

FACULDADE FACSETE

**VISÃO GERAL DA DAXIBOTULINUMTOXINA**

**Giovanna Adele Magalhães Pescarin**

SÃO PAULO

2022

**Giovanna Adele Magalhães Pescarin**

## **A VISÃO GERAL DA DAXIBOTULINUMTOXINA**

Monografia apresentada ao curso de Especialização Lato Sensu da Faculdade FACSETE, como requisito parcial Para conclusão do curso de especialização em Harmonização Orofacial.

Área de concentração: Harmonização Orofacial

Orientadora: Dr<sup>a</sup>. Claudia Caroline Bosio Meneses

SÃO PAULO

2022

**FICHA CATALOGRÁFICA**

Pescarin, Giovanna Adele Magalhães

Título: Visão geral da daxibotulinumtoxinA

Giovanna Adele Magalhães Pescarin. – 2022.

Orientador: Claudia Caroline Bosio Meneses

Monografia (especialização) – Faculdade de Tecnologia de Sete Lagoas, 2022.

1. Toxina Botulínica. 2. Daxibotulinum.

I. Título.

II. Claudia Caroline Bosio

Meneses.

**FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE**

Monografia intitulada "**Visão Geral da DaxibotulinumtoxinA**" de autoria da aluna **Giovanna Adele Magalhães Pescarin**, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

---

Prof. Claudia Caroline Bosio Meneses

---

Prof. Silvio de Freitas

---

Prof. Thiago Clucinicoff

São Paulo, 29 de agosto de 2022.

## Resumo

Este estudo tem como base uma revisão bibliográfica do uso das toxinas botulínicas já utilizadas e apresentar uma visão geral da daxibotulinumtoxinA.

Ainda em fase de estudo clínico e sob vigilância sanitária a daxibotulinumtoxin é produzida através da cepa Hall de *clostridium botulinum*. Consiste em uma molécula de 150 kDa altamente purificada e, diferente das outras toxinas botulínicas já utilizadas, não possuem componentes derivados de sangue humano ou animal como a albumina. Seu excipiente inovador RTP004 é um peptídeo que se liga com alta afeição à molécula de neurotoxina.

Estudas com variação de dose fase 2 demonstraram que 40 U de daxibotulinumtoxinA apresenta o maior risco-benefício, tornando-se assim a dose utilizadas para a fase 3 dos estudos.

Os estudos realizados até o presente momento mostram que a daxibotulinumtoxinA é segura, nem tolerada e eficaz, apresentou como uma das principais vantagem o tempo de duração de efeito no tratamento de linhas glabellares moderadas e graves no máximo franzido, em uma média de 24 semanas.

Palavras-chave: DaxibotulinumtoxinA, toxina botulínica, neurotoxina.

**Abstract**

This study is based on a literature review of the use of botulinum toxins already used and presents an overview of daxibotulinumtoxinA.

Still in the clinical study phase and under sanitary surveillance, daxibotulinumtoxin is produced using the Hall strain of *clostridium botulinum*. It consists of a highly purified 150 kDa molecule and, unlike other botulinum toxins already used, it does not have components derived from human or animal blood such as albumin. Its innovative excipient RTP004 is a peptide that binds with high avidity to the neurotoxin molecule.

Phase 2 dose-ranging studies have shown that 40 U of daxibotulinumtoxinA has the highest risk-benefit ratio, thus making it the dose used for phase 3 studies.

The studies carried out to date show that daxibotulinumtoxinA is safe, neither tolerated nor effective, one of the main advantages being the duration of effect in the treatment of moderate and severe glabellar lines at maximum forehead, in an average of 24 weeks.

Keywords: DaxibotulinumtoxinA, botulinum toxin, neurotoxin

## SUMÁRIO

1	Introdução.....	8
2	Objetivo .....	10
3	Revisão de Literatura.....	11
3.1	Toxina Botulínica e suas implicações na qualidade de vida .....	11
3.2	Farmacologia e Imunogenicidade da toxina botulínica .....	13
3.3	Atualizações e novos produtos em desenvolvimento .....	22
3.4	Visão geral e estudos clínicos de daxibotulinumtoxinA .....	26
4	Materiais e métodos .....	36
5	Discussão .....	37
6	Conclusão .....	41
7	Referências bibliográficas .....	42

|

## 1. Introdução

O rosto é o foco da comunicação humana e essencial para a interação social. Está intimamente relacionado com a atratividade, confiança e auto estima.

No esforço de se amenizar as linhas e marcas de expressão adquiridas ao longo da vida as injeções de neurotoxina botulínica (BoNT) são atualmente o procedimento cosmético não cirúrgico mais popular do mercado de acordo com a Sociedade Americana de Cirurgia Plástica.

No final do século XVIII e início do século XIX Justinus Kerner, médico alemão extraiu a toxina de linguiças podres (botulus) que causou surtos fatais em Wüttemberg.

Em 1977 Dr. Alan B. Scott mencionou a primeira aplicação terapêutica da toxina botulínica purificada (oculinum C®) para o tratamento de estrabismo através de injeção nos músculos extra oculares.

Em 1989 a toxina botulínica (BoNT) foi licenciada pela primeira vez pelo FDA, EUA para o tratamento de estrabismo.

Em 1991 Dr. Carruthers e Dr. J.A. Carruthers relataram o uso de BoNT para rugas glabellares na Reunião anual da Sociedade Americana de Cirurgia Dermatológica.

Desde então o uso de BoNT vem se expandindo no mercado, através de um salto de estudos e pesquisas, novas formulações e indicações vêm sendo atualizadas.

Múltiplas BoNTs são aprovadas para uso em vários países. As formulações de 1º geração contém uma neurotoxina central e proteínas

clostridiais acessórias, nas BoNTs de 2º geração as proteínas clostridiais acessórias são removidas durante o processo de purificação.

Sabe-se que a duração de ação e a necessidade de repetidas aplicações são fatores desfavoráveis tanto nas indicações estéticas quanto terapêuticas visto a burocracia de aprovação pelos convênios médicos no tratamento de distonias crônicas.

Atualmente está em estudo uma nova formulação de toxina botulínica tipo A, a DaxubotulinumtoxinA. Pesquisas em andamento sugerem um aumento na duração de ação. Além disso, o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (nAbs) é um fator de grande preocupação dentre os profissionais. Food and Drug (FDA) dos EUA recomenda uma abordagem baseada em risco na avaliação da imunogenicidade associada à compostos proteicos terapêuticos.

Nesta revisão abordaremos uma visão geral da nova toxina botulínica em desenvolvimento: DaxubotulinumtoxinA, suas características e potenciais vantagens quando comparadas às neurotoxinas utilizadas atualmente.

## **2 Objetivo**

### **2.1 Geral**

Apresentar e descrever uma visão geral da DaxibotulinumtoxinA.

### **2.2 Específico**

Descrever as características, diferenças e potenciais resultados da daxibotulinumtoxinA que ainda se apresenta em estudo quando comparadas às toxinas botulínicas A já conhecidas e utilizadas atualmente.

### **3 Revisão de Literatura**

#### **3.1 Toxina Botulínica e suas implicações na qualidade de vida e autoestima.**

Um estudo publicado pela Revista Americana de Cirurgia Dermatológica em 2003 por J. Charles F. Pousada e colaboradores analisou as implicações sociais das linhas faciais hiperfuncionais.

A aparência física tem um grande impacto na forma como os indivíduos são percebidos pelos outros, está intrinsecamente ligada à imagem corporal, confiança e autoestima.

Os sinais de envelhecimento variam muito entre os indivíduos de acordo com fatores intrínsecos e extrínsecos como genética, exposição ao sol, tabagismo, atividade muscular, entre outros.

O osso irá atrofiar e alterar o suporte fornecido aos tecidos subjacentes, a gordura irá ceder e redistribuir, à medida que a pele envelhece mais rugas e dobras se desenvolvem. As linhas faciais dinâmicas vão se tornando estáticas e geram uma incompatibilidade entre a emoção de um indivíduo e a interpretação social da expressão. Muitos pacientes, desta forma, expressam um sentimento de desconexão entre o seu interior e a imagem que se vêem no espelho.

Deste modo, as linhas hiperfuncionais horizontais na raiz do nariz formadas pela contração dos músculos próceros e depressor do supercílio podem dar uma impressão de raiva ou insatisfação. As linhas na testa formadas pelo músculo frontal podem gerar uma impressão de envelhecimento, as linhas periorais geradas pelo músculo orbicular da boca também podem transmitir

impressão de envelhecimento e tabagismo. A “queda” do ângulo da boca formada pela contração do músculo depressor do ângulo da boca transmitem uma impressão de tristeza.

O envelhecimento pode fazer com que a sobrancelha e a pálpebra superior caiam e a gordura da pálpebra fique saliente dando uma aparência de sonolência ou exaustão no indivíduo.

Muitas opções de tratamento são disponíveis no momento, dentre elas as injeções de toxina botulínica. O tratamento eficaz depende do diagnóstico e planejamento junto ao paciente sobre as metas, expectativas e resultados.

Os pacientes geralmente relatam melhora no humor e diminuição do stress após o tratamento, podendo estar relacionado à resposta social e mudança na sua aparência.

Em 2010 foi publicado um artigo na revista Wiley Periodicals Inc. por Steven H. Daia e colaboradores “Uma pesquisa de resultados de saúde duplo-cego, randomizado e controlado por placebo sobre o efeito das injeções de toxina botulínica tipo A na qualidade de vida e autoestima”.

