

Comparação Entre Diferentes Formulações de Neurotoxina Botulínica a no Tratamento da Endotropia

Diogo Reis-Cabral¹; Carlos Teixeira²; Cristina Santos³; Raquel Seldor⁴; Filipe Braz³; Marta Vila-Franca³; Gabriela Varandas⁴

¹ Interno de Formação Específica em Oftalmologia, Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto

² Bachelor in Economics, NOVA School of Business and Economics

³ Assistente Hospitalar, Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto

⁴ Assistente Hospitalar Graduado, Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto

RESUMO

Objetivos: Comparar a resposta motora e os efeitos adversos das formulações onatoxina e incotoxina em doentes com endotropia.

Material e métodos: Estudo unicêntrico, longitudinal com análise de processos de doentes com o diagnóstico de endotropia e tratamento com Neurotoxina Botulínica A como primeira linha entre julho de 2006 e julho de 2015. Dados: tipo de toxina; ângulo do desvio; tipo de desvio; idade de injeção; equivalente esférico; 1ª vez vs subsequente e ptose temporária. Foi realizada análise estatística com investigação da associação entre as variáveis de interesse (análise univariada e multivariada).

Resultados: Estudados 180 doentes, totalizando 231 injeções (161 de onatoxina e 70 de incotoxina). O desvio médio ao perto e ao longe não diferiu nos grupos injetados com onatoxina ou incotoxina aos seis ou doze meses ($p > 0,05$) mas difere aos trinta dias ($IC_{95\%} = -14.4 \pm 3,14$, $p < 0,01$). Aos trinta dias após a injeção, a formulação ONA está associada a hipercorreção do desvio para perto ($\beta = -5.43$, $IC_{95\%} = [-10.86, -0,00]$, $p=0.05$) e para longe ($\beta=-4.40$, $IC_{95\%} = [-9.52, 0.73]$, $p=0,09$). No grupo onatoxina verificou-se maior frequência de ptose temporária associada a um risco relativo de 2,34 ($IC_{95\%} = [1.16, 4,71]$, $p = 0,02$).

Conclusões: O tipo de neurotoxina botulínica A injetado não influencia a resposta motora aos seis ou doze meses após a injeção. A formulação onatoxina está associada a hipercorreção aos trinta dias após a injeção e apresenta maior frequência de efeitos adversos locais temporários.

Palavras-chave: Estrabismo; neurotoxina botulínica; endotropia; ptose palpebral.

ABSTRACT

Objectives: Study designed to compare the deviation and local adverse effects between onabotulinum toxin and incobotulinum toxin in patients submitted to treatment for esotropia.

Material & methods: Unicentric clinical cohort with review of the clinical files of patients treated with botulinum toxin (onabotulinumtoxin or incobotulinum toxin) as first line treatment between July 2006 and July 2015. Data analyzed: angle of deviation; type of esodeviation; age at time of injection; spherical equivalent; first/subsequent injection and temporary ptosis. Statistical analysis was performed to assess the association between the variables (univariate and multivariate analysis).

Results: 180 patients studied (231 injections: 161 with onabotulinum toxin and 70 with incobotulinum toxin). The deviation (at near and at distance) did not differ between the two groups at six or twelve months ($p > 0,05$) but was different at thirty days after injection ($CI_{95\%} = -14.4 \pm 3,14$ $p < 0,01$). At that time, onabotulinum toxin was associated with hypercorrection of the deviation at near ($\beta = -5.43$, $IC_{95\%} = [-10.86, -0,00]$, $p=0.05$) and at distance ($\beta=-4.40$, $IC_{95\%} = [-9.52, 0.73]$, $p=0,09$). We also inferred that temporary ptosis is observed more often in the onabotulinum group ($RR 2,34$, $IC_{95\%} = [1.16, 4,71]$, $p = 0,02$).

Conclusions: Both formulations of botulinum toxin (incobotulinum and onabotulinum) had an identical pattern of deviation at six and at twelve months after injection. At one month after injection, onabotulinum toxin is associated with hypercorrection. Temporary ptosis was more frequent with onabotulinum.

