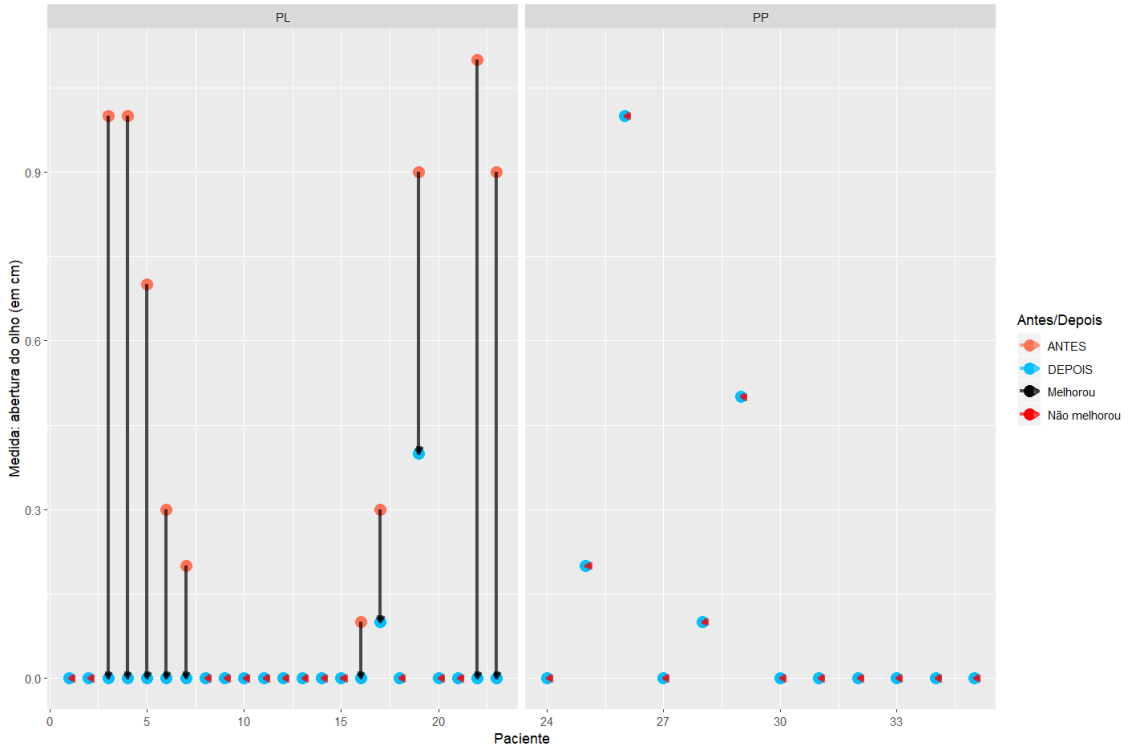


Figura B.2.5 Diagrama de dispersão de medidas da seção oclusão palpebral (antes e depois).

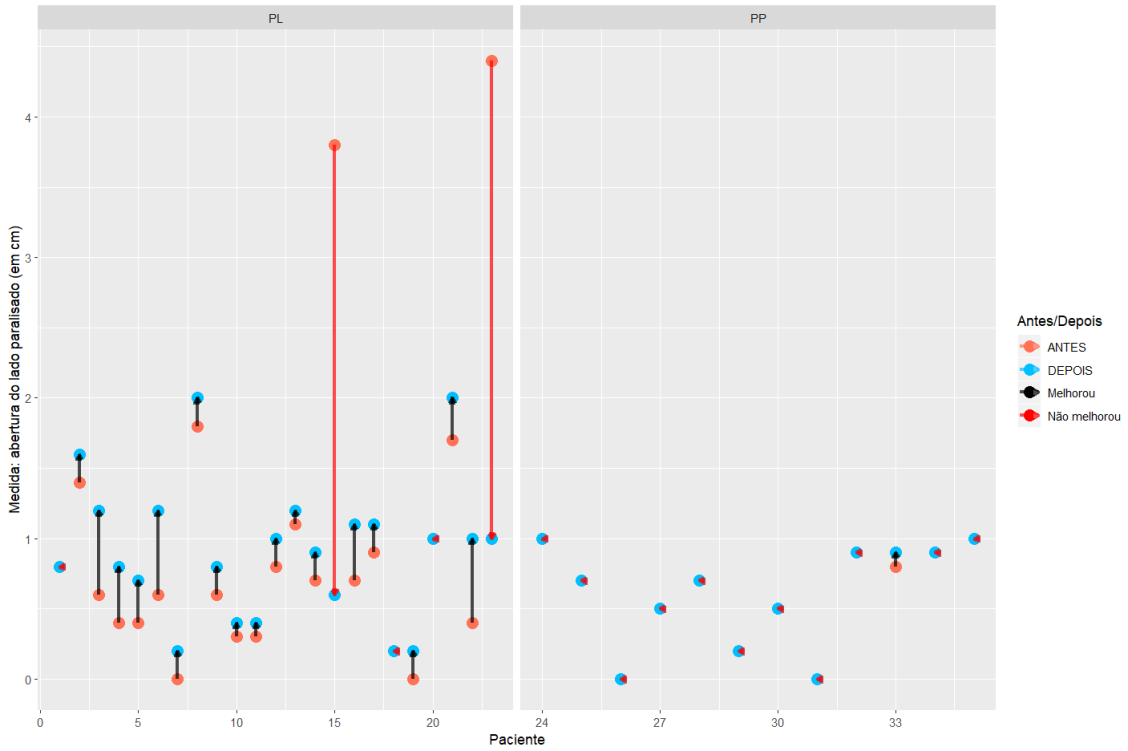


Figura B.2.6 Diagrama de dispersão de medidas da seção de abertura labial do lado paralisado (antes e depois).

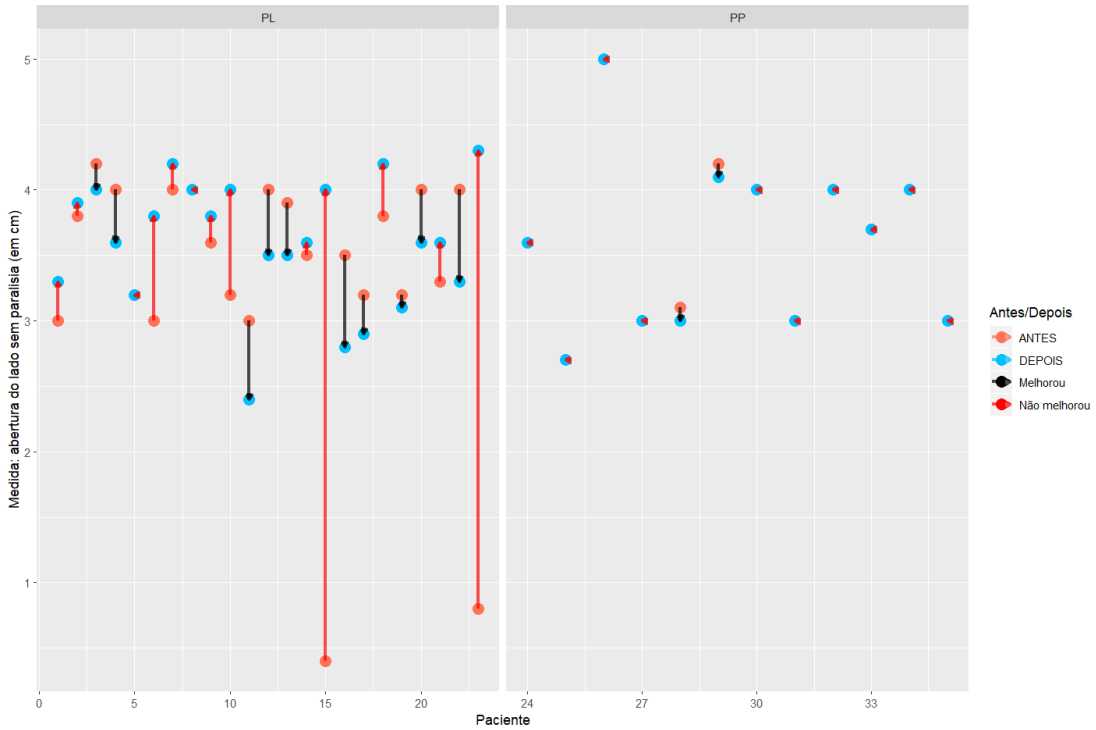


Figura B.2.7 Diagrama de dispersão de medidas da seção de abertura do sorriso do lado sem paralisia (antes e depois).

