

Resultados da aplicação de incobotulinumtoxinA em pacientes para correção de rugas dinâmicas

Correction of dynamic wrinkles with incobotulinumtoxinA

RESUMO

Introdução: Foram selecionados 56 pacientes para receber aplicação de incobotulinumtoxinA para o tratamento de rugas dinâmicas faciais.

Objetivo: Testar a eficácia da toxina em questão, para essa finalidade.

Métodos: A toxina foi aplicada em doses e regiões usuais.

Resultados: Apenas 38 pacientes retornaram e foram avaliados após a aplicação, dos quais 19 queixaram-se de baixa eficácia, pouca duração ou nenhum efeito da toxina. A dose total aplicada nos pacientes que ficaram satisfeitos com os resultados (19 pacientes) foi 872 unidades, enquanto no grupo não satisfeito (19 pacientes) foi 748 unidades, posteriormente complementada com mais 30,62% da dose inicial (229 unidades).

Conclusão: apesar de haver alguns trabalhos clínicos demonstrando que essa toxina botulínica tem eficácia semelhante à de outras, neste estudo, esse fato não se reproduziu.

Palavras-chave: toxinas botulínicas; face; tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Patients ($n = 56$) received incobotulinumtoxinA for the treatment of dynamic facial wrinkles.

Objective: To test the efficacy of incobotulinumtoxinA in correcting facial wrinkles.

Methods: The toxin was applied in the usual doses and regions.

Results: Only 38 patients returned for evaluation after treatment. Of those, 19 complained about the low efficacy, short duration or absence of effects of the toxin. The total dose applied in patients who expressed satisfaction with the outcome (19 patients) was 872 units, while in the dissatisfied group (19 patients) it was 748 units – which was later increased by an additional 30.62% (229 units) of the initial dose.

Conclusion: Although some clinical studies demonstrate that this botulinum toxin has an efficacy similar to others available, this study has not succeeded in reproducing that fact.

Keywords: botulinum toxin; face; therapeutics.

Autores:

Natalia Cymrot Cymbalista¹

¹ Mestre em dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para:

Natalia Cymrot Cymbalista
Av. Professor Alfonso Bovero 1057, cj 135
05019-011 – São Paulo – SP
E-mail: naticymcym@yahoo.com

Recebido em: 15/10/2011

Aprovado em: 01/12/2011

Trabalho realizado na clínica privada da autora – São Paulo (SP), Brasil.

Conflitos de Interesses: Nenhum
Suporte Financeiro: Nenhum

INTRODUÇÃO

Hoje várias preparações de toxina botulínica tipo A estão disponíveis para uso, sob diferentes designações químicas: onabotulinumtoxinA (Botox®, Allergan, Inc., Irvine, CA), abobotulinumtoxinA (Dysport®, Ipsen Ltd., Berkshire, UK), e incobotulinumtoxinA (Xeomin® Merz Pharma, Frankfurt). Existem alguns trabalhos na literatura, mostrando eficácia semelhante entre a incobotulinumtoxinA e a onabotulinumtoxinA, na proporção de dose 1:1 e entre a incobotulinumtoxinA e a abobotulinumtoxinA, na proporção de dose 1:3.¹⁻⁴ O presente estudo foi realizado com o objetivo de verificar a eficácia da incobotulinumtoxinA, no tratamento de rugas dinâmicas da face.

MÉTODOS

Trata-se de estudo prospectivo de curto prazo, monocêntrico, não randomizado, em que foram tratados 53 pacientes do sexo feminino e três do sexo masculino, com idades variando de 19 a 78 anos, com incobotulinumtoxinA (Xeomin® Merz Pharma, Frankfurt). Segundo o fabricante, um frasco contém 100 unidades DL50 de neurotoxina, sem proteínas complexantes, além de albumina humana e sacarose. O estudo foi conduzido em clínica privada, de acordo com as regras de boas práticas clínicas. As regiões de aplicação e as doses (em unidades) aplicadas, por região, estão discriminadas na tabela 1. O armazenamento ocorreu em temperatura ambiente (15–30°C) antes da reconstituição e, após a diluição, em refrigerador (2–8°C). O produto foi utilizado até no máximo 24 horas após a reconstituição. A diluição de todos os frascos foi feita por médicos dermatologistas experientes na técnica, com 1,07ml de cloreto de sódio a 0,9%, sem conservantes e estéril, por frasco (os 0,7ml excedentes de soro fisiológico serviram para compensar perdas de líquido na seringa). A injeção do soro fisiológico foi aplicada aleatoriamente, sem a preocupação de dirigir a agulha em direção à parede do frasco (em alguns casos isso ocorreu, em outros não). O vácuo estava presente em todos os frascos. A assepsia da pele dos pacientes e da borracha dos frascos foi feita com solução de digluconato de clorexidina 0,5%, e esses locais foram enxugados com gaze estéril antes da punctura. Os locais das puncturas nos pacientes não receberam massagens nem quaisquer substâncias após a aplicação da toxina. A avaliação da eficácia da toxina foi clínica, presencial e através de fotografias padronizadas, antes e 15 dias após o procedimento, de cada região tratada. Os pacientes foram reavaliados clinicamente após quatro meses.

