

FACULDADE DE SETE LAGOAS -FACSETE
ESPECIALIZAÇÃO EM HARMINIZAÇÃO OROFACIAL



CASSIA ALVES DE OLIVEIRA BRITO
PAOLA DE CASTRO E SILVA

**COMPARAÇÃO DE DIVERSAS MARCAS COMERCIAIS
DE TOXINA BOTILÍNICA TIPO A NO TRATAMENTO DE
ALGUMAS DISFUNÇÕES MUSCULARES E
ESTÉTICA FACIAL**

CASSIA ALVES DE OLIVEIRA BRITO

**COMPARAÇÃO DE DIVERSAS MARCAS COMERCIAIS
DE TOXINA BOTILÍNICA TIPO A NO TRATAMENTO DE
ALGUMAS DISFUNÇÕES MUSCULARES E
ESTÉTICA FACIAL**

Artigo científico apresentado
ao curso de especialização Lato
Sensu da de Sete Lagoas –
FACSETE, como requisito parcial
para obtenção do título de
Especialista em Harmonização
Orofacial.

Orientador: Rilton Marlon de
Moraes

Coordenador: André Ramos
Ferrari

Área de concentração:
Odontologia

RESUMO

Atualmente, existem algumas neurotoxinas botulínicas tipo A disponíveis no mercado: incobotulim A (Xeomin), abobotulim A (Dysport), e onabotulimA (Botox), lanbotulimA (Prosigne), clostridiumbotulimA (Botulift), daxibotulinuntoxina (Neuronox), toxinabotulina e recombinante (rbont-E). Embora as eficácias sejam semelhantes, há um intenso debate sobre a comparabilidade de várias preparações.

No presente trabalho, foi abordado as questões clínicas sobre as toxinas que têm sido muito utilizada terapeuticamente em vários distúrbios como: os caracterizados por contração muscular inadequada, incluindo distonia cervical, estrabismo, bruxismo, cefaleia, paralisias faciais, e entre outras disfunções como sudorese. E também a toxina tipo A está sendo muito utilizada na estética, para ritídes faciais da testa, glabellares e periorbitais e outros.

Foram incluídos nesse trabalho, somente artigos relacionados a comparação do uso de toxina botulínica tipo A, em tratamento como: distonia cervical, ritídes glabellares, periorbitais, testa, hipertrofia massetéica, epasticidade, sincinésia facial, sudorese e blefaroespasma.

Um total de 22 estudos foram incluídos nessa revisão de literatura, após terem passado pelos critérios de inclusão desse trabalho. A partir dos resultados dos dados de cada estudo, pôde-se observar que 1809 pacientes foram avaliados, e em um comparativo de tratamento utilizando algumas marcas comerciais de toxina botulínica tipo A. Todos os autores relataram de forma detalhada o número de pacientes examinados, produtos utilizados, dosagem de produto e técnica empregada. Dos 22 trabalhos incluídos, 07 compararam a ação da toxina botulínica tipo A em distonia cervical. 09 compararam o uso em estética, 03 em epasticidade, 02 compararam em sudorese, 02 em blefaroespasma, 01 em sincinésia facial, 01 em hipertrofia massetéica e 01 em atividade muscular relacionada a glândula sudorípara.

Todos os estudos utilizados, relataram que não foram observadas diferenças significativas entre as toxinas, todas as preparações tem mecanismo de ação semelhantes. A dosagem de cada um deve ser individualizada com base nas necessidades do paciente e utilizada de acordo com a bula do produto.

Palavras Chave: neurotoxina botulínica; toxina-A onabotulínica; toxina Abobotulínica; toxina incobotulínica A

ABSTRACT

Currently, there are some botulinum neurotoxins type A available on the market: incobotulin A (Xeomin), abobotulin A (Dysport), and onabotulinA (Botox), lanbotulinA (Prosigne), clostridiumbotulimA (Botulift), daxibotulinuntoxinA (Neuronox), toxinbotulin and recombinant (rbont -AND). Although the efficacies are similar, there is intense debate about the comparability of various preparations.

In the present work, clinical questions about toxins that have been widely used therapeutically in various disorders such as those characterized by inadequate muscle contraction, including cervical dystonia, strabismus, bruxism, headache, facial paralysis, and among other disorders such as sweating, were addressed. Also type A toxin is being widely used in aesthetics, for forehead, glabellar and periorbital facial rhytids and others.

Only articles related to the comparison of the use of botulinum toxin type A were included in this study, in treatment such as: cervical dystonia, glabellar and periorbital rhytids, forehead, masseteric hypertrophy, spasticity, facial synkinesia, sweating and blepharospasm.

A total of 22 studies were included in this literature review, after having passed the inclusion criteria of this work. From the results of the data from each study, it could be observed that 1809 patients were evaluated, and in a treatment comparison using some commercial brands of botulinum toxin type A. All authors reported in detail the number of patients examined, products used, product dosage and technique used. Of the 22 studies included, 07 compared the action of botulinum toxin type A in cervical dystonia, 09 compared the use in aesthetics, 03 in spasticity, 02 compared in sweating, 02 in blepharospasm, 01 in facial synkinesia, 01 in masseteric hypertrophy and 01 in muscle activity related to sweat gland.

All studies used reported that no significant differences were observed between the toxins, all preparations have similar mechanism of action. The dosage of each one must be individualized based on the patient's needs and used according to the product's package insert.

Key words: botulinum neurotoxin; onabotulinum toxin-A; Abobotulinum toxin; incobotulinum toxin A

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	8
3. DISCUSSÃO	19
4. CONCLUSÃO	23
5. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	26

1. INTRODUÇÃO

A toxina botulínica tipo A, uma proteína neurotóxica produzida por *Clostridium botulinum*, e está sendo utilizada para diminuir a hiperatividade muscular para uma infinidade de tratamentos terapêuticos e cosméticos.

A toxina botulínica é um potente agente paralisante neuromuscular que induz uma desnervação funcional temporária e atrofia do músculo injetado. Na última década, a toxina tipo A tem sido utilizada terapêuticamente em vários distúrbios caracterizados por contração muscular inadequada, como distonia cervical, estrabismo, bruxismo, cefaleia, paralisias faciais, sudorese entre outras disfunções. E também muito utilizado na estética, para ríndes faciais da testa, glabulares e periorbitais e outros.

No mercado atual, há várias marcas para esses fins, toxina botulínica Tipo A: incobotulim A (Xeomin), abobotulim A (Dysport), e onabotulimA (Botox), lanbotulimA (Prosigne), clostridiumbotulimA (Botulift), daxibotulinuntoxina (Neuronox), toxinabotulina e recombinante (rbont-E).

Apesar de sua natureza altamente tóxica, a toxina botulínica tem aplicações terapêuticas e tornou-se o tratamento de escolha para muitas disfunções musculares, que foram citadas neste trabalho, incluindo a distonia cervical, espasticidade, sincinésia facial, e também em estética facial, e sudorese.

A distonia cervical é caracterizada por contrações involuntárias sustentadas dos músculos cervicais levando a posturas dolorosas e incapacitantes. A rotação do queixo e a inclinação, flexão ou extensão da cabeça estão presentes isoladamente ou em várias combinações. A terapia com toxina botulínica induz uma quimio denervação parcial temporária dos músculos injetados. A injeção nos músculos cervicais causam relaxamento no tônus muscular e atrofia das fibras e reduz o tamanho potencial da unidade motora, diminuindo assim a força de contração muscular. Isso produz alívio da dor, maior amplitude de movimento livre, melhor postura de repouso e menos desfiguração geral, levando a uma melhor qualidade de vida do paciente.

A toxina botulínica tipo A é considerada uma das principais opções de tratamento para pacientes com espasticidade independente. Pois a espasticidade é um distúrbio motor caracterizado por um aumento dependente da velocidade no reflexo de estiramento tônico que pode causar dor e incapacidade. O tratamento da espasticidade com toxina botulínica se justifica pela possibilidade de alívio da dor e das deformidades articulares, além de facilitar o autocuidado como vestir-se e tomar banho.