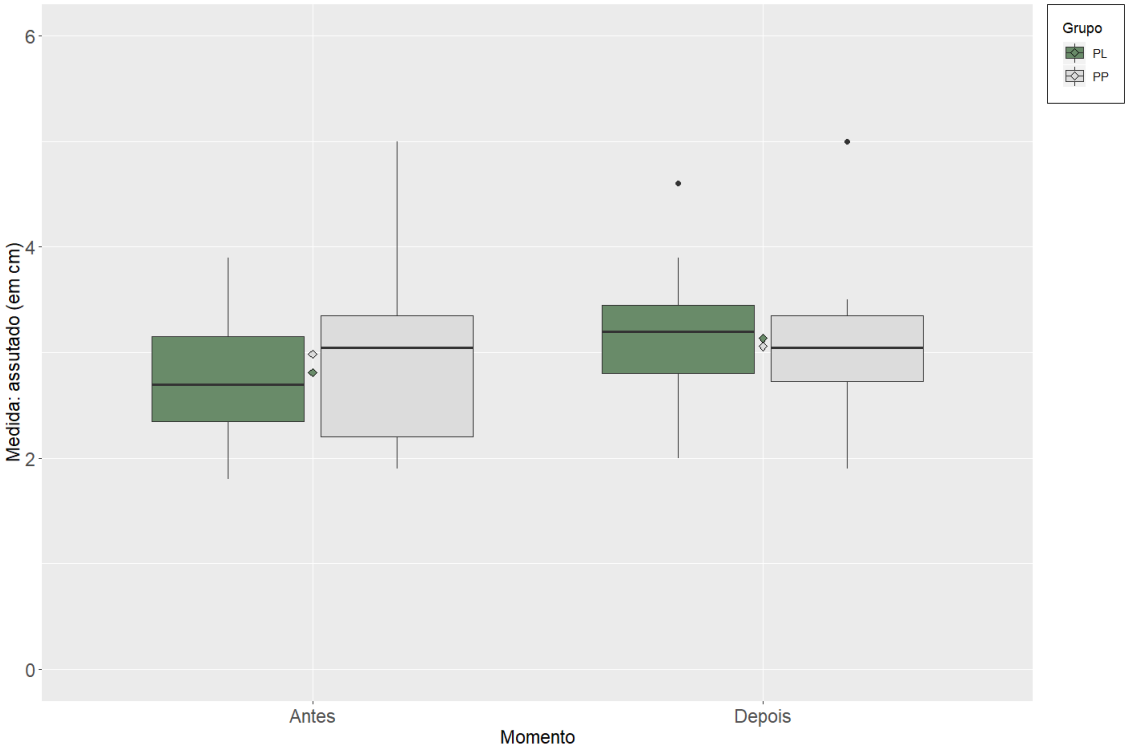


Figura B.2.13 Boxplot de medidas da seção assustado nos dois grupos.

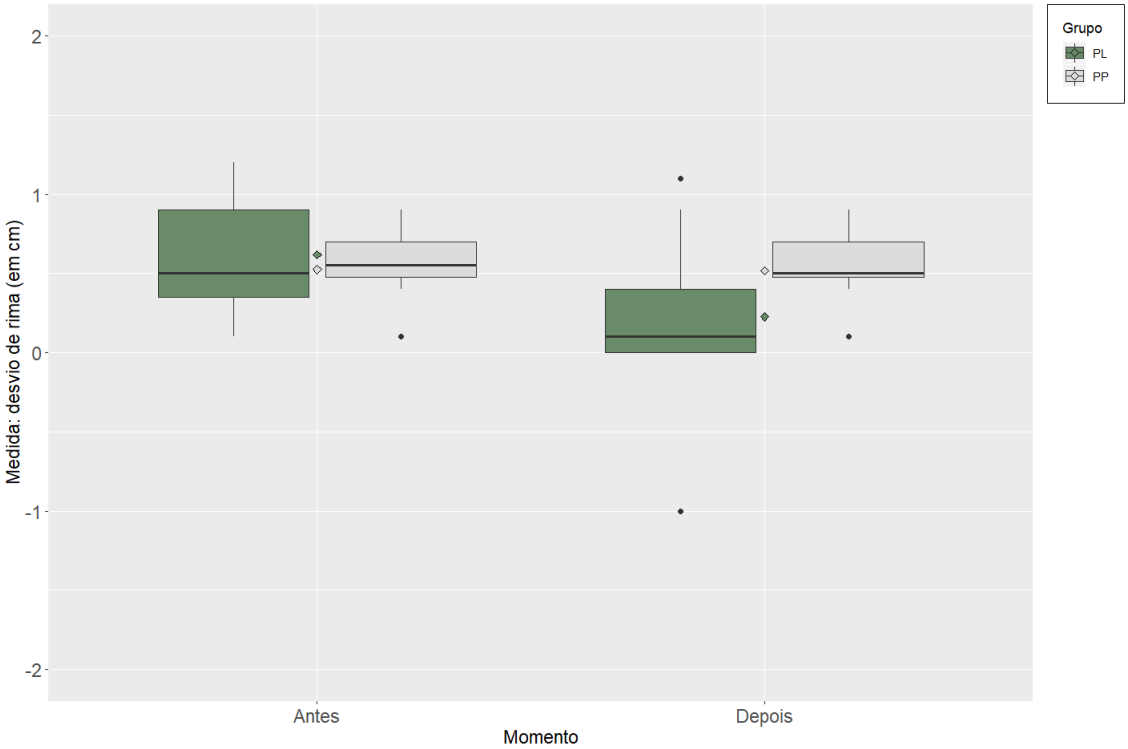


Figura B.2.14 Boxplot de medidas da seção desvio de rima nos dois grupos.

