

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE- CCS
CURSO DE BACHARELADO EM BIOMEDICINA**

JOYCE MOREIRA LOPES DE SOUSA

**A TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NA PRÁTICA CLÍNICA: SEMELHANÇAS E
DIVERGÊNCIAS**

JOÃO PESSOA

2023

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S725t Sousa, Joyce Moreira Lopes de.

A Toxina botulínica tipo A na prática clínica :
semelhanças e divergências / Joyce Moreira Lopes de
Sousa. - João Pessoa, 2023.
48 f. : il.

Orientadora : Karla Veruska M. Cavalcante da Costa.
TCC (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Botox. 2. Onabotulinumtoxina A. 3. Uso
terapêutico. 4. Toxina Botulínica Tipo A. I. Costa,
Karla Veruska Marques Cavalcante da. II. Título.

UFPB/CCS

CDU 615.372+616-085

JOYCE MOREIRA LOPES DE SOUSA

**A TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NA PRÁTICA CLÍNICA: SEMELHANÇAS E
DIVERGÊNCIAS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à banca avaliadora no Centro de
Ciências da Saúde da Universidade Federal
da Paraíba, como requisito parcial para
obtenção do grau de bacharelado em
Biomedicina.

PROF^a. DR^a. KARLA VERUSKA MARQUES CAVALCANTE DA COSTA.

JOÃO PESSOA

2023

JOYCE MOREIRA LOPES DE SOUSA

A TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NA PRÁTICA CLÍNICA: SEMELHANÇAS E DIVERGÊNCIAS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à banca avaliadora no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba, como requisito parcial para obtenção do grau de bacharelado em Biomedicina.

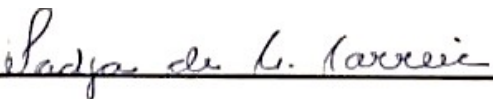
30/10/2023

BANCA EXAMINADORA



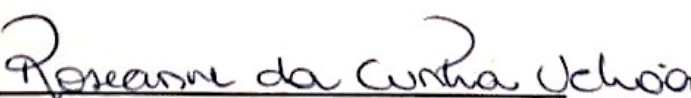
Profa. Dra. Karla Veruska Marques Cavalcante Da Costa

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA



Profa. Dra. Nadja De Azevedo Correa

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA



Profa. Dra. Roseanne da Cunha Uchôa

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA

Dedico esse trabalho de conclusão de curso a uma das minhas maiores impulsionadoras que sempre depositou sua fé, expressou seu amor por mim até o seu último fôlego de vida, deixando nobres lições. Minha eterna e prezada rainha, avó Mirian Moreira Santos.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente e especialmente a Deus que me escolheu e tornou-me hábil para enfrentar e superar com êxito toda a minha trajetória acadêmica e as adversidades que surgiram ao longo desse percurso, além de prover todas as minhas necessidades através de ilimitados recursos.

Aos meus pais Márcio André e Débora que se esforçaram demasiadamente para manter-me tão longe de casa, oraram por mim, depositaram fé e esperança, me incentivaram em todos os momentos e supriram minhas necessidades financeiras.

Aos meus irmãos Jéssica e Leonardo que foram meus alicerces, meus melhores amigos, meus incentivadores a todo instante.

A minha bisavó Maria Perez (*in memoriam*), e avós Mirian Moreira (*in memoriam*), Maria da Conceição e Moacir Lopes que acreditaram em mim, me auxiliaram, e me fortaleceram através de suas orações, me propiciaram suporte emocional e financeiro, e força quando em muitas situações encontrei-me no ápice de meus limites físicos e emocionais.

Agradeço aos meus tios Znildo Moreira, Wagner Moreira, Elisângela Moreira, Solange Shiraiber, Rita Rastoldo, meus primos Amanda Vasconcelos, Valentina, Heitor, Ana Clara, Catarina, Lorenzo, Benjamin, Letícia e Vivian por terem sido uma fonte de alegria e apoio durante todo esse processo.

Aos meus poucos e seletos amigos Maria de Fátima, Ingrid Braz, Maria Eduarda, Lara Maria, Maria Carolina de Lima Lourenço, Rafaela Alves, Tiffany Muniz, Mônica Almeida, Eduardo Batista, Isís Nikiellen e Rita de Kássia que estiveram comigo durante essa árdua caminhada me proporcionando momentos de distrações, risadas e muito consolo.

Ao meu terapeuta Leonardo que foi mais que um profissional de saúde mental, e sim um amigo e excelente ouvinte.

E por fim, meus sinceros agradecimentos à minha orientadora professora Karla Veruska e professora Arisdélia Fonseca que foram de longe minhas maiores mentoras nesse âmbito educacional.

Por isso não desanimemos. Embora, exteriormente estejamos a desgastar-nos, interiormente estamos sendo renovados dia após dia, pois os nossos sofrimentos leves e momentâneos estão produzindo para nós uma glória eterna que pesa mais do que todos eles. Assim, fixamos os olhos, não naquilo que se vê, mas no que não se vê, pois o que se vê é passageiro, mas o que não se vê é eterno (2 Coríntios 4.16-18).

RESUMO

A toxina botulínica tipo A está entre as toxinas biológicas mais potentes da natureza. Descobertas sobre sua utilidade acabaram por conduzir o desenvolvimento de sua aplicação terapêutica na década de 1970, quando quantidades minúsculas da Toxina Botulínica foram utilizadas pela primeira vez para corrigir o desalinhamento ocular no estrabismo. Atualmente, a toxina botulínica é a proteína mais utilizada para o tratamento de disfunções autonômicas, espasticidade e alterações hipercinéticas do movimento, sobretudo, no tratamento de rugas em condutas estéticas. Por sua vez, laboratórios estão comercializando a Toxina Botulínica com particularidades para melhorar sua eficácia clínica e, novos profissionais da área da saúde encontram-se empenhados em incorporar habilitações para aplicação da Toxina Botulínica na sua abordagem terapêutica, bem como inserir métodos inerentes a cada área ou indicação médica destinada. Diante disso, o objetivo deste estudo é identificar as principais diferenças entre as principais marcas de Toxina Botulínica Tipo A comercializadas no Brasil e no mundo e destacar seus fatores convergentes e divergentes que colabore na investigação das intercorrências sujeitas as utilizações inadequadas. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, no qual utilizou como base de dados PubMed, Scielo e Periódicos CAPES, utilizando descritores em português e inglês, compilando os estudos mais recentes sobre o tema abordado e apresentando-os em tabelas e/ou gráficos. De acordo com os resultados obtidos, observou-se que as formulações comerciais de Toxina Botulínica Tipo A apresentam diferentes dimensões, pesos moleculares, envoltórios proteicos, meios de armazenamento, diluição, atividade farmacocinética e doses próprias de administração, as unidades são específicas para cada toxina, e expressam unidades de potência singulares em cada preparação. Desse modo, evidências sugerem que as diferentes especificações técnicas das formulações Botox®, Dysport® e Xeomin® convencionalmente empregadas apresentam maior impacto clinicamente.

Palavras chaves: botox; onabotulinumtoxina A; uso terapêutico; Toxina Botulínica Tipo A.

ABSTRACT

Botulinum toxin type A is among the most potent biological toxins in nature. Discoveries about its utility ultimately led to the development of its therapeutic application in the 1970s when minuscule amounts of Botulinum Toxin were first used to correct ocular misalignment in strabismus. Currently, botulinum toxin is the most widely used protein for the treatment of autonomic dysfunctions, spasticity, and hyperkinetic movement disorders, particularly in the treatment of wrinkles in aesthetic procedures. In turn, laboratories are marketing Botulinum Toxin with specific features to improve its clinical efficacy, and new healthcare professionals are committed to acquiring qualifications for the application of Botulinum Toxin in their therapeutic approach, as well as incorporating methods specific to each medical field or indication. Therefore, the aim of this study is to identify the main differences among the leading brands of Type A Botulinum Toxin commercially available in Brazil and worldwide and highlight their convergent and divergent factors that contribute to the investigation of complications resulting from improper use. This work is an integrative literature review, using databases such as PubMed, Scielo, and CAPES Journals as sources, with descriptors in both Portuguese and English. It compiles the most recent studies on the topic and presents them in tables and/or graphs. According to the results obtained, it was observed that commercial formulations of Type A Botulinum Toxin have different dimensions, molecular weights, protein envelopes, storage methods, dilution, pharmacokinetic activity, and recommended administration doses. The units are specific to each toxin and express singular potency units in each preparation. Thus, evidence suggests that the different technical specifications of the Botox®, Dysport® and Xeomin® formulations conventionally used have a greater impact clinically.

Keywords: botox; Botulinum Toxin Type A; onabotulinumtoxin A; therapeutic use.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Potencial de ação e despolarização	19
Figura 2 - Ativação das proteínas SNAREs.	20
Figura 3 - Síntese da Acetilcolina.	21
Figura 4 - Translocação da Toxina Botulínica no revestimento epitelial.	22
Figura 5 - Mecanismo de Ação da Toxina Botulínica.....	24
Figura 6 - Critérios de Inclusão/ Exclusão.....	27
Figura 7 - Fluxograma Metodologia.....	28
Figura 8 - Linha cronológica da Toxina Botulínica.	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparação entre as principais marcas de Toxina Botulínica Tipo A comercializadas no Brasil.	35
---	----

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Acetil- coA	Acetil Coenzima- A
Ach-	Acetilcolina
AChE	Acetilcolinesterase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BoNT/A1	Toxina Botulínica Tipo A1
FDA	Food And Drug Administration
HA	Proteínas hemaglutininas
HC	Cadeia pesada da Toxina Botulínica Tipo A
HSA	Albumina Sérica Humana
kDa	Quilodalton
LC	Cadeia leve da Toxina Botulínica Tipo A
MHRA	Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde
NTNHA	Proteínas Acessórias auxiliares, não hemaglutininas não tóxica

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	15
2.1 História da Toxina Botulínica	15
2.1.2 Aplicações da Toxina Botulínica na Prática Clínica	16
2.1.3 Principais marcas comercializáveis de Toxina Botulínica no Brasil	17
2.1.4 Promissora Toxina Botulínica do Tipo A-Daxxify®	17
2.1.5 Contraindicações do uso da Toxina Botulínica Tipo A e seus efeitos adversos	18
2.1.6 Transmissão colinérgica neuromuscular	18
2.1.7 Estrutura e mecanismo de ação da toxina botulínica	21
3 OBJETIVOS	26
3.1 Objetivo Geral	26
3.2 Objetivo Específico	26
4 ABORDAGEM METODOLÓGICA	26
4.1 Caracterização Da Pesquisa	26
4.2 Critérios De Inclusão/ Exclusão	27
4.3 Processamento De Coleta De Dados.....	27
4.4 Análise De Dados	28
4.5 Aspectos Éticos	28
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	29
6 CONCLUSÃO.....	44
REFERÊNCIAS.....	45

1 INTRODUÇÃO

A toxina botulínica tipo A está entre as toxinas biológicas mais potentes da natureza. Descobertas sobre sua utilidade acabaram por conduzir o desenvolvimento de sua aplicação terapêutica na década de 1970, quando quantidades minúsculas da Toxina Botulínica foram utilizadas pela primeira vez para corrigir o desalinhamento ocular no estrabismo (Matak *et al.*, 2019).

Atualmente, a toxina botulínica é a proteína terapêutica mais utilizada para o tratamento de disfunções autonômicas, espasticidade e alterações hipercinéticas do movimento, bem como na cosmética para o tratamento de rugas (Matak *et al.*, 2019). Esta toxina trata-se de uma neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum*, um bacilo gram-positivo, anaeróbio obrigatório e formador de endósporos, causador do Botulismo, uma infecção bacteriana associada a intoxicação alimentar e, por conseguinte, ocasionadora da paralisia flácida progressiva que contribuiu efetivamente para o surto de Botulismo no século XVIII, na Alemanha (Brasil, 2006).

Embora, tenha se destacado por seu teor preocupante como neurotoxina, é altamente específica para a terminação sináptica dos nervos colinérgicos, no qual atua bloqueando a liberação de acetilcolina, substância química necessária para a transmissão dos impulsos nervosos através das sinapses (Tortora *et al.*, 2017). Com a interrupção dos impulsos, e da liberação da Acetilcolina, ocorre uma paralisia do músculo esquelético, promovendo relaxamento das fibras musculares atingidas pela neurotoxina (Gouveia *et al.*, 2020).