A sincinésia facial é uma complicação angustiante após paralisia ou paresia facial e é de difícil tratamento. Ela ocorre comumente após lesão do nervo facial e é definida como o movimento não intencional de uma área da face durante o movimento intencional de outra área da face. A ação nervosa anormal leva a movimentos sincinéticos, como o fechamento de um olho com movimento oral involuntário ou movimento facial médio no fechamento involuntário do olho. A sincinésia também pode estar presente no platísmo, levando a contrações

desconfortáveis do pescoço. E pode levar a limitações funcionais com atividades como comer, beber, sorrir, pode levar ao isolamento social e diminuição da qualidade de vida. O manejo da sincinesia facial consiste em uma combinação de fisioterapia facial, e injeções de toxina botulínica tipo A para melhorar as condições do grupo muscular afetado.

As linhas de expressão formadas pela ação muscular na glabella, testa e ao redor dos olhos. Elas têm sido amenizadas e contidas com o uso de toxina botulínica tipo A melhorando a estética do indivíduo.

Os blefaroespasmos são movimentos involuntários dos olhos causados ou não por doenças, as causas mais comuns são espasmos musculares, atualmente a toxina botulínica tipo A é aprovada pela FDA para o tratamento do blefaroespasma, atuando no musculo, contendo o espasmo muscular causando melhora na qualidade de vida do paciente.

Muitos pacientes sofrem com o suor excessivo (hiperidrose, sudorese). E atualmente têm sido utilizada a toxina botulínica tipo A, pois ela age bloqueando a transmissão de acetilcolina, que é fundamental na contração muscular, fazendo assim com que o suor seja diminuído. Podem ser aplicadas nas mãos, testa, axilas. Diminuindo o odor e o suor, gerando bem estar aos pacientes.

O uso da toxina botulínica tipo A para hipertrofia massetérica, possui grande relevância nos dias atuais. Alguns pacientes apresentam assimetria na face causando desconforto no contorno do rosto dos mesmos. Essa terapia conservadora vêm sendo usada para um contorno facial mais atenuado e harmonioso.

O objetivo do presente trabalho, foi avaliar e comparar atributos farmacodinâmicos, incluindo início de ação, disseminação e eficácia algumas toxinas botulínicas tipo A, para concluir qual é mais eficaz frente a cada uma dessas disfunções citadas acima e também para fins estéticos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Odergren T. et. al, (1997) realizaram um estudo duplo cego randomizado para estabelecer se uma proporção de três unidades de Dysport® equivale a uma unidade de Botox® para o tratamento da distonia cervical. Pacientes com distonia cervical predominantemente rotacional e um mínimo de quatro tratamentos anteriores de Botox® foram randomizados para receber a dose clinicamente indicada de Botox® ou três vezes essa dose nas unidades Dysport®. A toxina botulínica no estudo foi administrada de forma duplamente cega, a um ou mais músculos clinicamente indicados, em um ou mais locais por músculo. Os pacientes retornaram para avaliação duas, quatro, oito e doze semanas após o tratamento. Um total de 73 pacientes, sendo 38 pacientes para Dysport®, e 35 pacientes para Botox®, foram inscritos.

O grupo Dysport® recebeu uma dose média (SD) de 477 (131) (intervalo 240–720) unidades Dysport®, e o grupo Botox recebeu uma dose média (SD) de 152 (45) (intervalo 70–240) unidades Botox®. A pontuações médias (SEM) pós-tratamento de Tsui para o grupo Dysport® (4,8 (0,3)) e o grupo Botox® (5,0 (0,3)) não foram estatisticamente diferentes ($p=0,66$). O estudo teve 91% de poder para detectar uma diferença clinicamente significativa presença de dois pontos. Ambos os grupos apresentaram melhora substancial na pontuação de Tsui (critérios de resultado primário) na semana 2 (média (DP); Dysport®, 46 (28%); Botox®, 37 (28%)), com um pico eVect na semana 4 (média (SD); Dysport®, 49 (29%); Botox®, 44 (28%)). Durante o estudo, 22 de 38 (58%) pacientes com Dysport® relataram 39 eventos adversos e 24 de 35 (69%) pacientes com Botox® relataram 56 eventos adversos ($p=0,35$). Uma avaliação global de eScacy and safety consideraram que 29 de 38 (76%) pacientes com Dysport® e 23 de 35 (66%) pacientes com Botox® tiveram sucesso no tratamento ($p=0,32$). Os autores concluíram que em relação a eficácia e segurança das toxinas Dysport® e Botox® os pacientes com distonia cervical predominantemente rotacional tratados com a dose clinicamente indicada de Botox® ou três vezes essa dose nas unidades Dysport® apresentam melhoras semelhantes e não apresentam diferentes perfis de segurança.

Ranoux D. et. al., (2001), realizaram um estudo duplo-cego, randomizado, cruzado de três períodos envolvendo 54 pacientes com distonia cervical. O objetivo do estudo foi comparar a eficácia do Botox® com duas proporções diferentes de Dysport®. Os pacientes receberam os seguintes tratamentos em ordem aleatória: Botox® na dose usualmente eficaz, Dysport® na dose de 1:3 (fator de conversão de 3 entre as unidades Botox® e Dysport®, (ou seja, uma unidade de Botox® = três unidades Dysport®) e em uma dose de 1:4 (fator de conversão de quatro). A melhora do Tsui (critérios de resultado primário) e das escalas de dor TWSTRS (a Escala de Avaliação do Torcicolo Espasmodico Ocidental de Toronto) entre a consulta inicial e uma visita de controle 1 mês após cada uma das três injeções, bem como a incidência de eventos adversos, foram avaliadas. A comparação dos escores de Tsui e dos escores de dor do TWSTRS mostrou um melhor efeito no comprometimento e na dor com Dysport® 1:3 ($p=0,02$ e $0,04$, respectivamente) e 1:4 ($p=0,01$ e $0,02$, respectivamente) do que com Botox®. O número de eventos adversos foi maior com ambos os tratamentos com Dysport®. O evento adverso mais

frequente foi a disfagia, encontrada em 3%, 15,6% e 17,3% (Botox®, Dysport® 1:3 e 1:4, respectivamente) dos pacientes. Os autores concluíram que em relação a eficácia e tolerabilidade das toxinas (Botox® e Dysport®), mostram que o Dysport® é mais eficiente do que o Botox® tanto para comprometimento quanto para dor na distonia cervical, embora com uma incidência um pouco maior de efeitos adversos. Isso sugere fortemente que o fator de conversão mais adequado entre as unidades Botox® e Dysport® é inferior a 3 na distonia cervical.

Basil, M. et.al., (2011), realizaram um estudo examinando e comparando os efeitos do Botox® e Dysport®, os autores inscreveram 53 pacientes em um estudo prospectivo e randomizado no qual cada paciente recebeu uma dose de Botox® em um lado da face superior e Dysport® no outro. Os efeitos de cada agente foram monitorados e registrados ao longo de 150 dias de acordo com a capacidade de cada paciente de elevar a sobrancelha, contagem de rugas (conforme medido pelo sistema Visia; Canfield Imaging Systems, Fairfield, New Jersey) e avaliação das classificações da escala de rugas Fitzpatrick por niveladores cegos. Os autores concluíram que em relação a duração de ação e eficácia das toxinas (Botox® e Dysport®) não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os dois agentes. Ambos os agentes produziram melhorias mensuráveis nas rugas da face superior em 150 dias. No preço atual dos agentes, o Dysport® oferece uma economia significativa de custos em relação ao Botox®, com eficácia comparável. O efeito de ambas as drogas parece ser mais prolongadas do que o indicado nas diretrizes atuais do fabricante.