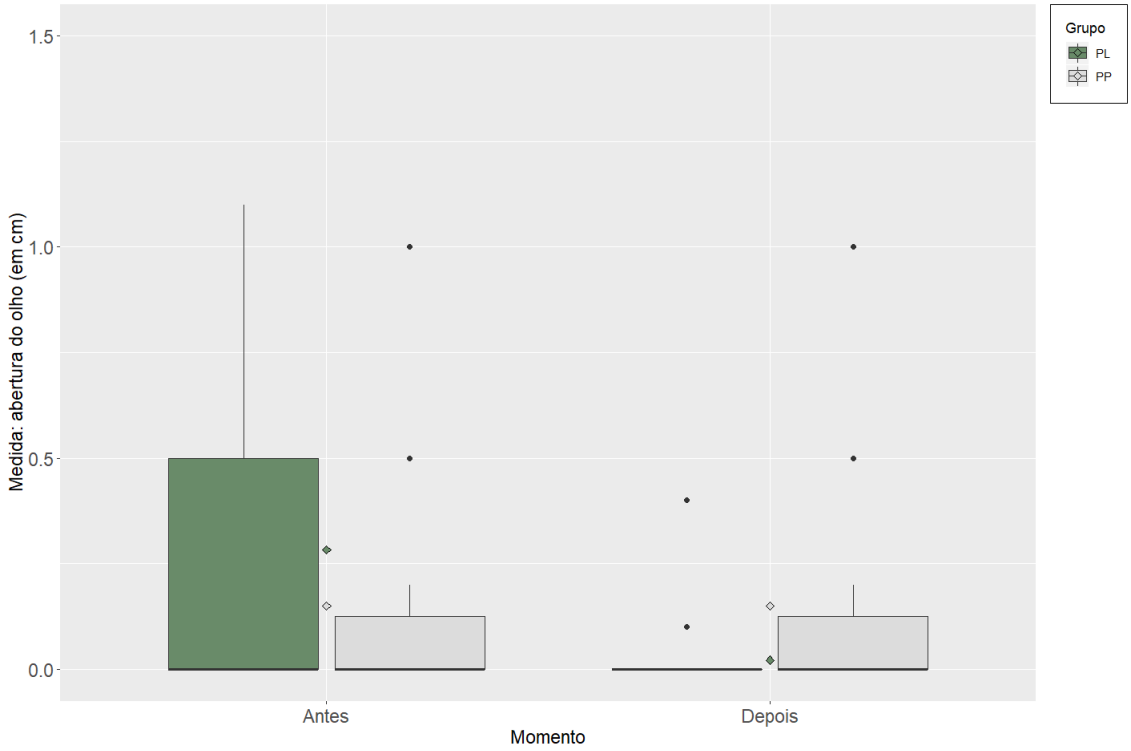


Figura B.2.15 Boxplot de medidas da seção oclusão palpebral nos dois grupos.

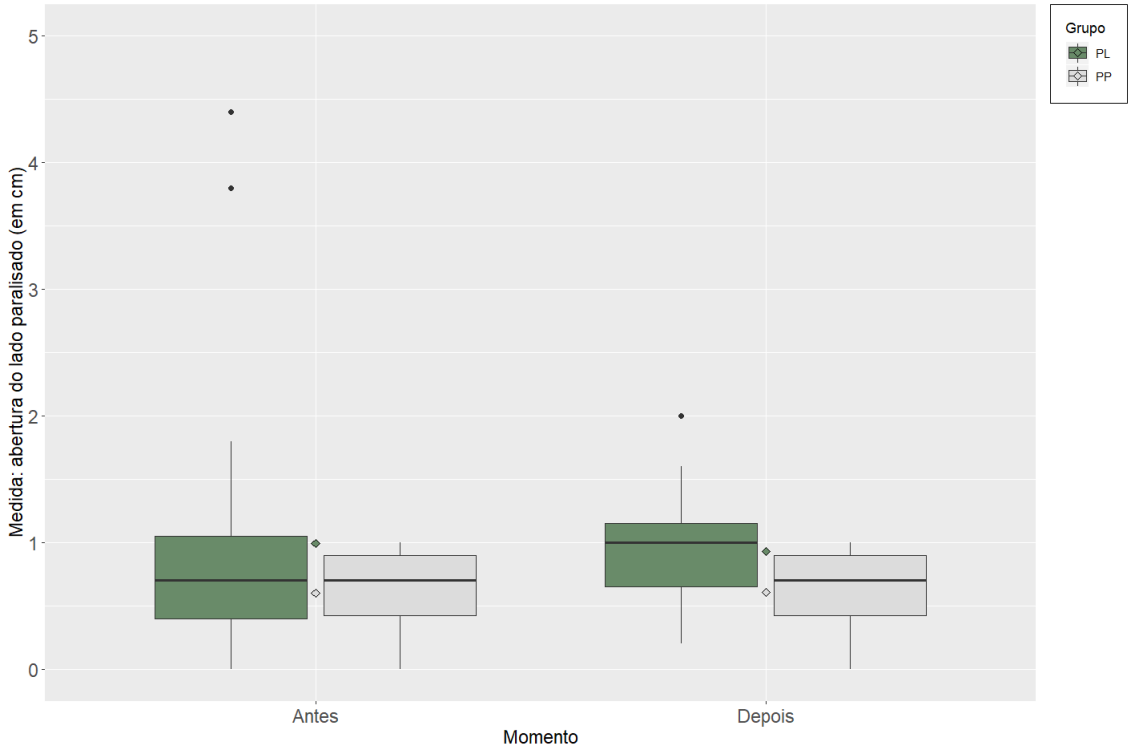


Figura B.2.16 Boxplot de medidas da seção abertura lábial do lado paralisado nos dois grupos.

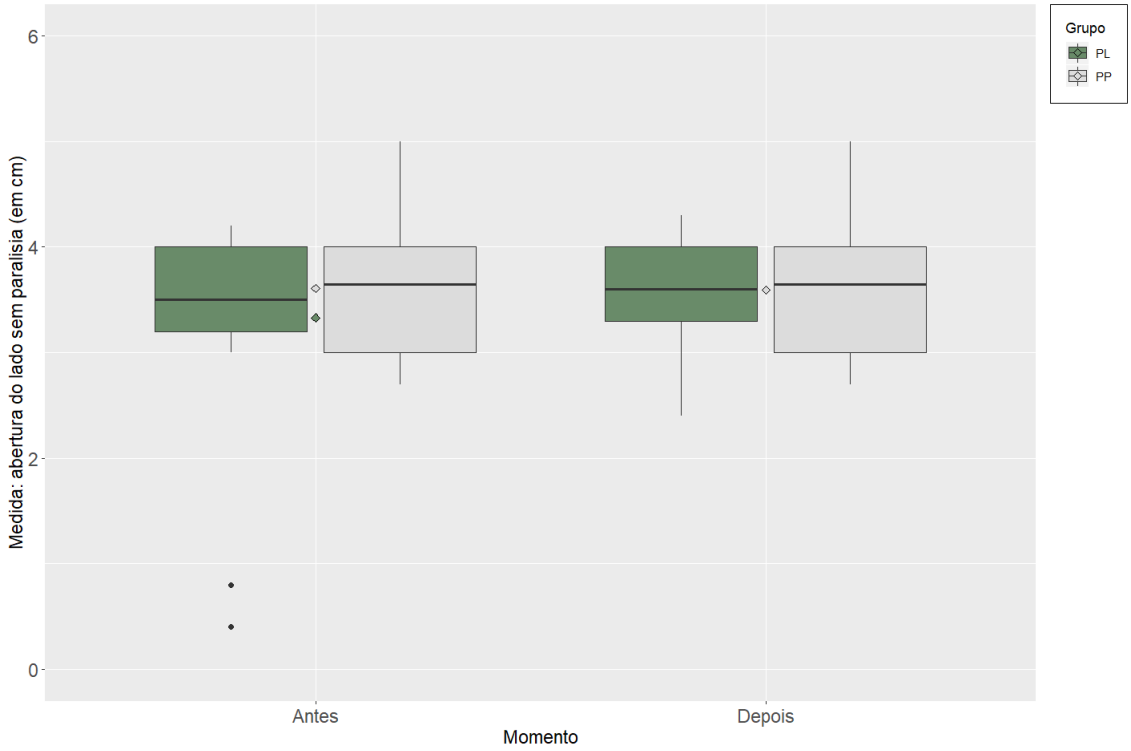


Figura B.2.17 Boxplot de medidas da seção abertura do sorriso do lado sem paralisia nos dois grupos.

APÊNDICE C - Tabelas: análise inferencial

C.1 Testes de hipóteses

C.1.1 Testes de homogeneidade, normalidade, e comparações demográficas entre grupos

Tabela C.1.1.2 Teste de homogeneidade entre os grupos PP (GC) e PL (GT) segundo as variáveis categóricas.

Variável	Método	Valor-p
Fototipo	Freeman-Halton	0,38
Sexo	Fisher exato	1,00
Tipo de paralisia	Fisher exato	>0,99
Faixa Etária	Freeman-Halton	0,73
Indicação	Freeman-Halton	0,02

Fonte: A autora.

Tabela C.1.1.3 Teste U de Mann-Whitney: comparações entre idade e tempo de paralisia entre os dois grupos de tratamento.

Variável	Valor-p
Idade	0,25
Tempo paralisia	0,81

Fonte: A autora.

Tabela C.1.1.4 Teste de normalidade de Shapiro-Wilk das medidas das seções antes, depois, e tomando-se as diferenças.