São descritos 8 tipos de toxinas A, B, C, D, E, F, G e H, sintetizadas pelo *Clostridium botulinum* (Coelho *et al.*, 2021). Desta forma, a toxina botulínica tipo A vem sendo amplamente utilizada, enquanto que a Toxina Botulínica tipo B encaminha-se para estudos nos quais procura-se abordar questões de eficácia clínica, efetividade e segurança para tratamentos (Costa *et al.*, 2005).

Nas últimas décadas as evidências científicas da Toxina Botulínica tipo A vem ampliando seu uso clínico e suas indicações terapêuticas, sobretudo, novos laboratórios estão comercializando a Toxina Botulínica com particularidades para melhorar sua eficácia clínica e, novos profissionais da área da saúde encontram-se empenhados em incorporar habilitações para aplicação da Toxina Botulínica na sua

abordagem terapêutica, como também inserir métodos e técnicas inerentes a cada área ou indicação médica destinada. Consoante o exposto, justifica-se esse estudo face à constatação de que o uso da Toxina Botulínica tem aumentado gradativamente averiguar os prováveis efeitos de seu uso, bem como entender as diferenças entre as principais marcas de Toxina Botulínica Tipo A comercializadas no Brasil e no mundo, irá contribuir para o desenvolvimento de discussões e reflexões que apontem às intercorrências sujeitas a utilizações inadequadas, bem como elucidar as potencialidades que a sociedade tem acesso advindo da utilização da técnica correta.

Diante disso, configura-se à necessidade de averiguar os prováveis efeitos de seu uso, identificar as diferenças entre as principais marcas de Toxina Botulínica tipo A comercializadas no Brasil e no mundo e destacar fatores convergentes e divergentes que colabore na investigação das intercorrências sujeitas as utilizações inadequadas.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 História da Toxina Botulínica

O Botulismo foi identificado como uma infecção bacteriana associada a intoxicação alimentar. Essa doença clínica ficou comumente conhecida no século XIX, popularmente como a "doença da salsicha", tendo a derivação de sua palavra do latim "*botulus*", salsicha (Tortora *et al.*, 2017).

O chouriço, era produzido a partir do preenchimento do estômago de um porco com sangue e carne moída, no qual as suas extremidades eram amarradas e logo em seguida aferventadas por um curto período, e sequencialmente defumadas sobre um fogão à lenha. A salsicha, era então estocada à temperatura ambiente, e na tentativa de preservar o alimento, o meio tornava-se propício para a proliferação de microrganismos (Tortora *et al.*, 2017). Os métodos de cozimento para o posterior consumo, costumavam ser ineficientes para eliminar as toxinas produzidas pela bactéria, pois, além de oferecer condições anaeróbias e um período de incubação excelente para o crescimento microbiano motivou subsequentemente o surto de Botulismo (Tortora *et al.*, 2017).

O microrganismo *Clostridium botulinum* foi isolado, e então observou-se que o agente tratava-se de um bacilo gram-positivo, anaeróbio obrigatório e formador de endósporos, e a doença clínica (Botulismo) era mediada por neurotoxinas produzidas pelo respectivo patógeno (Cereser *et al.*, 2008).

O *C. botulinum* é um habitante natural do solo ou da água, são aptos para sobreviver a temperaturas de 100 °C, e suas células ou endósporos são capazes de contaminar alimentos crus e processados. Se os endósporos viáveis do *Clostridium botulinum* se mantiverem presentes no alimento, poderão estes germinar e produzir a toxina (Madigan *et al.*, 2016). A toxina botulínica, por conseguinte, trata-se de uma neurotoxina com ação neurotópica que atua especificamente nas terminações nervosas pré- sinápticas, bloqueando a liberação de acetilcolina, de modo que este neurotransmissor não se ligue aos receptores específicos presentes na membrana pós- sináptica, interrompendo assim o processo de contração muscular, e consequentemente provocando a paralisia flácida progressiva (Madigan *et al.*, 2016).

2.1.2 Aplicações da Toxina Botulínica na Prática Clínica

A procura incessante pelo bem-estar e satisfação social têm corroborado para que novos estudos sejam realizados, a fim de explorar terapias alternativas com um enfoque para as diversas desordens fisiológicas que vêm se destacando nos últimos tempos. A área terapêutica moderna apresenta um importante espaço no mercado, auxiliando pacientes que exibem determinadas variações fisiológicas a desfrutarem de uma melhor qualidade de vida. A toxina botulínica, por sua vez, encaminha-se como uma potencial ferramenta para o tratamento de diversas alterações patológicas (Bratz, 2015).

Bratz (2015), afirma que quanto ao uso terapêutico, as áreas que se destacam pela utilização são a oftalmologia, fisioterapia, neurologia, odontologia, ginecologia e urologia. Observou-se que a mesma se mostrou eficiente para o tratamento de estrabismo (Choudhury, Padeiro e Chatterjee. 2021; Lamotte *et al.*, 2021), blefaroespasma (Choudhury, Lamotte *et al.*, 2021; Padeiro e Chatterjee. 2021; Lamotte *et al.*, 2021), espasmo hemifacial (Choudhury, Padeiro e Chatterjee. 2021; Lamotte *et al.*, 2021; Reis *et al.*, 2020), distonias de membros e outras distonias (Choudhury, Padeiro e Chatterjee. 2021; Lamotte *et al.*, 2021; Reis *et al.*, 2020),

espasticidade e hiperidrose (Choudhury, Padeiro e Chatterjee. 2021; Lamotte *et al.*, 2021; Reis *et al.*, 2020).

2.1.3 Principais marcas comercializáveis de Toxina Botulínica no Brasil

Atualmente, quatro formulações de Toxina Botulínica são aprovadas pela Food And Drug Administration (FDA), sendo três delas a Toxina tipo A e uma tipo B. As Toxinas botulínica do tipo A, possuem os nomes comerciais: (BoNTA), OnaBotulinum toxin A (Botox®), desenvolvida pelo Laboratório Allergan nos Estados Unidos (EUA), AboBotulinum toxin A (Dysport®), fabricada pelo Laboratório Ipsen-Pharma no Reino Unido e IncoBotulin Toxin A (Xeomin®), elaborada pelo Laboratório Merz Pharma na Alemanha. A Toxina Botulínica do Tipo B por sua vez, tem sido amplamente estudada para sua aplicabilidade terapêutica, e a marca disponível comercializada nos Estados Unidos (EUA) é a Rimabotulinumtoxin (Myobloc®/Neurobloc®), desenvolvida pelo laboratório Sloan Pharma na Suíça (Anandan e Jankovic, 2021).

De acordo com a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), as marcas aprovadas, disponíveis e comercializadas no Brasil são: Botox® (OnaBotulinum toxin A- Laboratório Allergan EUA), Dysport® (AboBotulinum toxin A- Laboratório Ipsen-Pharma, Reino Unido), Xeomin®, Prosigne® (lanbotulinum toxin A -Lanzhou Biological Products Institute, China) Botulift® (Medytox, Coréia do Sul), Botulim® (Hugel, Coréia do Sul) e Nabota® (**Pra**Botulinum Toxin A - Daewoong Pharmaceutical, Coréia do Sul).

Apesar da diversidade de sorotipos naturais de Toxina Botulínica e da presença de vários fabricantes para aplicações estéticas e terapêuticas, todos os produtos de Toxina Botulínica disponíveis comercialmente até o momento são baseados no sorotipo BoNT/A1, considerando suas preparações mais estudadas pela literatura científica e mais utilizadas e comercialmente disponíveis, diferenciando se em sua farmacologia, potência, bem como outras propriedades (Field *et al.*, 2018).

2.1.4 Promissora Toxina Botulínica do Tipo A-Daxxify®

Além das marcas descritas anteriormente de Toxina Botulínica do Tipo A, a DaxibotulinumtoxinA (Daxxify®) fora desenvolvida pelo laboratório norte-americano,

Revance Therapeutics Inc em 2022, a fim de garantir inovação em sua formulação, durabilidade prolongada e perfil de segurança (Abreu, 2022). Em 8 de setembro de 2022, a FDA aprovou o Daxxify® como o primeiro e único neuromodulador de ação prolongada para o tratamento de linhas glabellares com média duração de 6 meses a 9 meses (Salame, Ariel e Dover 2023). Seu desenvolvimento tem se destacado entre os profissionais no campo de tratamento de Toxina Botulínica Tipo A (Salame, Ariel e Dover, 2023).

A Daxxify® trata-se do primeiro produto de Toxina Botulínica do Tipo A formulado com um peptídeo excipiente próprio, em vez de albumina sérica humana, indicado para múltiplas ações terapêuticas, e é fabricada utilizando um processo complexo de fermentação e purificação, cujo objetivo é remover impurezas bacterianas e proteínas acessórias chegando no concentrado final da proteína neurotóxica de 150KDa (Abreu, 2022; Salame, Ariel e Dover, 2023).

2.1.5 Contraindicações do uso da Toxina Botulínica Tipo A e seus efeitos adversos

A Toxina Botulínica Tipo A é um tratamento contraindicado durante a gestação e amamentação, em pacientes com a presença de certos marcapassos ou desfibriladores, hipersensibilidade à albumina, à toxina botulínica ou a qualquer componente da formulação (Gari *et al.*, 2022). Seu uso não é recomendado para pacientes que apresentam quadros de infecção no local de aplicação após utilização, em casos de doenças de Transmissão Neuromuscular e Coagulopatias (Gari *et al.*, 2022), indivíduos que estão fazendo tratamento que pode potencializar o efeito da toxina, como por exemplo o uso de aminoglicosídeos, anti-inflamatórios e anticoagulantes, drogas que atuem na junção neuromuscular e pacientes com transtornos psicológicos (Campos e Miranda, 2021).

O tratamento com a Toxina Botulínica do Tipo A é reversível, transitório e deve ser renovado a cada 3 a 4 meses (Deltombe., *et al.* 2019). Seus efeitos colaterais normalmente não são graves e variam de 2% a 9%, incluindo no local de aplicação, fraqueza muscular, disfagia, fadiga (Deltombe., *et al.* 2019), ptose palpebral e de sobrancelhas, assimetria, e face paralisada (Campos e Miranda, 2021).

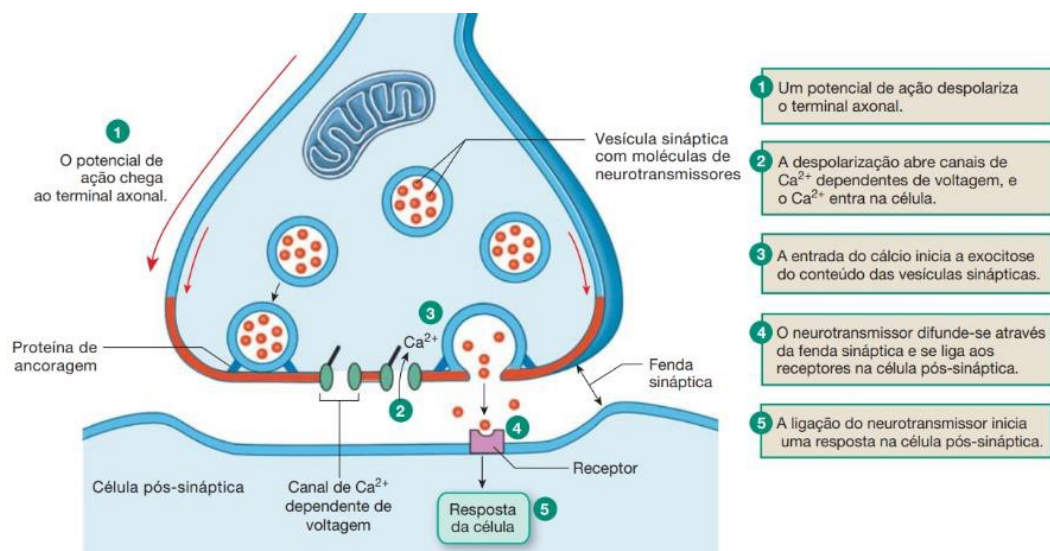
2.1.6 Transmissão colinérgica neuromuscular

As vias motoras somáticas são constituídas por um neurônio que se origina a partir do Sistema Nervoso Central e projeta seu axônio até o tecido alvo. Esses neurônios se ramificam, e cada ramo divide-se em um conjunto de terminais axonais expandidos, cada ramificação forma um botão pré-sináptico no qual se sobrepõe a superfície de uma fibra muscular esquelética, essa região especificamente é denominada de junção neuromuscular (Silverthorn, 2016).