RESULTADOS

Dos 56 pacientes, 18 não retornaram após a aplicação, apesar de ter sido solicitado retorno após 15 dias, e, portanto não temos dados para avaliar eficácia e grau de satisfação nesse grupo de pacientes. Dos 38 que retornaram para reavaliação 15 dias após a aplicação, 19 não apresentaram queixas (50%). Outros 19 pacientes (50%) queixaram-se de baixa eficácia, pouca duração ou nenhum efeito da toxina.

O paciente 1 recebeu 15 unidades de toxina, distribuídas na glabella, frente e região periocular e queixou-se de duração curta do efeito da toxina (um mês).

Os pacientes 2, 6 (Figura 1, A, B e C) e 18 apresentaram efeito nulo da toxina.

Aos pacientes 6 e 18 foi reaplicada a toxina, em doses similares às iniciais, novamente sem nenhum efeito. O paciente 2 recusou a repetição do tratamento.

O paciente 3 apresentou resposta insatisfatória na frente, com a dose de 11 unidades. Já havia recebido, em aplicações anteriores, outro tipo de toxina botulínica (abobotulinumtoxinA) com resposta adequada, na proporção de dose de 1:3. Não quis repetir o tratamento nesse local; nas demais regiões em que lhe foi aplicada a incobotulinumtoxinA a resposta foi satisfatória.

Os pacientes 4, 19 e 15 receberam 15, 15 e 24 unidades, respectivamente, apenas na glabella, necessitando de 8, 8 e 9 unidades como dose complementar.

Os pacientes 5, 9, 13 e 17, apesar de terem recebido 20, 18, 18 e 23 unidades, respectivamente, nos músculos orbiculares dos olhos, necessitaram de 6, 4, 6 e 6 unidades complementares nesses pontos. A paciente 17 se manteve sem efeito, sendo posteriormente tratada com 36 unidades de abobotulinumtoxinA, para obter o efeito completo (18 unidades por lado).

O paciente 7, apesar de ter utilizado 24 unidades na glabella e 15 na frente, necessitou de complementação com 11 e 4 unidades, respectivamente.

Os pacientes 8 (Figuras 2 A, B e C) e 10 usaram 16 e 20 unidades na glabella, 18 e 12 nos orbiculares dos olhos e 11 e 8 na frente, respectivamente, e necessitaram reaplicar 10 e 5, 8 e 4, 6 e 4 unidades nessas regiões. O paciente 10 não obteve resposta mesmo após a dose complementar, tornando-se necessária uma terceira aplicação, com mais 4, 4 e 3 unidades nessas regiões.

O paciente 11 recebeu na glabella, nos orbiculares dos olhos e na frente, 30, 20 e 15 unidades, respectivamente, necessitando de mais 6 unidades complementares em cada região. Não obtendo efeito satisfatório mesmo assim, recebeu novo complemento de 8 unidades na glabella e 4 na frente de outra marca de toxina, alcançando então resposta satisfatória.

O paciente 12 recebeu 19 unidades na glabella, 14 nos orbiculares dos olhos, 11 na frente e 2 nas bunny lines. Necessitou de mais 1 unidade nos orbiculares dos olhos, 5 na frente e 1 nas bunny lines.

O paciente 14, recebeu 10 unidades na glabella e 8 na frente, mas precisou de mais 2 unidades na glabella e 4 na frente. Neste último caso a dose foi baixa, mas tratava-se de paciente idosa, com musculatura atrofada e que já havia recebido igual dose anteriormente, com outra marca de toxina, sem necessidade de complementação.