Variável	Valor – p		
	antes	depois	Diferença
Assustado	0,07	0,12	0,02
Desvio rima	0,31	<0,01	<0,01
Abertura do olho	<0,01	<0,01	<0,01
Abertura do lado paralisia	<0,01	0,07	<0,01
Abertura do lado sem paralisia	<0,01	0,39	<0,01

Fonte: A autora.

Análise dos dados do Grupo Controle após o tratamento de laser

"Assustado"

Tabela 5.7 - Referente aos dados numéricos do Quadro 5.1 - Comparação da seção assustado entre antes e depois da fase I, e após o tratamento com laser após o tratamento placebo

Paciente	ANTES – ASSUSTADO	DEPOIS-ASSUSTADO	Assustado depois do tratamento de laser após placebo	Diferença entre após PL e depois
1	1,7	1,7	1,9	0,2
2	2,1	2,1	2,6	0,5
3	2,5	2,5	2,6	0,1
4	3,3	3,0	4,0	1,0
5	3,1	3,0	3,3	0,3
6	2,0	2,0	2,2	0,2
7	3,0	3,0	3,2	0,2
8	3,2	3,2	3,3	0,1
9	4,5	4,5	4,5	0,0
n	9	9	9	9
Média	2,82	2,78	3,07	0,29
Mediana	3,00	3,00	3,20	0,20

Fonte: A autora.

“Desvio de Rima”

Tabela 5.8 - Referente ao Quadro 5.2 - Comparação da seção desvio de rima entre antes e depois da fase I, e após o tratamento com laser após o tratamento placebo

Paciente	ANTES - DESVIO RIMA	DEPOIS - DESVIO RIMA	Desvio rima - laser após placebo	Diferença entre depois e após PL
1	0,4	0,4	0,4	0,0
2	0,1	0,1	0,05	0,1
3	0,7	0,7	0,4	0,3
4	0,6	0,6	0,3	0,3
5	0,6	0,5	0,4	0,1
6	1,5	1,5	0	1,5
7	0,5	0,5	0,2	0,3
8	0,7	0,7	0,5	0,2
9	0,8	0,8	0,3	0,5
n	9	9	9	9
Média	0,66	0,64	0,28	0,36
Mediana	0,60	0,60	0,30	0,30

Fonte: A autora.

“Oclusão Palpebral”

No quesito de oclusão palpebral, todos os pacientes que apresentavam o lagoftalmo, tiveram resultados positivos após o protocolo de laser.

Tabela 5.9 - Referente ao Quadro 5.3 - Comparação da seção oclusão palpebral entre antes e depois da fase I, e após o tratamento com laser após o tratamento placebo

Paciente	ANTES- OCLUSÃO PALPEBRAL	DEPOIS - OCLUSÃO PALPEBRAL	OCLUSÃO PALPEBRAL PL_PP	Diferença entre depois e após PL
1	0,2	0,2	0	0,2
2	0,3	0,3	0	0,3
3	1	1	0,6	0,4
4	0,2	0,2	0	0,2
5	0,1	0,1	0	0,1
6	1,9	1,9	0	1,9
7	0,1	0,1	0	0,1
8	0	0	0	0,0
9	0	0	0	0,0
n	9	9	9	9
Média	0,42	0,42	0,07	0,36
Mediana	0,20	0,20	0,00	0,20

Fonte: A autora.

“Abertura Labial do Lado Paralisado”

Nessa análise, sete (7) pacientes obtiveram melhora da abertura labial, exceto dois (2) pacientes mantiveram as mesmas medidas.

Tabela 5.10 - Referente ao Quadro 5.4 - Comparação da seção abertura labial do lado paralisado entre antes e depois da fase I, e após o tratamento com laser após o tratamento placebo

PACIENTE	ANTES - ABERTURA L PARALISADO	DEPOIS- ABERTURA L PARALISADO	ABERTURA LABIAL PL_PP	Diferença entre após PL e depois
1	0,4	0,4	1,0	0,6
2	0,4	0,4	0,4	0,0
3	0,0	0,0	0,0	0,0
4	0,5	0,5	1,0	0,5
5	0,7	0,7	1,0	0,3
6	0,1	0,1	0,9	0,8
7	0,5	0,5	0,8	0,3
8	0,0	0,0	0,2	0,2
9	1,3	1,3	1,8	0,5
n	9	9	9	9
Média	0,43	0,43	0,79	0,36
Mediana	0,40	0,40	0,90	0,30

Fonte: A autora.

“Abertura do sorriso do lado sem paralisia”

Nesse grupo, cinco (5) participantes mantiveram as mesmas medidas, três (3) participantes aumentaram as medidas, e um (1) paciente diminuiu a medida.

Tabela 5.11 - Referente ao Quadro 5.5 - Comparação da seção abertura do sorriso do lado sem paralisia entre antes e depois da fase I, e após o tratamento com laser após o tratamento placebo

PACIENTE	ANTES-L SEM PARALISIA	DEPOIS - LADO NÃO PARALISADO	ABERTURA DO SORRISO PL_PP	DIFERENÇA ENTRE APÓS PL E DEPOIS
1	3,6	3,6	3,6	0,0
2	2,7	2,7	3,0	-0,3
3	5,0	5,0	5,0	0,0
4	3,0	3,3	3,6	-0,3
5	3,1	3,0	3,0	0,0
6	3,9	3,9	3,4	0,5
7	4,0	4,0	4,0	0,0
8	4,0	4,0	4,0	0,0
9	3,7	3,7	4,2	-0,5
n	9	9	9	9
Média	3,67	3,69	3,76	-0,07
Mediana	3,70	3,70	3,60	0,00

Fonte: A autora.

Análise Dos Dados Dos Pacientes Do Gc Que Receberam Solução Placebo Após Tratamento De Laser

“Assustado”

Tabela 5.12 - Referente ao Quadro 5.6 - Comparação da seção assustado entre antes e depois da fase I, após o tratamento com laser, e após o tratamento placebo de toxina

PACIENTE	ANTES – ASSUSTADO	DEPOIS-ASSUSTADO	ASSUSTADO APÓS TRATAMENTO DE LASER PÓS PLACEBO	ASSUSTADO PÓS PLACEBO DE TOXINA (PPB)	DIFERENÇA ENTRE PPB E LASER PÓS PLACEBO
1	1,7	1,7	1,9	1,9	0
2	2,1	2,1	2,6		
3	2,5	2,5	2,6	2,6	0
4	3,3	3	4	4	0
5	3,1	3	3,3	3,3	0
6	2	2	2,2	2,2	0
7	3	3	3,2	3,2	0
8	3,2	3,2	3,3	3,3	0
9	4,5	4,5	4,5		
n	9	9	9	7	7
média	2,82	2,78	3,07	2,90	0
mediana	3,00	3,00	3,20	3,20	0,00

Fonte: A autora.

"Desvio de Rima"

Tabela 5.13 - Referente ao Quadro 5.7 - Comparação da seção desvio de rima entre antes e depois da fase I, após o tratamento com laser, e após o tratamento placebo de toxina

paciente	ANTES - DESVIO DE RIMA	DEPOIS - DESVIO DE RIMA	desvio rima - laser após placebo	Desvio de rima pos placebo toxina (PPB)	Diferença entre PPB e após placebo laser
1	0,4	0,4	0,4	0,4	0
2	0,1	0,1	0,05		
3	0,7	0,7	0,4	0,4	0
4	0,6	0,6	0,3	0,3	0
5	0,6	0,5	0,4	0,4	0
6	1,5	1,5	0	0	0
7	0,5	0,5	0,2	0,2	0
8	0,7	0,7	0,5	0,5	0
12	0,8	0,8	0,3		
n	9	9	9	7	7
média	0,66	0,64	0,28	0,31	0,00
mediana	0,60	0,60	0,30	0,40	0,00

Fonte: A autora.