A membrana pós-sináptica da fibra muscular (placa motora terminal) possui grandes quantidades de receptores colinérgicos nicotínicos, os canais iônicos ativados por ligantes, esses receptores também são conhecidos como ionotrópicos, ou seja, canais transmembranares que passam por mudanças e se abrem diretamente em resposta a ligação do ligante. Essas vias caracterizam-se por apresentar funções excitatórias (Silverthorn, 2016).

A transmissão neuromuscular esquelética naturalmente ocorre a partir da neurotransmissão colinérgica, mediada por diversos fatores fisiológicos (Sposito, 2009). Alterações na permeabilidade da membrana pré-sináptica viabilizam a entrada de Ca^{2+} para o interior da célula a partir dos canais de cálcio dependentes de voltagem presentes na membrana (Silverthorn, 2016).

Figura 1 - Potencial de ação e despolarização



Fonte: Silverthorn, p. 259 (2016).

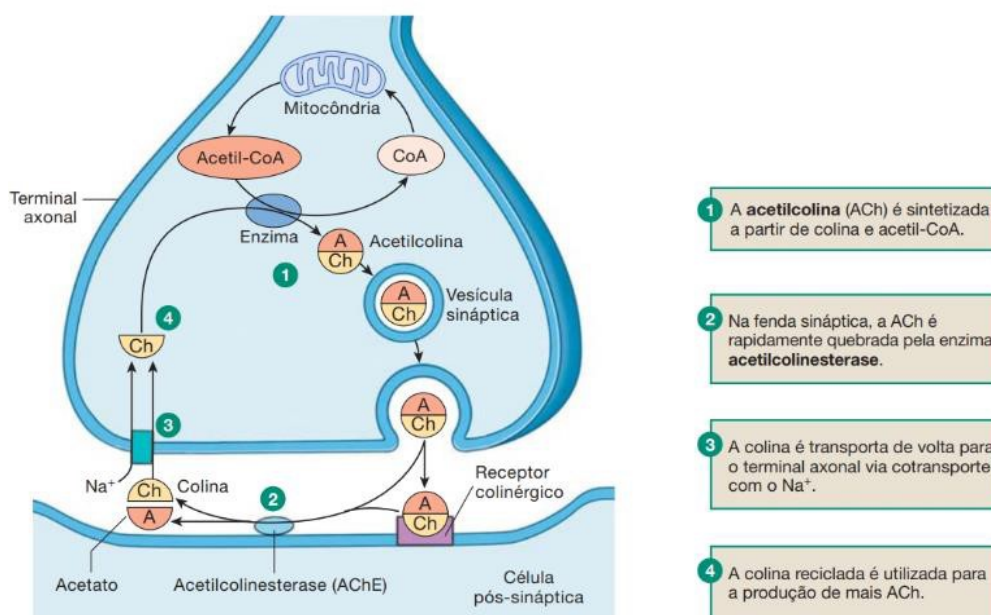
A célula despolariza em função do influxo de Ca^{2+} no citosol, que agora se liga às proteínas SNAREs reguladoras de ancoragem ativando-as, e conseqüentemente neste local ocorre a fusão da vesícula com a membrana pré-sináptica liberando a ACh

sinapse. Todavia, essa remoção pode ocorrer de diversas maneiras, como por exemplo a degradação enzimática ou reciclagem da colina (Silverthorn, 2016).

A enzima Acetilcolinesterase (AChE) presente no meio extracelular do terminal nervoso motor, cliva as moléculas de acetilcolina em seus componentes, que são respectivamente acetato e colina (Figura 3). A molécula de colina proveniente da ACh degradada será então recapturada e reciclada pela célula pré-sináptica a partir do transporte simporte (co-transportador de Na^+) para contribuir na síntese de novas moléculas de acetilcolina (Silverthorn, 2016).

A degradação enzimática rápida da ACh pela AChE é fundamental para assegurar que os sinais transmitidos por meio de sinapses colinérgicas sejam temporários a fim de permitir que a célula pós-sináptica retorne ao seu estado de repouso e desse modo, esteja prepara para responder a novos estímulos (Silverthorn, 2016).

Figura 3 - Síntese da Acetilcolina.



Fonte: Silverthorn, p. 260 (2016).

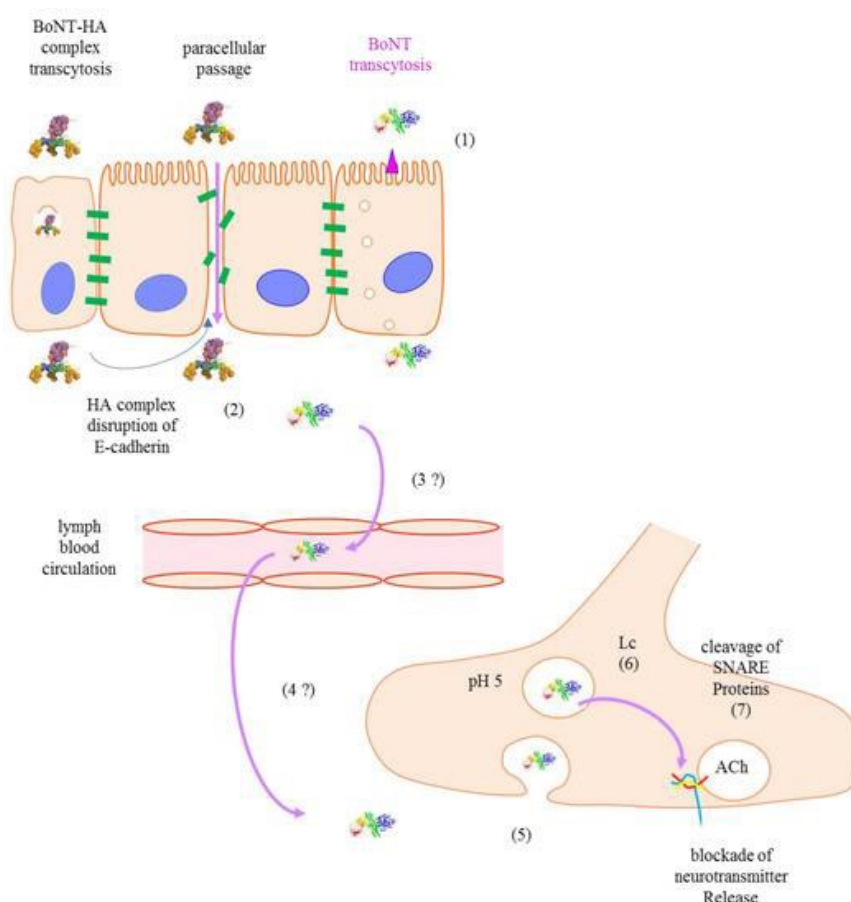
2.1.7 Estrutura e mecanismo de ação da toxina botulínica

Em seu estudo sobre a “Toxina Botulínica do Tipo A e seu mecanismo de ação”, Sposito (2009) descreveu que as toxinas produzidas pelo *C. botulinum* são apresentadas por classes diferenciadas e expressam propriedades distintas. Todos os sorotipos diferem-se entre si em sua toxicologia, local de ação, eficiência quanto a

paralisa muscular, a durabilidade dos efeitos e afinidade específica para com os seus alvos (Pirazzini *et al.*, 2017). Destaca-se ainda que cada sorotipo da Toxina Botulínica atua em regiões distintas das proteínas SNARE (Pirazzini *et al.*, 2017).

A partir da bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum* lisada em forma de bastonete, a Toxina Botulínica tipo A é sintetizada como complexos protéicos macromoleculares de 900 kDa, constituído por uma neurotoxina de 150 kDa e proteínas acessórias auxiliares, que incluem uma não-hemaglutinina não tóxica (NTNHA) e três proteínas hemaglutininas (Matak *et al.*, 2019). A parte NTNHA da molécula do complexo progenitor contribui para a estabilidade da toxina no ambiente ácido e proporciona proteção contra as proteases no sistema gastrointestinal, enquanto que as hemaglutininas estão envolvidas na translocação da Toxina Botulínica através do revestimento epitelial intestinal para o sistema linfático e a corrente sanguínea, conforme imagem 4 (Matak *et al.*, 2019).

Figura 4 - Translocação da Toxina Botulínica no revestimento epitelial.



Fonte: Escargueil, Lemichez e Popoff (2018).

Os complexos proteicos além de aumentar o peso molecular total do agrupamento neurotóxico, realiza importante papel no processo de estabilidade do produto durante as fases de diluição, secagem, reconstituição e aplicação nos pacientes, além de auxiliar para a capacidade de difusão do produto (Sposito, 2004). A toxina se difunde rapidamente, como uma estrutura globular, já a porção proteica não tóxica presente, irá concomitantemente colaborar para a manutenção deste formato (Sposito, 2004).

As formulações farmacêuticas de algumas marcas comercializadas podem consistir no complexo completo (onabotulinumtoxinA), em alguns dos seus componentes (500 kDa abobotulinumtoxinA) ou apenas no componente neurotóxico de 150 kDa (incobotulinumtoxinA). Essas preparações no qual, apenas o componente neurotóxico é preservado refere-se ao processo de purificação em que a Toxina Botulínica tipo A é desassociada do complexo proteico e, consequentemente age influenciando no halo de dispersão do produto quando aplicado na região delimitada (Scaglione, 2016). Estudos histológicos mostram alterações das fibras musculares nas regiões bloqueadas, mostrando que o raio de ação da toxina a partir do ponto de injeção é, em média, de 3 cm, variando de 2 a 4 cm (Sposito, 2004).

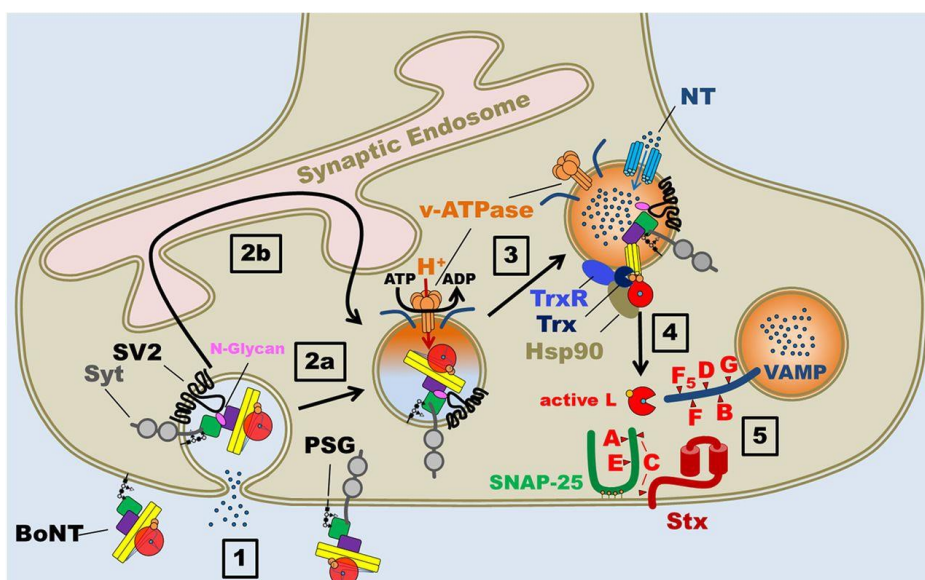
Como mencionado anteriormente a Toxina Botulínica tipo A livre é um polipeptídeo de 150 kDa, constituído por 2 cadeias específicas (Sposito, 2009). Um fragmento de cadeia leve (LC) enzimaticamente ativo com peso molecular de 50 kDa ligado a uma porção da cadeia pesada (HC) de 100 kDa. Essas cadeias estão ligadas entre si por uma ponte dissulfeto (Lamotte *et al.*, 2021).

A cadeia pesada divide-se em dois subdomínios, o domínio metade C- terminal responsável em ligar-se ao receptor neuronal específico e o domínio metade N-terminal, cuja atividade está voltada para auxiliar na translocação da cadeia leve para o meio intracitoplasmático do neurônio motor somático (Lamotte *et al.*, 2021). Os receptores cuja Toxina Botulínica irão interagir são receptores independentes da membrana pré-sináptica, o receptor polissialogangliosídeo (PSG) no qual, a cadeia pesada HC irá se ligar, e o receptor proteico SV2 glicosado que auxiliará na internalização e translocação da cadeia leve (Pirazzini *et al.*, 2017) (Imagem 5). A cadeia leve da Toxina (LC) será translocada para o citosol através de um meio intracelular ácido, com influência também da temperatura (37 °C) que culminará na mudança conformacional da cadeia leve (LC), corroborando assim para sua dissociação da cadeia pesada (HC) (Pirazzini *et al.*, 2017).

