

**Taina Caroline Melo Silva**

**A equivalência de doses da toxina botulínica tipo A e sua eficácia.**

**São Paulo**

**2024**



**Taina Caroline Melo Silva**

**A equivalência de doses da toxina botulínica tipo A e sua eficácia.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Universidade São Judas como parte dos requisitos para obtenção do Título de Bacharel em Biomedicina, sob a orientação da Profa. Dra. Karen Barbosa Muller e coorientação da Profa Dra. Ana Gabriela U.B de lima.

**São Paulo**

**2024**

## **RESUMO:**

A toxina botulínica, conhecida popularmente como Botox, se tornou um item cada vez mais presente em diversos campos, desde a medicina estética até procedimentos terapêuticos. Essa popularidade crescente também impulsiona o interesse da comunidade acadêmica, que dedica esforços intensos para desvendar os mecanismos de ação da toxina e explorar novas aplicações, e indicações clínicas. Nesse estudo será possível obter a compreensão das semelhanças e diferenças dos sorotipos A e B, porém o foco dessa pesquisa é desvendar a equivalência e viabilidade das toxinas botulínicas tipo A, sua estrutura molecular, mecanismo de ação e também abordaremos as marcas da toxina botulínica aprovadas pela ANVISA.

**Palavras-chave:** Toxina botulínica, sorotipos, mecanismo de ação.

**ABSTRACT:** Botulinum toxin, popularly known as Botox, has become an increasingly present item in various fields, from aesthetic medicine to therapeutic procedures. This growing popularity has also boosted the interest of the academic community, which dedicates intense efforts to unravel the toxin's mechanisms of action and explore new applications, and narrow clinics. In this study it will be possible to gain an understanding of the similarities and differences between serotypes A and B, however the focus of this research is to unveil the equivalence and prevention of type A botulinum toxins, their molecular structure, mechanism of action and we will also address the approved brands of botulinum toxin by ANVISA.

**Keywords:** Botulinum toxin, serotypes, mechanism of action.

## 1. INTRODUÇÃO:

A toxina botulínica, como hoje é conhecida, foi criada como uma arma biológica, produzida através neurotoxina da bactéria anaeróbica gram-positiva *Clostridium Botulinum*, porém, em 1960 foi purificada para fins médicos e futuramente utilizada também na área estética (Pita et al., 2014). A BoNT se reproduz em 7 sorotipos diferentes, sendo eles A, B, C, D, E, F e G, porém é disponibilizado comercialmente no mundo apenas as toxinas botulínicas tipo A (BoNT/A) e B (BoNT/B), e no Brasil é aprovada pela ANVISA apenas a BoNT/A para uso terapêutico e estético, no uso terapêutico é comumente utilizada para tratar diversas condições neurológicas, enquanto na estética é normalmente utilizada para tratar linhas de expressões estáticas e dinâmicas (Duarte *et al.*, 2016).

O mecanismo de ação da BoNT/A e BoNT/B são parecidos, sua estrutura molecular possui sítios de clivagem proteolíticos semelhantes ao SNAP-25, porém a toxina do tipo B possui baixa afinidade com o receptor humano Syt II, também conhecido como sinaptotagmina II, sendo assim é necessária uma maior dose da BoNT/B quando comparada com a BoNT/A (Colhado et al., 2009). A neurotoxina age nos terminais nervosos, bloqueando a liberação da acetilcolina e paralisando conseqüentemente o músculo e região tratada (Dressler *et al.*, 2005).

Atualmente existem 7 marcas da toxina botulínica tipo A sendo comercializadas no Brasil e aprovadas pela ANVISA, sendo elas: Botox, Dysport, Xeomin, Prosigne, Botulift, Botulim e Nabota. Sua forma de diluição é parecida sendo utilizado cloreto de sódio 0,9% estéril e injetável, tomando os devidos cuidados quanto a biossegurança e preparação para não inutilizar a toxina botulínica, a diluição de cada marca pode variar e é necessário verificar a tabela de diluição informada em cada rótulo e bula (Sposito, 2004). A quantidade de BoNT-A utilizada também impacta significativamente a eficácia terapêutica, pois quanto maior o número de moléculas de BoNT-A de 150 kDa, maior a capacidade de ação e por sua vez, diminui a necessidade de injeções e seus efeitos podem ser prolongados (Field *et al.*, 2018).

## **2. METODOLOGIA:**

Este trabalho consiste em uma revisão de literatura, utilizando uma abordagem qualitativa para analisar o tema em questão. A pesquisa foi conduzida por meio de um levantamento de publicações em duas bases de dados: Scientific Eletronic Library Online (SCIELO) e National Library of Medicine (PubMed), utilizando como palavras-chave: toxina botulínica A e B, mecanismo de ação, composição e Botox.

Após a identificação dos artigos científicos, selecionamos aqueles que apresentaram, sendo eles originais, gratuitos, disponíveis na íntegra, em português e inglês, publicados entre 2000 e 2024, que apresentassem relação direta com o tema e contribuíssem para o objetivo do estudo.

### 3. DESENVOLVIMENTO

#### 3.1 Histórico:

A Toxina Botulínica, como é conhecida atualmente, originou-se através de um estudo do físico Justinus Kerner em 1822. Em sua tese, que foi pioneira e essencial para o futuro, observou que grande parte da população que estava doente consumia salsicha defumada, concluindo existir uma toxina presente nesse alimento. Que será futuramente utilizada terapêutica na medicina, contribuindo com muitos avanços (Colhado *et al.*, 2009).