Marco S. et.al., (2011), realizaram um estudo sobre a farmacodinâmica da Botox® e Dysport® produziram resultados inconsistentes. Isso pode ser devido à falta de métodos de medição objetivos. Avaliar e comparar atributos farmacodinâmicos, incluindo início de ação, disseminação e eficácia de Botox® e Dysport® utilizando um novo Padrão de Medição de Atividade Frontalis (FMS) e Escala de Classificação Frontalis de 4 pontos (FRS). Vinte indivíduos com linhas frontais graves em elevação máxima receberam volumes iguais de Botox® ou Dysport® usando uma razão de dose de 2,5:1 em cinco pontos de injeção nos lados contralaterais do frontal (estatístico n=40). Os indivíduos foram avaliados usando o FMS e FRS por 30 dias usando end-points pré-definidos para início e eficácia. Outras avaliações incluíram áreas de eficácia e dor de injeção. Para Botox® vs Dysport®, o FMS revelou uma mediana de início inicial de 12 vs. 48 horas (P é inferior a 0,001), início completo de 24 vs. 72 horas (P é inferior a 0,001) e início completo de três vs. cinco dias (P=0,01). O FRS indicou um início inicial para Botox® e Dysport® de 18 horas vs dois dias (P = 0,002), início completo de dois versus três dias (P = 0,001) e início completo de quatro dias versus oito dias (P = 0,01). O FMS mostrou que 90% dos tratamentos Dysport® alcançaram Eficácia Completa versus 75% para Botox®, enquanto 90% dos tratamentos com Dysport® alcançaram Eficácia Completa usando o FRS versus 65% para Botox®. Não foram observadas diferenças na área de eficácia ou disseminação. A maioria dos indivíduos (80%) relataram que as injeções de Dysport® foram menos dolorosas do que as injeções de Botox® (P < 0,05). Os autores concluíram que em relação a dor e eficácia das toxinas (Botox® e Dysport®) o Padrão de Medição de Atividade

Frontalis (FMS) parece ser uma ferramenta sensível e objetiva para medir a farmacodinâmica Botox® e Dysport®. Usando uma proporção de dose de 2,5:1U, Dysport® apresentou início de efeito significativamente mais cedo e menos dor de injeção do que Botox®, mas áreas de eficácia semelhantes.

Kenneth C. et. al., (2011) realizaram um estudo prospectivo, controlado internamente, randomizado, duplo-cego, de face dividida, comparando o início de ação de 2 neuromoduladores botulínicos disponíveis comercialmente. Noventa indivíduos com ríides orbitárias laterais moderadas a graves foram tratados com Botox®, 10 U, e toxina Dysport®, 30 U, para o tratamento de ríides orbitárias laterais. Os participantes foram avaliados ao vivo com uma escala fotográfica validada de 5 pontos antes do tratamento e nos dias 2, 4 e 6 após o tratamento. Fotografias foram tiradas em cada encontro. A análise estatística foi aplicada para avaliar qualquer diferença significativa no início de ação entre os 2 produtos. O Botox® e o Dysport® demonstraram alteração estatisticamente significativa desde a linha de base no dia 2 no tratamento de ríides orbitais laterais em contração máxima e repouso quando avaliadas independentemente pelo investigador e participante (P.001). Também no dia 2, a melhora com Dysport® foi melhor do que com Botox®, para o desfecho primário de contração máxima graduada pelo investigador, embora isso não tenha alcançado significância estatística (P = 0,21); no dia 4, uma maior melhora alcançada com Dysport®, com significância estatística (P = 0,02) e permaneceu superior no dia 6 (P = 0,02). Os autores concluíram que em relação ao desfecho primário de contração máxima graduada das toxinas (Botox® e Dysport®) que ambos alcançaram início de ação estatisticamente significativo no dia 2. Essa melhora foi observada em todos os desfechos, com Dysport® demonstrando uma tendência de melhora maior do que Botox® no dia 2 e uma melhora estatisticamente significativa maior nos dias 4 e 6 ao observar a contração máxima.

Kartik D. et. al.,(2011) realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, de face dividida. Noventa pacientes foram tratados com 10 U de Botox® e 30 U de Dysport® para o tratamento de ríides orbitárias laterais. Os pacientes foram avaliados ao vivo com uma escala fotográfica validada de 5 pontos antes do tratamento e aos 30 dias. Os pacientes também foram fotografados em cada visita. O Dysport® demonstrou uma vantagem estatisticamente significativa em comparação com o Botox® no tratamento de ríides orbitais laterais em contração máxima, avaliada independentemente pelo investigador (P = 0,01) e paciente (P = 0,03). O Dysport® também foi preferida pelo paciente em relação ao Botox® em 67% das vezes. Enquanto o Dysport® pareceu tratar melhor as ríides orbitárias laterais em repouso, como evidenciado pelos dados e fotografias, essa diferença não foi estatisticamente significativa (P = 0,42). Os autores concluíram que em relação a eficácia das toxinas (Botox® e Dysport®) o Dysport® oferece eficácia superior no tratamento das ríides orbitárias laterais em comparação com ao Botox®. Mais estudos são necessários para comparar os 2 produtos em diferentes grupos musculares e para outras indicações.

Jae H. L. et. al., (2013), realizaram um estudo para comparar a eficácia e segurança do Xeomin® e do Botox® no tratamento de ríides periorbitais e hipertrofia massetéica. Em um estudo randomizado, duplo-cego, de face dividida. Cinquenta e seis pacientes foram tratados para ríides periorbitais e os outros 56 pacientes foram tratados para hipertrofia massetéica. O Botox® foi injetado em um lado da face e o Xeomin® foi injetado no outro lado da face. O grau de ríides perioculares e hipertrofia massetéica foi avaliado usando Fitzpatrick Wrinkle Classification System (FWCS) e escala visual analógica de 10 pontos (VAS) (0: o mínimo a 10: o máximo). A classificação objetiva e subjetiva foi realizada no pré-tratamento e em todas as visitas de acompanhamento pós-tratamento por investigadores e sujeitos. A eficácia e segurança do Xeomin® não foram inferiores às do Botox® no tratamento de ríides perioculares e hipertrofia massetéica até 16 semanas após a injeção. Não houve diferenças notáveis no tempo de início do efeito entre duas toxinas botulínicas para rugas perioculares e hipertrofia massetéica. Nenhum evento adverso foi relatado. Os autores concluíram que o Xeomin® não forneceu eficácia e segurança inferiores para o tratamento de ríides perioculares e hipertrofia massetéica em comparação com o Botox®.

Doris H. et.al. (2013) realizaram um estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego no Centro Brasileiro de Estudos em Dermatologia em Porto Alegre, Brasil. Os participantes incluíram 19 mulheres. O objetivo deste estudo foi avaliar os campos de efeito do Botox® e o Dysport® na mesma dose unitária marcada (1:1U) comparando a glândula sudorípara e a atividade muscular. Cada paciente recebeu 2U de Dysport® em um lado da testa e 2U de Botox® do outro lado. O diâmetro horizontal e vertical e a área dos campos de efeito anidróico, a amplitude dos potenciais de ação muscular compostos evocados e a Escala de Gravidade das Rugas validada de 4 pontos foram avaliadas aos 28 dias. Os diâmetros horizontal e vertical dos campos de efeito e as áreas foram significativamente maiores para a Botox® do que os obtidos para o Dysport®. Não houve diferenças significativas entre os produtos nas pontuações da Escala de Gravidade das Rugas e Potenciais de Ação Muscular Composto Evocado. O Botox® teve difusão significativamente maior que o Dysport® quando injeções isovolumétricas da mesma dose unitária marcada dos produtos foram injetadas. Os autores concluíram que em relação a escala de gravidade e difusão das toxinas (Botox® e o Dysport®) que embora muitos estudos afirmem que a difusão é dependente do produto e o Dysport® se difunde mais do que o Botox®, os achados do presente estudo confirmam que a difusão é dependente da dose e a dose mais potente testada difunde mais.

Fábio C. G. et. al. (2013) realizaram um estudo duplo-cego, unicêntrico, randomizado e cruzado, composto por 57 pacientes com espasticidade clinicamente significativa. O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia e segurança de Prosigne® e Botox® no tratamento da espasticidade. A toxina botulínica tipo A é uma das principais opções de tratamento para pacientes com espasticidade. No entanto, não há ensaios clínicos randomizados comparando essas formulações no tratamento da espasticidade. Os pacientes foram avaliados no início do estudo, Quatro e doze semanas após Prosigne® ou Botox® serem administrados. Os principais

desfechos foram alterações nos escores da Escala de Ashworth Modificada (MAS), da Medida de Independência Funcional (FIM) e do Inventário de Avaliação Pediátrica de Incapacidade (PEDI) dos pacientes e efeitos adversos relacionados à toxina botulínica. Ambas as toxinas foram significativamente eficazes no alívio do nível de espasticidade em adultos e crianças. Não foram encontradas diferenças significativas entre o Prosigne® e Botox® tratamentos em relação aos seus escores MAS, FIM e PEDI. Da mesma forma, a incidência de efeitos adversos foi semelhante entre os dois grupos. Os autores concluíram em relação à eficácia e segurança das toxinas (Botox® e Prosigne®) são eficientes e comparáveis no que diz respeito à sua eficácia e segurança para o tratamento de três meses da espasticidade.