A porção LC dispõe de uma endopeptidase de zinco dependente, com ações proteolíticas encarregada de clivar seletivamente as ligações peptídicas de uma ou mais proteínas específicas do complexo neuronal solúvel do receptor da proteína de ligação (SNARE) especificamente a proteína SNAP-25 (Pirazzini *et al.*, 2017; Santos, Quaresma, 2018; Sposito, 2009) resultando na formação de um complexo proteico não funcional, incapaz de promover a fusão, exocitose das vesículas sinápticas e então a liberação dos neurotransmissores de acetilcolina (ACh) (Sposito, 2009; Santos, Quaresma, 2018). Esses mecanismos serão os propiciadores da inibição dos neurotransmissores de acetilcolina, provocando um relaxamento local devido a sua capacidade de paralisar especificamente a região acometida (Gouveia *et al.*, 2020).

Após um período de 2 meses, o terminal nervoso inicia um novo processo de reinervação, ou seja, brotamentos que se estenderão através da superfície da fibra muscular esquelética e reestabelecerão a conexão sináptica física com a junção neuromuscular (Sposito, 2009). Esta propriedade a torna profícua, clínica e terapeuticamente, em diversas condições em que existe excesso de contração muscular (Sposito, 2009).

Figura 5 - Mecanismo de Ação da Toxina Botulínica.



Fonte: Pirazzini, 2017.

(1) O domínio Hc (cadeia pesada) de ligação neuroespecífica (verde) se liga ao receptor polissialogangliossídeo (PSG) na membrana pré-sináptica do neurônio motor somático (cinza e preto), (2) o domínio L (cadeia leve) da Toxina Botulínica Tipo A (vermelho) é translocada e concomitantemente internalizada na vesícula sináptica. (3) No citosol, a cadeia L desempenha atividade metaloproteásica no qual, irá clivar a proteína pertencente ao complexo de proteínas de ancoragem SNARE, mais precisamente a SNAP-25 (verde). (4) Esses fenômenos

proteolíticos ocasionam a inibição dos neurotransmissores impedindo que sejam liberados na fibra muscular (Pirazzini *et al.*, 2017).

Como resultado da ação da Toxina Botulínica, o halo de difusão, por sua vez, denota a área ao redor do ponto de aplicação onde a substância tem efeito (Sposito, 2004). Proporcionalmente trata-se da extensão da área de influência da toxina no tecido tratado. Quanto à capacidade de dispersão da toxina, entende-se que essa está inerentemente ligada ao formato da molécula (Sposito, 2004).

O halo de ação é importante para assegurar a eficácia e segurança do tratamento, evitando efeitos indesejados e resultados insatisfatórios. A dispersão ocorre quando a Toxina Botulínica avança para além do local de injeção, afetando tecidos adjacentes (Sposito, 2004). Todavia, é importante destacar que o halo de difusão excessivo pode levar a implicações indesejadas, tais como paralisias de músculos não intencionais e a disseminação da toxina para áreas distantes do local de aplicação (Sposito, 2004).

Sabe-se que a quantidade de Toxina Botulínica tipo A ativa injetada correlaciona-se positivamente com a duração de ação (paralisia muscular) do tratamento (Campo *et al.*, 2018). Concernentemente aos produtos Abobotulinumtoxina (Dysport®), Onabotulinumtoxina (Botox®), e Incobotulinumtoxina (Xeomin®), é importante destacar que esses produtos incluem diferenciações desde o processo de fabricação até os métodos de ensaio para determinar a atividade biológica (Rodrigues, Franco, 2020).

A eficácia da Toxina Botulínica Tipo B na clínica, mostrou-se inferior às expectativas, principalmente comparada à sua eficácia em estudos com animais (Fonfria *et al.*, 2018). Isso foi atribuído recentemente a uma diferença na sequência de resíduos da sinaptotagmina II humana, que é o receptor proteico para Toxina Botulínica Tipo B. Essa discrepância na sequência de resíduos, localizada na região de ligação da sinaptotagmina II, resulta em uma afinidade reduzida da toxina pelo receptor humano em comparação com outras espécies (Fonfria *et al.*, 2018). A menor afinidade pela sinaptotagmina II humana exige a administração de doses mais elevadas da toxina para alcançar uma eficácia semelhante à Toxina Botulínica Tipo A, o que por sua vez, resulta em um perfil de segurança diferente e uma taxa mais alta (até 18%) de formação de anticorpos neutralizantes, em comparação com a

Toxina Botulínica Tipo A (0 a 5%) (Rótulo FDA) (Fonfria *et al.*, 2018). Devido a essas limitações, o uso do produto BoNT/B é limitado (Fonfria *et al.*, 2018).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Identificar os tipos de Toxina Botulínica tipo A utilizada na prática clínica e comparar as especificidades das toxinas mais estudadas na literatura científica.

3.2 Objetivo Específico

- Traçar uma contextualização histórica sobre aspectos relevantes das Toxinas Botulínica tipo A, mais comercializadas no Brasil;
- Comparar as especificidades técnicas das principais Toxinas Botulínicas tipo A comercializadas no Brasil;
- Identificar as semelhanças e divergências entre as toxinas Botulínicas tipo A comercializadas no Brasil;
- Caracterizar as indicações terapêuticas específicas para cada uma das três principais marcas comerciais.

4 ABORDAGEM METODOLÓGICA

4.1 Caracterização Da Pesquisa

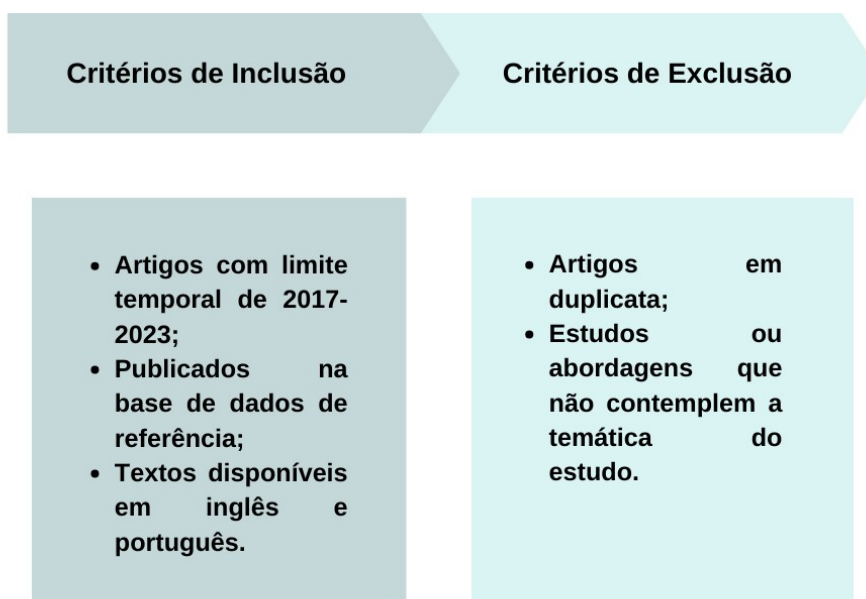
O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura com caráter descritivo exploratório, acerca das semelhanças e divergências das principais marcas de Toxina Botulínica Tipo A comercializadas no Brasil, e suas respectivas indicações terapêuticas.

Para a realização do estudo foi implementado uma busca, abordando as principais semelhanças e divergências das marcas de Toxina Botulínica tipo A, BOTOX®, DYSPORT® e XEOMIN®. A busca minuciosa na literatura, a análise crítica dos estudos incluídos como objeto de estudo, considerando os critérios de inclusão e exclusão, e a discussão dos dados, foram criteriosamente tabulados e discutidos a partir dos resultados obtidos.

4.2 Critérios De Inclusão/ Exclusão

Os critérios incluídos utilizados na pesquisa foram a seleção de artigos com espaço temporal de 6 anos, ou seja, de 2017 a 2023, retirados das bases de dados de referência como por exemplo: PubMed, Periódico Capes E Scielo e textos disponíveis somente em inglês e português (Figura 6). Quanto aos critérios de exclusão foram desconsiderados artigos em duplicata e todos estudos que não contemplasse a temática deste trabalho (Figura 6).

Figura 6 - Critérios de Inclusão/ Exclusão.



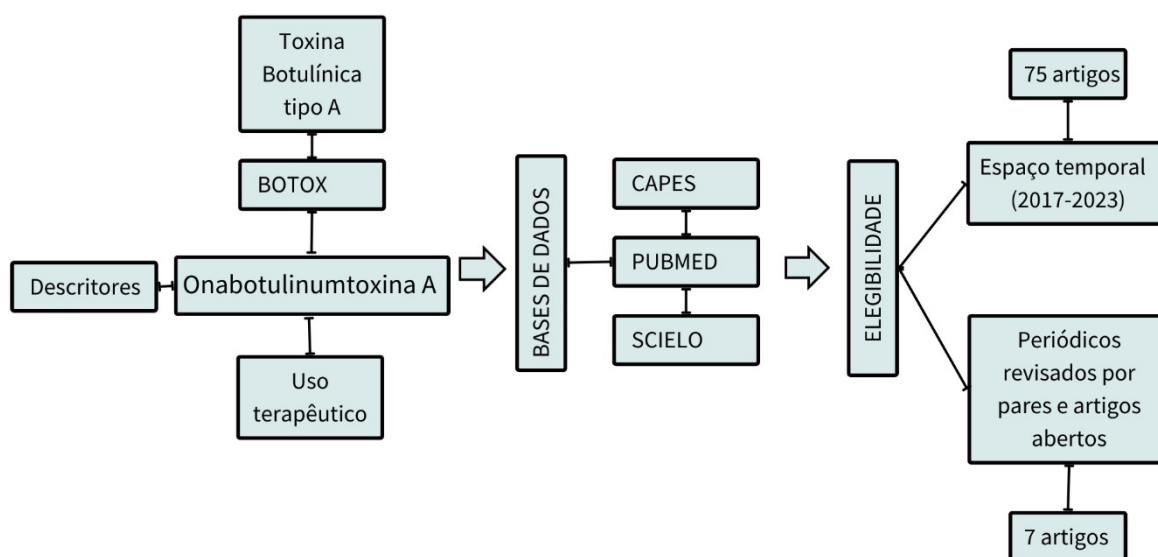
Fonte: Autor, 2023.

4.3 Processamento De Coleta De Dados

Artigos disponíveis em bases de dados, tais como Scielo, PubMed e Periódico CAPES foram utilizados para indubitabilidade da pesquisa. As palavras descritas com múltiplas variações foram “Dysport”, “Botox”, “Toxina Botulínica Tipo A”, “Uso terapêutico” e “Xeomin”, estes descritores foram pesquisados em inglês e português com o operador booleano AND, extraídos do DeCS (Descritores em Ciências da

Saúde). De acordo com os critérios estabelecidos, 372 artigos foram encontrados, sendo 75 artigos selecionados para a revisão, respeitando o espaço temporal de 6 anos (2017-2023), periódicos revisados por pares e artigos abertos. No entanto, somente 7 foram incluídos na síntese qualitativa, atendendo a elegibilidade da pesquisa.

Figura 7 - Fluxograma Metodologia.



Fonte: Autor, 2023.

4.4 Análise De Dados

Os dados foram analisados e descritos através de uma síntese quantitativa e qualitativa dos resultados, sendo apresentados em tabelas e/ou gráficos, através da classificação e quantificação mediante achado dos autores, referente as principais semelhanças e divergências oriunda das principais marcas brasileiras comercializadas no Brasil e suas respectivas indicações terapêuticas.