Key words: Strabismus; Esotropia; Botulinum Toxin; Eyelid ptosis.

INTRODUÇÃO

O tratamento da endotropia por injeção de neurotoxina botulínica A (NTBo/A) é usado desde a década de 1980^{1,2} e é a primeira linha do tratamento invasivo em muitos centros clínicos. Contrariamente ao que se sucede nos Estados Unidos da América, na Europa este tipo de tratamento é administrado em modo *off-label*.

Revisões sistemáticas recentes concluem que a injeção de NTBo/A pode reduzir o ângulo do desvio inicial em valores semelhantes ao de uma intervenção cirúrgica.^{3,4} A NTBo/A inibe a secreção de vesículas colinérgicas na membrana pós-sináptica da junção neuromuscular, causando uma deservação química temporária do músculo recto interno e consequente fraqueza focal.⁵

Na Europa são atualmente comercializadas 3 formulações de NTBo/A: onabotulina toxina (ONA, Botox®), abobotulina toxina (ABO, Dysport®) e incobotulina toxina (INCO, Xeomin®). Apesar de não haver uma diferença clara de efetividade entre estas formulações, a sua comparabilidade não é consensual.⁶ Ensaio clínicos e pré-clínicos demonstraram que a conversão entre ONA e INCO é muito próxima de 1:1.⁷ Nos últimos anos, foram realizados estudos comparativos entre ONA e INCO no blefarospasmo, distonia focal, espasticidade, espasmo hemifacial e sialorreia.⁸ À data de início deste estudo (agosto 2016), não encontramos trabalhos publicados e indexados à MEDLINE® ou SciELO® que comparem o efeito destas toxinas em doentes com endotropia.

O objetivo deste trabalho foi comparar a resposta motora e efeitos adversos das formulações ONA e INCO, utilizadas no nosso serviço, em doentes com o diagnóstico de endotropia.

MATERIAL E MÉTODOS

1. Desenho do estudo e contexto

Estudo unicêntrico, observacional, longitudinal e retrospectivo com análise de processos de crianças (idade <16 anos) com o diagnóstico de endotropia, observadas na consulta de estrabismo entre julho de 2006 e julho de 2015. Foram incluídos doentes cujos processos contemplavam todas as variáveis em estudo: tipo de NTBo/A; ângulo do desvio com a melhor correção óptica (pré toxina e em diversos momentos após a injeção de NTBo/A); diagnóstico; aumento da convergência acomodativa/acomodação (CA/A); idade no momento da injeção [meses]; equivalente esférico; primeira injeção ou subsequente; capacidade de alternância e efeitos adversos. Foi considerado como efeito adverso local da toxina a ptose (observada aos sete dias ou aos trinta dias). Adotamos que os exo-desvios seriam catalogados com o sinal negativo (-) e os endo-desvios com sinal positivo (+).

Excluimos do estudo doentes com: endotropia incomitante, nistagmo, síndrome genético ou alteração do neurodesenvolvimento.

2. Protocolo de Administração de Toxina e Seguimento dos Doentes

A dose de NTBo/A injetada no músculo recto interno é calculada em função da idade do doente, alternância ocular e ângulo do desvio. A administração está protocolada da seguinte forma: até aos 24 meses aplica-se 2,5U bilateralmente; em crianças com idade superior a 24 meses, se houver dominância clara, administra-se 2,5/5U com maior dose no olho não dominante, se não existir dominância clara aplica-se uma dose simétrica de 2,5 ou 5U dependendo do ângulo de desvio. O doente é observado em cinco momentos: pré injeção e pós injeção aos sete dias, trinta dias, seis meses e doze meses.

Em todas as observações é efetuada a avaliação do desvio por teste de cover prismático com melhor correção óptica e registo de efeitos adversos. Para todos os casos

assumimos que a correção utilizada pelos doentes na avaliação dos desvios foi sempre a mais adequada e prescrita com recurso a refração cicloplégica. Nos doentes com excesso de CA/A, foi registado o desvio para perto sem correção por lentes bifocais.