Ji Y.Y. et. al., (2014); realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de não inferioridade, cruzado de dois períodos foi feito em distonia cervical, com duração de pelo menos 18 meses. O objetivo deste estudo foi comparar Dysport® e Botox® na proporção de 2,5:1U no tratamento da distonia cervical. Uma relação Dysport®/Botox® inferior a 3:1ui foi sugerida como uma relação de conversão mais adequada, considerando sua maior eficácia e incidência mais frequente de efeitos adversos não apenas no tratamento da distonia cervical, mas também em outros distúrbios do movimento focal. Os pacientes foram aleatoriamente designados para tratamento no primeiro período com Dysport® ou Botox®, e foram acompanhados por 16 semanas após a injeção. Após um período de esgotamento de 4 semanas, eles foram trocados para a outra formulação e, em seguida, acompanhado por 16 semanas. O desfecho primário foram as mudanças na escala de Tsui entre o valor basal e o valor de 1 mês após cada injeção. Um total de 103 pacientes foram inscritos e 94 completaram o estudo. As mudanças médias na escala de Tsui (critérios de resultado primário) entre a linha de base e 4 semanas após cada injeção tenderam a favorecer o Botox®; no entanto, isso não foi estatisticamente significativo (4,06 3,9 pontos para o tratamento Dysport® vs. 4,864,1 pontos para Botox®; intervalo de confiança de 95%,20,1-1,7; P50,091). A mudança média da pontuação da escala de classificação de torcicolo espasmódico ocidental de Toronto, a proporção de melhora na impressão global clínica e impressão global do paciente e as incidências de eventos adversos não foram significativamente diferentes entre os dois tratamentos. Os autores concluíram no que diz respeito à segurança e eficácia, que Dysport® não foi inferior ao Botox® em pacientes com distonia cervical em um fator de conversão de 2,5:1U.

Doris H., (2015), realizaram um estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado e multicêntrico para avaliar o campo de efeitos musculares e anidróicos de 2 preparações comerciais de toxina botulínica tipo A, Xeomin® e Dysport® administradas no terço superior da face. A longevidade dos efeitos e a equivalência de dose de diferentes preparações de toxina botulínica tipo A precisam ser melhor esclarecidas porque as unidades de toxina botulínica tipo A são específicas do fabricante. Esses pontos são de particular importância para novas marcas que estão surgindo no mercado. Os pacientes foram randomizados para o lado da testa (esquerda ou direita) em que os produtos foram administrados. Todos foram tratados recebendo injeções de toxina botulínica tipo A em 10 pontos (5 de cada lado) na equivalência de dose de

1,0:2,5U (Xeomin® e Dysport®). As avaliações clínicas e o teste menor foram realizados no início e nos dias 28, 84, 112 e 140. A eletromiografia foi realizada no início e nos dias 28 e 140, e o ultrassom foi realizado apenas no início. Oitenta pacientes foram incluídos em 2 centros de pesquisa. Xeomin® e Dysport® apresentaram resultados semelhantes em relação aos campos de efeitos musculares. No entanto, um campo maior de efeitos anidróicos foi encontrado para

Dysport®. Houve correlação positiva entre a espessura muscular e os resultados da eletromiografia. Os autores concluíram que em relação a longevidade dos efeitos e equivalência de doses das toxinas de Xeomin® e Dysport® sugerem uma menor equivalência entre as doses.

Pedro M. B. et. al., (2015), realizaram um estudo prospectivo, randomizado e duplo cego com um grupo sendo tratado com Prosigne® e Dysport®. Neste estudo, comparamos a segurança e eficácia das seguintes 2 formulações de toxinas botulínicas tipo A, Prosigne® e Dysport®, durante um seguimento de treze meses. Quatorze pacientes foram randomizados para receber Dysport® e 20 pacientes para receber Prosigne®, cada paciente foi acompanhado durante 13 meses e receberam 5 injeções de toxina botulínica tipo A neste período. A equivalência de dose utilizada foi de 3 U de Dysport® para 1 U de Prosigne®. Após cada sessão de tratamento, avaliamos a melhora com a escala de impressão de mudança baseada em entrevista clínica e perguntamos sobre os efeitos adversos e a duração da melhora. Também usamos a Escala de Avaliação do Torcicolo Espasmodico Ocidental de Toronto (TWSTRS) antes e após a primeira e a quinta sessões de tratamento. Após a primeira injeção, os valores médios de TWSTRS reduziram 12,78 pontos no grupo Dysport® e 9,98 no grupo Prosigne® (P = 0,38). Após a última injeção, a redução nos valores de TWSTRS foi de 11,87 pontos para Dysport e 11,35 pontos para Prosigne (P = 0,86). Os autores concluíram que perfis de eficácia e segurança semelhantes ao comparar ambas as toxinas no tratamento da distonia cervical.

Alma R. et.al. (2015), realizaram um estudo duplo-cego, randomizado e cruzado onde as injeções intramusculares de toxina botulínica tipo A, são utilizadas como tratamento sintomático da distonia cervical. Botox® e Dysport® são produtos comerciais utilizados, entretanto, a dosagem e a concentração da solução preparada variam consideravelmente entre os estudos. A concentração de toxina botulínica tipo A na solução preparada afeta o resultado clínico. Este estudo cruzado, duplo-cego e randomizado compara Botox® e Dysport® em 2 razões de conversão de dose diferentes (1:3 e 1:1,7) quando diluídos na mesma concentração (100 U/mL). Quarenta e seis pacientes com distonia cervical receberam 3 tratamentos diferentes, Botox® em 2 doses diferentes e Dysport® como tratamento controle. A eficácia foi avaliada 4 e 12 semanas após o tratamento usando 5 instrumentos, incluindo o Toronto Western Spasmodic Torcicollis Rating Scale (TWSTRS). O desfecho primário foi a pontuação total mediana estimada da TWSTRS, que foi 1,96 pontos maior para Botox® (1:3) em comparação com Dysport® na semana 4, mas a diferença não foi estatisticamente significativa (intervalo de confiança, -0,88-4,61 ; P = 0,0799). Não foram observadas diferenças significativas entre Botox® (1:1,7) e Dysport®. Na semana 12, observou-se uma diferença estatisticamente significativa no efeito entre Botox® (1:3) e Dysport®, sugerindo uma duração mais curta do efeito para Botox® quando

essa proporção (dose baixa) foi usada. Os autores concluíram que as avaliações dos pacientes mostraram que a proporção 1:3 resultou em eficácia abaixo do ideal do Botox®. Essas observações de resultados secundários indicam que a taxa de conversão de dose entre Dysport® 100 U/mL e Botox® 100 U/mL pode ser inferior a 1:3.

Francesco S., (2016), realizaram um estudo sobre as questões clínicas de potências e taxas de conversão, bem como questões de segurança, como disseminação de toxinas e imunogenicidade, para fornecer orientação para o uso de toxina botulínica tipo A na prática clínica, as toxinas utilizadas foram Botox®, Dysport® e Xeomin®. O Xeomin® mostrou ser tão eficaz quanto Botox® com um perfil de eventos adversos comparável quando uma taxa de conversão clínica de 1:1 foi usada. Os dados clínicos e pré-clínicos disponíveis sugerem que uma taxa de conversão Dysport®:Botox® de 3:1 – ou até menor – pode ser apropriada para o tratamento de espasticidade, distonia cervical e blefaroespasma ou espasmo hemifacial. Uma taxa de conversão mais alta pode levar a uma sobredosagem de Dysport®. Embora incomum, a disseminação distante pode ocorrer; no entanto, acredita-se que vários outros fatores além da preparação farmacêutica afetam a disseminação. Todas as três preparações têm mecanismos de ação semelhantes. O autor concluiu que a em relação a eficácia e segurança das toxinas Botox®, Dysport® e Xeomin® a comparabilidade entre as várias preparações de toxina botulínica tipo A foi determinada com métodos indiretos e, como não há teste de potência padronizado entre os três produtos, são necessários ensaios clínicos para estabelecer a taxa de conversão exata.