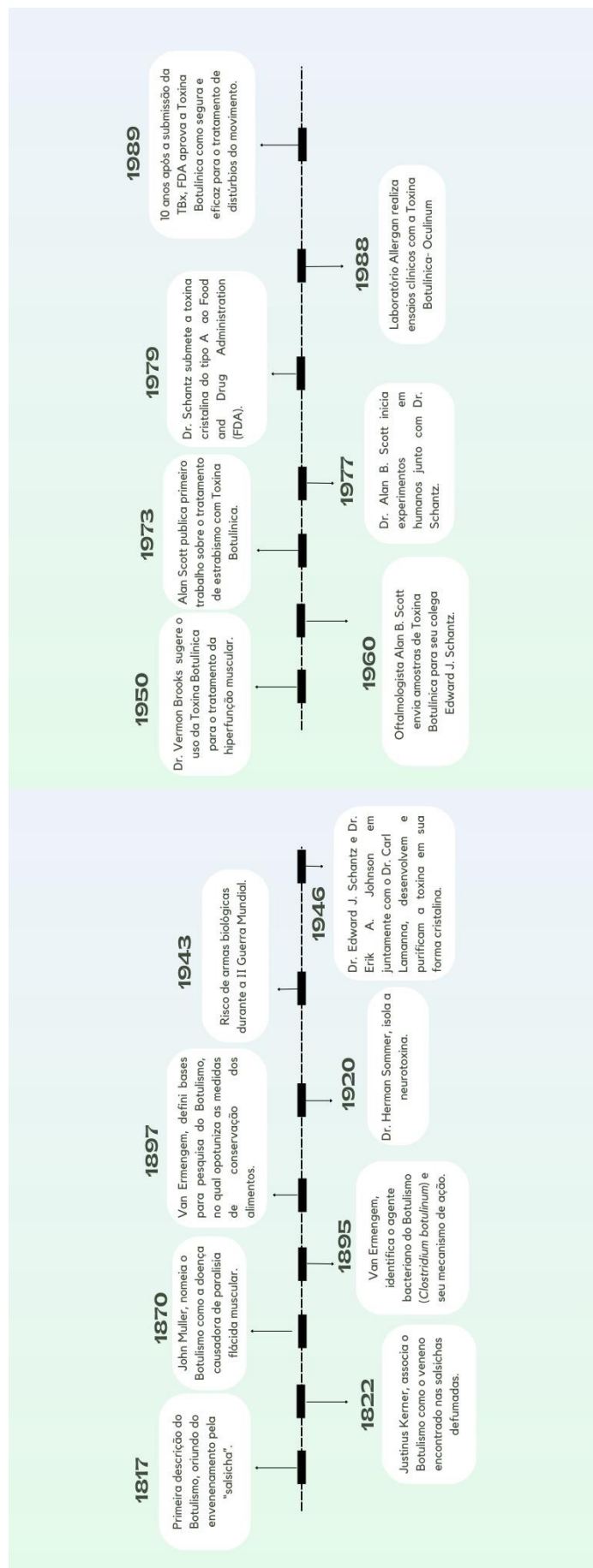
4.5 Aspectos Éticos

O trabalho trata de uma revisão científica, não configurando um estudo que tenha exigido a submissão e apreciação pelos Comitês de Ética e Pesquisa com Seres Humanos ou Animais. No entanto, todos os aspectos éticos, referente a escrita, transcrição e citações foram criteriosamente respeitados.

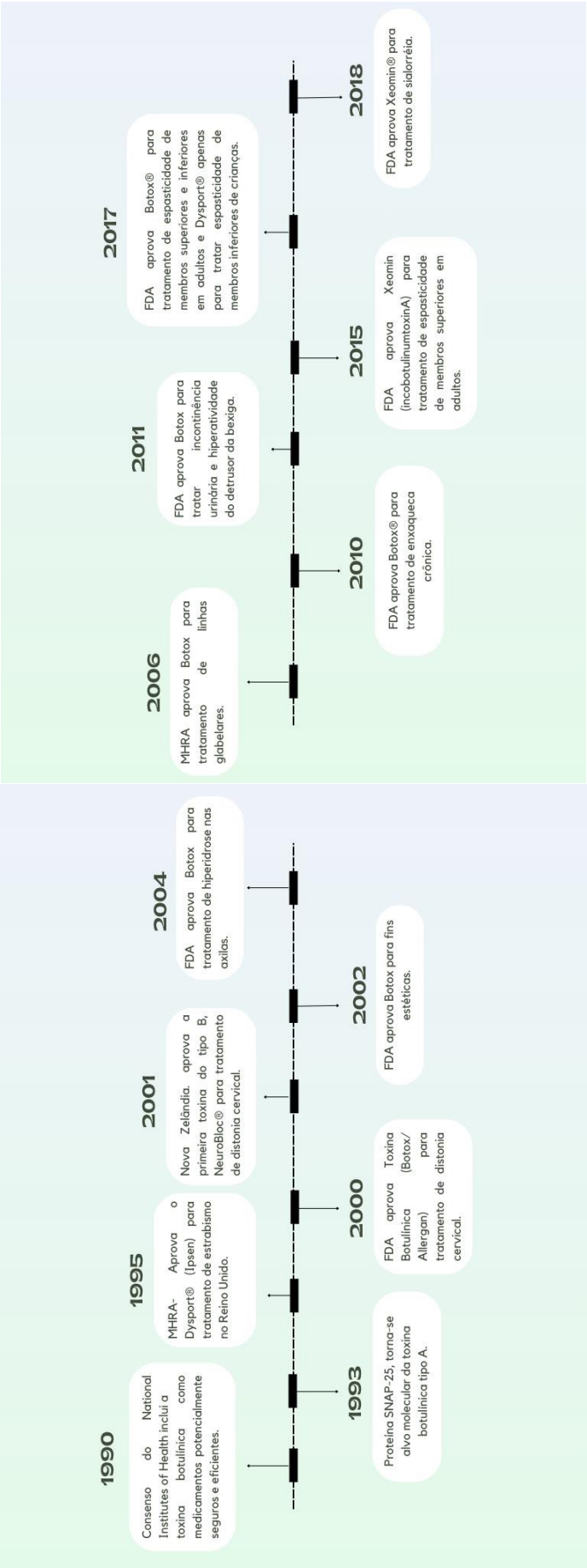
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Com base nos artigos analisados, em conformidade com a segurança e eficácia comprovadas cientificamente pela FDA e da ANVISA, e com ampla relevância na literatura científica, serão tratados neste estudo, semelhanças e divergências dos principais produtos comercializados tanto em nível nacional quanto internacional, sendo eles: o Botox®, Dysport® e Xeomin®. Os outros produtos mencionados distinguem-se como produtos biossimilares concernentes a Botox®, Dysport® e Xeomin®, porém não serão contemplados neste trabalho de revisão.

Figura 8 - Linha cronológica da Toxina Botulínica.



Fonte: Autor, 2023.



Fonte: Autor, 2023.

Do ponto de vista da ciência, no que concerne à mentalidade do séc. XIX, duas correntes de pensamentos associadas entre si, direcionaram uma concepção da história, no qual pretendia ser inteira e definitivamente racional e científica. Suas respectivas ideias foram: ideias evolucionistas de Darwin e o positivismo de Auguste Comte.

De acordo com essas atribuições científicas, as compreensões robustas dos cientistas propiciaram a cognição especialmente no ramo da fisiologia, microbiologia entre outros. Claude Bernard (1885) por sua vez, discorreu que: “Venenos podem ser empregados como uma forma de destruição da vida ou como agentes de tratamento de doenças”. É sob esse contexto que a Toxina Botulínica é pormenorizada as atividades da medicina moderna que colaboraram para os seus achados terapêuticos (Sposito, 2009).

A Toxina Botulínica foi descrita pela primeira vez no ano de 1817, identificado como uma infecção bacteriana associada a intoxicação alimentar. Essa doença clínica ficou popularmente conhecida como a "doença da salsicha", tendo a derivação de sua palavra do latim “botulus”, salsicha (Tortora *et al.*, 2017). Se propagou a partir da preparação irregular e totalmente insalubre de salsichas defumadas. Em 1822, Justinus Kerner, associa o Botulismo ao veneno encontrado nas salsichas, e juntamente com o Prof. Muller dedica-se a investigação da doença Botulismo (Sposito, 2009).

Em 1870, o Prof. Muller nomeia o Botulismo como a doença causadora da paralisia flácida muscular (Sposito, 2009). Já em 1895, o Prof. E. Van Ermangem, na Bélgica isola o *Clostridium botulinum* após sucessivos casos de óbitos associados com a paralisia. Depois de isolado o microrganismo, observou-se que o agente se tratava de um bacilo gram-positivo, anaeróbico obrigatório e formador de endósporos (Cereser *et al.*, 2008). E somente em 1920 Dr. Herman Sommer isola a neurotoxina e identifica que a doença clínica (Botulismo) era nada mais do que mediada por essas neurotoxinas produzidas pelo respectivo patógeno (Cereser *et al.*, 2008; Sposito, 2009).

Em 1943 a Toxina Botulínica torna-se objeto de interesse para o seu uso como arma biológica na Segunda Guerra Mundial (Sposito, 2009). Obstante a isso a National Academy of Sciences com o auxílio dos Profs. E. B. Fred e Ira Baldwin da Universidade de Winconsin e de Stanhope Bayne-Jones da Universidade de Yale formam um laboratório sob a autoridade das Forças Armadas Americanas buscando

meios de investigar formas de proteção contra os danos causados por essas bactérias (Sposito, 2009).

Em 1946 o Dr. Edward J. Schantz e Dr. Erik. A. Johnson junto com o Dr. Carl Lamanna, trabalham na execução da purificação da toxina em sua forma cristalina (Sposito, 2009). No ano de 1950, o Dr. Vernon Brooks sugere o uso da Toxina Botulínica para o tratamento da hiperfunção muscular. Em meados da década de 60 o Dr. Alan B. Scott envia amostras de Toxina Botulínica para o seu colega Edward J. Schantz. Alguns anos mais tarde, mais precisamente no ano de 1973, Alan Scott publica sua primeira pesquisa sobre o tratamento de estrabismo com o uso da Toxina Botulínica. Em 1977, Dr. Alan B. Scott inicia o processo de experimentos em humanos junto com o Dr. Schantz.

No ano de 1979, Dr. Schantz submete a Toxina Botulínica tipo A cristalina ao Food And Drug Administration (FDA) (Sposito, 2009). Anos mais tarde, em 1988, o laboratório Allergan inicia ensaios clínicos com a Toxina Botulínica Tipo A, e no ano seguinte em 1989, o FDA aprova a Toxina Botulínica como segura e eficaz para o tratamento de distúrbios do movimento (Sposito, 2009). Em 1990 o consenso do National Institutes of Health inclui a Toxina Botulínica na lista de medicamentos seguros e eficientes (Sposito, 2009).

Em 1993 a proteína SNAP-25 pertencente ao complexo SNARE, torna-se alvo molecular da Toxina Botulínica Tipo A. Já em 1995, no Reino Unido a Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA) aprova a Dysport® (Ipsen) para o tratamento de estrabismo. Nos anos 2000, a FDA ratifica o Botox® desenvolvido pelo laboratório Allergan no tratamento de distonia cervical. Em 2001, na Nova Zelândia é aprovado a primeira Toxina Botulínica do Tipo B (Neurobloc®) para o tratamento de distonia cervical (Choudhury, Padeiro e Chatterjee, 2021).

Os anos subsequentes foram marcados pelo amplo desenvolvimento de pesquisas que compreenderam o uso da Toxina Botulínica para diversas finalidades terapêuticas, inclusive para fins estéticos. Tratamentos para linhas glabellares, enxaqueca crônica, incontinência urinária e hiperatividade do detrusor da bexiga. Finalmente em 2015, a Toxina Botulínica Tipo A da marca Xeomin® é desenvolvida, objetivando tratar espasticidades em membros superiores em adultos (Choudhury, Padeiro e Chatterjee, 2021). Em 2017 a FDA aprova o Botox® para o tratamento de espasticidades de membros superiores e inferiores em adultos, e aprova a Dysport® para o tratamento de espasticidades em membros inferiores em crianças. Em 2018 A

FDA autoriza que a sialorréia seja tratada com Toxina Botulínica do Tipo A da marca Xeomin® (Choudhury, Padeiro e Chatterjee, 2021).

Tabela 1. Comparação entre as principais marcas de Toxina Botulínica Tipo A comercializadas no Brasil.