Em 1920, o Dr. Hermann Sommer, um neurologista e bacteriologista alemão, deu um passo crucial na história da medicina ao isolar pela primeira vez a toxina botulínica tipo A. Em meio ao horror da Segunda Guerra Mundial em 1943, a busca por armas cada vez mais letais e devastadoras levou a exploração do potencial maligno da toxina botulínica e os Estados Unidos e o Reino Unido embarcaram em programas secretos para a desenvolver como uma arma biológica. Alguns anos após a guerra em 1957 Dr. Duff e alguns cientistas aprofundaram o estudo propondo purificar a toxina e administrá-la em pequenas doses e de forma diluída, assim utilizada em diversos tratamentos, como: Estrabismo, Espasticidade, Hiperidrose e futuramente para fins estéticos (Pita *et al.*, 2014).

Em 1960 o Médico Scott, realizou iniciou pesquisas nas quais se mostrou eficiente na correção de estrabismo e músculos extraoculares. Durante 1977 e 1978 o Dr. Scott e Dr. Schantz realizaram diversos experimentos ligados a Universidade de Winconsin com algumas substâncias, dentre elas a toxina botulínica A. Seguindo a linha do tempo, em 1979 o e Dr. Schantz tornou a BoNT/A cristalina e submeteu ao Food and Drug Administration (FDA) e após dez anos em 1989 a toxina botulínica do tipo A foi aprovada pelo consenso do National Institutes of Health que conferiu a BoNT/A um selo de qualidade, incluindo-a na lista de medicamentos seguros e eficientes (Sposito, 2004).

### 3.2 Toxina botulínica tipo A e B:

A bactéria *Clostridium botulinum* é um bacilo gram-positivo anaeróbico que se reproduz em 7 sorotipos, sendo eles classificados de A à G (Sposito 2009). Entre os sorotipos existentes, o tipo A se destaca por ser o mais estudado e utilizado, já o sorotipo B é utilizado para tratamentos terapêuticos. Sua estrutura molecular possui sítios de clivagem proteolíticos semelhantes ao SNAP-25, bloqueando a liberação da acetilcolina (Dressler *et al.*, 2005).

A toxina botulínica tipo B, (Myoblock comercializada nos EUA pelo laboratório Élan Pharmaceuticals) e conhecida na Europa como NeuroBloc produzida pelo laboratório Eisai Co. Ltd. foi aprovada pelo FDA em 2000. É utilizada de maneira terapêutica, principalmente para o tratamento de distonias focais, as quais são espasmos musculares involuntários em uma região específica do corpo. Esse sorotipo oferece praticidade, por vir em uma fórmula pronta para uso, dispensando a reconstituição, embora também seja possível diluí-la a fim de amenizar a dor no momento da aplicação. Esse sorotipo não possui aprovação da ANVISA para uso em tratamentos terapêuticos. Embora a toxina botulínica tipo B seja utilizada em outros países para diversas aplicações terapêuticas, como no tratamento de distúrbios neurológicos, espasticidade e distonia, no Brasil seu uso é restrito à pesquisa clínica e não está disponível para o público. (Duarte *et al.*, 2016)

O tipo A ainda é a opção mais segura e eficaz, sendo mais utilizado por apresentar maior potência em relação à dose utilizada, visto que a clivagem e ativação ocorrem em menor proporção. Isso se deve à baixa afinidade da BoNT/B com o receptor humano Syt II, também conhecido como sinaptotagmina II. Essa proteína reside nas membranas de vesículas sinápticas, compartimentos especializados em células nervosas que armazenam neurotransmissores como a acetilcolina. Sua função principal é administrar a fusão dessas vesículas com a membrana pré-sináptica, liberando o neurotransmissor na fenda sináptica para alcançar o músculo e estimular sua contração. Estudos clínicos demonstram que para alcançar um efeito

terapêutico satisfatório em pacientes com distonia cervical, são necessárias doses de 7.500 a 10.000 UI da toxina B, enquanto para a toxina A doses de apenas 150 a 200 UI da marca Botox são suficientes para obter um resultado similar. Além disso, pacientes que recebem a toxina botulínica tipo B podem apresentar efeitos colaterais indesejáveis, como a xerostomia (secura na boca), distúrbios visuais, entre outros. Embora os sorotipos A e B da toxina botulínica atuem distintamente, essa diferença pode ser utilizada estrategicamente para prolongar os benefícios do tratamento. Ao alternar entre os sorotipos, você reduz o risco do corpo desenvolver resistência a um único sorotipo, permitindo um tratamento contínuo e eficaz. (Colhado *et al.*, 2009).