Neste estudo foram selecionados 100 participantes, 96 do gênero feminino e 4 do gênero masculino com idades entre 25 e 73 anos. 50 participantes foram randomizados para receberem injeções de onabotulinumtoxinA (Allergan Inc, Irvine, CA) na área glabellar, testa e pés de galinha e 50 participantes foram randomizados e receberam injeções de solução salina bacteriostática. Após a conclusão da pesquisa o grupo placebo recebeu o tratamento com anabotulinumtoxinA.

Os pacientes foram fotografados e avaliados com base no questionário de Prazer e Satisfação da Qualidade de Vida (Q-LES-Q-SF) e medidos através da escala de Autoestima do Estado de Heatherton e Polivy (HPSS).

Os questionários foram administrado antes do tratamento para fornecer os dados básicos iniciais, 2 semanas após o tratamento via telefone e 3 meses após o tratamento de forma presencial.

Os participantes tratados com onabotulinumtoxinA tiveram pontuações médias consistentes mais altas em todos os quesitos quando comparados ao grupo placebo em 2 semanas e 3 meses. O grupo placebo apresentou uma

melhora significativa compatível com o grupo de BoNT em 2 semanas no quesito satisfação com a imagem corporal e percepção de autoconsciência e confiança em entender as coisas após 3 meses também compatível com o grupo BoNT.

Os resultados mostraram que as injeções de BoNT resultam em uma melhora na qualidade de vida e na autoestima, podendo ser medida através de instrumentação validada.

### **3.2 Farmacologia e Imunogenicidade das toxinas botulínicas**

Warner, Carr em 2021 estudou a Imunogenicidade das formulações de toxina botulínica e suas implicações terapêuticas potenciais.

Atualmente existem sete sorotipos de BoNT (sorotipo AG), as do sorotipo A e B são utilizadas nas aplicações terapêuticas. Três produtos BoNTA e um produto BoNTB foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA): onabotulinumtoxinA, abobotulinumtoxinA, incobotulinumtoxinA e rimabotulinumtoxinB. Um outro produto do sorotipo A está sob revisão regulatória, a daxibotulinumtoxinA. A prabotulinumtoxinA foi aprovada para fins estéticos mas não para uso terapêutico.

As formulações de BoNT de primeira geração contém uma neurotoxina central mais proteínas clostridiais acessórias. As BoNTs de segunda geração não possuem essas proteínas, estas, são removidas durante o processo de purificação.

As BoNTs são proteínas produzidas pela bactéria da família *Clostridium*. Formada por uma neurotoxina de 150 kDa central e um grupo de proteínas acessórias numa estrutura supramolecular que tem a função de proteger a estrutura central e facilitar a absorção em PH baixo.

A própria estrutura central é formada por uma cadeia pesada de 100 kDa e uma cadeia leve de 50 kDa ligadas por uma ponte de dissulfeto. A cadeia pesada liga-se aos terminais colinérgicos pré sinápticos no sistema neuromuscular e media a translocação da cadeia leve para dentro do citoplasma da célula. A cadeia leve é uma metaloprotease de zinco e possui um alvo específico para clivagem, receptor da proteína de fixação do fator sensível à atilmaleimida (SNARE) impedindo a fusão da vesícula e consequentemente a

liberação da acetilcolina. Nas BoNTs A e E a clivagem ocorre especificamente na proteína 25 associada ao sinaptosomal (SNAP 25). A BoNTB são específicas para clivagem em sinaptobrevina.

As proteínas acessórias nas formulações de BoNT não tem função terapêutica e se dissociam rapidamente da neurotoxina em PH neutro, a presença destas proteínas aumentam a produção de citocinas inflamatórias e se ligam à outros componentes como fibroblastos, linfoblastos e células musculares esqueléticas. Deste modo uma formulação contendo o mínimo de proteína clostridial é desejado a fim de se evitar estimular a resposta imune do hospedeiro.

Atualmente a formulação de onaBoNT-A contém grande quantidade de proteína acessória adicional (0,73 ng de neurotoxina central e 4,3 ng de proteína acessória), aboBoNT – A contém menor quantidade de de proteínas acessórias, no entanto contém em sua formulação a flagelina, componente que tem sido utilizada como coadjuvante vacinal contribuindo para a imonogenicidade de aboBoNT-A. As BoNTs de segunda geração incoBoNT -A e daxiBoNT-A contém apenas a neurotoxina terapêutica sem as proteínas acessórias ou outras substâncias similares à flagelina. A daxiBoNT-A não contem albumina de soro humano, possui em sua formulação um peptídeo estabilizador derivado do HIV de 5 kDa e polissorbato 20. Por ainda estar sob regulação ainda não existem estudo à longo prazo sobre a imunogenicidade desta composição, entretanto sabe-se que há uma reduzida resposta clínica no desenvolvimento de anticorpos nas formulações de BoNT sem proteínas acessórias.

Além das próprias formulações, outros parâmetros são relevantes para a imunogenicidade como injeções repetidas, dose cumulativa, intervalo entre as injeções e uso crônico.

Piyu Parth Naik, do Departamento de Dermatologia de Dubai, Emirados Árabes Unidos publicou em 2021 na Revista de Dermatologia clínica, Cosmética e Investigacional um estudo sobre as Utilidades das Toxinas Botulínicas em Dermatologia e Cosmetologia.

O autor relata que a BoNT é um medicamento injetável amplamente adaptável que pode ser usado para tratar ou auxiliar no tratamento

de uma ampla gama de distúrbios como: Rosácea e Rubor facial, alopecia, psoríase, Doença de pele bolhosa, Doença de Darier, Nervo Écrino, Hidradenite supurativa, Nostalgia Parestésica, Pompholyx, Fenômeno de Raynaud, Hiperidrose, Cromidose e Bromidose, Múltiplos Hidrocistomas Écrinos, Neuralgia pós herpética, Líquen Simplex Crônico, Paquioníquea congênita e Queratodermia aquagênica.

Para a Especialidade do Cirurgião Dentista encontramos neste estudo, as indicações como tratamento de ritídes, melhoria psicológica e quelóides.

Ritídes: autorizada pelo FDA para o tratamento de linhas glabellares e periorbitais, usada *off-label* para o tratamento de hipertrofia do masseter, sorriso gengival, bandas platismais do pescoço, borda mandibular, queixo com covinhas, linhas horizontais na testa, sorriso virado para baixo, linhas periorais, linhas nasais horizontais e sobrancelhas ptóticas. Os resultados clínicos apontam uma duração de cerca de 3 meses.

Melhoria psicológica: estudos mostram um aumento do escore FACE-Q no tratamento de linhas glabellares moderadas e graves com uso de BoNT. Em conjunto com a diminuição da ritíde há uma melhora no humor e na confiança. Mesmo após 4 meses, onde o efeito da BoNT se mostra diminuído ou ausente os pacientes relatam uma melhora na atratividade e no bem estar psicológico.

Quelóides: O uso da BoNT intralesional pode reduzir os níveis de TGF-*B1* e CTGF que acarretarão em uma atenuação de diferenciação dos fibroblastos. Estudos demonstram o sucesso terapêutico da BoNT em casos de quelóides.

O autor aponta novas tendências nas formulações de BoNT: A Daxibotulinumtoxin A não se mostrou eficaz na forma tópica, sua formulação injetável está na fase III dos estudos clínicos, vêm demonstrando eficácia no tratamento de linhas glabellares com resultados que podem durar até 5 semanas a mais do que a onabotulinumtoxinA. A LetibotulinumtoxinA, aprovada na Ásia, possui maior quantidade de neurotoxina em sua composição, no entanto uma maior quantidade de neurotoxina inativa aumentando, assim, o risco de imunogenicidade. A BoNT E, líquida está sendo estudada. Nos ensaios clínicos

vêm demonstrando seu início de ação mais rápido e menor duração, mostrou-se segura no tratamento de da aparência de linhas glabellares e melhora nas cicatrizes da testa após cirurgia micrográfica de Mohs.

Em 2018 foi publicado pelo MDPI Journal um artigo de Campo Malgozarta e colaboradores: AbobotulinumtoxinA (Dysport®), OnabotulinumtoxinA (Botox®) e IncobotulinumtoxinA (Xeomin®). Conteúdo de neurotoxina e implicações potenciais para a duração da resposta em pacientes.

A eficácia do tratamento com BoNT é o resultado de muitos fatores como extensão da lesão, experiência e técnica do injetor, objetivos do tratamento... A nível molecular existem fatores que podem alterar a eficácia do tratamento: capacidade da BoNT em se ligar, internalizar e entregar o LC no neurônio, taxa de clivagem da proteína SNARE e quantidade de BoNT disponível das moléculas de 150 kDa.

Neste estudo, foi avaliado a quantidade e atividade da cadeia leve de BoNT (LC), quantidade de moléculas de 150 kDa de BoNT, e a atividade da cadeia leve através de ensaio EndoPep das três formulações OnabotulinumtoxinA, AbobotulinumtoxinA e IncobotulinumtoxinA.

Os resultados mostram uma maior quantidade de neurotoxina BoNT-A com Dysport® em relação ao Botox® e Xeomin®, quando utilizados nas doses recomendadas pelo FDA.

O estudo não apresentou diferenças significativas na atividade da cadeia leve (LC) entre as formulações, e as moléculas de 150 kDa são igualmente ativas em todos os produtos.