Forma comercial	BOTOX® OnabotulinumtoxinA	DYSPORT® AbobotulinumtoxinA	XEOMIN® IncobotulinumtoxinA
Indústria farmacêutica	Allergan Inc. Produtos Farmacêuticos Ltda.	Beaufour Ipsen Pharmaceutical Ltda.	Merz Pharmaceuticals Ltda.
Forma farmacêutica	Pó liofilizado para solução injetável. ^{1,}	Pó liofilizado para solução Injetável. ^{1, 4}	Pó liófilo para solução injetável. ^{1, 4}
Classe terapêutica	Agente Paralisante Neuromuscular	Agente Paralisante Neuromuscular	Agente Paralisante Neuromuscular
Peso molecular	900 kDa/ 150 kDa do complexo ativo, 150 kDa proteínas não tóxicas e 600 kDa de moléculas de hemaglutininas. Confere características específicas de difusão. ^{1, 2}	500 kDa ^{1, 2}	150 kDa, contém neurotoxina pura, isento de complexos protéicos. ^{1, 2, 4}
Composição	Toxina Botulínica Tipo A, Albumina Humana e Cloreto de Sódio.	Toxina Botulínica Tipo A de <i>Clostridium botulinum</i> Tipo A, Hemaglutinina (HA) e proteínas não hemaglutininas (complexo protéico), Albumina Humana 20% e lactose. ⁴	Toxina de <i>Clostridium botulinum</i> Tipo A. ⁴ , Sacarose e Albumina humana.
Volume de diluição	50 U e 100 U. 200 U. ^{1, 2} 400 U. ³	300 U e 500 U. ^{1, 2, 4} 1000 U. ³	100 U, 200U. ^{1, 2} 400 U. ³ 500 U. ⁴
Excipientes	Albumina sérica humana (HSA) 500 µg, e cloreto de sódio. ^{1, 2, 3}	Albumina sérica humana (HSA) 125 µg, lactose 2,5 mg. ^{1, 3, 4}	Albumina sérica humana (HSA) 1 mg, sacarose 4,6 mg. ^{1, 3, 4}
Carga protéica	5 ng. ¹	4,35 ng. ¹ 4,35 ng por frasco de 500 U. ³	Isenta de complexos protéicos (Bula, 2022).

	5 ng por frasco de 100 U de Botox. ³	0,65 ng por frasco de 100 U. ⁴	0,6 ng. ¹ 0,6 ng por frasco de 100 U. ³ 0,44 ng por frasco de 100 U. ⁴
Teor total aproximado de proteínas clostridiais	Informação não encontrada na literatura consultada.	4,87 ng por frasco de 100 U. ⁴	0.44 ng por frasco de 100 U. ⁴
Potência de neurotoxina específica (U/ng)	Informação não encontrada na literatura consultada.	154 U/ng. ⁴	227 U/ng. ⁴
Ph	~7. ²	~7. ²	~7. ²
Prazo de validade	36 meses. ^{2,3}	24 meses. ^{2,3}	36 meses. ^{2,3}
Processo de purificação	Cristalização. ³	Precipitação e cromatografia. ^{3,4}	Precipitação e cromatografia. ^{3,4}
Tempo de ação (durabilidade)	6 semanas a 6 meses.	3 a 7 meses aproximadamente.	Informação não encontrada na literatura consultada.
Estabilização	Secagem a vácuo. ³	Liofilização. ³	Liofilização. ³
Formas de acondicionamento	Em sua embalagem intacta, BOTOX pode ser conservado tanto em freezer em temperatura de -5°C ou inferior, ou em geladeira entre 2° e 8° C. Após preparo/reconstituição, manter sob refrigeração (2° a 8°C) por até 3 dias.	Manter refrigerado entre 2 a 8° C (não congelar). Após o preparo, se mantido sob refrigeração (entre +2°C e +8°C), o produto mantém sua estabilidade por até 24 horas.	O produto deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Após preparo, manter a 2-8°C por até 24 horas.

Como se apresentam	Substância cristalina estável, liofilizada em albumina humana é apresentada em frasco a vácuo estéril, para ser diluída em solução salina.	É apresentado como um pó líofilo branco. Reconstituição com solução salina 0,9% (soro fisiológico).	Pó líofilo para solução injetável. Reconstituição com solução salina 0,9% (soro fisiológico).
Indicação terapêutica	Tratamento de blefaroespasmos associado com distonia; Estrabismo em pacientes com idade superior a 12 anos; Tratamento de distonia cervical; Tratamento de espasmo hemifacial; Tratamento de espasticidade muscular; Tratamento de linhas faciais hipericinéticas; Tratamento de hiperidrose focal (palmar e axilar); Tratamento de incontinência urinária provocada por hiperatividade neurogênica do músculo detrusor da bexiga, não tratada de modo adequado por anticolinérgicos; Tratamento da bexiga hiperativa associada a sintomas de incontinência, urgência e aumento da frequência urinária em pacientes adultos que não responderam adequadamente ou apresentaram intolerância à anticolinérgicos; Profilaxia em adultos com enxaqueca crônica e refratária com comprometimento da qualidade de vida e atividades diárias.	Distonia cervical/ torcicolo espasmódico; Blefaroespasmos; Espasmo hemifacial; Hiperidrose axilar e palmar em adultos; Tratamento para linhas faciais hiperfuncionais, incluindo linhas glabellares ou latero-cantais; Espasticidade de membros superiores e/ou inferiores, em pacientes adultos pós-AVC (acidente vascular cerebral); Deformidade em pé equino espástico em pacientes adultos com espasticidade pós-AVC; Deformidade em pé equino dinâmico em crianças com idade superior a dois anos, Portadores de paralisia cerebral, e capazes de deambular; Espasticidade focal de membros superiores em pacientes pediátricos com paralisia cerebral (e idade superior a dois anos); Incontinência urinária em adultos com hiperatividade neurogênica do detrusor devido à lesões da medula espinhal (traumática ou não traumática) ou esclerose múltipla, que realizam regularmente cateterismo intermitente limpo.	Recomendado para o tratamento sintomático do blefaroespasmos e da distonia cervical com componente rotacional predominante (torcicolo espasmódico) em adultos e espasticidade dos membros superiores em adultos, e melhora temporária da aparência das linhas faciais hipericinéticas.

Contra- indicações	Este medicamento é contraindicado em pessoas com antecedentes de hipersensibilidade a qualquer uma das substâncias contidas na formulação e na presença de infecção no local da aplicação. É contraindicado, para o tratamento de disfunções da bexiga, no caso de pacientes com infecção do trato urinário no momento do tratamento; pacientes com retenção urinária aguda no momento do tratamento e que não estejam realizando rotineiramente autocateterismo intermitente limpo (CIL). Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos.	Indivíduos menores de 2 anos, indivíduos com hipersensibilidade à toxina botulínica tipo A, pacientes com infecção do trato urinário, e infecções no local de aplicação.	Este medicamento é contraindicado em pacientes com Hipersensibilidade à substância ativa toxina botulínica A ou a algum dos demais componentes de XEOMIN®; Distúrbio generalizado da atividade muscular (por exemplo: miastenia grave); Presença de infecção ou inflamação no local proposto da aplicação. Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos
---------------------------	---	---	---

Fonte: Botox; Dysport; Xeomin [Bula], 2022; 2023.

(1) Choudhury, Padeiro e Chatterjee, (2021); (2) (Fonfria, *et al.*, 2018); (3) Field, *et al.*, (2018); (4) Currà, *et al.*, (2022) (5) Pirazzini.*et al.*, (2017)

Segundo Choudhury, Padeiro e Chatterjee (2021) é nitidamente elucidativo que as formulações comercializadas de Toxina Botulínica Tipo A não são idênticas ou equivalentes. Apesar de suas distinções, esses três produtos, apresentam efeitos terapêuticos mediados em todas as instâncias pela neurotoxina Tipo A, de 150 kDa, com diretrizes próprias de dosagem, baseadas em unidade de potência (Field *et al.*, 2018). Suas semelhanças técnicas são consideravelmente relevantes para serem pontuadas.

De acordo com Choudhury, Padeiro e Chatterjee (2021), Currà *et al* (2022), Field *et al* (2018), Fonfria *et al* (2018) em seus estudos, asseguraram que os produtos compostos por Toxina Botulínica Tipo A classificam-se terapeuticamente como agentes paralisantes neuromusculares. Agem igualmente bloqueando a condução neuromuscular em detrimento à ligação nos receptores terminais dos nervos simpáticos motores, inibindo a liberação dos neurotransmissores de acetilcolina. Quando injetado por via intramuscular em doses terapêuticas, desencadeia o relaxamento muscular parcial por desnervação química localizada. Se apresentam farmaceuticamente como pó liofilizado destinados à reconstituição para administração injetável.

A técnica de diluição para a reconstituição dos produtos de Toxina Botulínica Tipo A, requer que todas as preparações Dysport®, Botox® e Xeomin® sejam semelhantemente reconstituídos a partir de solução de cloreto de sódio a 0,9% (soro fisiológico), sem conservante, estéril, injetável. O preparo de Dysport® e Xeomin® requer que ambas sejam submetidas a liofilização, enquanto que o Botox® é submetido a secagem a vácuo (Pirazzini *et al.*, 2017).

Concernentes as divergências técnicas destacam-se os excipientes presentes em cada uma das marcas. A Dysport®, apresenta em sua composição excipientes como lactose e a Xeomin® sacarose. Todos esses produtos comerciais incorporam albumina sérica humana (HSA) como um excipiente, desempenhando um papel crucial na preservação das toxinas durante a liofilização (Pirazzini *et al.*, 2017). A HSA também previne a agregação e a adsorção superficial, auxiliando na estabilidade das toxinas e, conseqüentemente prolongando a vida útil dos produtos (Pirazzini *et al.*, 2017).

Fonfria *et al* (2018), por conseguinte, expuseram em suas pesquisas científicas que Xeomin® apresenta uma maior quantidade de albumina em comparação com o Botox®, mas uma quantidade menor em relação a Dysport®.

Como as formulações comerciais de Toxina Botulínica Tipo A têm diferentes dimensões, pesos moleculares, envoltórios proteicos, meios de armazenamento, diluição, atividade farmacocinética e doses próprias de administração, as unidades são específicas para cada toxina, e expressam unidades de potência singulares em cada preparação. Evidências sugerem que a proporcionalidade convencionalmente empregada apresenta maior impacto clinicamente.

As diferenças nas unidades de potência significam que a quantidade de neurotoxina em cada produto não pode ser diretamente comparada, uma vez que uma unidade de Dysport® não é igual a uma unidade de Botox®, que não é igual a uma unidade de Xeomin® (Field *et al.*, 2018).

O conteúdo total da proteína Clostridial dos três principais produtos de Toxina Botulínica do Tipo A comercialmente disponíveis- Dysport®, Botox® e Xeomin®, foi previamente descrito na literatura, dando valores de 5 ng por frasco de 100 U de Botox®, 4,35 ng por frasco de 500 UI de Dysport®, e Xeomin® contendo 0,6 ng por frasco para injetáveis de 100 U, esses valores representam não apenas a neurotoxina central, mas também as proteínas complexantes quando presentes no produto respectivamente designado (Field *et al.*, 2018).

É expressivo considerar que um dos maiores contrastes das respectivas marcas selecionadas Botox®, Dysport® e Xeomin® neste estudo, está associado ao seu peso molecular. O princípio ativo do Botox® é análogo a Dysport®, pois ambas dispõem de um complexo proteico (toxina-hemaglutinina) derivado do *Clostridium botulinum*, que, por conseguinte, é divergente da Xeomin®, no qual apresenta exclusivamente a neurotoxina pura (150 kDa), isenta de complexos proteicos.

As formas de acondicionamento dos diferentes produtos de Toxina Botulínica Tipo A são heterogêneas. O Botox® por sua vez, deve ser mantido em temperaturas entre – 5°C ou temperaturas inferiores, ou em geladeira entre 2°C e 8°C, já a Dysport® não é recomendado que seja armazenada em temperaturas negativas, sendo idealmente acondicionada em temperatura entre 2 a 8°C. Quanto a Xeomin, o produto deve ser condicionado a temperatura ambiente, entre 15 a 30°C, somente após o seu preparo que poderá ser refrigerada em temperatura entre 2 e 8°C durante um período de 24 horas.