### **3.3 Mecanismo de ação:**

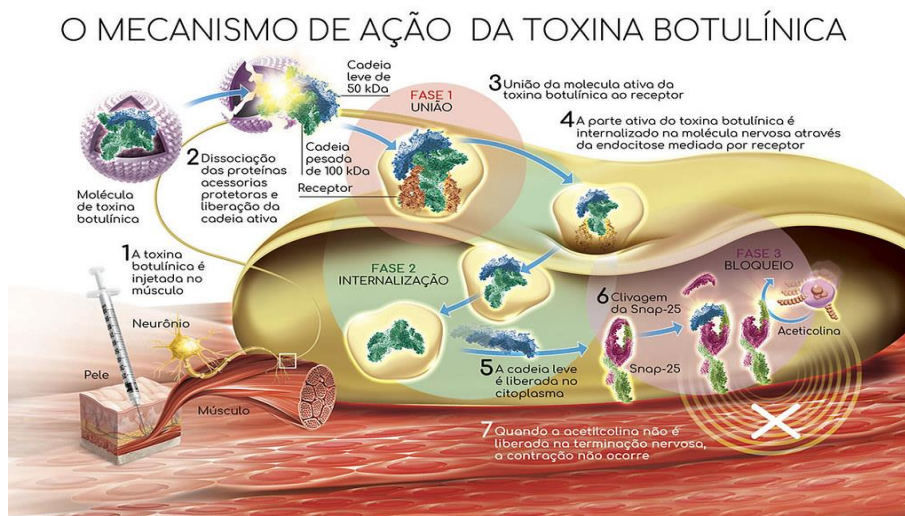
O mecanismo de ação da toxina botulínica A e B e sua composição são parecidas, onde sua estrutura molecular apresenta sítios de clivagem proteolíticos semelhantes à SNAP-25 tendo como principal diferença os excipientes em sua composição, como por exemplo a toxina botulínica da marca Galderma (Dysport) os excipientes são: solução de albumina humana 20% e lactose, enquanto na toxina botulínica B da marca Eisai Co., Ltd. (NeuroBloc) contém succinato dissódico, cloreto de sódio, albumina sérica humana (contendo caprilato de sódio e acetiltryptofanato de sódio) (Duarte *et al.*, 2016). Os diferentes sorotipos da toxina botulínica clivam-se em proteínas específicas, o sorotipo A cliva na proteína SNAP 25 localizada na membrana interna. Já o sorotipo B se quebra na sinaptobrevina localizada na membrana vesicular (Pellizzari *et al.*, 1999).

A proteína da toxina age bloqueando a transmissão neuromuscular, causando a paralisia dos músculos. Onde esse processo ocorre em três etapas: na primeira etapa ocorre a ligação da toxina aos receptores na junção neuromuscular (JNM), na segunda etapa há a internalização da toxina para o citosol do neurônio por endocitose. Porém, é no citoplasma do neurônio que

ocorre a terceira etapa, levando à inibição da liberação da acetilcolina (Sposito, 2009). Na figura abaixo é possível observar como ocorre esse processo.

**Figura 1:** Mecanismo de ação da toxina botulínica.

**Fonte:** Flávio, 2018.



Após as três etapas, acontece a recuperação gradativa da junção neuromuscular, onde novos terminais neurais se formam. O efeito da toxina se inicia a partir do terceiro dia e se estabiliza a partir do 14º dia. A duração do efeito pode variar de 3 a 4 meses, conforme o modo de vida de cada paciente e também do seu organismo (Pequena, 2017).

### 3.4 Indicações clínicas:

A toxina botulínica, conhecida popularmente como Botox, é uma substância versátil usada tanto na estética quanto na área terapêutica. No campo da estética, a toxina botulínica tipo A é utilizada no combate a diversos sinais do tempo e condições incômodas como rugas estáticas e dinâmicas é indicada para uso estético no terço superior da face e no terço médio, tratando as

seguintes regiões: Frontal, Glabella, Orbicular dos olhos, arqueamento do Supercílio, Depressor do ângulo da boca (marionetes), e Rugas nasais (Bunny lines) (Galadari *et al.*, 2021).

Na área terapêutica, a toxina botulínica tipo B assume um papel fundamental no tratamento de diversas condições neurológicas, como distonia focal, distoniacervical, Espasticidade, Blefarospasmo e Espasmo hemifacial (Duarte *et al.*, 2016).

### **3.5 Estrutura molecular:**

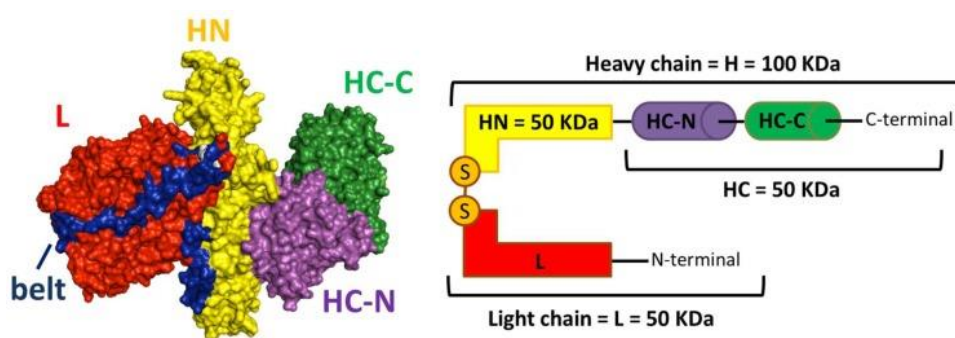
A BoNT/A é uma molécula composta por duas cadeias interligadas, cada uma com funções distintas e essenciais para sua ação. A cadeia leve catalisa a inibição da acetilcolina, enquanto a cadeia pesada direciona a toxina para o local de ação e facilita sua entrada nas células. Sua porção ativa possui um peso molecular de 150 kDa. A cadeia leve possui 50 kDa, essa cadeia é a responsável pela atividade catalítica da toxina e é responsável pelo bloqueio e pela liberação de acetilcolina, um neurotransmissor essencial para a contração muscular. Já a cadeia pesada age guiando a toxina para o alvo, com 100 kDa, atua conduzindo a toxina até o seu local de ação. As cadeias L e H, unidas por uma ponte covalente inquebrável conhecida como ligação dissulfeto intercadeias, trabalham em conjunto para atingir o alvo da toxina com precisão e eficiência. Essa união, estreitamente conservada ao longo da evolução, garante a efetividade da BoNT/A (Sposito, 2009).