Anthony J. W. et. al, (2016), realizaram um estudo clínico prospectivo, randomizado, duplo-Cego, comparativa de redução dinâmica de tensão entre as toxinas Botox®, Dysport® e Xeomin®. Este estudo usa correlação de imagem digital para comparar a redução dinâmica de tensão entre as neurotoxinas disponíveis. Setenta e três pacientes do sexo feminino virgens de tratamento foram randomizadas para injeção com Botox® (20 unidades), Dysport® (60 unidades) ou Xeomin® (20 unidades) na glabella. A imagem foi realizada em 4, 14 e 90 dias após a injeção. A mudança na deformação dinâmica média da glabella foi comparada usando ANOVA. No dia 4, houve uma redução da cepa de 42,1% no grupo da toxina botulínica A, uma redução da cepa de 39,4% no grupo de Dysport® e uma redução da cepa de 19,8% no grupo de Botox® vs Dysport®, $p = 0,77$; Botox® vs Xeomin®, $p = 0,02$ e Dysport® vs Xeomin®, $p = 0,04$). No dia 14, houve uma redução de 66,1% da cepa no grupo do Botox®, uma redução da cepa de 51,4% no grupo de Dysport® e uma redução da cepa de 42,8% no grupo de Xeomin® (Botox® vs Dysport®, $p = 0,14$; Botox® vs Xeomin®, $p = 0,02$; e Dysport® vs Xeomin®, $p = 0,36$). No dia 90, havia um 43. Os autores concluíram usando a correlação de imagem digital, os neuromoduladores testados não apresentam redução de tensão equivalente na glabella nas doses utilizadas. Esses resultados confirmam as afirmações de não intercambialidade.

Andrew J. T. et. al., (2017), realizaram um estudo clínico randomizado onde 28 pacientes do Facial Nerve Center, Universidade de Utah, SaltLake City, foram randomizados para tratamento com Botox®, Dysport® e Xeomin® e cada paciente recebeu o Questionário de

Avaliação de Sincinesia (SAQ) para avaliar a gravidade da sincinésia antes do tratamento e 1, 2 e 4 semanas após o tratamento, e as melhorias foram comparadas entre os grupos. Os dados foram coletados de 3 de julho de 2012 a 31 de março de 2015. Todas as toxinas botulínicas demonstraram eficácia semelhante em 1 e 2 semanas após o tratamento com base nos escores do Questionário de Avaliação de Sincinésia (SAQ). No entanto, em 4 semanas, o Xeomin® teve um efeito significativamente menor na melhora da pontuação do Questionário de Avaliação de Sincinésia (SAQ) do que a Botox®. O Xeomin® pode ser menos eficaz para o tratamento da sincinésia facial em comparação com o Botox®. Os neuromoduladores da toxina botulínica tipo A são um importante tratamento para a sincinésia facial. Se existe uma diferença de eficácia entre os 3 diferentes neuromoduladores utilizados no tratamento desta condição, permanece desconhecido. Neuromoduladores de toxina botulínica tipo A (Botox®, Dysport® e Xeomin®) injetados em áreas sincinéticas da face. Sincinésia avaliada usando o SAQ (intervalo de pontuação, 20-100; pontuações mais baixas indicam sincinésia menos grave) antes do tratamento e 1, 2 e 4 semanas após o tratamento. Um total de 28 pacientes (média [SD] idade, 49,1 [18,5] anos; 8 [28,6%] do sexo masculino e 20 [71,4%] do sexo feminino), com 6 pacientes inscritos várias vezes, receberam 38 tratamentos (15 Botox®, 13 Dysport®, e 10 Xeomin®). Não foram observadas diferenças significativas nas melhorias do escore SAQ entre os 3 grupos nas semanas 1 e 2 após o tratamento (melhorias médias da semana 1 de 42% com Botox®, 45% com Dysport® e 26% nos grupos com Xeomin®. Os autores concluíram que o Dysport® teve eficácia semelhante ao Botox® e ao Xeomin® para o manejo da sincinésia facial até 4 semanas após o tratamento. O Xeomin® teve um efeito significativamente menor na melhora do escore SAQ do que Dysport em 4 semanas, talvez devido à menor duração da ação. Intervalos mais curtos entre os tratamentos ou doses maiores podem ser necessários ao usar o tratamento com Xeomin® para sincinésia facial.

Laurent P. et.al., (2019), realizaram um estudo de fase 1, duplo-cego, controlado por placebo (EudraCT: 2016-002609-20) e avaliaram a segurança, tolerabilidade e farmacodinâmica (PD) do primeiro sorotipo E de BoNT recombinante (rBoNT-E) versus Dysport®, administrado ao extensor digitorum brevis (EDB) de homens saudáveis. Os indivíduos foram randomizados 3:1 (n=28) para doses únicas ascendentes de rBoNT-E (0,04-3,6 ng) ou placebo. Outros 24 indivíduos receberam Dysport® (20, 40 ou 70 U) ou placebo. A farmacodinâmica foi avaliada usando a amplitude do potencial de ação muscular composto (CMAP). A demografia foi semelhante entre os grupos. Todas as doses de rBoNT-E foram bem toleradas (sem eventos adversos graves emergentes do tratamento [TEAEs], eventos adversos graves ou toxicidades relacionadas ao tratamento). A maioria dos TEAEs foram leves/moderados e não relacionados ao tratamento. O rBoNT-E teve um início de ação mais rápido (dias 1-2 pós-injeção), maior efeito de pico (> 90% de inibição de CMAP) e menor duração do efeito nas doses testadas mais altas versus Dysport® (início de ação ≤ 7 dias pós- injeção; 70% de inibição máxima de CMAP). A duração do efeito do rBoNT-E foi de 2 a 7 semanas versus > 26 semanas para a Dysport®. Efeitos dependentes da dose foram observados para magnitude e duração da inibição de EDB

CMAP, estabilizando em 0,9 e 3,6 ng. O rBoNT-E demonstrou um bom perfil de segurança e um perfil de DP que pode atender às necessidades terapêuticas e estéticas não atendidas do paciente. A duração mediana do efeito ao considerar o limiar de inibição de 15% do extensor curto dos dedos, CMAP foi menor para rBoNT-E em comparação com o Dysport®. Os autores concluíram que em relação a segurança, tolerabilidade e farmacodinâmica das toxinas (rBoNT-E e Dysport) que as diferenças entre o perfil de DP da rBoNT-E em comparação com ao Dysport® quando injetada no extensor curto dos dedos (EDB) de indivíduos saudáveis do sexo masculino, incluindo um início de ação mais rápido, maior efeito de pico na dose mais alta testada e uma duração mais curta da atividade. As doses de tratamento de rBoNT-E que foram testadas foram bem toleradas.

Joel L. C. et.al. (2019), realizaram estudos clínicos das principais formulações aprovadas de toxina botulínica tipo A para o tratamento das linhas glabellares, incluíram principalmente participantes virgens de tratamento, e o impacto do tratamento anterior com toxina botulínica tipo A na eficácia e segurança está bem documentado. Avaliaram se o tratamento prévio com toxina botulínica tipo A afeta na eficácia, duração da resposta e tolerabilidade do tratamento de linhas glabellares. Adultos com linhas glabellares moderadas ou graves tratados com DaxibotulinumtoxinA (DAXI) dos estudos randomizados, duplo-cegos SAKURA 1/2 e o estudo aberto de segurança SAKURA 3 foram analisados pelo status do tratamento BoNTA. A eficácia foi avaliada usando as avaliações do investigador e dos participantes. Nesta análise, 609 participantes (52,2% com experiência em BoNTA) dos estudos SAKURA 1/2 e 2.380 (38 com experiência em BoNTA) do estudo SAKURA 3 foram avaliados. Proporção de participantes com nenhum ou leve le glabellar e duração da resposta foram semelhantes entre as coortes BoNTA-naive e BoNTA-experientes em ambos os grupos de placebo DAXI. A incidência de eventos adversos também foi comparável, independentemente do status de tratamento anterior com BoNTA. Os autores concluíram que em relação a eficácia e a tolerabilidade foram semelhantes com DAXI e placebo, independentemente do tratamento anterior com BoNTA. Supondo que um esgotamento apropriado seja observado, futuros estudos BoNTA devem incluir participantes com experiência em tratamento e participantes ingênuos para refletir a prática clínica.