“ Oclusão Palpebral”

Tabela 5.14 - Referente ao Quadro 5.8 - Comparação da seção oclusão palpebral entre antes e depois da fase I, após o tratamento com laser, e após o tratamento placebo de toxina

paciente	ANTES- OCLUSÃO PALPEBRAL	DEPOIS - OCLUSÃO PALPEBRAL	oclusão palpebral PL_PP	oclusão palpebral pos placebo toxina (PPB)	Diferença entre PPB e após placebo laser
1	0,2	0,2	0	0	0
2	0,3	0,3	0		
3	1	1	0,6	0,6	0
4	0,2	0,2	0	0	0
5	0,1	0,1	0	0	0
6	1,9	1,9	0	0	0
7	0,1	0,1	0	0	0
8	0	0	0	0	0
9	0	0	0		
n	9	9	9	7	7
média	0,42	0,42	0,07	0,09	0,00
mediana	0,20	0,20	0,00	0,00	0,00

Fonte: A autora.

“Abertura labial do lado paralisado”

Tabela 5.15 - Referente ao Quadro 5.9 - Comparação da seção abertura labial do lado paralisado entre antes e depois da fase I, após o tratamento com laser, e após o tratamento placebo de toxina

paciente	ANTES - ABERTURA L PARALISADO	depois - ABERTURA L PARALISADO	abertura labial PL_PP	abertura labial PPB	Diferença entre PPB e após placebo laser
1	0,4	0,4	1,0	1,0	-0,6
2	0,4	0,4	0,4		
3	0,0	0,0	0,0	0	0
4	0,5	0,5	1,0	1	0
5	0,7	0,7	1,0	1	0
6	0,1	0,1	0,9	0,9	0
7	0,5	0,5	0,8	0,8	0
8	0,0	0,0	0,2	0,2	0
9	1,3	1,3	1,8		
n	9	9	9	7	7
média	0,43	0,43	0,79	0,61	-0,09
mediana	0,40	0,40	0,90	0,80	0,00

Fonte: A autora.

“Abertura do sorriso”

Tabela 5.16 - Referente ao Quadro 5.10 - Comparação da seção de abertura do sorriso do lado não paralisado entre antes e depois da fase I, após o tratamento com laser, e após o tratamento placebo de toxina

Paciente	ANTES-L SEM PARALISIA	DEPOIS – L SEM PARALISIA	ABERTURA DO SORRISO PL_PP	ABERTURA DO SORRISO PPB	Diferença entre PPB e após placebo laser
1	3,6	3,6	3,6	3,6	0,0
2	2,7	2,7	3,0		
3	5,0	5,0	5,0	5	0,0
4	3,0	3,3	3,6	3,6	0,0
5	3,1	3,0	3,0	3	0,0
6	3,9	3,9	3,4	3,4	0,0
7	4,0	4,0	4,0	4	0,0
8	4,0	4,0	4,0	4	0,0
9	3,7	3,7	4,2		
n	9	9	9	9	0,0
média	3,67	3,69	3,76	3,80	0,00
mediana	3,70	3,70	3,60	3,60	0,00

Fonte: A autora.

Análise dos questionários

Os gráficos foram construídos baseados nas respostas dos questionários respondidos em relação à percepção do grau de melhora da dor, em relação ao grau de melhora da assimetria em repouso e movimento e em relação ao impacto na qualidade de vida. A análise dos questionários foi baseada em 42 respostas, pois cinco (5) pacientes desistiram ou não foram localizados.

Os dados referentes à satisfação do paciente foram avaliados com o teste não-paramétrico de Pearson Chi-Square e Likelihood Ratio, para comparação das médias das avaliações ao longo do tempo.

Tabelas 5.17 -Antes e depois do tratamento

Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
q1depois - q1antes	Negative Ranks	0[a]	,00	,00
	Positive Ranks	41[b]	21,00	861,00
	Ties	1[c]		
	Total	42		
q2depois - q2antes	Negative Ranks	0[d]	,00	,00
	Positive Ranks	42[e]	21,50	903,00
	Ties	0[f]		
	Total	42		
q3depois - q3antes	Negative Ranks	41[g]	21,00	861,00
	Positive Ranks	0[h]	,00	,00
	Ties	1[i]		
	Total	42		
q4depois - q4antes	Negative Ranks	41[j]	21,00	861,00
	Positive Ranks	0[k]	,00	,00
	Ties	1[l]		
	Total	42		

Test Statistics[a]

	q1depois - q1antes	q2depois - q2antes	q3depois - q3antes	q4depois - q4antes
Z	-6,247	-6,326	-6,247	-6,247
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000

Test Statistics[c]

	q1depois - q1antes	q2depois - q2antes	q3depois - q3antes	q4depois - q4antes
Z	-5,640[a]	-5,710[a]	-5,638[b]	-5,684[b]
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	12,594[a]	5	,027
Likelihood Ratio	12,526	5	,028
N of Valid Cases	47		

Fonte: A autora.

Tabela 5.18 - Referente ao Gráfico 6.1 – Percepção do grau de melhora de dor, sendo “0” nenhuma melhora e “4”muita melhora

GRUPO * percepção do grau de melhora em relação a dor do tratamento Crosstabulation

			percepção do grau de melhora em relação a dor do tratamento						Total
			0	2	3	4	desistiu	sem dor	
GRUPO	PL	Count	1	1	5	26	2	0	35
		% within GRUPO	2,9%	2,9%	14,3%	74,3%	5,7%	,0%	100,0%
	PP	Count	0	0	3	4	3	2	12
		% within GRUPO	,0%	,0%	25,0%	33,3%	25,0%	16,7%	100,0%
Total		Count	1	1	8	30	5	2	47
		% within GRUPO	2,1%	2,1%	17,0%	63,8%	10,6%	4,3%	100,0%

Fonte: A autora.

Tabelas 5.19 - Referente ao Gráfico 6.2 - Percepção do grau de melhora do tratamento, sendo "0" nenhuma melhora e "4" muita melhora

GRUPO * percepção do grau de melhora do tratamento Crosstabulation

			percepção do grau de melhora do tratamento					Total
			1	2	3	4	desistiu	
GRUPO	PL	Count	1	1	7	24	2	35
		% within GRUPO	2,9%	2,9%	20,0%	68,6%	5,7%	100,0%
	PP	Count	0	2	2	5	3	12
		% within GRUPO	,0%	16,7%	16,7%	41,7%	25,0%	100,0%
Total		Count	1	3	9	29	5	47
		% within GRUPO	2,1%	6,4%	19,1%	61,7%	10,6%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	7,237[a]	4	,124
Likelihood Ratio	6,656	4	,155
N of Valid Cases	47		

P-valor do teste de quiquadrado = 0,124, indicando a similaridade entre os dois grupos.

Tabelas 5.20 - Referente ao Gráfico 6.3 - Percepção diminuição do prezuízo em atividades sociais e profissionais, na comparação de antes e depois do tratamento, sendo “0 ”nenhum prejuízo e “4”muito prejuízo

			q4depois					Total
			0	1	2	4	desistiu	
q4antes	1	Count	1	0	0	0	0	1
		% of Total	2,1%	,0%	,0%	,0%	,0%	2,1%
	2	Count	1	0	0	0	0	1
		% of Total	2,1%	,0%	,0%	,0%	,0%	2,1%
	3	Count	5	1	0	0	0	6
		% of Total	10,6%	2,1%	,0%	,0%	,0%	12,8%
	4	Count	13	15	5	1	0	34
		% of Total	27,7%	31,9%	10,6%	2,1%	,0%	72,3%
	desistiu	Count	0	0	0	0	5	5
		% of Total	,0%	,0%	,0%	,0%	10,6%	10,6%
Total		Count	20	16	5	1	5	47
		% of Total	42,6%	34,0%	10,6%	2,1%	10,6%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	54,396[a]	16	,000
Likelihood Ratio	39,998	16	,001
N of Valid Cases	47		

Fonte: A autora.