Para entender melhor as funções de cada cadeia, podemos dividi-las em subdomínios distintos: a leve (LC) e a pesada (HC). A HC atua como guia, direcionando a BoNT-A para o neurônio alvo, se conecta com precisão, enquanto a HN facilita a entrada da LC no interior da célula. No interior do neurônio, a LC possui ação proteolítica agindo como catalisador e desencadeando uma reação química que modifica proteínas na célula. Essa ação precisa confere à BoNT-A sua efetividade terapêutica. A ação da BoNT-A de se ligar, internalizar e distribuir a toxina LC no neurônio alvo é crucial para

obter os resultados esperados no paciente, assim como a atividade proteolítica da proteína LC (a velocidade com que ela cliva seu receptor SNARE (proteína de ligação NSF solúvel) no ponto alvo e, conseqüentemente, bloqueia a liberação de neurotransmissores. E há ainda a HN, com massa molecular de 50 kDa, atua como guia para a transferência do fragmento catalítico da proteína do interior de compartimentos endocíticos para o citoplasma da célula. A proteína L, que contém zinco em sua estrutura, é específica para proteínas SNARE, componentes essenciais que controlam o processo de liberação de neurotransmissores na sinapse (Tehran *et al.*, 2018).

**Figura 2:** Estrutura molecular da BoNT/A.

**Fonte:** Tehran, 2018.



Durante o processo de extração da molécula da toxina botulínica é retirado o complexo ativo (neurotoxina), as proteínas não tóxicas e excipientes. As proteínas não tóxicas (acessórias) possuem a função de proteger a toxina ativa, juntamente com os excipientes que protegem impedindo a adesão da BoNT/A no frasco-ampola (Sposito, 2009).

### 3.6 Toxinas botulínicas aprovadas pela ANVISA:

Em 1989 A FDA concedeu a aprovação para o uso da toxina botulínica do tipo A no tratamento de distúrbios do movimento, como estrabismo e blefarospasmo, e em 1990 o reconhecimento oficial do seu valor terapêutico se consolidou com a inclusão na lista de medicamentos seguros e eficientes do

Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (Sposito, 2009). Existem diversas marcas sendo comercializadas no mundo todo, porém no Brasil as marcas autorizadas pela ANVISA para comercialização são: Botox, Dysport, Xeomin, Prosigne, Botulift, Botulim e Nabota. A composição química de cada marca é diferente, portanto vale ressaltar que a sua composição, dosagem e halo de ação podem ser diferentes uma da outra, podendo diferenciar o resultado final (Sposito, 2004).

Em 1992, no Brasil, o uso da toxina botulínica foi autorizado pela ANVISA para fins terapêuticos, entretanto a toxina só se popularizou em 2000, quando houve a regulamentação e comercialização da marca Botox produzida pela Allergan, sendo permitido também o uso para uso estético. Foi a primeira toxina botulínica aprovada e comercializada no Brasil, sendo assim uma das marcas mais conhecidas e procuradas. É disponibilizada em frascos de 50U, 100 UI ou 200 UI, seus excipientes são: albumina humana e cloreto de sódio (Sposito, 2004).

A toxina da marca Dysport foi aprovada pela ANVISA em 2001, com foco principal na área da estética, buscando suavizar rugas e linhas de expressão. Esse medicamento pertence à farmacêutica IPSEN, porém no Brasil é comercializado pelo laboratório Galderma, é disponibilizado em frascos de 300 UI ou 500 UI, tendo como excipiente: albumina humana 20% e lactose (Galderma, 2016).

A Xeomin desenvolvida pela Merz Pharmaceuticals é comercializada no Brasil pela Biolab Sanus. Disponibilizada em frascos de 100 UI, possui os excipientes sacarose e albumina humana. Foi aprovada no Brasil em 2009, trazendo consigo uma proposta diferente no universo da toxina botulínica. Ao contrário de seus concorrentes, se destaca por sua pureza, resultado da ausência de proteínas acessórias em sua fórmula, o que gera menor risco de reações imunológicas (Biolab Sanus, 2009).

A Prosigne, produzida pelo laboratório chinês Lanzhou Biological Products Institute, desde 2003 marca presença no Brasil. A Prosigne se destaca por sua composição diferenciada, em vez de albumina humana como excipiente, possui

gelatina bovina, dextrana 20 e sacarose. Embora aumente a chance de efeitos colaterais, não compromete a eficácia do produto quando comparado as outras toxinas disponíveis. No Brasil, é comercializada pela Cristália e encontra-se disponível em frascos de 50U e 100 UI (Cristália, 2003).

A toxina Botulift, produzida do laboratório sul-coreano Medytox, possui diferentes nomes ao redor do mundo, como Medytoxin ou Neuronox. Foi aprovado pela ANVISA em 2010, e no Brasil é comercializada pelo laboratório Bergamo. Apresenta-se em frascos de 50 UI, 100 UI, 150 UI e 200 UI e tem como excipientes: albumina humana e cloreto de sódio e água para injetáveis (Bergamo, 2014).