A dose recomendada garante que não há aumento do risco de imunogenicidade nas quantidades de BoNTs administradas, as incidências de formação de anticorpos neutralizantes é baixa quando utilizadas de acordo com seu rótulo. Por isso, as diferenças nas unidades de potência, quantidade de neurotoxina em cada produto não pode ser comparada diretamente visto que Dysport® unidade não é igual ao Botox® unidade e Xeomin® unidade.

Sugere-se que a maior quantidade de de BoNT ativa em Dysport® na dose recomendada prolonga potencialmente a desnervação pós injeção e sua duração de ação em relação aos outros produtos.

Em 2005 Alastair Carruthers e colaboradores publicaram um Estudo de variação de dose da toxina botulínica tipo A no tratamento de ritídes glabellares em mulheres. Estudo de 1 ano, duplo cego, randomizado com variação de dose seguido por uma extensão aberta com o objetivo de comparar a eficácia, segurança e duração do efeito de quatro doses de toxina botulínica tipo A no tratamento de ritídes glabellares.

Oitenta mulheres, de qualquer raça, entre 18 e 65 anos foram randomizadas em quatro grupos, os quais receberam doses de 10, 20, 30 e 40 U de toxina botulínica A nos seguintes padrões: sete injeções intramusculares, 20% do total da dose no músculo Prócero, 15 % em cada músculo Corrugador, e 50% em quatro locais do orbicular do olho (15 % no local acima do canto medial e 10% no local acima da linha pupilar média para cada lado).

Um observador treinado classificou em uma escala de Rugas Faciais de 4 pontos, variando de zero = nenhuma, 1 = leve, 2 = moderada à 3 = grave. O acompanhamento ocorreu na semana 2 e 4 após as injeções e à cada 4 semanas depois por até 1 ano.

A taxa de máxima resposta ocorreu entre a semana 2 e 4 e variou de 85% no grupo de 10 U e 100% nos demais grupos mostrando, assim que as doses de 20, 30 e 40 U foram significativamente mais eficazes do que 10 U. Não houve diferença estatística dentre os três grupos de doses mais elevadas indicando que a maioria das mulheres respondem bem ao tratamento com 20 U, no período de 3 a 4 meses, no entanto alguns pacientes podem se beneficiar de uma dose mais alta. O Grupo de 10 U mostrou que a dose é subótima ainda assim produziu melhorias mesmo com uma recaída mais rápida.

O efeito adverso mais comum foi a cefaléia, provavelmente pela própria injeção em si visto que outros estudos demonstram uma taxa semelhante ao grupo placebo.

Outra pesquisa de variação de dose foi publicada em 2004 pela Academia Americana de Dermatologia, Inc. O autor Benjamin Ascher e colaboradores realizaram um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para verificar a eficácia e segurança de 3 doses de toxina botulínica no tratamento de linhas glabellares.

Neste estudo foram selecionados 119 pacientes de ambos os sexos entre 18 e 70 anos com linhas glabellares de moderadas à graves seguindo uma escala de Escore de gravidade onde 0 = nenhum, 1 = leve, 2 = moderado e 3 = grave.

Os pacientes foram aleatoriamente selecionados nos grupos pra receber 25,58,75 U de toxina botulínica A ou placebo. Utilizou-se frasco de 500 Speywood U de toxina botulínica, lactose e albumina humana de Dysport®, Ipsen, reconstituído com cloreto de sódio à 0,9% de forma que todos os grupos receberam o mesmo volume de líquido.

Os pacientes receberam uma injeção no músculo Prócero e duas no corrugador do supercílio. Foi elaborado um atlas fotográfico e os pacientes foram avaliados por um comitê independente de especialistas pelas fotografias em repouso e tiradas após 1 mês. A satisfação do paciente também foi avaliada de acordo com a escala: “em relação à diminuição das linhas de expressão glabellares desde a injeção do tratamento, você está 1 = completamente satisfeito; 2 = satisfeito; 3 = pouco satisfeito; 4 = não satisfeito. Os pacientes foram acompanhados por 6 meses.

No dia 14 as taxas de resposta (avaliação clínica e em repouso) já eram significativamente maiores do que o placebo, 60% para 25 U, 75,9% para 50 U e 73,3% para 75 U. Um mês após a taxa de resposta foi significativamente maior do que o grupo placebo 44,8% para 25 e 50 U, 55,3% para 75 U e 6,7 % no grupo placebo. Três meses após as injeções a taxa de resposta ainda foi significativamente maior nos grupos que receberam injeções de toxina botulínica. E seis meses após as injeções 1/3 dos pacientes ainda eram responsivos.

Os autores concluíram que houve uma eficácia significativa no tratamento das linhas glabellares nos 3 grupos que receberam as injeções de BoNT e que a eficácia do tratamento se mostrou por pelo menos 3 meses. As avaliações sugerem que 50 U se mostra a dose ideal.

Um estudo sobre a Evolução do tratamento estético facial em 5 ou mais anos, uma análise transversal retrospectiva do tratamento contínuo com OnabotulinumtoxinA foi descrito por Alastair Carruthers e colaboradores em 2015. Poucos estudos de longo prazo são encontrados sobre tratamentos

estéticos faciais consistentes nas melhorias da aparência. Numa revisão retrospectiva de prontuários de pacientes que tinham histórico de 5 ou mais anos de tratamentos contínuos com OnabotulinumtoxinA (uma média de 2 ou mais tratamento estéticos dos quais pelo menos 1 realizado injeção de OnaBonTA), foi possível analisar a incorporação de outras modalidades no tratamento estético facial.

Os participantes preencheram vários questionários no intuito de se medir a autopercepção da idade e determinar se os pacientes se percebiam como mais velhos, mais jovens ou iguais às suas idades cronológicas.

Foi constatado que a maioria dos pacientes receberam a primeira dose de toxina botulínica entre 40 e 49 anos e que a dose anual média por paciente diminuiu de acordo com os anos de tratamento quando comparando a proporção das 3 primeiras aplicações e as 3 últimas aplicações.

Em metade dos avaliados constatou-se um aumento no intervalo entre as aplicações de aproximadamente 129 dias para 176 dias. Na outra metade observou-se o espaçamento de aproximadamente 136 dias para 209 dias.

Notou-se de 2000 à 2012 uma rápida crescente em outros procedimentos estéticos faciais como o uso de preenchedores injetáveis, seguido de cremes tópicos e dispositivos baseados em energia.

Dos 194 pacientes, 174 relataram parecer mais jovens do que a idade atual, para os mais velhos e que receberam a primeira dose de OnaBoNTA mais tarde, em torno de 55 anos, a idade percebida média foi de menos 7,3 anos.

Nos mais jovens a percepção foi de 2,9 anos.

Notou-se que o intervalo entre as injeções aumentou para pacientes individuais ao longo do tratamento mas a dose se manteve relativamente estável podendo sugerir uma diminuição progressiva na frequência de aplicação. Este fato podendo ser pelo benefício acumulativo do tratamento ou o custo de outros procedimentos estéticos, ou mesmo mudanças na experiência dos injetores e refinamento dos protocolos pode ter influenciado no intervalo das aplicações. Muitas opções de tratamento faciais não cirúrgicos são disponíveis atuando como terapias complementares e não como alternativo.

Um estudo produzido por Mitchell F. Brin e colaboradores em 2014 mostrou a não intercambialidade dos produtos de toxina botulínica do tipo A. Estudos mostram diferenças de duração, dose, eficácia e imunogenicidade entre os produtos fazendo com que seu desempenho clínico seja único. Estas diferenças são resultados dos processos de fabricação, formulação e métodos de teste de potência unitárias distintas e curvas de dose-resposta para cada produto. As propriedades fundamentais desses medicamentos conferem suas características biológicas únicas influenciando a sua atividade *in vivo*.

A fabricação das BoNTs ocorre por organismos vivos ou células, são principalmente proteínas cuja estrutura é muito mais complexa do que as drogas sintetizadas quimicamente. O sorotipo e a composição da cadeia proteica são dependentes da cepa do organismo. As do tipo A resultam numa dupla cadeia proteica unidas por uma ligação dissulfeto. Após a fermentação as proteínas são isoladas e purificadas seguindo as normas de cada empresa.

Cada formulação possui sua própria metodologia de ensaio para testar as unidades de potência conferindo, assim um padrão próprio de referência e uma atividade biológica para cada produto. Por essa razão, as unidades de potência são específicas para cada rotulagem não permitindo a intercambialidade destas formulações.

Após o teste de unidade os excipientes são adicionados para dar volume e estabilidade ao produto para uso clínico. Então essas formulações passam pelo processo de secagem. A abobotulinumtoxinA e incobotulinumtoxinA são liofilizadas (processo onde o líquido é congelado e evaporado sob baixa pressão) e a OnabotulinumtoxinA é seca à vácuo (processo onde o líquido é removido sob pressão sem a etapa do congelamento).

As BoNTs do tipo A contém uma proteína de neurotoxina de 150 kDa juntamente com outras proteínas não toxinas, as proteínas acessórias de neurotoxina (NAPs). Suas características reológicas, estéricas e bioquímica determinam o modo como as BoNTs se espalham ou difundem em seu microambiente e como interagem com outras proteínas.

As diferenças biológicas entre os produtos de toxina botulínica do tipo A são conhecidas pelas agências reguladoras e apoiadas em uma cláusula de “não

intercambialidade da unidade”, a dose-resposta é significativamente diferente entre os três produtos mais utilizados atualmente, as unidades não são equipotentes em condições experimentais.

As taxas de eventos adversos também podem variar entre os produtos devido às condições experimentais variadas e falta de comparação de faixa de dose devido à complexidade do projeto experimental. Por isso, a não intercambialidade dos produtos de BoNT tem implicações importantes para a resposta de risco-benefício.