Tabelas 5.21 - Referente ao Gráfico 6.4 – Percepção do grau melhora da simetria da face em repouso na comparação de antes e depois do tratamento, sendo “0”péssima e “4” muita

q1antes * q1depois Crosstabulation

			q1depois					Total
			1	2	3	4	desistiu	
q1antes	0	Count	1	4	7	13	0	25
		% of Total	2,1%	8,5%	14,9%	27,7%	,0%	53,2%
	1	Count	1	0	1	8	0	10
		% of Total	2,1%	,0%	2,1%	17,0%	,0%	21,3%
	2	Count	0	0	3	3	0	6
		% of Total	,0%	,0%	6,4%	6,4%	,0%	12,8%
	3	Count	0	0	0	1	0	1
		% of Total	,0%	,0%	,0%	2,1%	,0%	2,1%
	desistiu	Count	0	0	0	0	5	5
		% of Total	,0%	,0%	,0%	,0%	10,6%	10,6%
Total		Count	2	4	11	25	5	47
		% of Total	4,3%	8,5%	23,4%	53,2%	10,6%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	55,462[a]	16	,000
Likelihood Ratio	41,239	16	,001
N of Valid Cases	47		

Fonte: A autora.

P-valor do teste Wilcoxon e do teste Sinal < 0,0001, indicando que a avaliação depois do tratamento é melhor comparando com antes do tratamento.

Tabelas 5.22 - Referente ao Gráfico 6.5 - Percepção do grau melhora da simetria da face em movimento na comparação de antes e depois do tratamento, sendo “0”péssima e “4” muita

q2antes * q2depois Crosstabulation

			q2depois					Total
			1	2	3	4	desistiu	
q2antes	0	Count	2	5	13	13	0	33
		% of Total	4,3%	10,6%	27,7%	27,7%	,0%	70,2%
	1	Count	0	0	3	3	0	6
		% of Total	,0%	,0%	6,4%	6,4%	,0%	12,8%
	2	Count	0	0	3	0	0	3
		% of Total	,0%	,0%	6,4%	,0%	,0%	6,4%
	desistiu	Count	0	0	0	0	5	5
		% of Total	,0%	,0%	,0%	,0%	10,6%	10,6%
Total		Count	2	5	19	16	5	47
		% of Total	4,3%	10,6%	40,4%	34,0%	10,6%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	53,219[a]	12	,000
Likelihood Ratio	39,498	12	,000
N of Valid Cases	47		

Fonte: A autora.

Tabelas 5.23 - Referente ao Gráfico 6.6 - Presença de queixa e grau de incômodo por sincinesias e contraturas, sendo “0” nenhum, a “4” muito

q3antes * q3depois Crosstabulation

			q3depois					Total
			0	1	2	3	desistiu	
q3antes	0	Count	1	0	0	0	0	1
		% of Total	2,1%	,0%	,0%	,0%	,0%	2,1%
	1	Count	1	0	0	0	0	1
		% of Total	2,1%	,0%	,0%	,0%	,0%	2,1%
	2	Count	3	1	0	0	0	4
		% of Total	6,4%	2,1%	,0%	,0%	,0%	8,5%
	3	Count	3	3	1	0	0	7
		% of Total	6,4%	6,4%	2,1%	,0%	,0%	14,9%
	4	Count	7	11	8	3	0	29
		% of Total	14,9%	23,4%	17,0%	6,4%	,0%	61,7%
	desistiu	Count	0	0	0	0	5	5
		% of Total	,0%	,0%	,0%	,0%	10,6%	10,6%
Total		Count	15	15	9	3	5	47
		% of Total	31,9%	31,9%	19,1%	6,4%	10,6%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	57,658[a]	20	,000
Likelihood Ratio	43,193	20	,002
N of Valid Cases	47		

Fonte: A autora.

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

FACULDADE DE ODONTOLOGIA USP - SÃO PAULO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE ATRAVÉS DO DIGITAL SMILE DESIGN DE PACIENTES COM PARALISIA FACIAL APÓS APLICAÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA E LASERTERAPIA
Pesquisador: Carlos de Paula Eduardo
Área Temática:
Versão: 2
CAAE: 73459317.9.0000.0075
Instituição Proponente: Universidade de São Paulo - Faculdade de Odontologia
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.340.542

Apresentação do Projeto:
Mensurar em 30 participantes da pesquisa a recuperação de assimetrias faciais, visualizadas através do Digital Smile Design (DSD), após tratamento com laserterapia na hemiface paralisada e toxina botulínica na hemiface com hiperfunção muscular. O estudo será tripio-cego randomizado, em dois grupos, com análise quantitativa e qualitativa de melhora. Digital Smile Design é um protocolo amplo de conceitos e ferramentas usados para análise facial e de sorriso, que podem ser usados nesse projeto para visualizar e quantificar as assimetrias referidas.

Objetivo da Pesquisa:
"O objetivo do presente estudo é quantificar a eficácia do laser de baixa potência e da toxina botulínica na recuperação de assimetrias faciais."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:
Riscos: Existe uma chance de 3% em media da população de não fazer efeito. Também existe chance de a assimetria melhorar pouco. A aplicação tem desconforto suportável, durante o procedimento, devido à picadinha da agulha nos pontos necessários. Transtornos previsíveis e possíveis como: reação alérgica, sensação temporária de menor sensibilidade, dor e edema (inchaço) no 1/4, 2/4 local da aplicação, eritema (vermelhidão da pele), hematomas (roxos), fraqueza temporária, náusea (enjoo),dor de cabeça, sensação de sintomas de gripe, sorriso assimétrico, sensação de perda de força temporária,sensação de secura da boca, sensação

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 05.508-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3091-7960 **Fax:** (11)3091-7814 **E-mail:** cepfo@usp.br

temporária de olho seco (porém menos do que na própria paralisia),queda temporária da pálpebra ou da sobrancelha, mudança na expressão facial, coceira momentânea no dia da aplicação, e alteração visual (visão borrada) são passíveis de ocorrer em pequena percentagem da população (em torno de 1%).
Benefícios: "Essa é a primeira pesquisa onde se associa laserterapia e toxina botulínica, para tratamento de paralisia facial, mensurando através de uma técnica digital, a melhora do antes e depois dos participantes tratados. Pode-se então quantificar exatamente a melhora da paralisia. O participante da pesquisa terá benefício direto, no sentido de melhora rápida da assimetria causada pela paralisia."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
A pesquisa está bem delineada. Possui proposta e objetivos bem explícitos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
Todos os documentos exigidos pela Resolução CNS 466/12 foram anexados corretamente (Projeto Detalhado, Folha de Rosto, TCLE e Autorização do LELO- FOUSP.

Recomendações:
Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP-FOUSP relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final, utilizando-se da opção "Enviar Notificação" (descrita no Manual "Submeter Notificação", disponível na Central de Suporte - canto superior direito do site www.saude.gov.br/plataformabrasil).
Qualquer alteração no projeto original deve ser apresentada "emenda" a este CEP, de forma objetiva e com justificativas para nova apreciação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:
No TCLE pag 1 incluir campos para rubrica do participante da pesquisa e do pesquisador responsável.
Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:
No TCLE pag 1 incluir campos para rubrica do participante da pesquisa e do pesquisador responsável.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

FACULDADE DE ODONTOLOGIA USP - SÃO PAULO

Continuação do Parecer: 2.340.542

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_974299.pdf	09/10/2017 21:26:58		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	brochura_pdf_out.pdf	09/10/2017 21:26:38	Carlos de Paula Eduardo	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	adendo_cep_pdf_out.pdf	09/10/2017 21:24:58	Carlos de Paula Eduardo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_final_pdf_out.pdf	09/10/2017 21:21:09	Carlos de Paula Eduardo	Aceito
Folha de Rosto	folharostocorrigidapdf.pdf	09/08/2017 16:16:46	Carlos de Paula Eduardo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacaoLuciane.pdf	08/08/2017 14:34:12	Carlos de Paula Eduardo	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

SAO PAULO, 20 de Outubro de 2017

Assinado por:
Maria Gabriela Haye Biazevic
(Coordenador)

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 05.508-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3091-7960 **Fax:** (11)3091-7814 **E-mail:** cepfo@usp.br

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO: Análise facial digital de pacientes com paralisia facial, após laserterapia e aplicação de toxina botulínica: estudo triplo-cego, randomizado, placebo controlado

Nome dos Pesquisadores: Carlos Eduardo de Paula, Luciane Franco Kraul, Luciane Hiramatzu de Azevedo

Local: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, na clínica do Laboratório Especial de Laser em Odontologia - LELO

Convite: Gostaríamos de convidá-lo(a) para participar vonluntariamente da pesquisa, que tem como objetivo ver a quantidade de melhora na [1]assimetria da paralisia facial, tratada com toxina botulínica. Relembrando que sua participação é *voluntária* e que este consentimento poderá ser retirado a qualquer momento, sem prejuízos à continuidade do tratamento em outros setores.