Foi considerada ptose palpebral clinicamente significativa em caso de atingimento pupilar pelo bordo palpebral (meia midríase em condições mesópicas).

3. Análise Estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o programa STATA (Stata Corp LP, Inc, College Station, TXL) e incluiu: caracterização das variáveis em estudo por toxina; comparação dos resultados motores entre os dois grupos; associação entre as variáveis de interesse (regressão linear univariada e multivariada).

A preparação do *dataset* foi composta pela conversão de variáveis qualitativas em variáveis binárias concomitantemente com a adequação de unidades. Para a construção dos modelos finais que se apresentam, foi realizado um processo iterativo *backward*.

Realizaram-se os testes adequados para garantir que a regressão final respeita os pressupostos de *Gauss-Markov* - o que sucede no contexto do artigo em questão. Para casos de heterocedasticidade, em que o teste de White e Breusch-Pagan foram os crivos de aferição, aplicaram-se os desvios-padrão robustos para efeitos de correção.

RESULTADOS

Foram estudados 180 doentes, totalizando 231 injeções (161 ONA e 70 INCO). A amostra foi caracterizada e analisada estatisticamente (teste t e chi quadrado) (Tabela 1).

Tabela 1 - Caracterização das variáveis descritivas e análise estatística [^por oposição a endotropia precoce essencial; * $\alpha < 10\%$ de significância; ** $\alpha < 5\%$; *** $\alpha < 1\%$]

| Toxina | ONA | | INCO | | p-value |
|----------------------------|----------------|--------------|----------------|--------------|-----------|
| | 161 | | 70 | | |
| # observações | | | | | |
| Variáveis de partida | Amplitude | IC (95%) | Amplitude | IC (95%) | |
| Idade injeção (< 24 meses) | [7.8; 23,8] | 15.41 ± 1.08 | [11.93, 22.57] | 17.25 ± 1.5 | 0.43 |
| Idade injeção (> 24 meses) | [24.2; 160.9] | 73.87 ± 4.68 | [35.93, 143.7] | 81.45 ± 7.22 | 0.49 |
| Equivalente esférico | [-1.75, 8.375] | 2.61 ± 0.3 | [-2.25, 8.625] | 3.45 ± 0.52 | 0.05 |
| Desvio ao perto (t = 0) | [18, 50] | 34.32 ± 2.5 | [18, 50] | 31.90 ± 3.26 | 0.62 |
| Desvio ao longe (t = 0) | [18, 50] | 24.53 ± 2.87 | [18, 50] | 22.62 ± 3.75 | 0.58 |
| Endotropia tardia (%) | | 63% | | 67% | 0.67 |
| ↑ CA/A (%) | | 35% | | 41% | 0.23 |
| 1ª vez vs subsequente (%) | | 28% | | 49% | <0.001*** |
| Fixação alterna (%) | | 56% | | 61% | 0.54 |

De igual modo, foi caracterizada e feita análise estatística (teste t) da resposta motora nos diversos intervalos de tempo considerados no âmbito deste trabalho (Tabela 2).

Tabela 2 – Caracterização da resposta motora e análise estatística (* $\alpha < 10\%$ de significância; ** $\alpha < 5\%$; *** $\alpha < 1\%$)