A toxina botulínica da marca Botulim, fabricada pelo laboratório Hugel, possui os excipientes albumina humana e cloreto de sódio. Foi aprovada pela ANVISA em 2017 e comercializada no Brasil pela Blau Farmacêutica, é disponibilizado em frascos de 50 UI, 100 UI e 200 UI (Blau Farmacêutica, 2019).

Já a toxina botulínica da marca Nabota é a mais recente a ser disponibilizada para comercialização no Brasil, tendo sua aprovação em 2020. É comercializada pela Rennova e disponibilizada em quatro versões: 50 UI, 100 UI, 150 UI e 200 UI, seus excipientes são: albumina humana e cloreto de sódio. (Rennova, 2021).

### **3.7 Processo de liofilização:**

A liofilização, também conhecida como desidratação por congelamento, é uma técnica que transforma substâncias em produtos estáveis e duráveis. Um processo que preserva a essência de um material, removendo a água sem danificar sua estrutura molecular onde a substância é reduzida, primeiro por sublimação e posteriormente por dessorção, para valores que impeçam reações químicas; e passam pelos processos de congelamento inicial, secagem primária e secagem secundária (Ordóñez, 2005).

A primeira etapa do processo é o congelamento da substância, onde ao submetemos uma solução a temperaturas baixas, o gelo age separando o puro do impuro. Nesse processo, a água se transforma em cristais de gelo, deixando para trás os ingredientes não aquosos em uma pequena quantidade de água, como um filtro natural que purifica e concentra (Ordóñez, 2005).

A segunda etapa é a desidratação primária, a água congelada no alimento não se transforma em líquido primeiro. Em vez disso, ela se transforma diretamente em vapor, num processo chamado sublimação. Para evitar que o alimento fique muito frio e o processo de sublimação seja prejudicado, calor adicional precisa ser fornecido. Esse calor pode ser transferido de diferentes maneiras como, por exemplo: condução (o calor passa diretamente do ambiente para a substância), radiação (ondas de calor invisíveis, como as emitidas por lâmpadas infravermelhas) e convecção (o ar quente circula ao redor do alimento, transferindo calor de forma mais eficiente) (Ordóñez, 2005).

A dessorção, também conhecida como secagem secundária, é a etapa final da liofilização, onde a busca por um produto estável e durável se intensifica. Nessa fase crucial, a água residual, que ainda insiste em permanecer na substância após a remoção do gelo, é eliminada, deixando apenas a quantidade ideal para garantir a qualidade e a conservação do produto (Ordóñez, 2005).

### **3.8 Diluição e preparação:**

A diluição das toxinas botulínicas é um processo crucial para garantir a aplicação segura e eficaz do produto, ajustando a concentração da toxina segundo as necessidades individuais do paciente e a área a ser tratada. Cada marca possui características e instruções específicas de diluição. No aspecto geral, todas as marcas da toxina botulínica indicam a diluição úmida, que seria 0,1 ml de solução salina de cloreto de sódio a 0,9% por Unidade. Porém, há pesquisas que indicam que quando realizada uma diluição seca, ou seja, com

menor quantidade de diluente, ocorre uma paralisia muscular mais eficaz e segura, proporcionando maior espasticidade (Ozcakir *et al.*, 2006).

A marca Botox (Allergan) é conservada congelada a vácuo estéril tanto em freezer em temperatura de -5 °C, quanto em geladeiras entre 2° e 8 °C. Para realizar a sua diluição, utiliza-se solução salina de cloreto de sódio a 0,9% estéril e injetável. Deve-se aspirar a quantidade exata de diluente e mesclar em movimentos circulares delicados. Não é indicado que o frasco seja utilizado se houver vácuo, ou seja, quando o vácuo não puxar o diluente para dentro do frasco. Após a reconstituição, é importante anotar a data e hora da reconstituição no rótulo do frasco, pois a toxina se mantém após a reconstituição por até 3 dias (72 horas), ao estar sob refrigeração adequada (Allergan, 2019).

**Tabela 1:** Diluição de Botox para frascos de 50 U.

**Fonte:** Allergan, 2019.

<b>Diluente adicionado (cloreto de sódio a 0,9%)</b>	<b>Dose Resultante Unidades por 0,1mL</b>
0,5mL	10
1mL	5
2mL	2,5
2,5mL	2
4mL	1,25

**Tabela 2:** Diluição de Botox para frascos de 100 U.

**Fonte:** Allergan, 2019.

<b>Diluyente adicionado (cloreto de sódio a 0,9%)</b>	<b>Dose Resultante Unidades por 0,1mL</b>
0,5mL	20
1mL	10
2mL	5
2,5mL	4
4mL	2,5
8mL	1,25
10mL	1

**Tabela 3:** Diluição de Botox para frascos de 200 U.

**Fonte:** Allergan, 2019.

<b>Diluyente adicionado (cloreto de sódio a 0,9%)</b>	<b>Dose Resultante Unidades por 0,1mL</b>
0,5mL	40
1mL	20
2mL	10
2,5mL	8
4mL	5
8mL	2,5
10mL	2

A toxina Dysport (Galderma) se apresenta como um pó liofilizado branco, composto por grânulos sólidos, uniformes e livres de qualquer impureza. Deve

ser conservado sob refrigeração entre 2 °C e 8 °C, é recomendado ser utilizado logo após reconstituído, porém é possível conservar e ser utilizado após a reconstituição, desde que refrigerado sob a temperatura correta (2 °C a 8 °C), o produto se mantém estável por até 24 horas. A reconstituição é realizada com solução salina 0,9% (soro fisiológico estéril), onde se obtém um líquido claro e incolor. Na tabela abaixo se encontram as diluições e concentrações (Ipsen, 2016).