Com base nos estudos fase 2 a dose de 40 U de daxibotulinumtoxinA foi selecionada para avaliação em dois estudos de 36 semanas (SAKURA1 e SAKURA2) e um estudo aberto de segurança de 84 semanas.

### 3.3 Atualizações e Novos produtos em Desenvolvimento

Edith Hanna e Kucy Pon publicaram em 2019 um trabalho sobre Atualização sobre Neurotoxinas Botulínicas. Sete sorotipos de BoNT foram identificados até agora (A-G). Destes sete, apenas dois estão disponíveis para uso terapêutico, os tipos A e B. Para cada sorotipo existem vários subtipos, divididos pela diferença na sequência de aminoácidos. Essas diferenças conferem propriedades imunológicas e biológicas à neurotoxina.

Dentre as toxinas do tipo A (BoNTA), 3 subtipos são usados atualmente para tratar ritídes: onabotulinumtoxinA (comercializado como Botox® pela Allergan Inc.), abobotulinumtoxinA (comercializado como Dysport® pela empresa Ipsen Biopharm Ltda.) e incobotulinumtoxinA (comercializado como Xeomin® pela Merz Pharmaceuticals GmbH). Estes três medicamentos têm em comum afinidade para a ligação SNAP 25.

Um subtipo de BoNT B, rimabotulinumtoxinB (Myobloc®, produzido por Solstice Neurosciences, EUA) também é usado em dermatologia. Este inibe a liberação de neurotransmissores clivando a proteína de membrana associada à vesícula sináptica VAMP- sinaptobrevina.

Subtipos adicionais de BoNTA estão em desenvolvimento: prabotulinumtoxinA, daxibotulinumtoxinA e letibotulinumtoxinA. Um subtipo de BoNTE recentemente foi introduzido com potencial uso terapêutico e cosmético.

A prabotulinumtoxinA – xvsf é uma BoNT purificada de 900 kDa com um excipiente que inclui 0,5 mg der albumina sérica humana (HSA) e 0,9 mg de cloreto de sódio (NaCl) disponível em produto seco, à vácuo. Um frasco de 100 U deve ser reconstituído com 2,5 ml de solução salina estéril à 0,9%. Desenvolvido pela Dal Woong Pharmaceuticals Ltda. Na Coreia do Sul. No Brasil está disponível como Nabota® e distribuído por Moksha 8 Brasil Ltda.

DaxibotulinumtoxinA: Ainda em fase experimental (RT 002) é um complexo proteico de 150 kDa que não possui componentes derivados de animais ou albumina humana. Seu excipiente é uma cadeia de aminoácidos de 6 kDa carregado positivamente, o que confere uma forte ligação com a molécula de neurotoxina. Desenvolvido pela Revance Therapeutics garante estabilidade por 2 anos sem a necessidade de refrigeração. Estudos indicam uma ação mais prolongada quando comparada à OnabotulinumtoxinA.

LetibotulinumtoxinA: é um complexo proteico de 900 kDa composto por BoNT, 0,5 mg de HSA e 0,9 mg de NaCl. Desenvolvido na Coreia do Sul e comercializado como Botulax®. Quando comparado à incobotulinumtoxinA (Xeomin®) possui maior quantidade de neurotoxina, entretanto uma maior quantidade de neurotoxina inativa, que não pode ser absorvida podendo assim, conferir uma impureza estimulando a produção de anticorpos. Novos estudos estão em andamento na Coreia do Sul para avaliar a eficácia e segurança da letibotulinumtoxinA.

Toxina Botulínica E: Inicialmente formulada pela Bonti, Inc, Califórnia EUA, e adquirida pela Allergan Inc em 2018. Consiste em duas cadeias proteicas de 100 kDa ligadas por uma ponte de dissulfeto e uma cadeia leve de 50 kDa. Estudos mostram seu início de ação mais rápido e menor duração (entre 14 e 30 dias). EB 001 mostra-se seguro, tolerável e eficaz. Seria uma opção quando se espera uma ação menor do que 3 meses, está sendo utilizada principalmente em pós cirúrgico onde se observa uma melhora na aparência de cicatrizes. Apresenta-se em frasco estéril com 100 U, seca à vácuo e requer armazenamento refrigerado.

Toxinas Líquidas: Desenvolvida na Coreia pela Medyton, recebeu o nome de Innotox®. MT10109L, semelhante, está sendo desenvolvidas na América do Norte, ainda em estudo. QM 1114 está sendo desenvolvida pela empresa Galderma. Seria uma nova formulação de BoNTA de conteúdo líquido não requer reconstituição evitando, assim, contaminação.

RimabotulinumtoxinB se apresenta como sorotipo B de toxina botulínica na forma líquida. Conhecida como Myobloc® nos EUA, Newbloc® na Ásia e Europa, contém 5.000 U de toxina botulínica por mililitro em frasco contendo 3,5 ml. Está sendo utilizada no tratamento de distonia cervical involuntária crônica. Possui

início de ação mais rápida, maior área de difusão, injeções mais dolorosas e menor duração.

Supriyo Choudhury e colaboradores publicaram em 2021 uma Atualização em farmacologia e Novos produtos em Desenvolvimento. Várias formulações de BoNT foram desenvolvidas nos últimos anos, além dos produtos naturais estão disponíveis produtos sintéticos e os geneticamente modificados. Atualmente existem mais de seis formulações de diferentes perfis farmacológico aprovadas e mais estão em andamento.

Embora todas as BoNTs sejam compostas por duas cadeias peptídicas ligadas por uma ponte dissulfeto existem diferenças significativas na sequência de aminoácidos em cada subtipo de BoNT. A cadeia pesada possui 100 kilo Dalton e a cadeia leve 50 kilo Dalton. A proteína inteira então possui três domínios, duas da cadeia pesada e uma da leve e possuem funções específicas. O C terminal da cadeia pesada é responsável pela ligação da toxina no sítio receptor. O N terminal é responsável pelo fenômeno de “translocação”. A cadeia leve é a unidade catalítica, a molécula é cercada e estabilizada por um conjunto de proteínas naturais.

Os tipos de BoNTs são descritos na literatura de acordo com a tipagem sorológica, determinado pelo anti-soro neutralizante específico. BoNT A, B, E, F causam botulismo em humanos e animais, BoNT C e D causam doença em animais domésticos, BoNT G foram isolados no solo mas nunca foram relatados como causadores de botulismo.

Dentre os sorotipos existem ainda uma classificação de subtipos, de acordo com a variação específica na sequência de aminoácidos que, conferem assim, diferenças estruturais e diferentes propriedades toxo-farmacológicas.

A contração do músculo esquelético se dá através da placa motora terminal que é a junção entre o neurônio motor e a fibra muscular. A acetilcolina (ACh) é liberada dos terminais dos axônios motores quando os potenciais de ação chegam aos terminais. Quando a acetilcolina se liga e abre um receptor ionotrópico específico na fibra muscular ocorre a despolarização da membrana pós sináptica. A toxina botulínica bloqueia especificamente a liberação da

acetilcolina dos terminais motores e, embora os potenciais de ação continuem atingindo a placa motora os músculos esqueléticos não se contraem.

Em primeiro lugar o domínio de ligação da cadeia pesada da molécula de neurotoxina se liga aos polisialogangliosídeos (PSGs) na superfície celular (especificamente para BoNT / A1 se liga com Sv2). Após a internalização a toxina reside nas vesículas sinápticas. Em seguida as vesículas são acidificadas pelo íon H<sup>+</sup> ativando as proteínas transportadoras de ACh na membrana da vesícula que concentram a ACh dentro da vesícula. Em seguida a cadeia leve é translocada para o citoplasma dentro das vesículas pelo termino N da cadeia pesada. Após a translocação a cadeia leve é liberada pela ação das enzimas de clivagem. A cadeia leve livre e ativa cliva e desativa proteínas SNARE como VAMP, SNAP 25 e sintaxina, essenciais para a liberação de acetilcolina. Ao inativar estas proteínas a BoNT bloqueia a liberação de acetilcolina resultando em paralisia reversível dos músculos.

A maioria das formulações são liofilizadas ou secas <sup>^</sup>a vácuo, portanto precisam ser reconstituídas com solução salina estéril, exceto rimaBoNT que está disponível como solução injetável. Antigamente acreditavam que o tamanho molecular seria responsável pela difusão no tecido. A molécula de Botox® tem o peso mais alto de complexo de toxina, 900 kDa, Dysport® de 500 kDa, e estudos experimentais mostraram que a difusividade não está relacionada ao tamanho do complexo de toxina.

O uso da BoNT raramente é ineficaz (menos de 1%), provavelmente pela produção de anticorpos induzido, provavelmente pelo excipiente utilizado na toxina como albumina sérica humana (HSA).

Pelo meio da tecnologia recombinante é possível extrair dados da sequência genética e encontrar novas proteínas que se alinhem ao com a sequência já conhecida . As aplicações de BoNTs geneticamente modificadas são múltiplas, teoricamente é possível alterar as propriedades farmacológicas das toxinas alterando a sequência de aminoácidos, A BoNT pode ter outro alvo específico, outras proteínas receptoras de acordo com os requisitos clínicos. As BoNTs sintéticas ainda não são utilizadas na clínica mas possuem enorme potencial no tratamento de diversas condições.