| Toxina | ONA | | INCO | | p-value |
|---------------------------|-----------|-----------------|-----------|-----------------|-----------|
| | 161 | | 70 | | |
| # observações | | | | | |
| Variáveis de partida | Amplitude | IC (95%) | Amplitude | IC (95%) | |
| Desvio ao perto (t = 12M) | [-16, 50] | 17.92 ± 2,49 | [-16, 50] | 20,23 ± 4,04 | 0.30 |
| Desvio ao perto (t = 6M) | [-16, 50] | 14,83 ± 2,34 | [-25, 50] | 18,23 ± 15,00 | 0,25 |
| Desvio ao perto (t = 1M) | [-60, 50] | 25,80 ± 4,07 | [-50, 50] | 5,4 ± 19,28 | <0.001*** |
| Desvio ao longe (t = 12M) | [-30, 50] | 9,72 ± 2,3 | [-20, 50] | 12,34 ± 15,37 | 0.23 |
| Desvio ao longe (t = 6M) | [-40, 50] | 7,03 ± 2,38 | [-30, 50] | 10,30 ± 13,97 | 0.11 |
| Desvio ao longe (t = 1M) | [-50, 35] | (-14,34 ± 3,87) | [-50, 50] | (-0,84 ± 17,12) | <0.001*** |

Da análise da tabela 2, verificamos que o desvio aos trinta dias difere de modo estatisticamente significativo ($IC_{95\%} = -14.4 \pm 3,14, p < 0,01$) entre os grupos ONA e INCO.

Neste contexto, foi criada uma base de dados por cada período temporal, introduzindo-se uma variável binária que controla para o efeito ONA vs INCO. O objetivo é a previsão da combinação de elementos que explica os desvios obtidos a trinta dias, seis e doze meses, no contexto de um modelo regressivo.

Da análise destes modelos, verificámos que o tipo de NTBo/A injetada não influencia a resposta motora aos seis ou

doze meses após a injeção, visto que a significância dessa variável independente não resistiu à computação do modelo final e aos limites de significância de referência ($\alpha \leq 10\%$). Contudo, na resposta motora de curto prazo (trinta dias), a formulação ONA está associada a um potencial para hipercorreção, o que não se verificou com a formulação INCO (Tabela 3 – desvio motor aos trinta dias ao perto: $F(4, 223) = 45.65$ e $p < 0.001$; tabela 4 – desvio motor aos trinta dias ao longe: $F(2, 224) = 77.96$ e $p < 0.001$).

Tabela 3 - Modelo regressivo linear para previsão do desvio motor aos trinta dias (perto) * $\alpha < 10\%$ de significância; ** $\alpha < 5\%$; *** $\alpha < 1\%$

| | β | s | t | p | 95% CI | |
|---------------------------------|---------|------|-------|------|--------|--------|
| Desvio ao perto (t = 0)** | 0,35 | 0,15 | 2,36 | 0,02 | 0,06 | 0,64 |
| Desvio ao longe (t = 0)** | -0,29 | 0,13 | -2,27 | 0,02 | -0,54 | -0,04 |
| Desvio ao perto (t = 7 dias)*** | 1,00 | 0,09 | 10,87 | 0,00 | 0,82 | 117,70 |
| ONA toxina * | -5,43 | 2,76 | -1,97 | 0,05 | -10,87 | 0,00 |
| Constante | 5,24 | 3,27 | 1,60 | 0,11 | -1,20 | 11,68 |

Tabela 4 - Modelo regressivo linear para previsão do desvio motor aos trinta dias (longe) * $\alpha < 10\%$ de significância; ** $\alpha < 5\%$; *** $\alpha < 1\%$

| | β | s | t | p | 95% CI | |
|-----------------------------|---------|------|-------|------|--------|-------|
| Desvio ao perto (t = 1W)*** | 9,39 | 0,92 | 10,16 | 0,00 | 7,57 | 11,22 |
| ONA toxina * | -4,39 | 2,60 | -1,69 | 0,09 | -9,53 | 0,73 |
| Constante | 3,04 | 1,69 | 1,79 | 0,07 | -0,30 | 6,37 |

No que respeita aos efeitos secundários locais, observámos ptose clinicamente significativa em 26,63% no grupo ONA e em 10% no grupo INCO. Aos trinta dias, verificou-se a existência de ptose não clinicamente significativa em 14,1% das injeções de ONA e 3,6% das de INCO. O diferencial da gravidade da ptose entre os dois grupos foi avaliado pelos testes de Mann-Whitney-Wilcoxon ($p < 0,01$) e de medianas ($p < 0,01$). Foi realizada associação de variáveis através do teste do chi quadrado, obtendo-se: RR (risco relativo) = 2,34 ($IC_{95\%} = [1,16, 4,71]$, $p = 0,02$) e NNH (número necessário lesar) = 6,55.