Adilson C. et. al., (2019, realizaram um estudo comparativo para avaliar o maior diâmetro do halo de inibição da sudorese (SIH) de 5 diferentes toxinas botulínicas tipo A comercialmente disponíveis, em cinco doses diferentes, em uma avaliação clínica de seis meses. Vinte e cinco voluntárias adultas foram injetadas na região dorsal do tronco com 100 unidades (100UI) e 500 unidades (500UI) de produtos BTX-A, reconstituídos na proporção de 1:2,5 UI, respectivamente. Os produtos foram aplicados em cinco concentrações diferentes (1:2,5U, 2:5U, 3:7,5U, 4:10U e 5:12,5U). Após 30, 60, 90, 120, 150 e 180 dias, foi realizado um teste de amido-iodo para obter o maior diâmetro de cada halo de inibição da sudorese. Quanto maior o número de unidades utilizadas, maior o halo de inibição de sudorese $p < 0,05$ para todas as toxinas botulínicas tipo A. No entanto, Botox®, Botulift®, Dysport® e Prosigne® têm o halo de inibição da sudorese bastante semelhante ao longo do estudo, com algumas poucas diferenças para algumas doses

e meses entre um e outro. No entanto, o Xeomin® é a toxina botulínica com o menor halo de inibição da sudorese, em comparação com todas as outras, em qualquer dose e período. Os autores concluíram que não foram encontradas diferenças entre todas as marcas de toxinas botulínicas tipo A, com base na dose e tempo após a injeção. Xeomin® fornece o menor halo de inibição da sudorese em comparação com as outras toxinas botulínicas tipo A comparadas no estudo.

Sayali S. et.al. (2019), realizaram um estudo de controle randomizado triplo-mascarado para comparar Botox® e Neuronox® em 48 olhos de 24 pacientes com Blefaroespasmto Essencial Benigno (BEB). Compararam a eficácia e segurança de Botox® e Neuronox® no manejo de do blefaroespasmto. Todos os 24 pacientes receberam aleatoriamente Botox® ou Neuronox® na região periorbital de forma mascarada, randomizada, face dividida, mantendo os locais de injeção e as doses uniformes. A preparação da toxina, injeção e avaliações clínicas foram feitas por três observadores independentes. As medidas de resultados objetivas incluíram melhora na gravidade do espasmto, classificação do estado visual funcional, alterações na altura da físsura palpebral, lagoftalmo, ceratite puntiforme superficial e teste de Schirmer em 2 semanas, 6 semanas e após a conclusão do efeito da toxina. As medidas subjetivas de resultados incluíram a duração do efeito e uma escolha forçada afirmando qual metade da face era melhor. As avaliações foram realizadas por meio de medidas clínicas, fotografia digital externa e videografia de alta definição. A duração média do alívio dos espasmtos foi de 3,78 meses (desvio padrão, 1,58 meses; intervalo, 1 a 6 meses). A melhora nos parâmetros objetivos, como gravidade do espasmto e estado visual funcional, foi estatisticamente significativa nas visitas de acompanhamento de 2 e 6 semanas ($p < 0,001$). As alterações na altura da físsura palpebral, lagoftalmo e ceratite pontilhada superficial foram igualmente observadas em ambos os grupos. Em 2 e 6 semanas, três de 24 (12,5%) e um de 24 (4%) pacientes, respectivamente, relataram um efeito desigual entre os dois lados da face, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa. No seguimento final (conclusão do efeito da toxina), os pacientes relataram efeito igual, sem preferência por nenhuma das hemifaces. Os autores concluíram que não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na análise comparativa entre os grupos Neuronox® e Botox®. O Neuronox® e Botox® são comparáveis em termos de segurança e eficácia no manejo de blefaroespasmto essencial benigno.

Subsai K., (2021), realizaram um estudo de desenho cruzado, prospectivo, randomizado e controlado de 48 semanas de tratamento de distonia cervical, com injeções de 50 unidades de Neuronox® e 250 unidades de Dysport® em intervalos de 12 semanas, foi realizado durante um tratamento de 24 semanas período. Embora a toxina botulínica tipo A, em altas doses tenha eficácia comprovada, ela aumenta o risco de eventos adversos. Por esta razão, este estudo foi planejado para identificar a eficácia de não inferioridade, tolerabilidade e segurança de Neuronox® de baixa dose vs Dysport® de baixa dose no tratamento de distonia cervical. Este estudo utilizou as seguintes escalas de classificação padronizadas para avaliar a eficácia da toxina botulínica: a Escala de Classificação de Torcicolo Espasmódico Ocidental de Toronto

(TWSTRS); qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS); o Perfil de Impacto da Distonia Cervical (CDIP-58); o questionário de pesquisa de saúde Short Form 36 (SF-36); e, para os sintomas depressivos de pacientes com distonia cervical, o Center for Epidemiological Studies-Depression Scale (CES-D) e o Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). Cinquenta e dois pacientes com DC foram inscritos de outubro de 2019 a janeiro de 2021. As pontuações médias do total de TWSTRS nos pós-tratamentos em Neuronox® e Dysport® tiveram uma redução significativa em relação à linha de base ($p=0,008$ e $0,002$, respectivamente). No entanto, as alterações médias do total de TWSTRS nos tratamentos de 12 e 24 semanas entre os dois grupos de tratamento não foram significativamente diferentes ($p=0,284$ e $0,129$, respectivamente). Os escores médios dos questionários de QVRS (o CIDP-58 e o SF-36) e os sintomas depressivos (o CES-D e o PHQ-9) em ambos os grupos tratados nos pós-tratamentos não diminuíram significativamente desde o início e foram comparável. Dois pacientes tratados com Dysport® (250 unidades) relataram tensão cervical e vertigem posicional paroxística benigna (VPPB). Não houve eventos adversos graves relatados. Embora todas as toxinas botulínicas de baixa dose tenham sido eficazes na melhora dos sintomas clínicos sem efeitos colaterais significativos, ambos os tratamentos não previram mudanças na qualidade de vida e depressão. O autor concluiu que com base nos critérios de não inferioridade, a dose baixa de Neuronox® tem eficácia, segurança e tolerabilidade semelhantes ao Dysport®.

Ruth K. et. al. (2021), realizaram dois estudos retrospectivos separados usando protocolos idênticos (TRUDOSE e TRUDOSE II) com o uso de Botox® e Xeomin® para tratamento de distonia cervical e blefaroespasma. Os estudos foram conduzidos no México, Noruega e Reino Unido e desenhados para avaliar a utilização da dose das duas toxinas botulínicas na prática clínica. Oitenta e três pacientes tratados com Botox® e Xeomin® para ≥ 2 anos para cada toxina botulínica foram incluídos (52, distonia cervical; 31, blefaroespasma).

Todos os pacientes mudaram de Botox® para Xeomin® por motivos administrativos/financeiros. Uma gama de razões de dose de Xeomin® para Botox® foi relatada; com a maioria das razões de dose sendo >1 . A razão de dose média foi >1 , independentemente do local do estudo ou condição clínica subjacente. O intervalo entre as injeções foi significativamente maior para Botox® A vs Xeomin® quando avaliada para todos os pacientes (15,5 vs. 14,3 semanas; $p=0,006$), resultando em menos tratamentos com Botox® durante o período de estudo. Os autores concluíram que em relação a rotulagem do produto, não existe uma única relação de dose fixa entre o Xeomin® e Botox®. A dosagem de cada um deve ser individualizada com base nas necessidades do paciente e utilizada de acordo com a bula do produto.

3. DISCUSSÃO

Este trabalho é um estudo teórico desenvolvido com o objetivo de rever a literatura existente e discorrer uma comparação entre as marcas de toxinas botulínicas tipo A, existentes no mercado. Com a finalidade de avaliar e comparar atributos farmacodinâmicos, dose, tempo de ação, disseminação, eficácia de não inferioridade, segurança terapêutica, tolerabilidade dessas marcas comerciais de toxina botulínica tipo A.

Foi utilizada uma busca eletrônica utilizando os bancos de dados MEDLINE (NCBI Pubmed), filtrando em clinical trial e randomized controlled trial, e o aplicativo Doctor Translator (para auxiliar na tradução). Para localizar artigos relacionados a toxina botulínica tipo A, comparando as marcas comerciais. Os unitermos de pesquisa utilizados foram: ``onobotulimtoxinA``, ``abobotulimtoxinA``, ``onabotulimtoxinA``, ``incobotulimtoxinA``, selecionando título e resumo.

Foram incluídos nesse trabalho, somente artigos relacionados a comparação do uso de toxina botulínica tipo A, em tratamento como: distonia cervical, ríntides glabellares, periorbitares e testa, hipertrofia massetéica, epasticidade, sinsinésia facial, campo de efeito muscular e anidróicos. sudorese, blefaroespasmo.