Em seus estudos Choudhury, Padeiro e Chatterjee (2021), realizaram comparações diretas de formulações entre Dysport® (AbobotulinumtoxinA) e Botox® (OnabotulinumtoxinA). Avaliou-se que a própria Dysport® fora desenvolvida buscando prolongar o efeito de sua ação. Choudhury, Padeiro e Chatterjee (2021) conduziu em suas pesquisas um alinhamento lógico congruente ao trabalho científico anteriormente publicado por Fonfria *et al* (2018) e por Field *et al* (2018). O estudo de Fonfria *et al* (2018), sobre a Expansão da Utilidade Terapêutica das Neurotoxinas Botulínicas, destacou por sua vez, que o processo de purificação e formulação dos produtos Dysport®, Botox® e Xeomin® aprovadas e asseguradas pelo Food and Drug Administration (FDA) são específicos para cada fabricante. Em seus ensaios clínicos, foram capazes de identificar uma maior quantidade de neurotoxina no produto Dysport® em vistas das demais marcas comercializadas no caso do Botox® e Xeomin®.

Field *et al* (2018) ratificou os estudos de Fonfria *et al* (2018) salientando que as distinções entre os tipos de Toxina Botulínica Tipo A comercializadas e pontuadas, são de fato identificadas a partir da quantidade de neurotoxina em cada unidade de potência dos diferentes produtos Botox®, Dysport® e Xeomin®.

Já Currà *et al* (2022) em seus estudos pautados em técnicas espectroscópicas, asseveraram que a razão entre as distinções das principais marcas comercializadas e evidenciadas, diferem-se principalmente em termos de teor de unidades de neurotoxina, teor total de proteínas clostridiais (devido à presença ou ausência de proteínas complexantes) e carga proteica da neurotoxina.

Apesar das diferenças em suas formulações, os produtos Botox®, Dysport® e Xeomin®, apresentam uma característica comum: a limitada difusão a partir do local de injeção. Segundo Pirazzini *et al* (2017), a quantidade de toxina necessária para uma aplicação específica deve ser diluída de acordo com o tamanho do músculo ou da área a ser injetada, pois o halo de dispersão é influenciado pelo volume injetado, no qual afeta o grau de paralisa. Entre os estudos mencionados nenhum cita o valor específico do halo de difusão para as três marcas estudadas.

Em suas análises, Choudhury, Padeiro e Chatterjee (2021), observou que o produto Dysport® exibia potenciais efeitos adversos fora do local alvo em comparação com as demais marcas Botox® e Xeomin®, dada a circunstâncias pelas quais foi desenvolvido, que visavam, precisamente, prolongar o seu tempo de ação. Por conseguinte, Field *et al* (2018) em suas aquisições científicas destacou que a

quantidade de Toxina Botulínica Tipo A ativa injetada, associava-se positivamente com a duração de ação (paralisia muscular) do tratamento. Esta relação dose-duração assistida em doentes com espasticidade dos membros superiores, configurou a hipótese de que quanto maior o número de moléculas de neurotoxina de 150 kDa de Toxina Botulínica Tipo A nas doses de Dysport® injetadas, mais prolongada seria a ação do produto, prolongando potencialmente a desnervação pós-injeção e a duração da ação, em relação a outros produtos (Field, *et al.*, 2018).

Choudhury, Padeiro e Chatterjee (2021) por sua vez, interpretaram em seus estudos equivalentemente a Field *et al* (2018) que o volume de injeção, a concentração de neurotoxina e a dose desempenham indicações significativas nos efeitos terapêuticos e não terapêuticos de formulações individuais. Botox®, Dysport® e Xeomin® são produtos que contêm complexos de toxinas precursoras (PTCs) purificados. Esses complexos consistem em neurotoxinas que incluem a molécula de Toxina Botulínica Tipo A1, que é reconhecida como ingrediente farmacêutico ativo pelas agências reguladoras. Além disso, eles também contêm proteínas hemaglutininas não tóxicas (NTNHA) e proteínas hemaglutininas (HA) em diferentes variantes (Field *et al.*, 2018).

Currà *et al* (2022) direcionaram sua atenção para análise abrangente dos aspectos farmacológicos, bioquímicos e moleculares das Toxinas Botulínicas. Seus bioensaios, permitiram analisar as diferenças entre algumas das formulações comercialmente disponíveis de Toxina Botulínica Tipo A, Dysport® (AbobotulinumtoxinA) e Xeomin® (IncobotulinumtoxinA), pontuando, portanto, em seus resultados que a principal distinção entre as duas formulações comerciais selecionadas para o estudo, consiste na presença de proteínas complexantes, desse modo as proteínas associadas a neurotoxina representam até 70% da massa total do complexo (Currà *et al.*, 2022).

Esses achados podem apresentar resultados importantes para os pacientes que atualmente são tratados com Toxina Botulínica Tipo A, uma vez que uma longa duração de resposta com Dysport® tem muitas vantagens. É importante ressaltar que, com o aumento na duração de resposta dos produtos, os pacientes tornam-se beneficiados por um período mais longo de alívio sustentado dos sintomas entre as injeções, em vez de experimentar uma diminuição do efeito clínico e recidiva dos sintomas nas semanas precedentes a uma nova injeção (Field *et al.*, 2018)

Fiel *et al* (2018), sinalizou em seus estudos que o resultado para eficácia do tratamento com Toxina Botulínica Tipo A, tanto para fins terapêuticos quanto estéticos, incluem a gravidade da doença ou incapacidade do paciente, bem como os objetivos do tratamento, a técnica de injeção, a experiência do profissional e outras variedades que concerne, por exemplo, níveis moleculares.

Ademais, Choudhury, Padeiro e Chatterjee (2021), direciona atenção quanto as recentes e inovadoras formulações de Toxina Botulínica Tipo A disponíveis no mercado, no qual requerem atenção dos preescritores, visto que as características atribuídas aos seus respectivos perfis farmacológicos, demandam prudência ao tomar uma decisão, e empreendem essencialidade quando se considera a intercambialidade das formulações ao prescrever determinado produto.

Conforme algumas semelhanças e divergências referidas nesse trabalho, distingue-se a necessidade de pontuar as principais utilidades terapêuticas das respectivas marcas de Toxina Botulínica Tipo A. Segundo as observações de Fonfria *et al* (2018), a Dysport® como o Botox® foram aprovados para utilização em espasticidade de membros superiores e inferiores em adultos, enquanto que a Xeomin® só foi aprovado para utilização em espasticidade de membros superiores em adultos. A Dysport® por sua vez, é o único produto de Toxina Botulínica Tipo A para uso em crianças com espasticidade de membros inferiores.

De acordo com os estudos de Lamotte *et al* (2021), Botox®, Dysport® e Xeomin® são igualmente utilizadas para o tratamento de Blefaroespasma e Distonia Cervical. Contudo, somente Botox® e Dysport® assemelham-se na aplicabilidade terapêutica no tratamento de Espasmo Hemifacial, Hiperidrose, Incontinência Urinária, tratamento das linhas glabellares e enxaqueca crônica. Estas indicações foram aprovadas pelas autoridades competentes para as formulações comerciais de Toxina Botulínica

Congruentemente a Toxina Botulínica Tipo A em preparação farmacêutica dever cumprir os seguintes critérios: não apresentar outros efeitos que não sejam conhecidos, tais como a paralisia flácida muscular. A difusividade nos músculos adjacentes aos injetados deve ocorrer de modo lento, e a prolongação do efeito deverá suceder durante várias semanas. A intensidade da paralisia deverá necessariamente ser dose dependente e não poderá apresentar efeitos sistêmicos (Lamotte *et al.*, 2021).

6 CONCLUSÃO

O estudo de revisão demonstrou que, embora, seja a Toxina Botulínica tipo A o princípio ativo estudado, as especificações técnicas, condições de acondicionamento, preparações, diluições, indicações e restrições proporcionam especificidades distintas e particulares, que devem ser seguidas com rigor para se alcançar efetividade nos mecanismos bioquímicos e eficácia clínica entre as marcas comercializáveis de Toxina Botulínica Tipo A.

Adicionalmente, ressalta-se que o conhecimento entre as diferentes marcas comercializáveis da Toxina Botulínica Tipo A, suas singularidades e propriedades inerente a cada produto disponíveis no mercado nacional e internacional, é extremamente relevante, fato que configura um diferencial para os prescritores e profissionais habilitados para sua administração, quer seja para fins terapêuticos e/ou estéticos, quer seja para minimizar os riscos e complicações do seu uso.

REFERÊNCIAS

- ABREU, Maria Eduarda Tabarez de. *Daxxify®: O fim da hegemonia do Botox®?* dezembro de 2022. repositorio.animaeducacao.com.br, Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/30510>. Acesso em: 7 Nov, 2023.
- ANANDAN, Charenaya; Jankovic Joseph. “*Botulinum Toxin in Movement Disorders: An Update*”. *Toxins*, vol. 13, nº 1, janeiro de 2021, p. 42. Disponível em : www.mdpi.com, <https://doi.org/10.3390/toxins13010042>. Acesso em: 7 Out. 2023.
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/lista_conformidade_2022_03_v1x.pdf/view . Acesso em: 7 Out. 2023
- BARBOSA, Daniela Borges; Brito Aline De Sousa. *A Utilização Da Toxina Botulínica Tipo A Para Alcançar A Estética Facial*. *Revista Terra & Cultura: Cadernos De Ensino E Pesquisa*, [S.L.], V. 36, N. 70, P. 75-86, Jul. 2020. Issn 2596-2809. Disponível em: [Http://Periodicos.Unifil.Br/Index.Php/Revistatest/Article/View/1354](http://Periodicos.Unifil.Br/Index.Php/Revistatest/Article/View/1354). Acesso em: 9 Maio. 2023.
- BOTOX. [Bula]. Vistabel, Allergan Inc., Irvine, CA, EUA. Disponível em: [Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária \(anvisa.gov.br\)](#) .Acesso em: 25 Ago. 2023.
- BRASIL. Ministério Da Saúde. Manual Integrado De Vigilância Epidemiológica Do Botulismo. Brasília. Ministério Da Saúde: Secretaria De Vigilância Epidemiológica, 2006. Disponível em: [Https://Bvsms.Saude.Gov.Br/](https://Bvsms.Saude.Gov.Br/). Acesso em: 7 Jun. 2023.
- BRATZ, Pâmela Dominik Engers; Mallet, Emanuelle Kerber Vieira. "Toxina Botulínica Tipo A: Abordagens Em Saúde." *Revista Saúde Integrada* 8.15-16 (2015): 01-11. Disponível em: [229766158.Pdf \(Core.Ac.Uk\)](#). Acesso em: 11 Maio. 2023.
- CAMPOS, Eduarda Pautz; Miranda, Camila Vicente de. “*Toxina Botulínica Tipo A: Ações Farmacológicas e Uso Na Estética Facial: Pharmacological Actions and Use in Facial Aesthetics*”. *Revista Saúde Multidisciplinar*, vol. 9, nº 1, março de 2021. revistas.famp.edu.br, Disponível em: <http://revistas.famp.edu.br/revistasaudemultidisciplinar/article/view/167>. Acesso em: 7 Nov, 2023.
- CERESER, Natacha Deboni, et al. *Botulismo De Origem Alimentar*. *Revista Ciência Rural*. Santa Maria, V.38, N.1, P.280-287, Jan-Fev 2008. Disponível em: [280-287c A49 \(Scielo.Br\)](#). Acesso em: 13 Abr, 2023.
- COELHO, João, et al. *Aspectos Clínicos E Epidemiológicos Do Botulismo Em Bovinos. Atualidades Na Saúde e Bem Estar Animal*. V. 3, (2021). Disponível em: [Atualidades Na Saúde E Bem-Estar Animal - Volume 3.Pdf \(Researchgate.Net\)](#). Acesso em: 13 Abr. 2023.

COSTA, Alice Vieira Da. *Efeito do tratamento com Vochysia rufa Mart. e glibenclamida sobre o estresse oxidativo e a expressão de proteínas motoras e de ancoragem em cérebro de ratos diabéticos*. 2013. 80 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/15872> Acesso em: 07 Set 2023.

COSTA, J, et al. "Botulinum Toxin Type B for Cervical Dystonia". *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, nº 1, janeiro de 2005, p. CD004315. *PubMed*. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004315.pub2>. Acesso em: 17 Set. 2023.

CHOUDHURY, Supriyo; Padeiro, Marcos R.; Chatterjee, Suparna. *Toxina Botulínica: Uma Atualização em Farmacologia e Novos Produtos em Desenvolvimento*. *Toxinas*, v. 13, n. 1, p. 58, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6651/13/1/58>. Acesso em: 9 Set. 2023.