### 3.4 Uma visão geral e os Estudos clínicos com DaxibotulinumtoxinA

Em 2021 Nowel Solish e colaboradores publicaram um trabalho sobre a visão geral da DaxibotulinumA para injeção: uma nova formulação de toxina botulínica tipo A. A neurotoxina DAXI é produzida pela cepa Hall *Clostridium botulinum* altamente purificada, uma BoNT de 150 kDa e um peptídeo que se liga à neurotoxina com alta avidéz. Se excipiente estabilizador é um exclusivo peptídeo (RTP004) juntamente com polissorbato o que confere um produto livre de albumina sérica humana ou outros derivados.

RTP004 é um peptídeo sintético originalmente identificado e codificado por HIV-1 numa sequência de 35 aminoácidos altamente carregado positivamente em PH fisiológico conferindo uma forte ligação com daxibotulinum.

A forte carga líquida positiva de RTP004 impulsiona a ligação eletrostática a estruturas extracelulares carregadas negativamente como superfície neuronal. Um sensor de interações biomoleculares usado para medir a cinética de ligação e dissociação demonstrou que RTP004 aumenta a ligação da DAXI à uma preparação de membrana lipídica, aumentando assim a porcentagem máxima de ligação da cadeia pesada de BoNTA aos terminais nervosos. Essa ligação aprimorada pode facilitar e reduzir a difusão do local da injeção. A hipótese é que essa ligação prolongada aumentará a probabilidade de DAXI encontrar seu receptor de proteína sv2 (glicoproteína 2 da vesícula sináptica) aumentando, assim, o número de moléculas internalizadas em comparação com as BoNTs já utilizadas.

A formulação de DAXI confere estabilidade ao produto liofilizado à temperatura ambiente por até 3 anos antes da reconstituição. Após a reconstituição se mantem estável por 72 horas a 2-8°C.

As comparações com os produtos utilizados atualmente é complicada pelo fato de não haver uma dose padrão para todos os produtos de BoNTA, além disso, cada fabricante tem sua própria metodologia e seu próprio padrão de referência. Todos os produtos atualmente aprovados são formulados com albumina sérica humana como estabilizador o que evita a perda de atividade por degradação de proteínas. A DAXI formulada com o peptídeo RTP004 e outros excipientes permite obter uma maior eficiência funcional com a neurotoxina central ativa. DAXI tem o potencial para ser o primeiro produto BoNTA aprovado nos EUA com duração comprovada de efeito de até 24 semanas.

Em 2021 Hongran F. e colaboradores estudaram a caracterização da difusão e duração da ação de uma nova formulação de toxina botulínica tipo A. RT002 é uma neurotoxina botulínica do tipo A purificada de 150 kDa com uma nova formulação projetada para limitar a extensão de difusão e permitir a administração segura de doses mais longas. Este estudo avaliou o grau de difusão de RT002 em comparação à OnabotulinumtoxinA (Botox®, Allergan Inc, EUA) usando medições quantitativas em camundongos.

Camundongos fêmeas foram usadas em estudos de geração de força muscular e camundongos machos nos estudos de rodas de corridas. Para cada grupo foram utilizados 8-12 camundongos. Os camundongos foram acompanhados para comparar o tempo de recuperação muscular: semana 1,2,3,6,8 e 15 após injeção de RT002 e semana 1,2,3,6,8 e 12 após injeção de Botox. Os efeitos quantitativos das duas formulações foram avaliados a partir de três perspectivas: 1- potência, 2- grau de efeitos colaterais medidos pela difusão para o músculo vizinho ou efeitos no peso corporal, 3- duração da ação.

Na semana 1 após injeção não houve diferença significativa entre os grupos RT002 e Botox® tanto nas medições de contrações simples quanto em tétano. A difusão medida pela inibição de MFG do músculo adjacente de Botox® foi significativamente maior que RT002 em dose equivalente. O curso de tempo de recuperação de MFG após o tratamento com toxina demonstrou que a duração do efeito de RT002 foi duas vezes maior do que no grupo Botox®.

Durante o estudo o grupo que recebeu injeções de Botox® apresentou peso corporal significativamente menor, enquanto o outro grupo continuou a ganhar peso. Em nível de dose semelhante portanto RT002 tem menos difusão levando a menos toxicidade sistêmica.

A formulação de RT002 e Botox® são equipotentes, mas a formulação RT002 limita a difusão podendo permitir a administração segura de doses mais altas e mais eficazes. RT002 exibiu efeito de pico maior e duração mais longa de efeito nos camundongos levando praticamente o dobro do tempo para retornar à distância inicial de corrida.

Vince Bertuci, MD et. Al publicaram um estudo em 2017 Comparando DaxibotulinumtoxinA e OnabotulinumtoxinA Injetável em Linhas glabellares moderadas e graves: Análises adicionais de um estudo Fase 2. Ranzomizado, variado de Dose, Duplo-Cego, Multicêntrico.

Foram selecionados 268 Indivíduos entre 30 e 65 anos de idade que apresentavam linhas glabellares moderadas ou graves durante o máximo franzido de acordo com a escala de Avaliação Global do Investigador – Gravidade das rugas Faciais (IGA-FWS) e a Gravidade das Rugas Faciais do Paciente escala. Os indivíduos foram aleatoriamente divididos em 5 grupos: 20 U, 40U, 60 U de daxibotulinumtoxinA (RT002 Revance Therapeutics, CA), 20 U de OnabotulinumtoxinA (Botox®, Allergan, Inc. CA) ou placebo. Os grupos receberam cinco injeções de 0,1 ml, 2 em cada músculo corrugador e 1 no músculo prócero. A gravidade das linhas glabellares no máximo franzido foi avaliada a cada 4 semanas por 24 semanas. Neste momento, aqueles que não tivessem retornado à situação de origem seriam avaliados até a semana 36. Dos 268 indivíduos, 5 descontinuaram o tratamento.

Na semana 2 houve uma melhora numericamente maior de pontuação na escala com daxibotulinumtoxinA do que onabotulinumtoxinA nas linhas moderadas. Em linhas severas a proporção foi maior a partir da semana 8 (2 pontos na escala) e na semana 12 melhorias de até 1 ponto.

Para linhas moderadas foram obtidos os seguintes resultados na comparação de 40 U de daxibotulinumtoxinA e 20 U de onabotulinumtoxinA na diferença de 1 ponto na escala IGA-FWS: semana 16: 70% e 44%; semana 20: 52% e 30%; semana 24: 37% e 14%. Para a melhora de 2 pontos na escala

foram obtidos os seguintes resultados: semana 16: 19% e 4%; semana 20: 11% e 0%; semana 24: 4% e 0%.

Para linhas graves os resultados para melhora de 1 ponto na escala IGA-FWS foram: semana 16: 100% e 71%; semana 20: 75% e 36%; semana 24: 33% e 29%. Para melhora de 2 pontos: semana 16: 58% e 7%; semana 20: 16,33% e 7%; semana 24: 17% e 7%.

Notou-se uma melhora de 3 pontos com pico entre a semana 2-4 para 40 U de daxibotulinumtoxinA em comparação com onabotulinumtoxinA: 82% e 50%.

O declínio para a taxa de resposta de 0% ocorreu mais cedo com onabotulinumtoxinA – semana 20 e daxibotulinumtoxinA semana 24. 20U de daxibotulinumtoxinA mostrou uma tendencia para uma melhora mais durável do que 20 U de onabotulinumtoxinA nas linhas moderadas e graves.

Houve uma proporção significativamente maior de indivíduos que alcançaram 1 e 2 pontos de melhora na escala IGA-FWS no máximo franzido com 40 U de daxibotulinumtoxinA do que com onabotulinumtoxinA mostrando uma tendencia de vantagem clínica. A maior vantagem ocorre na semana 12 pra linhas glabellares graves.

Para os pacientes com linhas graves a satisfação foi maior para aqueles que receberam o tratamento com 40U de daxibotulinumtoxinA do que aqueles que receberam 20 U de onabotulinumtoxinA.

As unidades de potência das toxinas não são intercambiáveis, não foram estabelecidas e não podem ser equiparadas. A duração de 20 U de daxibotulinumtoxinA é tão prolongada quanto à 20 U de onabotulinumtoxinA, entretanto 20 U de daxibotulinumtoxinA mostrou-se uma maior eficácia.

A vantagem clínica de 40 U de daxibotulinumtoxinA sobre 20 U de onabotulinumtoxinA ocorreu em linhas glabellares moderadas e graves em termos de proporção de indivíduos com gravidade reduzida de linhas glabellares, proporção de indivíduos com melhora estática global e a satisfação do paciente com a duração da resposta.

Os pacientes com linhas graves e moderadas ficaram igualmente satisfeitos quando tratados com 40U de daxibotulinumtoxinA o que não ocorreu com 20 U de onabotulinumtoxinA.

Jean Carruthers MD, e colaboradores realizaram em 2017 um estudo: DaxibotulinumtoxinA injetável para o tratamento de linhas glabellares: A fase 2,

randomizado, variação de dose, duplo-cego, comparação multicêntrica com onabotulinumtoxinA e placebo.

Foram inscritos 268 indivíduos entre 30 e 65 anos com linhas glabélares moderadas ou graves dispostos a se abster de outros tratamentos como preenchimento, lasers, produtos na área de avaliação, retinóides, uso de esteróides e imunossupressores. No geral 98% dos indivíduos completaram o estudo, 3 indivíduos do grupo placebo e 2 do grupo de 20 U daxibotulinumtoxinA descontinuaram o estudo. 77 indivíduos foram excluídos das análises, na maioria por ultrapassar os 5 dias da semana 24 de acompanhamento.