Objetivos do estudo: O tratamento tem objetivo de melhorar a assimetria facial (melhorar o rosto torto) com toxina botulínica, comprovando através de fotos e videos analisados no computador.

Procedimentos Os participantes da pesquisa incluídos neste estudo serão submetidos à anamnese completa (perguntas de cadastro e pessoais sobre saúde), exame clínico detalhado e responderão um questionário sobre histórico de doença e tratamentos prévios. Serão orientados do potencial de melhora da assimetria. Fotos frontais e vídeos dos participantes serão submetidas a um programa no computador para detectar assimetrias e quantificá-las através de uma régua. Na primeira fase farão tratamento com laserterapia para melhorar a paralisia facial. Após essa primeira fase, no prazo de 2 meses será feita a aplicação de toxina botulínica no lado que não está paralisado, para igualar os músculos do rosto que estão tortos. Quinze dias depois faremos uma nova documentação de foto e video para comparar os efeitos da toxina botulínica com uma nova análise no computador. Um questionário final será respondido para avaliar a satisfação em relação ao tratamento. O participante da pesquisa após 6 meses, voltará para uma reavaliação.

Terão dois grupos, um grupo teste (que receberá o tratamento por sorteio do laser e da toxina) e outro grupo controle (que receberá por sorteio laser desligado e/ou soro fisiológico no lugar da toxina). Os participantes que receberem o tratamento placebo (sem efeito de medicação), receberão o tratamento completo no final da segunda etapa (15 dias após o início da segunda

[1] Rubrica do participante da pesquisa. Rubrica do pesquisador responsável

etapa). **Nenhum participante da pesquisa ficará sem tratamento completo.** O uso de placebo é necessário em pesquisas para obter resultados concretos e poder instituir protocolos para ajudar outras pessoas.

Descarte de agulhas usadas no estudo: serão descartadas conforme indicação de descarte hospitalar.

Riscos e desconfortos: Existe uma chance de 3% em media da população de não fazer efeito. Também existe chance de a assimetria melhorar pouco. A aplicação tem desconforto suportável, durante o procedimento, devido à picadinha da agulha nos pontos necessários.

Tempo: o participante da pesquisa necessita comparecer uma media de 23 vezes na instituição, com duração aproximada de 1 hora cada sessão.

Benefícios: Essa é a primeira pesquisa onde se mede através de uma técnica digital, o antes e depois dos pacientes tratados com laserterapia e com toxina botulínica, e que já passaram por vários tratamentos prévios, com excessão da laserterapia para a melhora da paralisia facial. Pode-se então quantificar exatamente a melhora da paralisia. O participante da pesquisa terá benefício direto , se não tiver resistência ao medicamento, no sentido de melhora rápida da assimetria causada pela paralisia.

Ajuda de Custos: O participante da pesquisa receberá ressarcimento dos gastos decorrentes da pesquisa

Garantia do sigilo da identidade dos participantes da pesquisa: **As informações fornecidas serão confidenciais e de conhecimento apenas dos pesquisadores responsáveis, seguindo as normas de sigilo em Pesquisa.** Os nomes dos participantes não serão identificados em nenhum momento, mesmo quando os resultados desta pesquisa forem divulgados em qualquer forma. Caso tenha alguma divulgação em meio científico (aula, Congresso ou revista científica), o participante da pesquisa, se for de sua vontade, assinará um Termo de Consentimento específico para o descrito, não trazendo nenhum prejuízo ao participante da pesquisa, caso ele não queira participar. **Nenhuma foto/vídeo ou dado será divulgado em mídias sociais.**

No caso de **interrupção da pesquisa**, o participante da pesquisa receberá a assistência que for adequada, de forma gratuita, pelo tempo que for necessário.

O participante da pesquisa receberá **Assistência integral e imediata e gratuita, pelo tempo que for necessário, em caso de danos decorrentes da pesquisa**

O participante da pesquisa receberá **indenização** em caso de danos decorrentes à pesquisa.

Direito de desistir de participar da pesquisa a qualquer momento, sem nenhuma penalidade e sem perder os benefícios aos quais tenha direito, ou sem perder a vaga para qualquer outro tratamento na instituição.

Forma de contato: para esclarecimentos de dúvidas, em qualquer etapa da pesquisa, ou se precisar de assistência, contactar a pesquisadora responsável na Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, av Lineu Prestes 2227, São Paulo, fone (11) 30917645, no Whatsapp (11)941697333 (disponível 24H), e nos e-mails kraulluciane@gmail.com e lulft@usp.br, e luazevedo@usp.br.

Quando houver a necessidade de suporte hospitalar para controle, tratamento ou supervisão médica e ou odontológica os participantes da pesquisa devem ter garantido o acesso a determinado ao Pronto Atendimento do HU – Faculdade de Medicina.

"Se houver dúvidas sobre a ética da pesquisa entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia (Av. Lineu Prestes 2227, 05508-000 São Paulo, telefone 30917960 ou pelo e-mail cepfo@usp.br)". O horário de atendimento ao público e aos pesquisadores é das 9 às 12h e das 14 às16h, exceto em feriados e recessos. O Comitê é um colegiado interdisciplinar e independente, de relevancia pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos, (Resolução CNS n.466 de 1012);

Declaro que entendi e estou satisfeito(a) com todas as explicações e esclarecimentos fornecidos pelo Dr.(a) Luciane Franco Kraul sobre o procedimento odontológico mencionado e que posso desistir a qualquer momento antes do início do procedimento.

_____ – ____, ____ de _____ de 20__.

Participante da pesquisa_____

Prof.Dr. Carlos de Paula Eduardo
Pesquisador responsável

Prof Dr. (a) Luciane Hiramatzu Azevedo
Pesquisador responsável

Dr.(a) Luciane Franco Kraul
Pesquisador responsável

Procedimentos Os participantes da pesquisa incluídos neste estudo serão submetidos à anamnese completa (perguntas de cadastro e pessoais sobre saúde), exame clínico detalhado e responderão um questionário sobre histórico de doença e tratamentos prévios. Serão orientados do potencial de melhora da assimetria. Fotos frontais e vídeos dos participantes serão submetidas a um programa no computador para detectar assimetrias e quantificá-las através de uma régua. Na primeira fase farão tratamento com laserterapia para melhorar a paralisia facial. Após essa primeira fase, no prazo de 2 meses será feita a aplicação de toxina botulínica no lado que não está paralisado, para igualar os músculos do rosto que estão tortos. Quinze dias depois faremos uma nova documentação de foto e video para comparar os efeitos da toxina botulínica com uma nova análise no computador. Um questionário final será respondido para avaliar a satisfação em relação ao tratamento. Paciente após 6 meses, voltará para uma reavaliação.

Descarte de agulhas usadas no estudo: serão descartadas conforme indicação de descarte hospitalar.