DISCUSSÃO

O principal objetivo deste estudo foi de avaliar em que medida o tipo de NTBo/A injetado no músculo reto interno influenciaria a resposta motora nos intervalos de estudo no nosso protocolo.

No que respeita à comparabilidade das amostras, verificamos que as amostras não diferem de modo estatisticamente significativo ($p > 0,05$) para as variáveis idade, diagnóstico, excesso de CA/A, tipo de fixação e desvio inicial. Sobre as variáveis que diferem de modo estatisticamente significativo ($p < 0,05$), verificamos que estas não integram o modelo final para uma significância inferior a 10% ($p > 0,10$), pelo que assumimos que esta diferença estatística não tem influência nos resultados.

Sobre a comparabilidade da nossa amostra com outros trabalhos, devemos referir que tanto nos casos de 1ª injeção como de injeções subsequentes verificámos valores de redução do desvio aos seis meses (60%) é idêntica aos verificados em outros trabalhos de referência.²⁻⁵

Da análise dos dados, inferimos que o tipo de neurotoxina botulínica A injetado não influencia a resposta motora aos seis ou doze meses após a injeção e que estes resultados estão em concordância com os obtidos em trabalhos comparativos entre estas formulações noutras patologias.⁹⁻¹¹

No que respeita aos trinta dias após a injeção, o desvio motor é estatisticamente diferente nos grupos em estudo ($p < 0,01$, $IC_{95\%} = -14.4 \pm 3,14$). Neste contexto, foi realizada análise multivariada para perceber se haveria alguma variável na nossa amostra que permitisse explicar esta diferença. Pelos modelos de regressão, concluímos que a formulação ONA está associada a hipercorreção. Trata-se de uma associação que ainda não está descrita na literatura e que pode estar relacionada com a formulação ONA, com o excipiente ou com outras variáveis explicativas que desconhecemos.

Relativamente aos efeitos adversos, desconhecemos outros estudos que comparem os efeitos adversos locais da toxina entre estas duas formulações de NTBo/A em doentes com endotropia. A comparação dos valores médios da nossa amostra com outros estudos complica-se pelo facto de os protocolos de seguimento dos doentes variarem entre os estudos, da morfologia da fenda palpebral variar em idade pediátrica e de não estar definido para que altura da fenda palpebral se considera reportar ptose clinicamente significativa.^{4,12} Assim, no que respeita ao grupo ONA, a frequência absoluta de ptose com atingimento pupilar (26,5%) é próxima do valor verificado nos estudos considerados na revisão sistemática de Rowe *et al.* [Tejedor *et al.* 1998 (34,78%); Tejedor *et al.* 1999 (37%); Lee *et al.* 1994 (24%)]⁴ e a ptose observável aos 30 dias (14,1%) é ligeiramente superior à do estudo conduzido por Baggesen *et al.* (8,9%).¹² Não encontramos durante a pesquisa bibliográfica trabalhos que sirvam de referência para os doentes injetados com a formulação INCO.

Sobre a avaliação da nossa amostra, inferimos que a formulação ONA despoleta ptose temporária de maior gravidade que a formulação INCO e está associada a um risco relativo de 2,34 ($p = 0.0179$). Estimamos ainda que por cada seis pacientes injetados com ONA, um desenvolverá ptose com atingimento do eixo pupilar ($p = 0.0179$).

Sobre as limitações inerente ao desenho do trabalho, importa realçar o seguinte: por se tratar de um estudo observacional retrospectivo, não é possível controlar o

número de observadores e os vieses associados à variabilidade inter e intra-individual. No que respeita às limitações inerentes às metodologias utilizadas salientamos que, apesar da análise multivariada ter vantagens na identificação de correlações em bases de dados heterogêneas, é uma técnica que descreve relações bioestatísticas e não de causalidade, que devem ser interpretadas cuidadosamente.