A paciente 16, apesar de 26 unidades iniciais na glabella, precisou de mais 7 de complementação. Na região malar, em que recebeu 6 unidades, divididas em 6 pontos de uma unidade, aplicadas intradermicamente, para correção de rugas superficiais, precisou da reaplicação de 1 unidade em um ponto.

Em alguns casos, o complemento de dose não foi realizado no dia do retorno inicial (após 15 dias da aplicação), e sim depois disso, em datas variáveis, a pedido dos pacientes (conforme pode ser identificado na (Quadro 1). Quatro meses depois da aplicação, todos os pacientes, incluindo os satisfeitos e os não satisfeitos no primeiro retorno, relataram que o efeito da toxina durou apenas dois meses em todas as regiões em que foi aplicada.

Análise estatística

Foi realizada análise estatística com os dados dos 38 pacientes que retornaram após a aplicação.

A fim de avaliar se as doses médias utilizadas, por local de aplicação, foram iguais nos grupos com resultados satisfatórios

Quadro 1 - Características clínicas, locais de aplicação e número de unidades de incoobotulinumtoxinaA aplicados em pacientes satisfeitos e não satisfeitos com os resultados.

SATISFEITOS												
INICIAIS	IDADE	TOXINA ANTERIOR	DATA 1ª APLICAÇÃO	GLABELA	PERIORBITAL	FRONTE	BUNNY LINES	SULCO NASAL	MANDIBULA	PESCOÇO	MALAR	COMPLEMENTOS
MTT	34	não	13/12/10	12	8			4u m DEPRESSOR				
DRSA	46	sim	13/12/10					ÂNGULO DA BOCA / 4u				36 DIAS
LHGMD	46	não	14/12/10	24	15	18		m ZIGOMÁTICO MAIOR				
RSS	72	não	15/12/10	16	10							
ZMME	62	sim	16/12/10	24	12	10			12	24		
SAP	51	não	16/12/10		10							
LCM	60	não	17/12/10	26	18	15						
CCS	41	sim	21/12/10	12	14	10						
MEBF	28	não	03/01/11		axilas							
ACSC	36	não	03/01/11	24	10	13						
PPN	32	sim	04/01/11	15	8							
GDM	34	sim	06/01/11	24	18	15	2					
PPLC	19	sim	06/01/11		axilas							
FRMMF	35	sim	10/01/11	26	18	12						
RCPS	47	sim	11/01/11	24	15	18			12	12		
JF	28	sim	12/01/11	8	6							
JRA	48	não	26/01/11	30	15	15	3					
MMS	63	não	14/01/10	20	6							
LJC	64	sim	21/01/11	15	18	11						
N =19												
NÃO SATISFEITOS												
FAB	56	?	08/12/10	4	9	2	2	4				7 dias
JGD	50	?	04/12/10	18								14 dias
EPB	71	sim	15/12/10	24	12	11			12	4		35 dias
AMD	61	?	08/12/10	15								19 dias
IMH	56	sim	30/11/10	24	20	11	2					51 dias
MVGS	57	sim	02/12/2010 +	16	24	15						14 dias
FBC	42	sim	17/12/2010	24	18	15	2					35 dias
MAFG	34	sim	15/12/10	16	18	11						35 dias
RMO	51	sim	08/12/10	16	18	3						33 dias
JOC	47	sim	02/12/10	20	12	8						35 dias
CREC	49	sim	17/12/10	30	20	15						32 dias
IDV	37	sim	17/12/10	19	14	11						14 dias
SRT	48	sim	17/12/10	16	18	6					6	14 dias
RLDFS	78	sim	13/12/10	10	18	8						21 dias
PSL	38	sim	13/12/10	24		12						50 dias
FOBF	53	sim	07/01/11	26	16	15					8	19 dias
MCB	43	sim	13/01/10		23							
CGS	23	não	14/01/10									
JIMMA	37	SIM	02/12/10	15								
19 -78 anos												
				194,0								
N =19												



Figura 1 - A B e C.
Paciente 6, antes
e após 15 dias da primeira
aplicação e após 15 dias da
segunda aplicação