Riscos e desconfortos: Existe uma chance de 3% em media da população de não fazer efeito. Também existe chance de a assimetria melhorar pouco. A aplicação tem desconforto suportável, durante o procedimento, devido à picadinha da agulha nos pontos necessários.

Tempo: o participante da pesquisa necessita comparecer uma media de 23 vezes na instituição, com duração aproximada de 1 hora cada sessão.

Benefícios: Essa é a primeira pesquisa onde se mede através de uma técnica digital, o antes e depois dos pacientes tratados com laserterapia e com toxina botulínica, e que já passaram por vários tratamentos prévios, com

excessão da laserterapia para a melhora da paralisia facial. Pode-se então quantificar exatamente a melhora da paralisia. O participante da pesquisa terá benefício direto , se não tiver resistência ao medicamento, no sentido de melhora rápida da assimetria causada pela paralisia.

Ajuda de Custos: Não terá ajuda de custo para os participantes da pesquisa, apenas o tratamento.

Garantia do sigilo da identidade dos participantes da pesquisa: As informações fornecidas serão confidenciais e de conhecimento apenas dos pesquisadores responsáveis. Os participantes não serão identificados em nenhum momento, mesmo quando os resultados desta pesquisa forem divulgados em qualquer forma.

O participante da pesquisa receberá **Assistência integral e imediata e gratuita, pelo tempo que for necessário, em caso de danos decorrentes da pesquisa**

O participante da pesquisa receberá indenização em caso de danos decorrentes à pesquisa

Direito de desistir de participar da pesquisa a qualquer momento, sem nenhuma penalidade e sem perder os benefícios aos quais tenha direito, ou sem perder a vaga para qualquer outro tratamento na instituição.

Reutilização dos dados ou material biológico

( ) NÃO autorizo a utilização de fotos em outra pesquisa.

( ) SIM autorizo a utilização de fotos em outra pesquisa

Rubrica do participante Data /. /.

( ) NÃO quero ser consultado da utilização dos meus em outra pesquisa, desde que a nova pesquisa seja aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa,

( ) SIM quero ser consultado da utilização dos meus dados e fotos em outra pesquisa

Forma de contato: para esclarecimentos de dúvidas, em qualquer etapa da pesquisa, ou se precisar de assistência, contactar a pesquisadora responsável na Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, av Lineu Prestes 2227, São Paulo, fone (11) 30917645, no Whatsapp (11)941697333 (disponível 24H), e nos e-mails kraulluciane@gmail.com e lulft@usp.br, e luazevedo@usp.br.

Quando houver a necessidade de suporte hospitalar para controle, tratamento ou supervisão médica e ou odontológica os sujeitos devem ter garantido o acesso a determinado ao Pronto Atendimento do HU – Faculdade de Medicina.

"Se houver dúvidas sobre a ética da pesquisa entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da
Faculdade de Odontologia (Av. Lineu Prestes 2227, 05508-000 São Paulo, telefone 30917960 ou pelo e-mail cepfo@usp.br)". O horário de atendimento ao público e aos pesquisadores é das 9 às 12h e das 14 às16h, exceto em feriados e recessos. O Comitê é um colegiado interdisciplinar e independente, de relevancia pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos, (Resolução CNS n.466 de 1012);

Rubrica do participante Data /. /.

Declaro ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou foram lidas para mim, descrevendo a pesquisa **ANÁLISE ATRAVÉS DO DIGITAL SMILE DESIGN DE PACIENTES COM PARALISIA FACIAL APÓS APLICAÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA E LASERTERAPIA**

Concordo voluntariamente em participar do estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido neste serviço.

Eu,_____
__, portador (a) do RG (_____), em pleno gozo de minhas faculdades mentais, livre e voluntariamente, aceito o tratamento com a toxina botulínica a ser realizado pelo Dr.(a) Luciane Franco Kraul, portador (a) do CRO 81340.

Estou ciente de que a toxina botulínica tem sua ação temporária e que cada pessoa apresenta uma resposta individual ao efeito de normalização da tonalidade muscular.

Estou ciente dos transtornos previsíveis e possíveis como: reação alérgica, hipoestesia temporária (estímulo tácteis abaixo do normal), dor e edema no local da aplicação, eritema (vermelhidão da pele), hematomas, entorpecimento temporário (fraqueza), náusea, dor de cabeça, extensão do local; paralisação indesejada de músculos adjacentes, xerostomia (secura excessiva da boca) e alteração de voz são passíveis de ocorrer em pequena percentagem da população.

Declaro que fui esclarecido (a) quanto ao uso da toxina botulínica na terapêutica e aos transtornos descritos acima.

Posso optar em não fazer uso da toxina botulínica sem prejuízo a outros tratamentos na instituição, como fui orientado pela Dra. Luciane Franco Kraul.

Rubrica do participante Data /. /.

Declaro que recebi explicações verbais sobre a natureza e propósitos da pesquisa, assim como benefícios, riscos, alternativas e meios de tratamento. Estou ciente de que, para obter o melhor resultado, deverei ficar sem abaixar a cabeça, sem deitar, sem tocar na região e devo evitar esforço físico durante quatro horas.

Declaro que entendi e estou satisfeito(a) com todas as explicações e esclarecimentos fornecidos pelo Dr.(a) Luciane Franco Kraul sobre o procedimento odontológico mencionado e que posso desistir a qualquer momento antes do início do procedimento.

Assim sendo, reafirmo o meu consentimento para que seja utilizada a toxina botulínica.

Dr. (a) Luciane Franco Kraul colocou-se à minha disposição para esclarecer dúvidas ou ampliar as informações caso eu demonstre interesse.

E para que conste, assino o presente documento, em duas vias de igual teor.

_____ – ____, ____ de _____de 20__.

_____

Paciente _____

RG_____

Assinatura de testemunha _____-

_____

Rubrica do participante Data /. /.

Prof.Dr. Carlos de Paula Eduardo
CRO
Orientador

Prof Dr. (a) Luciane Hiramatzu Azevedo
CRO
Prof Colaboradora

Dr.(a) Luciane Franco Kraul
CRO 81340
Orientada

Rubrica do participante Data /. /.

ANEXO C – Autorização de participação do Hospital Universitário na pesquisa, mediante inclusão do mesmo como participante da pesquisa em Comitê de Ética

AO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

AOS CUIDADOS DO PROF. DR. JOSÉ BENEDITO DIAS LEMOS

Devido à pesquisa a ser realizada no Laboratório Especial de Laser em Odontologia (LELO), sob o título **ANÁLISE ATRAVÉS DO DIGITAL SMILE DESIGN DE PACIENTES COM PARALISIA FACIAL APÓS APLICAÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA E LASERTERAPIA,** tese de doutorado, com a orientação do Prof. Carlos de Paula Eduardo, solicito a autorização da inclusão do Hospital Universitário no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os participantes da Pesquisa, e a indicação da Instituição em caso de eventualidade ou intercorrência, durante o período do estudo, a fim de que se possa apresentar local para tratamento em caso de necessidade.

Obrigada

Luciane Franco Kraul

Doutoranda do Departamento de Dentística / Área de Concentração em Laser

ANEXO D – Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário HC/FMUSP

São Paulo, 19 de fevereiro de 2018.

Il^mo(a). Sr(a).
Prof. Dr. Carlos de Paula Eduardo
Pesquisador(a) responsável
Departamento de Dentística da Faculdade de Odontologia
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Projeto de Pesquisa** "Análise através do digital Smile Design de pacientes com paralisia facial após aplicação de toxina botulínica e laserterapia"
Pesquisadora executante: Luciane Franco Kraul
CAAE: 73459317.9.3001.0076
Registro CEP-HU/USP: 1689/18

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada no dia 16 de fevereiro de 2018 analisou o Projeto de Pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**, bem como o seu **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**.

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios parciais semestrais e final, de acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, inciso XI.2, letra "d".

O primeiro relatório está previsto para 16 de agosto de 2018.

Atenciosamente,

Dr. Mauricio Seckler
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário da USP