**Tabela 4:** Diluição de Dysport 300 U e concentrações resultantes:

**Fonte:** Galderma, Ipsen 2016.

<b>Volume de Diluição (300 U)</b>	<b>Concentração (U/0,1 mL)</b>
0,6 mL	50 U/ 0,1 mL
1,0 mL	30 U/ 0,1 mL
1,2 mL	25 U/ 0,1 mL
1,5 mL	20 U/ 0,1 mL
2,0 mL	15 U/ 0,1 mL
3,0 mL	10 U/ 0,1 mL

**Tabela 5:** Diluição de Dysport 500 U e concentrações resultantes:

**Fonte:** Galderma, Ipsen 2016.

<b>Volume de Diluição (500 U)</b>	<b>Concentração (U/0,1 mL)</b>
1,0 mL	50 U/ 0,1 mL
2,0 mL	25 U/ 0,1 mL
2,5 mL	20 U/ 0,1 mL
3,0 mL	16,6 U/ 0,1 mL

Para a marca Xeomin, a diluição é realizada em solução de cloreto de sódio a 0,9% estéril e injetável. A quantidade ideal de diluente deve ser aspirada pela seringa. Recomenda-se seguir conforme as normas de

biossegurança antes de realizar a diluição, isto é, limpar a tampa com álcool 70% para evitar possível contaminação cruzada. Após esse procedimento, o diluente precisa ser inserido no frasco cuidadosamente. A solução reconstituída se mantém estável nas primeiras 24 horas e após esse período, o frasco deve ser descartado. Xeomin é a única toxina que não necessita de refrigeração no transporte, porém após diluição deve ser mantida entre 2 e 8 °C. (Biolab Sanus, 2009).

**Tabela 6:** Diluição de Xeomin.

**Fonte:** Biolab Sanus, 2022.

<b>Diluyente adicionado (solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) injetável)</b>	<b>Dose resultante em unidades por 0,1 ml</b>
0,5 ml	20,0 U
1,0 ml	10,0 U
2,0 ml	5,0 U
4,0 ml	2,5 U
8,0 ml	1,25 U

Cada frasco de Prosigne contém 50 U ou 100 U de toxina botulínica. Seus excipientes são: 5 mg de gelatina, 25 mg de dextrana e 25 mg de sacarose. Sua diluição é feita com solução salina a 0,9% estéril e injetável antes do uso. O produto antes de diluído é branco, liofilizado e após diluição torna-se uma solução incolor ou amarela transparente. A dosagem e o método de aplicação de Prosigne são cuidadosamente ajustados para cada paciente, a injeção é realizada intramuscular ou intradérmica (Cristália, 2003).

**Tabela 7:** Diluição da Prosigne.

**Fonte:** Cristália, 2003

	<b>Frasco</b>	
	50 U	100 U
<b>U/0,1 mL</b>	<b>Volume do diluente (ml)</b>	
10,0	0,5	1,0
5,0	1,0	2,0
4,0	1,25	2,5
2,5	2,0	4,0
1,25	4,0	8,0

Botulift é um pó liofilizado de 100 U em cada frasco, possui os excipientes albumina humana sérica, cloreto de sódio e água para injetáveis. Deve ser conservado sob a temperatura de 2 °C e 8 °C, após reconstituída, se mantém por até 7 dias desde que refrigerada corretamente. Sua diluição é feita com cloreto de sódio 0,9%, aspire a quantidade correta de diluente e insira na ampola, deve ser misturado cuidadosamente para evitar a formação de bolhas. A solução, após reconstituída, é límpida, livre de partículas, a data e a hora devem ser anotados no verso do frasco (Bergamo, 2014).

**Tabela 8:** Diluição do Botulift.

**Fonte:** Bergamo, 2014

<b>Diluente adicionado (cloreto de sódio injetável 0,9%)</b>	<b>Dose resultante (U/0,1 mL) Botulift 100 U</b>
0,5 mL	—
1,0 mL	10,0 U
2,0 mL	5,0 U
4,0 mL	2,5 U
8,0 mL	1,25 U

Botulim é apresentado liofilizado e sua reconstituição é feita com cloreto de sódio 0,9%, estéril. Deve-se aspirar a quantidade correta de diluente na seringa. E depositar lentamente, misturando o diluente e a toxina suavemente, evitando assim borbulhamento ou forte agitação. Botulim se mantém estável dentro de 24 horas após a reconstituição e deve ser mantido sob refrigeração adequada (2 °C e 8 °C). A solução reconstituída deve ser pura, límpida e incolor. O produto deve ser inspecionado visualmente antes da sua administração. Possui os excipientes Albumina humana e cloreto de sódio e sua aplicação é realizada intramuscular ou intradérmica (Blau farmacêutica, 2019).