(GS) e com resultados não satisfatórios (GNS), foram realizados testes não paramétricos de Mann–Whitney. Não foi possível a utilização do teste t paramétrico, pois os grupos eram pequenos e não havia a suposição de distribuição normal dos valores.⁵

Nível descritivo de um teste de hipótese é a probabilidade de se obter, à luz da hipótese alternativa, estimativas mais desfavoráveis do que a fornecida pela amostra.⁶ Todos os testes de hipótese foram realizados utilizando-se um nível de significância de 5%, sendo também calculados seus respectivos níveis descritivos (valor-P). Dessa forma só são rejeitadas as hipóteses cujos níveis descritivos apresentarem valores inferiores a 0,05.

Em primeiro lugar foram realizados testes de modo a comprovar que não houve diferença nos dois grupos quanto às variáveis idade ou doses aplicadas. Realizados os testes, com nível de significância de 5%, não houve diferença entre as doses médias

aplicadas nos dois grupos para a glabella ($P = 0,6456$), para o orbicular dos olhos ($P = 0,0823$), para a fronte ($P = 0,3760$). Para os demais locais o teste não foi realizado devido ao pequeno número de aplicações nos dois grupos. Também não houve diferença entre as idades médias dos pacientes dos dois grupos ($P = 0,2607$).

A tabela 1 apresenta algumas estatísticas descritivas para o número de unidades aplicadas por dose na primeira ocasião, calculadas por local e grupo, a saber: com resultado satisfatório (GS) e com resultado não satisfatório (GNS).

Foi então calculado intervalo com 95% de confiança para a proporção de pacientes que se mostraram satisfeitos no retorno. Tal intervalo foi igual a [34,10%; 65,90%].

Foram também calculados os percentuais dos valores da segunda dose em relação à primeira dose e da dose total com-



Figura 2 - A B e C.
Paciente 8, antes e após 15 dias da aplicação

plementar (2^a + 3^a dose) em relação à primeira dose, estas últimas ilustradas no gráfico 1.

Dos 19 pacientes que não ficaram satisfeitos, 4 (21,05 %) se recusaram a submeter-se a dosagens complementares. Foi aplicado o total de 30 doses complementares (2^a dose) em diversos locais dos 15 pacientes. A aplicação média foi de 47,14% da dose inicial, com o mínimo de 7,14% e o máximo de 175%. O intervalo com 95% de confiança para a média da percentagem da 2^a dose em relação à 1^a foi de [34,93%, 59,35%] da dosagem inicial.

A quantidade total de primeiras doses aplicadas no grupo

não satisfeito foi igual a 748 unidades, e a quantidade total de segundas doses aplicadas no grupo não satisfeito foi igual a 194 unidades, representando 25,94% do valor previamente aplicado. Registrou-se também que a quantidade de terceiras doses aplicadas no grupo não satisfeito foi igual a 35 unidades, representando mais de 4,68% do valor aplicado previamente.

Foram aplicadas nove terceiras dose em diversos locais de apenas três pacientes. Levando em conta a dosagem total complementar (2^a + 3^a dose), a aplicação média foi de 53,69% da dose inicial, com o mínimo de 7,14% e o máximo de 175%. O intervalo com 95% de confiança para a média da percentagem

Tabela 1 - Local, grupo, número de pacientes, média, valor mínimo, valor máximo e erro-padrão da média para o número de unidades por dose

LOCAL	GRUPO	N	MÉDIA	ERRO PADRÃO
GLABELA	S	15	20	1,68
	NS	17	18,65	1,54
REGIÃO PERIOcular	S	12	14,42	0,94
	NS	14	17,14	1,13
FRONTE	S	13	12,08	1,12
	NS	14	10,21	1,16
IDADE	S	19	44,53	3,35
	NS	19	49	2,99

Resultado satisfatório (S) / Resultado não satisfatório (NS)