CURRÀ, Antonio, et al. "Near-Infrared Transflectance Spectroscopy Discriminates Solutions Containing Two Commercial Formulations of Botulinum Toxin Type A Diluted at Recommended Volumes for Clinical Reconstitution". *Biosensors*, vol. 12, nº 4, abril de 2022, p. 216. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-6374/12/4/216> Acesso em: 30 Set. 2023.

DELTOMBE, Thierry, et al. "Botulinum toxin type A or selective neurotomy for treating focal spastic muscle overactivity?" *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, vol. 62, nº 4, julho de 2019, p. 220–24. *ScienceDirect*, Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877065718314398?via%3Dihub> Acesso em: 6 Nov. 2023.

DIAS, Lislane, et al. *Eficácia Da Toxina Botulínica No Tratamento Da Hiperidrose*. *Revista Neurociências*, [S. L.], V. 9, N. 3, P. 93–96, 2001. Doi: 10.34024/Rnc. 2001. V9. 8911. Disponível em: <https://Periodicos.Unifesp.Br/Index.Php/Neurociencias/Article/View/8911>. Acesso em: 09 Maio. 2023.

DRESSLER, Dirk; Saberi, Fereshte Adib; Barbosa, Egberto Reis. *Botulinum Toxin: Mechanisms Of Action*. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, V. 63, N. 1, P. 180–185, Mar. 2005. Disponível em: <[SciELO - Brasil - Botulinum Toxin: Mechanisms Of Action](#)> [Botulinum Toxin: Mechanisms Of Action](#)> Acesso em: 24 Ago. 2023.

DRESSLER, Dirk; Saberi, Fereshte; Rosales, Raymond L. *Botulinum Toxin Therapy Of Dystonia*. *Journal Of Neural Transm (Vienna)*. 2021 Apr;128(4):531-537. Doi: 10.1007/S00702-020-02266-Z. Epub 2020 Oct 30. Pmid: 33125571; Pmcid: Pmc8099791. Disponível em: [Botulinum Toxin Therapy Of Dystonia - Pubmed \(Nih.Gov\)](#). Acesso em: 05 Maio. 2023.

DUARTE, Leticia. Coelho, et al. *Toxina Botulínica E Sua Eficácia No Tratamento Da Hiperidrose- Única 2021/1*. *Revista Ibero-Americana De Humanidades, Ciências e Educação*, [S. L.], V. 7, N. 9, P. 325–341, 2021. Doi: 10.51891/Rease.V7i9.2130.

Disponível em: <https://Periodicorease.Pro.Br/Rease/Article/View/2130>. Acesso em: 12 Maio. 2023.

DYSPORT. [Bula]. Ipsen Limited, Slough Berkshire, Reino Unido. Disponível em: [Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária \(anvisa.gov.br\)](https://anvisa.gov.br/consultas). Acesso em: 24 Ago. 2023.

ESCARGUEIL, Cristina Rasetti; Lemichez, Emanuel; Popoff, Michel R. *Variabilidade das toxinas botulínicas: desafios e oportunidades para o futuro*. *Toxinas*, v. 10, n. 9, p. 374, 2018. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6651/10/9/374>. Acesso em: 20 Set. 2023.

FIELD, Malgorzata, et al. “AbobotulinumtoxinA (Dysport®), OnabotulinumtoxinA (Botox®), and IncobotulinumtoxinA (Xeomin®) Neurotoxin Content and Potential Implications for Duration of Response in Patients”. *Toxins*, vol. 10, nº 12, dezembro de 2018, p. 535. Disponível em: www.mdpi.com, <https://doi.org/10.3390/toxins10120535>. Acesso em: 02 Set. 2023.

FLÁVIO, Altamiro. *Botulinum toxin for facial harmony*. Usa: Quintessence Publishing, 2018. 160 p.

FONFRIA, Elena, et al. *A Expansão Da Utilidade Terapêutica Das Neurotoxinas Botulínicas*. *Toxinas*, v. 10, n. 5, p. 208, 2018. Disponível em: <[A Expansão da Utilidade Terapêutica das Neurotoxinas Botulínicas - PubMed \(nih.gov\)](#)> Acesso em: 10 Set. 2023.

GARI, Rawan, et al. “Use of Botulinum Toxin (Botox®) in Cases of Refractory Pelvic Floor Muscle Dysfunction”. *Sexual Medicine Reviews*, vol. 10, nº 1, janeiro de 2022, p. 155–61. *PubMed*. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34362710/>. Acesso em: 6 Nov. 2023.

GOUVEIA, Beatriz Nunes; Ferreira, Luciana De, Lara, Pontes; Sobrinho, Hermínio, Mauricio, Rocha. *O Uso Da Toxina Botulínica Em Procedimentos Estéticos*. *Revista Brasileira Militar De Ciências*, [S. L.], V. 6, N. 16, 2020. Doi: 10.36414/Rbmc.V6i16.72. Disponível em: <https://Rbmc.Emnuvens.Com.Br/Rbmc/Article/View/72>. Acesso em: 03 Abr. 2023.

LAMOTTE, J, Duchesne De, et al. “Emerging Opportunities in Human Pluripotent Stem-Cells Based Assays to Explore the Diversity of Botulinum Neurotoxins as Future Therapeutics”. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, nº 14, julho de 2021. Disponível em: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, <https://doi.org/10.3390/ijms22147524>. Acesso em: 19 Set. 2023.

LOPES, Ana C Polli. et al. *Aspectos moleculares da transmissão sináptica*. *Medicina (Ribeirão Preto)*, [S. l.], v. 32, n. 2, p. 167-188, 1998. DOI: 10.11606/issn.2176-7262.v32i2p167-188. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/12692>. Acesso em: 6 Set. 2023.

MADIGAN, Michael T. et al. *Microbiologia De Brock*. 14. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

MAIO, Maurício De. *Tratado De Medicina Estética - Roca*, São Paulo, 3 Vol - 2ª Ed. 2011, 2056 P.

MATAK, Ivica, *et al.* "Mechanisms of Botulinum Toxin Type A Action on Pain". *Toxins*, vol. 11, nº 8, 2019, p. 459. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6651/11/8/459>. Acesso em: 17 Set. 2023.

PINTO, Carina Guidi. UNESP. *Análise dos receptores de acetilcolina e proteínas associadas no reparo de nervo periférico após uso de selante de fibrina e neurorrafia: estudo experimental em ratos*. 2019. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/181095> . Acesso em: 6 Set. 2023.

PIRAZZINI, Marco, *et al.* "Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology". *Pharmacological Reviews*, vol. 69, nº 2, abril de 2017, p. 200–35. PubMed Central. Disponível em: <https://doi.org/10.1124/pr.116.012658>. Acesso em: 6 Set. 2023.

REIS, Gilberto Marcos Dias, Dos; Guerra, Ana Cristina Silva; Ferreira, João Paulo Amaral. *Estudo De Pacientes Com Hiperidrose, Tratados Com Toxina Botulínica: Análise Retrospectiva De 10 Anos*. *Revista Brasileira De Cirurgia Plástica*, V. 26, P. 582–590, 2011. Disponível em: [Http://Www.Scielo.Br/J/Rbcp/A/Vthvl7shy4y67rnqcmvmltr/Abstract/?Lang=Pt](http://Www.Scielo.Br/J/Rbcp/A/Vthvl7shy4y67rnqcmvmltr/Abstract/?Lang=Pt). Acesso em: 09 Maio. 2023.

REIS, Letícia Caroline Dos, *et al.* *Desvendando O Uso Da Toxina Botulínica Na Estética E Em Enfermidades*. *Revista Saúde Em Foco*, Edição Nº 12. P. 413- 436. Ano: 2020. Disponível em: <Desvendando-O-Uso-Da-Toxina-Botulínica-Na-Estética-E-Em-Enfermidades-413-À-437.Pdf> (Unisepe.Com.Br). Acesso em: 12 Maio. 2023.

RODRIGUES, Adriana Novaes; Franco, Maria Fernanda Maluf Novaes. *Revisão Das Complicações Da Utilização Da Toxina Botulínica Full Face*. *Arquivos De Saúde*, V. 1, N. 6, P. 577-583, 2020. Disponível em: <https://Ojs.Latinamericanpublicacoes.Com.Br/Ojs/Index.Php/Ah/Article/View/153>. Acesso em: 2 Set. 2023.

SALAME, Nicole Ariel, E Eber, Dover, Jeffrey. "DaxibotulinumtoxinA-Lanm (DaxxifyTM): Uma visão abrangente". *Letra de Terapia da Pele*, vol. 28, nº 4, julho de 2023, p. 1–3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37440610/> Acesso em: 7 Nov, 2023.

SANTOS, Tayrane Lima; Quaresma, Marielle Pires. *Aplicações de toxina botulínica tipo A como um meio terapêutico em doenças distônicas*. *Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade*, v. 11, n. 1, 2018. Disponível em: [http://autores.revistarevinter.com.br/index.php?journal=toxicologia&page=article&op=view&path\[\]=352](http://autores.revistarevinter.com.br/index.php?journal=toxicologia&page=article&op=view&path[]=352). Acesso em: 7 Set. 2023.

SÃO PAULO (Estado). Secretaria de Estado da Saúde. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/>. Acesso em: 8 Out. 2023.

SCAGLIONE, Francesco. *Razão De Conversão Entre Botox®, Dysport® E Xeomin® Na Prática Clínica*. *Toxinas*, V. 8, N. 3, P. 65, 2016. Disponível em: <Http://Www.Mdpi.Com/2072-6651/8/3/65>. Acesso em: 26 Ago. 2023.

SILVA, Maressa Lima Da, *et al.* *Utilização Da Toxina Botulínica Para Fins Terapêuticos*. *Research, Society And Development*. Santa Catarina, V.10, N.14, P. 3-6, Issn 2525-3409. Nov/2021. Disponível em: [View Of Use Of Botulinum Toxin Type A For Therapeutic Purposes \(Rsdjournal.Org\)](View Of Use Of Botulinum Toxin Type A For Therapeutic Purposes (Rsdjournal.Org)). Acesso em: 05 Maio. 2023.

SILVERTHORN, Dee Unglaub. *Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada*. Porto Alegre: Artmed, C2016, 930 P.

SPOSITO, Maria Matilde De Mello. *Toxina Botulínica Tipo A: Propriedades Farmacológicas E Uso Clínico*. *Acta Fisiátrica*, V. 11, N. Supl.1, P. S7–S44, 2004. Disponível em: <Https://Www.Revistas.Usp.Br/Actafisiatrica/Article/View/102495>. Acesso em: 29 Ago. 2023.

SPOSITO, Maria Matilde De Mello. *Toxina Botulínica Do Tipo A: Mecanismo De Ação*. *Acta Fisiátrica*, [S. L.], V. 16, N. 1, P. 25-37, 2009. Doi: 10.11606/Issn.2317-0190.V16i1a103037. Disponível em: <Https://Www.Revistas.Usp.Br/Actafisiatrica/Article/View/103037>. Acesso em: 11 Maio. 2023.

TORTORA, Gerard J; Funke, Berdell R; Case, Christine L. *Microbiologia*. Porto Alegre: Artmed, 2017, 935 P.

VALLE, Juliana Silveira Do; Borges, Heraldo Echeverria; Alves, Do Prado Wilson. *Autoregulação Colinérgica Da Transmissão Neuromuscular*. *Ciências Saúde Unipar*, P. 181–185, 2002. Disponível em: <Https://Pesquisa.Bvsalud.Org/Portal/Resource/Pt/Lil-350967>. Acesso em: 6 Set. 2023.

XEOMIN. [Bula]. Inco; Xeomin/Bocouture, Merz Pharmaceuticals Gmbh, Frankfurt, Alemanha. Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. Disponível em: [Consultas - Agência Nacional De Vigilância Sanitária \(Anvisa.Gov.Br\)](Consultas - Agência Nacional De Vigilância Sanitária (Anvisa.Gov.Br)). Acesso em: 24 Ago, 2023.

TRUONG, Daniel, *et al.* *Eficácia e segurança a longo prazo da Toxina Botulínica Tipo A (Dysport) na Distonia Cervical*. *Parkinsonismo & Transtornos Relacionados*, V. 16, N. 5, P. 316–323, 2010. Disponível em: <Https://Linkinghub.Elsevier.Com/Retrieve/Pii/S1353802010000556>. Acesso em: 2 Set. 2023.