**Tabela 9:** Diluição da toxina Botulim.

**Fonte:** Blau Farmacêutica, 2019.

<b>Diluyente adicionado (cloreto de sódio a 0,9%)</b>	<b>Dose Resultante (U/0,1 mL)</b>		
	<b>50 U</b>	<b>100 U</b>	<b>200 U</b>
0,5 mL	10,0 U	20,0 U	40,0 U
1,0 mL	5,0 U	10,0 U	20,0 U
2,0 mL	2,5 U	5,0 U	10,0 U
4,0 mL	1,25 U	2,5 U	5,0 U
8,0 mL	—	1,25 U	2,5 U

A toxina da marca Nabota possui os excipientes albumina humana e cloreto de sódio, é um pó liofilizado para solução injetável. Deve ser mantido em refrigeração 2 a 8 °C, após reconstituído, se mantém estável por até 24 horas desde que mantido sob a refrigeração correta. Para reconstituição é utilizada solução salina, cloreto de sódio 0,9% estéril e injetável, recomenda-se aspirar a quantidade necessária de diluente com a seringa cuidadosamente, evitando o surgimento de bolhas. É importante que, após a reconstituição, o

profissional anote no verso do frasco a data e a hora da reconstituição para um melhor controle (M8 Pharmaceuticals, 2024).

**Tabela 10:** Diluição da toxina Nabota.

**Fonte:** M8 Pharmaceuticals, 2024.

<b>Diluyente adicionado (cloreto de sódio a 0,9%)</b>	<b>Dose Resultante (Unidades por 0,1 mL)</b>
1,0 mL	10,0 unidades
2,0 mL	5,0 unidades
4,0 mL	2,5 unidades
8,0 mL	1,25 unidades

### **3.9 Equivalências de doses:**

Embora cada produto tenha sua quantidade disponibilizada diferente, todos compartilham o mesmo ingrediente principal: a neurotoxina de 150 kDa. A quantidade dessa substância varia entre os produtos, ao serem disponibilizados em frascos de 50 U, 100 U e 200 U, e em especial a toxina botulínica Dysport que também é disponibilizada em frascos de 500 Unidades Speywood. Essa diferença de frascos e unidades interfere diretamente na potência do tratamento, logo, os produtos não podem ser comparados diretamente. Há outros elementos que podem influenciar a efetividade do tratamento utilizando a BoNT-A como a conservação e refrigeração, diluição, e também a quantidade de cadeia leve em cada marca. Pois, a cadeia leve é responsável pela ação proteolítica que interfere diretamente na paralisação do músculo alvo e age bloqueando a liberação de acetilcolina, logo, quanto maior quantidade de cadeia leve maior halo de ação e resultado. Quanto maior o

número de moléculas de BoNT-A de 150 kDa, maior a capacidade de clivar substratos SNARE (Field *et al.*, 2018).

O estudo de Field realizado em 2018 analisou três lotes das toxinas Dysport, Botox e Xeomin por sanduíche ELISA, onde foi medido a quantidade de BoNT/A (150 KDa) e esse estudo demonstrou que cada frasco da neurotoxina com 150 KDa contém respectivamente: 500 U Dysport onde havia 2,69 US  $\pm$  0,03 ng (nanogramas) de BoNT-A; além disso, havia 0,90  $\pm$  0,03 ng (nanogramas) de BoNT-A em um frasco de 100 U de Botox e 0,40  $\pm$  0,01 ng (nanogramas) em um frasco de 100 U de Xeomin. Porém, a unidade de medida das toxinas Botox e Xeomin diferem da Dysport, pois a Dysport é medida por unidades speeywood (s.U) Já Botox e Xeomin são medidos por unidades internacionais (UI). Logo, para igualar a comparação entre Dysport e as outras toxinas, se faz necessário a conversão para unidades internacionais para a comparação ser equivalente. Após conversão, é notável que um frasco de 500 US de Dysport corresponde a frascos de 200 UI de Botox e Xeomin, logo a toxina Dysport ainda teria maior quantidade de neurotoxinas e sua efetividade no tratamento e halo de ação são maiores, pois quanto maior a quantidade de neurotoxinas maior a cadeia leve e maior a ação proteolítica, causando a paralisação do músculo mais rápido e com maior efetividade quando comparada as outras toxinas botulínicas disponíveis comercialmente (Field *et al.*, 2018).

#### **4. CONCLUSÃO:**

As toxinas botulínicas se consolidaram como ferramentas eficazes e seguras no tratamento de diversas condições estéticas e médicas, conquistando um lugar de destaque no cenário da saúde. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) assume o papel crucial de regular e aprovar o uso dessas substâncias, garantindo a qualidade e a segurança dos produtos disponíveis para a população.

Atualmente, a ANVISA contempla em seu registro sete marcas de toxinas botulínicas: Botox, Dysport, Xeomin, Prosigne, Botulift, Botulim e Nabota. Cada uma apresenta características e benefícios próprios, oferecendo aos profissionais da saúde um leque de opções para atender às necessidades específicas de cada paciente. Sua efetividade no tratamento envolve diversos fatores, como a quantidade de neurotoxina, diluição e conservação adequada.

Foi possível observar a maior concentração da toxina botulínica na toxina Dysport, que resultou em uma maior potência no tratamento, pois quanto maior a concentração, maior a ação proteolítica, logo ocorrerá com o impedimento da liberação de acetilcolina com maior taxa de eficiência. Portanto, podemos concluir que entre as toxinas disponíveis, a Dysport é a que maior se destaca, sua eficácia, versatilidade, segurança e benefícios terapêuticos a colocam como uma opção atraente para quem busca resultados duradouros e personalizados.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ALLERGAN, produtos farmacêuticos Ltda. **BOTOX, Bula para o profissional da saúde.** Ed. 2014. Disponível em <https://www.allerganaesthetics.com.br/marcas/botox>, acesso em: 01/05/2024.