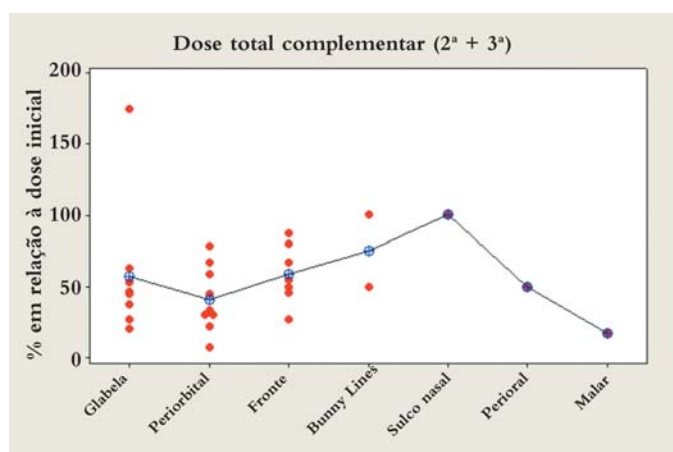


Gráfico 1 - Percentuais das doses complementares totais em relação à 1ª dose (em vermelho) e percentuais médios (em azul), por local de aplicação

da dosagem total complementar em relação à 1ª foi de [41,45%, 65,93%] da dosagem inicial.

DISCUSSÃO

Dos 56 pacientes tratados, 38 retornaram para ser reavaliados após a aplicação da toxina botulínica. Destes 38, 25 já haviam recebido aplicações anteriores com onabotulinumtoxinA, na proporção de dose 1:1 ou com abobotulinumtoxinA, na proporção de dose de 1:3. Com as outras toxinas, aplicadas anteriormente, a eficácia terapêutica se havia mostrado satisfatória, nesses pacientes. Dos 19 pacientes insatisfeitos com os resultados, 15 já haviam recebido uma das duas outras marcas de toxina botulínica tipo A, com os mesmos médicos dermatologistas, nas proporções de doses citadas, com efeito e duração satisfatórios, sem necessidade de doses complementares. De outros três pacientes, não temos dados sobre aplicações anteriores. Sobre apenas uma paciente temos a informação de que nunca havia utilizado previamente a toxina botulínica.

Nota-se que houve, em 50% dos casos dos pacientes que retornaram para reavaliação, ineficácia total ou parcial da toxina

incobotulinumtoxinA.

Conforme demonstrado por análise estatística, o intervalo com 95% de confiança para a proporção de pacientes que se mostraram satisfeitos no retorno foi igual a [34,10%; 65,90%], demonstrando grau de insatisfação excessivamente elevado, não observado habitualmente na prática clínica, com o uso de outras marcas comerciais de toxina botulínica, utilizadas rotineiramente (onabotulinumtoxinA na proporção de dose 1:1 e abobotulinumtoxinA na proporção de dose 1:3). Habitualmente, não há necessidade de complemento algum. A conservação, diluição (efetuada em 100% dos casos por três médicos dermatologistas) e aplicação da incobotulinumtoxinA seguiram os treinamentos práticos e teóricos ministrados pela empresa fabricante, na ocasião do lançamento do produto no Brasil. Nesse treinamento, não foi dada ênfase à necessidade de diluição do produto com a agulha voltada para a parede do frasco, quando da injeção do soro fisiológico.

Quatro meses depois da aplicação, todos os pacientes, incluindo os satisfeitos e os não satisfeitos no retorno inicial, quinze dias após o procedimento, relataram que o efeito da toxina durou apenas dois meses em todas as regiões em que foi aplicada.

A empresa (Merz Pharma, Frankfurt) testou o lote utilizado e informou que estava em condições regulares.

A incobotulinumtoxinA é a forma mais purificada de toxina botulínica, sem proteínas complexantes. As proteínas complexantes, segundo o fabricante, não parecem afetar a difusão e a eficácia terapêutica da neurotoxina, e nem melhoram a estabilidade do produto durante seu armazenamento. Podem ser responsáveis, no entanto, pela formação de anticorpos neutralizadores da toxina botulínica tipo A,⁷ que podem levar a consequente falha terapêutica.