Os indivíduos foram aleatoriamente distribuídos igualmente em 5 grupos: 20, 40, 60 U de daxibotulinumtoxinA 20 U de onabotulinumtoxinA e placebo. Para onabotulinumtoxinA foi utilizado um frasco com 100 U reconstituído com 2,5 ml de solução salina estéril de modo que 0,1 ml continham 4 U de toxina. Para RT002 foi utilizado um frasco de 160 U liofilizado reconstituído com solução salina estéril de forma à se obter 20, 40 e 60 U por 0,5 ml na seringa preparada para injeção.

Os resultados foram medidos por investigadores treinados utilizando a escala IGA-FWS classificando a gravidade das rugas como: (0) nenhuma; (1) leve; (2) moderado; (3) grave à cada 4 semanas. Nos casos onde a pontuação no máximo franziado não haviam retornado `linha base em 24 semanas forma acompanhados que isso ocorresse (até a semana 36).

Os próprios indivíduos também avaliaram a gravidade das linhas no máximo franziado utilizando a escala de PFWS: nenhum = sem rugas; leve=rugas muito superficiais; moderado=rugas moderadas e graves=rugas profundas.

Os resultados: Na semana 4- melhora de pelo menos 1 ponto na escala: 100%,100%,100% e 95% para 20,40,60 U de daxibotulinumtoxinA e 20U de onabotulinumtoxinA respectivamente. 40 U de daxibotulinumtoxinA mostrou eficácia estatisticamente significativamente maior do que 20 U de nas semanas 8,16 e 20. Quando comprada ao grupo de onabotulinumtoxinA, 40 U de daxibotulinumtoxinA apresentou eficácia estatisticamente significativamente maior nas semanas 12 e 16. O grupo de 20 U de daxibotulinumtoxinA mostrou

uma tendência maior de eficácia quando comparado ao grupo de 20 U de onabotulinumtoxinA.

A proporção de indivíduos com linhas glabellares de nenhuma gravidade ou gravidade leve foi maior em todos os grupos de daxibotulinumtoxinA em comparação ao grupo de onabotulinumtoxinA, exceto o grupo de 20 U de daxibotulinumtoxinA na semana 24 onde se mostrou equivalente.

DaxibotulinumtoxinA foi geralmente bem tolerado em todas as 3 doses avaliadas, os eventos adversos foram leves, localizados e transitórios. A incidência de dor de cabeça e eritema no local foi menor em todos os grupos de daxibotulinumtoxinA.

O grupo de 40 U de daxibotulinumtoxinA ofereceu maior eficácia quando comparado ao grupo de 20 U, no entanto não houve uma maior eficácia no grupo de 60 U. A duração da resposta também foi maior no grupo de 40 U do que no grupo de 60 U de daxibotulinumtoxin A.

As unidades de daxibotulinumtoxinA não podem ser equipadas às unidades de onabotulinumtoxinA pois as potências de ambos produtos não foram estabelecidas.

A dose de 40 U de daxibotulinumtoxinA apresentou o perfil risco-benefício mais favorável oferecendo uma eficácia significativamente maior e duração de resposta significativamente maior e será avaliada nos estudos de fase 3.

Em 2019 foi publicado o estudo fase 3 por Jean D. Carruthers e colaboradores: DaxibotulinumtoxinA para injeção para o tratamento de linhas glabellares: resultados de cada um de dois estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, fase 3 (SAKURA 1 e SAKURA2). O objetivo foi avaliar a segurança de DAXI em relação ao placebo no tratamento de linhas glabellares.

Indivíduos com linhas glabellares moderadas ou graves foram divididos (200 para tratamento com DAXI e 100 para placebo) e receberam um único tratamento com 40 U de daxibotulinumtoxinA em cinco injeções intramusculares de 0,1 ml para cada um dos pontos (2 em cada músculo corrugador e 1 no músculo prócero) ou placebo.

Os avaliadores foram treinados para classificar as rugas utilizando a escala de gravidade de rugas global do investigador e a escala de rugas de expressão do paciente.

O resultado primário de eficácia foi avaliado na semana 4 após injeção através da porcentagem de indivíduos que atingiram uma melhora de pelo menos 2 pontos na escala. Os outros resultados de eficácia foram avaliados ao longo do tempo em que os pacientes atingiram gravidade zero ou leve na escala do investigador ou do paciente. A duração de efeito foi avaliada pelo tempo durante o qual a gravidade da linha glabellar foi mantida como nenhuma ou leve.

Os indivíduos se autoavaliaram diariamente por até 2 semanas após o tratamento para avaliar o início da eficácia que foi definido no momento em que obtinham uma melhora de pelo menos 1 ponto na escala em relação à gravidade inicial.

Os indivíduos foram avaliados por pelo menos 24 semanas e aqueles que mantiveram resultado até o momento em que retornassem à linha base. As avaliações ocorreram nas semanas: 1,2,4,8,12,16,20,24 (28,32 e 36 para os que ainda não tivessem retornado à gravidade inicial). Após retornarem à gravidade inicial todos os pacientes poderiam se inscrever no estudo em rótulo aberto.

Outras avaliações incluíram exames físicos, análises laboratoriais clínicas, eletrocardiogramas, avaliação de sinais vitais, locais das injeções, nervos cranianos II e VII e força muscular facial. Foram realizados também a sorologia dos pacientes na triagem e nas semanas 2,4 e 12 para anticorpos de ligação à daxibotulinumtoxinA ou ao peptídeo RTP004.

SAKURA 1 recebeu 356 pacientes em 15 centros de tratamento nos EUA. SAKURA 2 recebeu 343 pacientes e os estudos foram realizados em seis centros no Canadá.

A eficácia primária (melhora de 2 pontos na escala) foi significativamente maior nos grupos DAXI na proporção 73,6% e 0% em SAKURA 1 e 74% e 1% em SAKURA 2 respectivamente para DAXI e placebo. O início da resposta foi em média de 3 dias em ambos os estudos.

Na semana 4 a proporção de indivíduos que atingiram gravidade zero ou leve nas linhas glabellares foram: 97,5% e 4,9% em SAKURA 1 e 97,5% e 3,9% em SAKURA 2 para DAXI e placebo respectivamente.

O tempo de médio para retornar aos níveis basais foram de 27,7 semanas em SAKURA 1 e 26 semanas em SAKURA 2. Na semana 24 observou-se ainda que 43% dos indivíduos ainda apresentavam alguma melhora na escala.

A satisfação global do paciente para o tratamento foi de 95% em SAKURA 1 e 96% em SAKURA 2 quando comparados ao grupo placebo 4% e 6% respectivamente.

Não houveram eventos adversos graves, ocorreu ptose palpebral em 2,5 % em SAKURA 1 e 2 % em SAKURA 2. Estes pacientes foram tratados com apraclonidina ou agentes relacionados e solucionados sem sequelas. As outras avaliações de segurança foram em grande parte normais. Nenhum sujeito desenvolveu anticorpos neutralizantes para DAXI nem para RTP004.

Embora a eficácia de diferentes produtos só possa ser comparada em estudos de comparação direta, DAXI demonstrou um benefício clínico mais prolongado quando comparado aos produtos já utilizados. Vale ressaltar que 40U de DAXI contém 0,18 ng de neurotoxina central de 150 kDa, uma quantidade idêntica à uma dose de 20 U de onabotulinumtoxinA. E que em estudos anteriores, fase2, 20 U excedeu a resposta quando comparada a 20 U de onabotulinumtoxinA mesmo contendo 0,9 ng de neurotoxina central. Esses estudos com DAXI SAKURA 1 e 2 são os únicos grandes estudos bem controlados com indivíduos de linhas glabulares médias e graves.

Em 2018 Joseph Jankovic e colaboradores realizaram um estudo multicêntrico de aumento de dose com DaxibotulinumtoxinA injetável em distonia cervical. 34 indivíduos entre 30 e 75 foram selecionados utilizando a escala de Classificação de torcicolo Espasmódico Ocidental de Toronto e distribuídos em 3 coortes. A coorte 1 recebeu tratamento único de até 200200 U de daxibotulinumtoxinA. A coorte 2 recebeu entre 200 e 300 U e a coorte 3 de 300 à 450 U. Os indivíduos foram avaliados na linha base e nas semanas 2,4,6,9,12,16,20 e 24. Os resultados demonstraram que a daxibotulinumtoxinA parece bem tolerada até 450U podendo atingir melhoras clinicamente significativas nos sinais e sintomas deste tratamento. A duração mediana de efeito foi superior a 25 semanas e o pico do efeito ocorreu na semana 6, na semana 24 grande parte do benefício ainda foi mantida. Mesmo os grupos de doses menores demonstraram eficácia e duração prolongada do benefício.

A eficácia através da escala de pontuação TWSTRS- Total demonstrou superioridade de daxibotulinumtoxinA na semana 4 quando comparada às outras já utilizadas.

A daxibotulinumtoxinA pareceu ser geralmente seguro e bem tolerado, sem aumento relacionado da dose e incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento. Uma limitação do estudo foi o pequeno tamanho e design aberto.

Richard Glogau MD e colaboradores publicaram em 2021 um estudo sobre a Melhoria Progressiva nas linhas glabellares estáticas após o tratamento repetido com daxobotulinumtoxinA para injeção.

Dois ensaios multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo de tratamento único de fase 3 (SAKURA 1 e 2) e um estudo de segurança de tratamento repetido em rótulo aberto (SAKURA 3) com novos indivíduos inscritos e 477 que haviam passado pelos estudos SAKURA 1 e 2.