BÉRGAMO, laboratórios farmacêuticos Ltda. **BOTULIFT, Bula para o Profissional de Saúde.** Ed. 2014. Disponível em: <https://www.4bio.com.br/wp-content/uploads/2019/06/Botulift-617.pdf>, acesso em: 10/05/2024.

BIOLAB, Sanus farmacêutica Ltda.. **XEOMIN, Bula para o profissional de saúde.** Ed. 2022. Disponível em: <https://pro.consultaremedios.com.br/bula/xeomin>, acesso em: 01/05/2024.

BLAU, farmacêutica Ltda.. **BOTULIM, Bula para o profissional de Saúde.** Ed. 2019.

Disponível:[https://www.blau.com.br/storage/app/media/Bulas%20Novas%202019/Botulim\\_Bula\\_Paciente\\_2019\\_2.pdf](https://www.blau.com.br/storage/app/media/Bulas%20Novas%202019/Botulim_Bula_Paciente_2019_2.pdf), acesso em: 10/05/2024.

COLHADO, Orlando Carlos Gomes; BOEING, Marcelo; ORTEGA, Luciano Bornia. Toxina botulínica no tratamento da dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 59, p. 366–381, 2009. Disponível em <https://www.scielo.br/j/rba/a/9FZzDfrZwV6Yd8D9VspBM5p/?format=pdf>, acesso em: 05/04/2024.

CRISTÁLIA, produtos químicos farmacêuticos Ltda. **PROSIGNE, Bula para o Profissional de Saúde**. Ed. 2001. Disponível em: <https://www.cristalia.com.br/produto/148/bula-profissional>, acesso em: 03/05/2024.

DE MELLO SPOSITO, Maria Matilde. Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação. **Acta fisiátrica**, v. 16, n. 1, p. 25–37, 2009. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/actafisiatrica/article/view/103037/101317>, acesso em: 10/04/2024.

DE MELLO SPOSITO, Maria Matilde. 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: 03/04/2024.

DRESSLER, Dirk; SABERI, Fereshte Adib; BARBOSA, Egberto Reis. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 63, p. 180–185, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/W8GxPmf8mkb7cz4tXb3bWMt/abstract/?lang=pt#>, acesso em: 15/03/2024.

DUARTE, Gonçalo S. et al. Botulinum toxin type A versus botulinum toxin type B for cervical dystonia. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 2016, n. 10, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6461154/>, acesso em: 17/04/2024.

FLÁVIO, A. Botulinum Toxin for Facial Harmony. [S. l.]: Quintessence, 2018.

FIELD, Malgorzata et al. AbobotulinumtoxinA (Dysport®), OnabotulinumtoxinA (Botox®), and IncobotulinumtoxinA (Xeomin®) neurotoxin content and potential implications for duration of response in patients. **Toxins**, v. 10, n. 12, p. 535, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30551641/>, acesso em: 20/03/2024.

GALADARI, Hassan et al. Use of abobotulinumtoxinA for cosmetic treatments in the neck, and middle and lower areas of the face: a systematic review. **Toxins**, v. 13, n. 2, p. 169, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33671800/>, acesso em: 20/04/2024.

IPSEN, pharma brasil ltda. **DYSPOORT, Bula para o Paciente**. Ed 2016. Disponível em: <https://ipsen.com/websites/IPSENCOM-PROD/wp-content/uploads/sites/17/2016/05/06074742/DYSPOORT-Bula-Paciente.pdf>, acesso em: 01/05/2024.

M8, pharmaceuticals inc. **NABOTA, Bula para o Profissional de Saúde**. Ed. 2024. Disponível em: [https://cms.m8pharmaceuticals.com/system/uploads/fae/file/asset/63/carta\\_aos\\_profissionais\\_de\\_sa%C3%BAde\\_-\\_nabota.pdf](https://cms.m8pharmaceuticals.com/system/uploads/fae/file/asset/63/carta_aos_profissionais_de_sa%C3%BAde_-_nabota.pdf), acesso em: 10/05/2024.

ORDÓÑEZ, José A. **Tecnologia de Alimentos: Componentes dos alimentos e processos**. Vol. 1. Porto Alegre: Artmed, 2005. 544 p.

OZCAKIR, Suheda; SIVRIOGLU, Koncuy. Botulinum toxin in poststroke spasticity. **Clinical medicine & research**, v. 5, n. 2, p. 132–138, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1905930/>, acesso em: 29/05/2024.

PELLIZZARI, Rossella et al. Tetanus and botulinum neurotoxins: mechanism of action and therapeutic uses. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences**, v. 354, n. 1381, p. 259–268, 1999. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1692495/>, acesso em: 25/03/2024.

PITA, R.; ROMERO, A. Toxins as weapons: a historical review. **Forensic Sci Rev**, v. 26, n. 2, p. 85–96, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26227025/>, acesso em: 05/04/2024.

TEHRAN, Domenico Azarnia; PIRAZZINI, Marco. Novel botulinum neurotoxins: Exploring underneath the iceberg tip. **Toxins**, v. 10, n. 5, p. 190, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5983246/>, acesso em: 20/04/2024.