Um estudo utilizando a incobotulinumtoxinA sugere que ela seja estável por três anos em temperatura ambiente, diferentemente da onabotulinumtoxinA e da abobotulinumtoxinA, que necessitam ser armazenadas em refrigerador.⁸ Além disso, Frevert verificou que a incobotulinumtoxinA é a toxina botulínica tipo A que contém a maior atividade específica de neurotoxina, em comparação com a onabotulinumtoxinA e a abobotulinumtoxinA, sugerindo que contém apenas neurotoxina ativa, em contraste com as outras marcas, que contêm uma parcela de neurotoxina desnaturada ou inativa.⁹

Em modelos animais e humanos, a incobotulinumtoxinA não foi relacionada ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes, mesmo após administração de altas doses com curtos intervalos entre elas.¹⁰

Além disso, apesar de haver alguns relatos de casos na literatura, de perda parcial ou total de eficácia da toxina botulínica pela presença de anticorpos neutralizantes específicos, essa é ocorrência extremamente rara, já tendo sido reportada com o uso de abobotulinumtoxinA e onabotulinumtoxinA.¹¹⁻¹⁷ Portanto, no presente estudo, parece improvável que todos os pacientes que não obtiveram resposta adequada com o uso de incobotulinumtoxinA tivessem anticorpos secundários a aplicações anteriores de outras marcas de toxina (onabotulinumtoxinA e abobotulinumtoxinA). Pressupõe-se que fatores de

risco para o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes anti-toxina botulínica são: altas doses por aplicação, intervalos curtos entre as aplicações (inferiores a 12 semanas), número elevado de aplicações, características químicas inerentes à toxina utilizada e predisposição individual do paciente a desenvolver essa reação imunológica.^{18,19} Os pacientes insatisfeitos foram tratados com doses médias, tendo recebido poucas aplicações anteriores, com intervalos usuais. No entanto, não foi avaliada, laboratorialmente, a presença de anticorpos neutralizantes.

Por outro lado, é possível que a proporção de doses demonstradas por alguns estudos, sendo da incobotulinumtoxinA: onabotulinumtoxinA na proporção de dose 1:120-22 e da incobotulinumtoxinA: abobotulinumtoxinA na proporção de dose 1:32, esteja incorreta. Beylot, comparando incobotulinumtoxinA com onabotulinumtoxinA, verificou que a primeira tem eficácia um pouco menor, na mesma proporção de dose.²³ Em 2006, Hunt & Clarke, testaram três lotes diferentes e válidos da incobotulinumtoxinA, em um laboratório qualificado, com o mesmo método de ensaio que a empresa (Allergan, Inc., Irvine, CA) usa para testar a potência de onabotulinumtoxinA. Esse método é aprovado pelas agências regulatórias para quantificar a atividade biológica da onabotulinumtoxinA, para uso comercial. Foram feitos quatro testes separados, com seis diluições diferentes de incobotulinumtoxinA. Os resultados indicaram potência substancialmente menor do que a indicada pela embalagem, que seria de 100U/frasco, em comparação com a potência de onabotulinumtoxinA. A média de potência nos três lotes de incobotulinumtoxinA estudados foi de 69-78U/frasco no momento do início do estudo e 64-67U/frasco um ano depois. Duas explicações foram contempladas pelos autores: a primeira hipótese seria a de que são diferentes os métodos de determinação da potência das duas empresas fabricantes (Merz Pharma, Frankfurt e Allergan, Inc., Irvine, CA), afetando as medidas de atividade biológica.²⁴⁻²⁵ A segunda hipótese seria de que a incobotulinumtoxinA perde a potência quando armazenada em temperatura ambiente, no decorrer do tempo, talvez por não ter as proteínas complexantes como proteção contra a degradação da neurotoxina, que fica mais exposta e com reduzida estabilidade molecular.²⁶⁻²⁸ É possível, também, que as duas marcas de toxina tenham igual potência, se a incobotulinumtoxinA for avaliada imediatamente após sua fabricação. Ocorre que na prática, o produto não é utilizado nesse exato momento, e sim, após um tempo variável.

Em estudo que testou a eficácia da incobotulinumtoxinA no tratamento de distonias neurológicas (distonia, espasticidade, sincinesias de reinervação, hipersalivação, hiper-hidrose), na proporção de dose 1:1 com onabotulinumtoxinA em 263 pacientes, não foram encontradas diferenças quanto ao início do efeito, duração, eficácia ou efeitos colaterais, em doses de até 840

unidades, com seguimento durante três anos.⁴ Para essas finalidades, as doses são maiores do que as do uso cosmético da toxina botulínica. Talvez esse fato interfira em favor da incobotulinumtoxinA nos resultados.