568 indivíduos receberam 3 tratamento DAXI no programa clínico. 228 saíram dos estudos SAKURA 1 e 2. e 340 indivíduos forma inscritos no estudo SAKURA 3. Os indivíduos com linhas glabellares moderada ou graves receberam 40 U de daxibotulinumtoxinA em um método padronizado de injeção em 5 pontos nos músculos corrugador e prócero. A gravidade da linha foi avaliada usando a escala fotonumérica de avaliação Global de Gravidade de Rugas do Investigador (IGA-FWS) e pelos próprios indivíduos usando a escala de Severidade de Rugas do Paciente (PFWS) ambas variando de 0-nenhum à 3-grave. Os indivíduos receberam 3 ciclos de tratamento em 84 semanas. A eficácia foi avaliada pela proporção de indivíduos sem linhas glabellares estáticas em vários pontos de tempo após cada ciclo de tratamento com DAXI.

Com base na avaliação do indivíduo a proporção daqueles que não apresentavam linhas glabellares estáticas foram: semana 4 após DAXI 1: 9 para 57%.; semana 4 após Daxi 2: 68,7% e semana 4 após DAXI 3: 64,8%.

Na avaliação do Investigador os dados foram: semana 4 após DAXI 1: 27,3% para 64,8%; semana 4 após DAXI 2: 75%; semana 4 após DAXI 3: 77,6%.

Uma melhora na gravidade da linha glabellar estática em relação à linha base foi mantida durante as 24 semanas completas de tratamento após ciclos de DAXI 1 e 2. A maior mudança média em relação à linha base foi alcançada em cada ciclo subsequente. Entre as semanas 2 e 4.

Evidencias sugerem que tratamentos regulares com BoNTA podem estimular a produção e colágeno e levar à uma reorganização da rede de colágeno dentro da matriz extracelular, produzindo uma aparência mais jovem.

O tratamento com DAXI pode minimizar ou aliviar o stress mecânico na região glabellar permitindo que a derme deposite colágenos e microfibrilas além disso pode eliminar as dobras na pele fazendo com que o colágeno e a elastina se fortaleçam ao longo do tempo nestas áreas. O tratamento com DAXI pode levar à uma combinação de efeitos que incluem o enfraquecimento muscular do complexo glabellar resultado em elevação sem oposição dos elevadores da sobrancelha e a remodelação tecidual.

No estudo os indivíduos mantiveram uma proporção de melhora nas linhas glabellares estáticas em ciclos repetidos, o que pode levar à um benefício cumulativo ao longo do tempo. Com isso, na pratica clinica os pacientes que receberiam dois tratamentos com DAXI ao longo do ano apresentarão uma duração mais longa do efeito em linhas glabellares dinâmicas.

#### **4. Materiais e métodos**

Este trabalho consiste em uma revisão de literatura, sobre uma visão geral da DaxibotulinumtoxinA.

A pesquisa foi realizada a partir da busca de artigos científicos nas seguintes bases de dados: Pubmed, Bireme, Scielo e Google Acadêmico. A partir dos termos: toxina botulínica, daxibotulinumtoxinA, linhas glabellares.

Para a execução desse trabalho, foram utilizados critérios de inclusão e exclusão por meio da leitura do resumo dos artigos, sendo selecionados nos acervos digitais um total de 25 artigos.

Os critérios de inclusão dos artigos selecionados foram artigos de revisão de literatura que abordavam o assunto de forma pertinente.

## 5. Discussão

É certo que as toxinas botulínicas A não são intercambiáveis (Mitchel F. Brin 2014). Isto ocorre devido aos meios de fabricação que são específicos de cada empresa e que conferem uma atividade biológica específica para cada produto.

A daxibotulinumtoxinA, medicamento experimental RT002 (Edith e Hanna 2019), está ainda sob vigilância sanitária em fase 3 de estudo clínico (Jean D. Carruthers e colaboradores 2020).

A daxibotulinumtoxinA é um complexo proteico que consiste em uma neurotoxina altamente purificada de 150 kDa e um peptídeo estabilizador RTP 004 derivado do HIV (Rogran F. Stone e colaboradores 2011; Jean Carruthers MD e colaboradores 2010; Vince Bertucci e colaboradores 2017; Joseph Jankovic e colaboradores 2018; Jean D. Carruthers MD e colaboradores 2020; Richard Glogau e colaboradores 2021). Este peptídeo confere estabilidade ao produto e, entre outras vantagens, não necessita de refrigeração. Em um nível de dose semelhante na comparação de daxibotulinumtoxinA e onabotulinumtoxinA RT002 apresentou menor difusão local e menor toxicidade sistêmica, isto provavelmente devido ao excipiente RTP 004 que possui uma ligação de alta afeição com a molécula de neurotoxina aumentando a sua internalização (Hongran F. Stone 2011). No entanto este novo peptídeo ainda não foi utilizado em nenhuma outra formulação de medicamento aprovado pelo FDA, portanto ainda são desconhecidos (Warner W. Carr e colaboradores 2021) e não se tem estudos à longo prazo.

A grande dificuldade de comparação entre os produtos BoNT de dá devido à falta de padrões de referência internacionais que possam ser aplicados à todos os produtos. Cada fabricante usa um padrão de referência exclusivo e específico do produto para testes de atividade biológica.

Muitos estudos de variação de dose vêm sendo realizados desde o começo da utilização das toxinas botulínicas (Benjamin Ascher MD e colaboradores, 2003; Jean Carruther e colaboradores 2005; Vince Bertucci e colaboradores 2017; Jean Carruthers e colaboradores 2017; Joseph Jankovic e colaboradores 2018; Kenneth R. Beer e colaboradores 2019; Jean D. Carruther e colaboradores 2020) e dose resposta é significativamente diferente já nos produtos utilizados atualmente de BoNTA pois as unidades dos produtos não são equipotentes em condições experimentais. A dificuldade em identificar uma proporção de dose única entre os produtos reflete as diferenças subjacentes entre a eficácia do produto e a duração da resposta (Mitchel F Brin, Charmaine James e John Maltman 2014).

Uma maior quantidade de BoNTA ativa na dose recomendada prolonga potencialmente a desnervação pós injeção e a duração de ação em relação aos produtos (Campo Malgorzata e colaboradores 2018).

As diferenças nas unidades de potência significam que a quantidade de neurotoxina em cada produto não pode ser comparada diretamente, uma vez que uma unidade de cada produto não é igual tanto nas toxinas botulínicas já utilizadas atualmente quando na daxibotulinumtoxinA em estudo (Campo Malgorzata e colaboradores 2018).

A comparação das doses clinicamente mais relevantes de cada neuromodulador aprovado pelo FDA no tratamento das linhas glabulares e da daxibotulinumtoxinA não podem ser equiparadas porque as unidades de potência de onabotulinumtoxinA e daxibotulinumtoxinA não foram estabelecidas (Vince Bertucci e colaboradores 2017).

As unidades de BoNT não são intercambiáveis devido à diferenças de formulação, potência e falta de um padrão de referência internacional, as unidades de DAXI são específicas para DAXI e não devem ser comparadas com unidades de outros produtos BoNTA já aprovados (Richard Glogau MD e colaboradores 2021; Jean Carruthers MD e colaboradores 2017).

Ainda que a dose de 40 U de DAXI contém 0,18 ng de neurotoxina central de 150 kDa, uma quantidade idêntica à dose de 20 U de onabotulinumtoxinA, os produtos mostraram diferenças significativas na eficácia e duração de efeito (Jean D Carruthers e colaboradores 2020) provavelmente devido à não equiparação de potência de dose.

Nem todos os estudos de difusão pré clínica encontraram diferenças significativas entre os produtos em todas as medidas. A variabilidade de experimentos únicos e a possibilidade de que diferentes produtos BoNTA possam agir de forma diferente dependendo do sistema estudado, por exemplo diferenças intraespécies e interespcies (Mitchel F Brin, Charmaine James e John Maltman 2014).

Os estudos com DAXI SAKURA 1 e SAKURA 2 são os únicos estudos grandes bem controlados com indivíduos com linhas glabulares moderadas e graves (Jean D Carruthers Md e colaboradores 2020), e algumas limitações devem ser consideradas para a análise atual: primeiro a população era principalmente branca e do sexo feminino, um estudo com maior diversidade de população se faz necessário. Segundo os efeitos das linhas glabulares foram avaliados após cada um dos três ciclos de tratamento com DAXI e, acompanhar pacientes durante um número maior de tratamentos pode levar à benefícios adicionais (Richard Glogau 2021).

Vários parâmetros biológicos e relativos ao tratamento interferem na imunogenicidade e prevalência de nAbs como uso crônico, doses, injeções repetidas, carga proteica, agente estabilizador. Todas as drogas biológicas e proteínas terapêuticas podem ser reconhecidas como estranhas pelo sistema imunológico (Warner W Carr, Neal Jain e Wesley Sublett 2021).

A utilização da dose recomendada garante que não há aumento do risco de imunogenicidade pois foi demonstrado que a incidência de formação de anticorpos neutralizantes é baixa para todos os produtos quando administrada como no rótulo (Campo Malgorzata e colaboradores 2018). No entanto, as taxas de incidência relatadas de nAbs na rotulagem do produto são baseadas em dados de ensaios clínicos de curto prazo (2 anos) e podem não refletir dados do mundo real (Warner W Carr, Neil Jain, Wesley Sublett 2021).