Um total de 22 estudos foram incluídos nessa revisão, após terem passado pelos critérios de inclusão desse trabalho. A partir dos resultados dos dados de cada estudo, pôde-se observar que 1924 pacientes foram avaliados em um comparativo de tratamento utilizando algumas marcas comerciais de toxina botulínica tipo A.

Todos os autores relataram de forma detalhada o número de pacientes examinados, produtos utilizados, dosagem de produto, técnica empregada.

Todos os estudos utilizados, relataram que não foram observadas diferenças significativas entre as toxinas, todas as preparações tem mecanismo de ação semelhantes.

Dos 22 trabalhos incluídos houveram 26 comparações sendo; 07 compararam a ação da toxina botulínica tipo A em distonia cervical. 09 compararam o uso em estética, 03 em epasticidade, 02 compararam em sudorese, 02 em blefaroespasmo e 01 em sincinésia facial, 01 em hipertrofia massetéica, 01 em atividade muscular relacionada a glândula sudorípara.

Segundo T. Odergren et.al, (1997), em seu estudo, relatou que pacientes com distonia cervical predominantemente rotacional tratados com a dose clinicamente indicada de Botox® ou três vezes essa dose nas unidades Dysport® apresentam melhoras semelhantes e não apresentam diferentes perfis de segurança. Já D Ranoux et. al (2001), entende que Dysport® 1:3 (e Dysport 1:4 em maior extensão) é mais eficiente que o Botox® tanto para o comprometimento quanto para a dor na distonia cervical, embora com uma incidência um pouco maior de efeitos adversos menores. Isso sugere fortemente que o fator de conversão mais adequado entre as unidades Botox® e Dysport® é menor que 3 na distonia cervical. Ji Young Yun, et. al, (2014), sugeriram que Dysport® e Botox® quando aplicados na proporção de 2,5:1 são igualmente eficazes e bem tolerados para o tratamento da distonia cervical.

Segundo o autor Pedro M. B, et.al, (2015), os dados do estudo mostraram perfis de eficácia e segurança semelhantes ao comparar ambas as toxinas Dysport® e Prosigne® no tratamento da distonia cervical. E Alma Rystedt, et.al., (2015), nas avaliações dos pacientes do seu estudo, mostraram que a proporção 1:3 resultou em eficácia abaixo do ideal do Botox®. Essas observações de resultados secundários indicam que a taxa de conversão de dose entre Dysport® 100 U/mL e Botox® 100 U/mL pode ser inferior a 1:3.

Francesco S., em 2016, realizou um estudo de comparabilidade entre as várias preparações de toxina botulínica tipo A (Botox®, Dysport® e Xeomin®) concluiu que todas as três preparações têm mecanismos de ação semelhantes, elas têm eficácia comparável com uma taxa de conversão de 1:1 e demonstraram equivalência terapêutica em diferentes indicações, incluindo distonia cervical e blefaroespasmos. Uma taxa de conversão de Botox® para Dysport® 1:3 deve ser considerado o mais apropriado. A imunogenicidade é outro fator que pode afetar a eficácia clínica após injeções repetidas. Por fim, enquanto os três toxinas botulínicas tipo A apresentam eficácia semelhante quando dosados adequadamente, o Dysport® apresenta melhor perfil de custo-eficácia.

E Subjai K.,(2021) entende em seu estudo com base nos critérios com base nos critérios de não inferioridade, doses baixas de Neuronox® e Dysport® (relação de conversão de 1:5/Neuronox® (100 unidades): Dysport® (500 unidades)) são comparáveis em termos de eficácia, tolerabilidade e qualidade de vida para o tratamento de pacientes com distonia cervical. Já Ruth K.,(2021) mostrou em seu estudo que não existe uma relação única de proporção de dose fixa entre a Botox® e a Xeomin® e que a dosagem deve ser baseada nas necessidades individuais do paciente, consistente com a rotulagem do produto. Esses dados de utilização e dados de resultados clínicos podem ter implicações farmacoeconômicas para o uso de toxinas botulínicas em pacientes com distonia cervical ou blefaroespasmos.

Quando se trata de rítmicas glabulares, testa e periorbitais, os autores Basil M, et al. (2011) observaram que Dysport® oferece uma economia significativa de custos em relação ao Botox® com eficácia comparável. O efeito de ambas as drogas parece ser mais prolongado do que o indicado nas diretrizes atuais do fabricante. Já Marco S. N, et.al (2011), relatou que usando uma proporção de dose de 2,5:1, Dysport® apresentou início de efeito significativamente mais cedo e menos dor de injeção do que o Botox®, mas áreas de eficácia semelhantes. E Kenneth CY Yu; et. al (2011), relataram que tanto a Dysport® quanto o Botox® alcançaram início de ação estatisticamente significativo no dia 2. Essa melhora foi observada em todos os desfechos, com o Dysport® demonstrando uma tendência de melhora maior do que o Botox® no dia 2 e uma melhora estatisticamente significativa maior nos dias 4 e 6 ao observar a contração máxima. Já Kartik D N, et.al (2011) afirmam que o Dysport® oferece eficácia superior no tratamento das rítmicas orbitais laterais em comparação com o Botox®, porém mais estudos são necessários para comparar os 2 produtos em diferentes grupos musculares e para outras indicações.

Segundo o autor Jae H. L. et al, (2013), em seu estudo, afirmou que o Xeomin® forneceu

eficácia e segurança semelhante o Botox® para rítmicos orbiculares e hipertrofia de masseter. Doris H, et. al (2015), avaliaram as toxinas Dysport® e Xeomin® apresentaram resultados semelhantes em relação aos campos de efeitos musculares. No entanto, um campo maior de efeitos anidróicos foi encontrado no Dysport®. Houve correlação positiva entre a espessura muscular e os resultados da eletromiografia. E os resultados deste estudo sugerem que uma menor equivalência de dose entre Dysport® e Xeomin® pode ser estabelecidas.

Anthony J W. et al, (2016), utilizaram uma correlação de imagem digital, para comparar a redução de tensão dinâmica nas glabelas, as toxinas botulínicas tipo A: Botox®, Dysport® e Xeomin® testadas, não apresentam redução de tensão equivalente na glabella nas doses utilizadas, esses resultados confirmam as afirmações de não intercabiabilidade. Joel L. C, et.al, (2019) Esta análise também demonstrou que a durabilidade da resposta com DAXI não foi afetada pelo tratamento prévio com BoNTA. O tempo médio para retornar às linhas glabellares moderadas ou graves foi quase idêntico entre as coortes BoNTA experientes e BoNTA virgens em ambos os estudos SAKURA 1/2 e SAKURA 3.

Sayalisane, M, (2019), indicaram em seu estudo que o Botox® e o Neuronox® são igualmente eficazes no manejo do blefaroespasma essencial benigno. As melhoras induzidas na altura da fissura palpebral, na escala de comprometimento visual e no grau de gravidade do espasmo são comparáveis.

Fabio C. G.; (2013) et.al., comparou Prosigne® e Botox® no tratamento de espasticidade, e os resultados sugerem que as duas toxinas são eficientes e comparáveis no que diz respeito à sua eficácia e segurança para o tratamento de três meses da espasticidade. Já Francesco S, (2016) comparou o Botox®, Dysport® e Xeomin® para o tratamento de espasticidade. Todas as três preparações têm mecanismos de ação semelhantes e também ofereceram eficiência e segurança. E Laurent P., (2019), destacou as diferenças entre o perfil da farmacodinâmica da rBoNT-E em comparação com a toxina Dysport® quando injetada no extensor curto dos dedos de indivíduos saudáveis do sexo masculino, incluindo um início de ação mais rápido, maior efeito de pico na dose mais alta testada e uma duração mais curta da atividade. As doses de tratamento de toxina recombinante (rBoNT-E) que foram testadas foram bem toleradas. Segundo o autor Andrew J. T, (2017), após um estudo realizado comparando três toxinas botulínicas tipo A, Dysport®, Botox® e Xeomin® para o manejo da sincinesia facial. Quatro semanas após o tratamento, Dysport® e Botox® apresentaram eficácia semelhante, enquanto o Xeomin® diminuiu a eficácia nesse momento específico após o tratamento e atingiu uma diferença estatisticamente significativa em comparação o Dysport® e o Xeomin® foi associada a um menor custo por unidade, sendo assim o custo é relativamente menor que as demais. Doris H, et.al, (2013), realizaram um estudo para avaliar os campos de efeito do Botox® e do Dysport®, comparando nas glândulas sudoríparas e atividade muscular, e relatam que embora muitos estudos afirmem que a difusão é dependente do produto e o Dysport® se difunde mais do que o Botox®, os achados do presente estudo confirmam que a difusão é dependente da dose e a dose mais potente testada difunde mais. Foi comparado também em um outro

estudo, pelo autor, Adilson C, et.al, (2019), as toxinas Botox®, Botulift®, Dysport® e Prosigne® para tratamento da sudorese, e concluíram que apresentam resultados bastante semelhante ao longo do estudo, com algumas poucas diferenças para algumas doses e meses entre um e outro. No entanto, o Xeomin® é a toxina botulínica que apresentou menor diâmetro do halo de inibição da sudorese, em comparação com todos os outros, em qualquer dose e período. Foram observadas diferenças entre todas as marcas de toxinas botulínicas tipo A, com base na dose e tempo após a injeção.