Outra possibilidade para explicar tão elevado grau de insatisfação no presente estudo é a necessidade de alguma condição especial no armazenamento, diluição ou aplicação dessa nova toxina. Um estudo demonstrou que diluições de 2,5ml e 4ml de solução de cloreto de sódio, na preparação da toxina para o tratamento de rugas glabulares, não afetam seu resultado estético. Os pacientes responsivos ao tratamento demonstraram, duas semanas após a aplicação, 100% e 89,5% de taxa de melhora, respectivamente; após três meses, 84,2% e 64,7%; e após quatro meses 53,3% e 61,5%. Esses dados indicam leve inclinação no sentido de mais eficácia, com diluições menores, apesar de a conclusão do estudo ter apontado para a não diferença de eficácia entre as duas diluições. No presente estudo, a diluição foi de 1,07ml, o que nos leva a crer que a eficácia não deve ter sido baixa em função da diluição.²⁹

Na bula da incobotulinumtoxinA, está especificado que a diluição deve ser feita com o direcionamento da agulha para a parede do frasco e não para o fundo, no momento da injeção do soro fisiológico, sem que, no entanto, se explique o motivo para que assim seja. Trabalhos anteriores demonstram que para o uso da onabotulinumtoxinA, não é necessário esse direcionamento específico da agulha e que a agitação contínua e vigorosa do frasco a ponto de formar bolhas e armazenamento por até seis semanas após reconstituição não alteram a eficácia da toxina.³⁰⁻³² Por que motivo então existe essa orientação de direcionamento da agulha no sentido da parede do frasco? Seria essa toxina mais frágil por não possuir proteínas complexantes? Essa é dúvida ainda não bem esclarecida pelo fabricante.

Diante desses resultados, tornam-se necessários mais estudos que estabeleçam as corretas proporções de doses, condições diversas de armazenamento, diluição ou aplicação, e que, de preferência, sejam conduzidos por investigadores independentes, não ligados a quaisquer fabricantes de toxina botulínica.

CONCLUSÃO

Conclui-se que, apesar de haver alguns trabalhos já realizados com a incobotulinumtoxinA, mostrando eficácia igual à de outras marcas de toxina botulínica, neste estudo, isso não se reproduziu em termos de duração do efeito e eficácia no bloqueio da contração muscular.

Fica, portanto, a dúvida: comparada a outras marcas de toxina botulínica, a toxina requer algum cuidado especial no manuseio ou realmente promove efeitos menos evidentes? Neste caso, é provável que a taxa de equivalência entre a incobotulinumtoxinA e a onabotulinumtoxinA Botox®, seja superior a 1:1. ●