Uma possível vantagem de daxibotulinumtoxinA seria a ausência de proteínas acessórias que está relacionada ao aumento da indução de nAbs (Warner W Carr, Neil Jain, Wesley Sublett 2021).

O DAXI tem potencial para ser o primeiro produto BoNTA aprovado nos EUA com duração de efeito comprovada de até 24 semanas (Nowell Solish e colaboradores 2021).

A duração da resposta de 20 U de daxibotulinumtoxinA mostrou ser pelo menos tão prolongada quanto à onabotulinumtoxinA (Vince Bertucci 2017).

Neste sentido, muitos estudos estão sendo realizados a fim de se comparar a daxibotulinumtoxinA com outras já utilizadas, principalmente onabotulinumtoxinA.

Os novos produtos de BoNT são promissores mas, a evidências de eficácia, segurança e custo benefício de tais formulações de estudos clínicos de boa qualidade orientação a prescrição futura (Supriyo Choudhury e colaboradores 2021).

A toxina botulínica provou ser versátil ao longo dos anos e mais estudos randomizados controlados teriam que ser realizados para esclarecer se essas novas toxinas realmente apresentam superioridade, equivalência ou não inferioridade em termos de eficácia clínica (Edith Hanna e Kucy Pon 2019).

O número de sujeitos relativamente pequeno para análise, especialmente nos casos graves de linhas glabulares é um limitante de estudo, seria valioso avaliar melhor este grupo em novos estudos (Vince Bertucci 2017).

Os estudos podem passar por conflito de interesse visto que a maioria dos autores são investigadores das próprias empresas.

O evento adverso mais comum relacionado ao tratamento com BoNTA foi a cefaléia. Isto provavelmente relacionado à injeção em si e não com o tratamento com toxina botulínica tipo A, porque estudos controlados por placebo relatam taxas semelhantes de cefaléia neste grupo (Alastair Carruthers MD e colaboradores 2005), entretanto, a incidência de dor de cabeça e eritema no local se mostrou menor em todos os grupos tratados com daxibotulinumtoxinA do que no grupo de onabotulinumtoxinA (Jean Carruther MD e colaboradores 2017).

## 6. Conclusão

Através da análise dos artigos utilizados para a elaboração desta revisão de literatura, foi possível concluir que:

1. A DaxibotulinumtoxinA se mostrou segura e eficaz no tratamento de linhas glabellares moderadas e graves.
2. Sua maior vantagem sobre as toxinas botulínicas já utilizadas seria o aumento no tempo de duração, em média de 24 semanas.
3. A dose de 40 U de daxibotulinumtoxinA foi eleita como maior risco-benefício, embora os estudos demonstrem ainda uma vantagem clínica de 20 U de sobre 20 U de onabotulinumtoxinA. Entretanto a falta de padronização de estudos clínicos e equiparação de dose não nos permite uma comparação direta entre as BoNTs.
4. Estudos de boa qualidade, bom controle com diversidade populacional e grande número de indivíduos se faz necessário para avaliações futuras.

## 7. Referências Bibliográficas

1. J. Charles F. Pousada, Sue Elen C. Boi, Melissa L. Earl. Implicações sociais das linhas faciais hiperfuncionais. *Dermatol Surg* 2003;29:450-455.
2. Benjamin Ascher,MD, Benjamin Zakine< MD, Plilippe Kestemont, MD, Martine Baspeyras,MD, Ali Bougara, MD, José Santini, MD. Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, estudo controlado por placebo de eficácia e segurança de 3 doses de toxina botulínica A no tratamento de linhas glabellares. Academia Americana de Dermatologia, Inc. 2004 doi10.1016/jaad 2003.11.084
3. Steven H. Daia, Hohn P. Arkins, Amit B. Patel, Thomas J. Gal. Uma pesquisa de resultados de saúde duplo-cego, randomizado e controlado por placebo sobre o efeito das injeções de toxina botulínica tipo A na qualidade de vida e auto-estima. *Dermatol Surg* 2010;36:2088-2097.
4. Nowell Solish, Jean Carruthers, Joely Kaufman, Roman G Rubio, Todd M Gross, Conor J. Gallagher. Visão geral da DaxibotulinumtoxinA para injeção: uma nova formulação de toxina botulínica A. *Drugs* 2021 81:2091-2101.
5. Richard Glogau, MD, Theda C. Kontis, MD, Yan Liu, MSc e Conor J. Gallagher, PhD. Melhoria progressiva nas linhas glabellares estáticas

- após tratamento repetido com daxibotulinumtoxinA para injeção. *Dermatology* 2021 vol. 47 número 12.
6. Edith Hanna, Kucy Pon. Atualizações sobre Neurotoxinas botulínicas em Dermatologia. *American Journal of Clinical Dermatology* 2019.
  7. Supriyo Choudhury, Mark R. Baker, Suparna Chatterjee, Hrishikesh Kumar. Toxina Botulínica: Uma Atualização em farmacologia e Novos Produtos em desenvolvimento. *MDPI Journal Toxins* 2021. Vol 13, 58
  8. Mitchell F Brin, Charmaine James, John Maltman. Os produtos de toxina botulínica tipo A não são intercambiáveis: uma revisão das evidências. *Dove Medical Press Limited* 2014;8 227-241.
  9. Warner W. Carr, Neal Jain, J.Wesley Sublett. Imunogenicidade de formulações de Toxina Botulínica: Implicações Terapêuticas Potenciais. *Adv Ther* 2021 38:5046-5064.
  10. Campo Malgorzata, André Splevins, Philippe Picaut, Marcel van der Schan, Jan Langenberg, Daan Noort, Keith Foster. AbobotulinumtoxinA (Dysport), OnabotulinumtoxinA (Botox) e IncobotulinumtoxinA (Xeomin) Conteúdo de neurotoxina e implicações potenciais para a duração de resposta em pacientes. *MDPI Toxins* 2018. 10,535.
  11. Vince Bertucci MD, Shannon Humphrey, MD, Jean Carruthers, MD, Nowel Solish MD, Channy Muhn, MD, Arthur Swift, MD, Roman G Rubio, MD, Gill Shears, PhD, Nathan Rosen, MD. Comparando DaxibotulinumtoxinA e OnabotulinumtoxinA Injetável em Linhas glabulares moderadas e graves: análises adicionais de um estudo de fase 2 . Randomizado, Variado de dose, Duplo-cego e Multicêntrico. *Dermatol Surg* 2017; 43:S2620-S273.
  12. Jean D. Carruthers, Steve Fagien, John H. Joseph, Shannon D. Humphrey, Brian S. Biesman, Connor J. Gallagher, Yan Liu, Roman G. Rubio para SAKURA 1 e Investigador grupo para SAKURA 2. *PRS Journal*, 2020 vol. 145 número 1.

13. Alastair Carruthers, Jean Carruthers, Samireh Sajuda. Estudo de variação de dose da toxina botulínica tipo A no tratamento de ritídes glabellares em mulheres. *Dermatol Surgeruy* 2005 31:414-422.
14. Jean Carruthers, Nowel Solish, Shannon Humphrey, Nathan Rosen, Channy Muhn, Vince Bertucci, Arthur Swift, Andrei Metelitsa, Roman G. Rubio, Jacob waugh, John Quiring, Gill Shears, Alastair Carruthers. DaxibotulinumtoxinA Injetável pra o tratamento de linhas glabellares: A fase 2 , randomizado, variação de dose, duplo-cego, comparação multicêntrica com OnabotulinumtoxinA e Placebo. *Dermatol Surgery* 2017; 43: 1321-1331.
15. Hongran F. Stone, Zhao Zhu, Tai QD Thach, Curtis L. Ruegg. Caracterização da difusão e duração de ação de uma nova formulação de toxina botulínica tipo A. Elsevier Ltda. 2011. 05.012.
16. Joseph Jankovic, Daniel Truong, Atul T. Patel, Allison Brashear, Marian Evatt, Roman G. Rubio, Chad K. Oh, Daniel Synder, Gill Shears, Cynthia Comella. DaxibotulinumtoxinA injetável em distonia cervical: um estudo multicêntrico de aumento de dose de fase 2. Wiley Periodicals, Inc. 2018; 5(3): 273-282.
17. Piyu Parth Naik. Utilidades das toxinas botulínicas em Dermatologia e cosmetologia. *Dermatologia Clínica, Cosmética e Investigacional* 2021:14 1319-1330.
18. Alastair Carruthers, neil Sadick, Frederic Brant, Ada Regina Trindade de Almeida, Steve Fagien, Greg J. Goodman, Hervé Raspaldo, Kevin Smith, Sarah Darmody, Connor J. Gallagher, James Street, Linda Romagnano. Evolução do tratamento estético facial em cinco ou mais anos uma análise transversal retrospectiva do tratamento contínuo com onabotulinumtoxinA. *Dermatol Surg* 2015;41:693-701.
19. Food and Drug Administration. Orientação para a indústria linhas faciais superiores:desenvolvimento de toxina botulínica, medicamentos. 2014.

20. Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. Xeomin . Modelo de bula para o profissional da saúde.
21. Mossha8. Nabota. Modelo de bula para o profissional da saúde.
22. Beaufor Ipsen Farmacêutica Ltda. Dysport. Modelo de bula para o profissional da saúde.
23. Allergan Produtos Farmacêuticos. Botox. Modelo de bula para o profissional da saúde.
24. Laboratório Químico farmacêutico Bergamo Ltda. Botulift. Modelo de bula para o profissional da saúde.
25. Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Prosigne. Modelo de bula para o profissional da saúde.