Num estudo posterior, dever-se-á procurar tanto quanto possível, e mantendo a aleatoriedade da amostra, balançar as proporções da representatividade de cada toxina no conjunto de indivíduos que a compõem. Além disso, seria interessante explorar outras variáveis como binocularidade ou acuidade visual, que, por motivos de validade interna, não foi possível equacionar neste trabalho. Por fim, defendemos que se justifica a realização de um ensaio clínico para comparação ONA vs INCO, com ocultação dupla e número restrito de observadores.

CONCLUSÕES

A formulação de neurotoxina botulínica A injetada (onatoxina ou incotoxina) não influencia a resposta motora aos seis ou doze meses após a injeção, pelo que ambas devem ser consideradas igualmente eficazes no tratamento da endotropia. A resposta motora observada aos trinta dias e a incidência de efeitos adversos locais temporários difere conforme a formulação utilizada. É pertinente a realização de um ensaio clínico comparativo entre as diferentes formulações de Neurotoxina Botulínica A em idade pediátrica.

AGRADECIMENTOS

Os autores querem agradecer à Prof. Doutora Carla Nunes, que reviu o desenho e a metodologia estatística do trabalho, e aos elementos do arquivo **do serviço do Autor**, que colaboraram na recolha dos processos clínicos.

BIBLIOGRAFIA

1. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology*. American Academy of Ophthalmology, Inc; 1980;87(10):1044–9.
2. Scott AB, Magoon EH. Botulinum Treatment of Strabismus in Children. *Ophthalmology*. 1990;(97):1434–8.
3. Elliott S, Shafiq a. Interventions for infantile esotropia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(1):CD004917.
4. Rowe FJ, Noonan CP. Botulinum toxin for the treatment of strabismus. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2012;2(2):CD006499. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22336817%5Cnhttp://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD006499.pub3/asset/CD006499.pdf?v=1&t=h9nekwer&s=c3bb30082ce3ce175479ae6d0d653b29dd5e72bb>
5. Vieira M de L. Toxina Botulínica. In: *Estrabismo*. 1ª. Lisboa: LIDEL -edições técnicas; 2006. p. 139–52.
6. Scaglione F. Conversion ratio between botox®, dysport®, and xeomin® in clinical practice. *Toxins (Basel)*. 2016;8(3).
7. Zoons E, Dijkgraaf MGW, Dijk JM, Van Schaik IN, Tijssen MA. Botulinum toxin as treatment for focal dystonia: A systematic review of the pharmacotherapeutic and pharmaco-economic value. *J Neurol*. 2012;259(12):2519–26.
8. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016;86(19):1818–26.
9. Saad J, Gourdeau A. A Direct Comparison of OnabotulinumtoxinA (Botox) and IncobotulinumtoxinA (Xeomin) in the Treatment of Benign Essential Blepharospasm: A Split-face Technique. *J Neuroophthalmol [Internet]*. 2014;34(3):233–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24739994>
10. Wabbers B, Reichel G, Fulford-Smith A, Wright N, Roggenkämper P. Double-blind, randomised, parallel group pilot study comparing two botulinum toxin type A products for the treatment of blepharospasm. *J*

Neural Transm. 2011;118(2):233–9.

11. Roggenkämper P, Jost WH, Bihari K, Comes G, Grafe S. Efficacy and safety of a new Botulinum Toxin Type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. J Neural Transm. 2006;113(3):303–12.
 12. Baggesen K, Arnljot HM. Treatment of congenital esotropia with botulinum toxin type A. Acta Ophthalmol. 2011;89(5):484–8.
-

CONTACTO

Diogo Reis Cabral
Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto
Travessa Larga, nº 2
1169 Lisboa
E-mail: dgrcabral@gmail.com

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.
Trabalho não publicado cedendo os direitos de autor à Sociedade Portuguesa de Oftalmologia.