Para o tratamento de blefaroespasma, Francesco S., (2016), testou em seu estudo, Botox®, Dysport®, Xeomin®, já que a toxina botulínica é uma terapia de primeira linha para várias condições musculares, e concluiu que apresentam eficácia semelhante quando dosados adequadamente, o Dysport® apresenta melhor perfil de custo-eficácia, mas como não há teste de potência padronizado entre os três produtos, são necessários ensaios clínicos para estabelecer a taxa de conversão exata. Já Sayalisane M. et.al, (2019) comparou a segurança e eficácia de Botox® e Neuronox® no Tratamento do Blefaroespasma Essencial Benigno não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na análise comparativa entre os dois grupos de toxinas. E Ruth K. et.al, (2021), comparou a eficácia e segurança de outros dois grupos: Botox® e Xeomin® para tratar blefaroespasma e concluiu que não resultou diferenças subjetivas ou objetivas nos resultados terapêuticos, os dois grupos são eficientes e seguros.

4. CONCLUSÃO

Nos estudos revisados neste presente trabalho, os autores concluíram que não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na análise comparativa entre os grupos de toxinas botulínicas tipo A. Todas apresentam-se eficazes e seguras para aplicação e tratamento das disfunções citadas e estética facial. A dosagem para cada um deve ser individualizada com base nas necessidades do paciente e utilizada de acordo com a bula do produto.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Odergren T, Hjaltason H, Kaakkola S, et al. **Um estudo duplo-cego, randomizado e de grupos paralelos para investigar a equivalência de dose de Dysport e Botox no tratamento da distonia cervical.** Neurol Neurocirurgia Psiquiatria 1998; 64:6-12

Ranoux D, Gury C, Fondarai J, et. al. Potências respectivas de Botox e Dysport: **Um estudo duplo-cego, randomizado e cruzado em distonia cervical.** <http://www.jnnp.com>; 2001

Basil M. Michaels; George A. Csank; Gabriel E. Ryb; et. al. **Comparação Prospectiva Randomizada de OnabotulinumtoxinA (Botox) e AbobotulinumtoxinA (Dysport) no Tratamento de Rugas da Testa, Glabellares e Periorbitais.** <http://academic.oup.com>; 2011

Marco S Nestor; Glynis R Ablon; **Comparando os atributos clínicos da abobotulinumtoxinA e da onabotulinumtoxinA utilizando um novo modelo Frontalis contralateral e o Padrão de Medição de Atividade Frontalis;** 2011
Kenneth CY Yu; Kartik D Nettar; Sumit Bapna; et. al. Estudo duplo-cego split-face comparando o início de ação da onabotulinumtoxinA e abobotulinumtoxinA; 2011

Kartik D Nettar; Kenneth CY Yu; Sumit Bapna; et.al.; **Uma comparação duplamente cega e controlada internamente da eficácia da onabotulinumtoxinA e abobotulinumtoxinA;** 2011

Jae Hyung Lee et. al.; Eficácia e segurança da toxina incobotulínica A nas ríntides periorculares e hipertrofia masseterica: **comparação lado a lado com a toxina onabotulínica A;** Jornal de tratamento Dermatológico, 2013

Doris Hexsel; Camile Hexsel; Carolina Siega; **Campos de efeitos de 2 preparações comerciais de toxina botulínica tipo A em doses unitárias rotuladas iguais, um ensaio randomizado duplo-cego;** <http://jamanetwork.com>; 2013

Fábio Coelho Guarany, Paulo Dornelles Picon, Nicole Ruas Guarany, et. al.; **Um ensaio duplo-cego, randomizado e cruzado de duas toxina botulínica tipo A em pacientes com espasticidade;** <http://www.plosone.org>; fevereiro 2013, volume 8, edição 2.

Ji Young Yun; Jae Woo Kim; Hee-Tae Kim; et.al.; Dysport e Botox em uma proporção de 2,5:1 Unidades em Distonia Cervical: **A Estudo duplo-cego, randomizado.** Disponível em: movimentoDisturbios, v.30, n.2, 2014.

Doris Hexsel; Mariana Soirefmann; Manoela D Porto; et.al.; **Campos de efeitos musculares e anidróicos de 2 preparações comerciais de toxina**

botulínica-A: um estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado e multicêntrico. 2015

Pedro Melo Barbosa; Guilherme Riciopo Rodrigues; Daniel Sabino de Oliveira; et.al.; **Comparação entre Dysport e Prosigne no tratamento da distonia cervical.** 2015

Alma Rystedt; Lena Zetterberg; Joaquim Burman; et.al.; Uma comparação de Botox 100 U/mL e Dysport 100 U/mL usando a proporção de conversão de dose 1: 3 e 1: 1,7 no tratamento da distonia cervical: **um estudo duplo-cego, randomizado e cruzado.**2015

Francesco Scaglione; **Relação de conversão entre Botox, Dysport e Xeomin na prática clínica.** Disponível em: Toxinas2016, 8, 65; doi:10.3390.

Anthony J Wilson; Brian Chang; Anthony J Taglienti et.al; Uma Análise Quantitativa da OnabotulinumtoxinA, AbobotulinumtoxinA e IncobotulinumtoxinA: **Um Ensaio Clínico Prospectivo, Randomizado, Duplo-Cego, de Redução Dinâmica Comparativa de Tensão.** 2016

Andrew J. Thomas; Michael O. Larson; P. Daniel Ward; **Efeito de 3 neuromoduladores de toxina botulínica disponíveis comercialmente na sincinesia facial;** Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>; 2017

Laurent Pons; Claire Vilain; Magali Volteau et.al.; Segurança e farmacodinâmica de uma nova toxina botulínica E recombinante (rBoNT-E): **Resultados de um estudo de fase 1 em indivíduos saudáveis do sexo masculino comparados com a abobotulinumtoxinA (Dysport®);** Disponível em *jornal das ciências neurológicas* 407, 2019, 116516.

Joel L. Cohen, Lawrence J. Green; Kenneth R;et.al.; **O tratamento prévio com toxina botulínica não afeta a eficácia ou segurança em ensaios clínicos: análise de DaxibotulinumtoxinA para injeção no Programa SAKURA;** Disponível em <http://www.dermatologicsurgery.org>;2019

Adilson da Costa; Elisângela Samartin Pegas Pereira; Margareth de Oliveira Pereira et.al.; **Análise Comparativa de Seis Meses Monitorando a Progressão do Maior Diâmetro do Halo de Inibição da Sudorese de Diferentes Toxinas Botulínicas Tipo-A;** 2019

SayaliSane, Mohammad JavedAli, Milind Nnaik; **Comparação da Segurança e Eficácia do Botox e Neuronox no Tratamento do Blefaroespasma Essencial Benigno: A Split-face Study.** Disponível em: *Korean J Ophthalmol* 2019; 33(5):430-435 <https://doi.org/10.3341/kj.o>.

Subsai Kongsangdao et.al.; **Toxina Neobotulínica A de Baixa Dose versus Injeção de Toxina Abobotulínica A de Baixa Dose para o Tratamento da Distonia Cervical;** Disponível em <https://www.mdpi.com/journal/toxins>; 2021.

Ruth Kent¹, Adrian Robertson, Sandra Quiñones Aguilar, et.al; **Dosagem no mundo real de OnabotulinumtoxinA e IncobotulinumtoxinA para distonia cervical e blefaroespasma: resultados de TRUPOSE e TRUPOSE II;** Disponível em: <https://www.mdpi.com/journal/toxins> 13070488; 2021.