Agradecimento pela análise estatística: Raquel Cymrot

REFERÊNCIAS

1. Sattler G, Callander MJ, Grablowitz D, Walker T, Bee EK, Rzany B, et al. Noninferiority of incobotulinumtoxin A, free from complexing proteins, compared with another botulinum toxin type A in the treatment of glabellar frown lines. *Dermatol Surg.* 2010;36 (Suppl 4): 2146-54.
2. Prager W, Wißmüller E, Kollhorst B, Böer A, Zschocke I. Treatment of crow's feet with two different botulinum toxin type A preparations in split-face technique. *Hautarzt.* 2011; 62(5): 375-9.
3. Dressler D. Comparing Botox and Xeomin for axillar hyperhidrosis. *J Neural Transm.* 2010;117(3):317-9.
4. Dressler D. Routine use of Xeomin in patients previously treated with Botox: long term results. *Eur J Neurol.* 2009;16(Suppl 2):2-5.
5. Siegel S, Castellan Jr NJ. *Estatística não-paramétrica para ciências do comportamento. Métodos de Pesquisa.* 2 ed. Porto Alegre: Bookman, 2008.
6. Magalhães MN, Lima ACP. *Noções de Probabilidade e Estatística.* 7 ed. São Paulo: Edusp, 2010.
7. Frevert J, Dressler D. Complexing proteins in botulinum toxin type A drugs: a help or a hindrance? *Biologics.* 2010; 4:325-32.
8. Frevert J. Xeomin is free from complexing proteins. *Toxicon.* 2009;54(5):697-701
9. Frevert J. Content of botulinum neurotoxin in Botox®/ Vistabel®, Dysport®, Azzalure®, and Xeomin®/ Bocouture®. *Drugs RD.* 2010;10(2):67-73.
10. Jost WH, Blumel J, Grafe S. Botulinum neurotoxin type A free of complexing proteins (Xeomin®) in focal dystonia. *Drugs.* 2007a;67(5):669-83.
11. Dressler D, Wohlfahrt K, Meyer-Rogge E, Wiest L, Bigalke H. Antibody – Induced Failure of Botulinum Toxin A Therapy in Cosmetic Indications. *Dermatol Surg.* 2010;36(Suppl 4): 2182-7.
12. Borodic G. Immunologic resistance after repeated botulinum toxin type A injections for facial rhytides. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2006;22(3):239-40.
13. Lee SK. Antibody-induced failure of botulinum toxin type A therapy in a patient with masseteric hypertrophy. *Dermatol Surg.* 2007;33 (suppl 2):S105-10.
14. Dressler D. New formation of BOTOX®: complete antibody-induced therapy failure in hemifacial spasm. *J Neurol.* 2004;25(1):360.
15. Dressler D, Adib Saberi F. New Formulation of BOTOX®: complete antibody –induced therapy, failure in cervical in hemifacial spasm. *J Neurol.* 2004;251(3):360.
16. Dressler D. Complete secondary botulinum toxin therapy failure in blepharospasm. *J neurol* 2000;247(10): 809-10.
17. Dressler D. Clinical features of secondary failure of botulinum toxin therapy. *Eur Neurol* 2002;48(1):26-9.
18. Dressler D, Dirnberger G. Botulinum toxin therapy: risk factors for therapy failure. *Mov Disord.* 2000;15 (suppl 2): 51.
19. Dressler D, Benecke R. Pharmacology of therapeutic botulinum toxin preparations. *Disabil Rehabil.* 2007;29(23):1761-8.
20. Prager W, Wißmüller E, Kollhorst B, Williams S, Zschocke I. Comparison of two botulinum toxin type A preparations for treating crow's feet: A split-face, double-blind, proof-of-concept study. *Dermatol Surg.* 2010;36 (Suppl 4):2155-60.
21. Roggenkamper P, Jost WH, Bihari K, Comes G, Grafe S, for the NT 201 Blepharospasm Study Team.. Efficacy and safety of a new botulinum toxin type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. *J Neural transm.* 2006;113(3):303-12.
22. Benecke R, Jost WH, Kanovsky P, Ruzicka E, Comes G, Grafe S. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology.* 2005;64(11):1949-51.
23. Beylot C. Different botulinum toxins and their specifications. *Ann Dermatol Venereol.* 2009;136(Suppl 4):S77-85.
24. McLellan K, Das RE, Ekong TA, Sesardic D. Therapeutic botulinum type A toxin: factors affecting potency. *Toxicon.* 1996;34(9):975-85.
25. Zbinden G, Flury-Roversi M. Significance of the LD50-test for the toxicological evaluation of chemical substances. *Arch Toxicol.* 1981;47(2):77-99
26. Hunt T, Clark K. Potency evaluation of a formulated drug product containing 150-kd botulinum neurotoxin type A. *Clin Neuropharmacol.* 2009;32(1):28-31.
27. Chen F, Kuziemko GM, Stevens RC. Biophysical characterization of the stability of the 150-kilodalton botulinum toxin, the nontoxic component, and the 900-kilodalton botulinum toxin complex species. *Infect Immun.* 1998;66(6):2420-5.
28. Sharma SK, Singh BR. Hemagglutinin binding mediated protection of botulinum neurotoxin from proteolysis. *J Nat Toxins;* 1998;7(3):239-53.
29. Prager W, Zschocke I, Reich C, Brocatti L, Henning K, Steinkraus V. Does dilution have an impact on cosmetic results with BoNT/A? Complex-protein- free BoNT/A for treatment of glabella lines. *Hautarzt.* 2009;60(10):815-20.
30. Shome D, Glasgow FRCS, Nair AG, Kapoor R, Jain V. Botulinum toxin A: Is it really that fragile molecule?. *Dermatol Surg.* 2010;36(Suppl 4):2106-10.
31. Trindade De Almeida AR, Kadunc BV, Di Chiacchio N, Neto DR. Foam during reconstitution does not affect the potency of botulinum toxin type A. *Dermatol Surg.* 2003;29(5):530-2.
32. Kazin NA, Black EH. Botox (OnabotulinumtoxinA): shaken, not stirred. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2008;24:10-2.