

Estudo clínico multicêntrico, prospectivo, comparativo, randomizado e duplo cego, entre duas formulações de toxina botulínica tipo A registradas no Brasil para o tratamento das rugas da glabella

Multicenter, prospective, comparative, randomized, double-blind clinical study comparing two botulinum toxin type A formulations registered in Brazil for the treatment of glabellar wrinkles

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201681738>

RESUMO

Introdução: Embora existam diferenças decorrentes de formulações diversificadas, a toxina botulínica tipo A é amplamente comercializada no Brasil.

Objetivo: Comparar a eficácia e a tolerabilidade de duas formulações de toxina botulínica A registradas no Brasil: Toxina botulínica tipo A (denominada Toxina 1) e Onabotulinumtoxin A (Toxina 2), no tratamento de linhas de expressão glabellares, por meio de um estudo multicêntrico, prospectivo, comparativo, randomizado e duplo-cego.

Métodos: 157 pacientes foram randomizadas em um 1:1 (Toxina 1:Toxina 2) para receber 20U de toxina para tratamento das rugas dinâmicas da glabella. Houve registro fotográfico em franzimento máximo, nas cinco visitas do protocolo, por avaliadores independentes. A avaliação dos resultados incluiu: percentagem de resposta de pacientes com melhora de ≥ 1 ponto em escala facial de rugas de quatro pontos, no máximo de franzimento após 15 dias de tratamento, melhora de rugas estáticas glabellares, dor e duração do efeito da toxina.

Resultado: Duas semanas após a injeção, a taxa de resposta ao máximo franzido era 98,4% no grupo tratado com Toxina 1 e 98,2% no grupo tratado com Toxina 2, segundo os avaliadores independentes. Encontramos, para os indivíduos que receberam Toxina 1, a duração do efeito de $84,5 \pm 38,8$ dias e de $89,9 \pm 41,1$ dias para aqueles que receberam Toxina 2 ($p = 0,4303$).

Conclusões: A toxina botulínica do tipo A denominada Toxina 1 é igualmente eficaz à denominada Toxina 2 no tratamento das rugas dinâmicas glabellares. Ambas as preparações foram bem toleradas.

Palavras-chave: toxina botulínica tipo A; rugas; Prosigne; Botox

ABSTRACT

Introduction: Although there are differences arising from diverse formulations, botulinum toxin type A is widely marketed in Brazil.

Objective: To compare the efficacy and tolerability of two botulinum toxin type A formulations registered in Brazil: Botulinum toxin type A (Toxin 1) and Onabotulinumtoxin A (Toxin 2), in the treatment of glabellar expression lines through a multicenter prospective, comparative, randomized, double-blind study.

Methods: One hundred fifty-seven patients were randomized at a 1:1 (Toxin 1:Toxin 2) ratio for receiving 20U toxin for the treatment of the glabella's dynamic wrinkles. Photographic records were taken at maximum frowning in five protocol visits by independent evaluators. The assessment of results included: i) percentage of patients with improvement ≥ 1 point in the four-point facial wrinkles scale, at maximum frowning, fifteen days after the treatment; ii) improvement in the static glabellar wrinkles; iii) pain and iv) duration of effect of the toxin.

Results: According to the independent evaluators, two weeks after injection, the rate of response at maximum frowning was 98.4% in the group treated with Toxin 1 and 98.2% in the group treated with Toxin 2. For individuals who received Toxin 1, the authors found an effect's duration of 84.5 ± 38.8 days, while for those who received Toxin 2, the effect's duration was 89.9 ± 41.1 days ($p = 0.4303$).

Conclusions: Botulinum toxin type A (Toxin 1) and Toxin 2 have similar effectivenesses in the treatment of dynamic glabellar wrinkles. Both preparations were well tolerated.

Keywords: botulinum toxin type A; wrinkles; Prosigne; Botox

Artigo Original

Autores:

Adilson Costa¹
Sergio Talarico Filho²
Lucia Helena Arruda³
Carla de Sanctis Pecora⁴
Damaris Grohmann Ortolan⁵
Érica de Oliveira Monteiro⁶
Regia Celli Ribeiro Patriota⁷

¹ Pesquisador no Jack Arbie's Laboratory do Departamento de Dermatologia da Emory University – Atlanta (GA), EUA.

² Chefe do Departamento de Dermatologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

³ Professora e chefe do Departamento de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-CAMPINAS) – Camponas (SP), Brasil.

⁴ Médica colaboradora da Unidade de cosmia, cirurgia, oncologia e laser do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Médica dermatologista assistente no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) – São Paulo (SP), Brasil.

⁶ Responsável pelo Ambulatório de Cosmiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) – São Paulo (SP), Brasil.

⁷ Médica dermatologista colaboradora na Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para:

Regia Celli Ribeiro Patriota
Rua Dr. Veiga Filho, 350 – Sala 403 – Higienópolis – São Paulo-SP.
CEP: 01229-000
E-mail: regiapatriota@terra.com.br

Data de recebimento: 28/06/2015

Data de aprovação: 20/03/2016

Trabalho realizado na Kolderma Instituto de Pesquisa Clínica Ltda, Unidade de Cosmiatria, Cirurgia e Oncologia (Unico) do Departamento de Dermatologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo e Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) – São Paulo (SP), Brasil.

Suporte financeiro: Este estudo foi patrocinado pelo Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Conflito de interesse: Os autores afirmam não possuir interesses pessoais, comerciais, acadêmicos, políticos ou financeiros neste manuscrito.

INTRODUÇÃO

A neurotoxina botulínica inibe a liberação da acetilcolina dos terminais nervosos, agindo, principalmente, nas sinapses colinérgicas.^{1,2} Ela é amplamente estudada tanto nas ciências básicas quanto nas especialidades médicas (dermatologia, neurologia, oftalmologia e outras) no tratamento de doenças e em inúmeras correções estéticas.³⁻²³

Os sete diferentes sorotipos de neurotoxina botulínica (A-G) afetam o sistema nervoso humano. No entanto, as preparações do tipo A são as comumente utilizadas na prática clínica por seu perfil imunológico, disponibilidade, duração, segurança e eficácia.^{18,21} Por serem produtos biológicos, as formulações da neurotoxina botulínica do tipo A comercializadas não podem ser consideradas bioequivalentes nem genéricas. A variação entre as apresentações gera inúmeras controvérsias acerca das potências, características de difusão, dor à aplicação, duração do efeito e outros aspectos.²¹⁻²⁴ Assim, inúmeros estudos (experimentais e/ou clínicos) são realizados para elucidação dessas dúvidas. Ainda não há resposta para todas as questões; no entanto, o conjunto dos diversos estudos publicados sugere que as toxinas comercializadas, no nosso meio, são eficazes e seguras. Apesar das diferenças, pode-se encontrar valor de conversão entre elas, possibilitando seu intercâmbio na prática médica.²¹⁻²³

Esse estudo compara a eficácia e não inferioridade da toxina botulínica sorotipo A Prosigne® (Toxina 1) em relação ao Botox® (Toxina 2), comparando o desempenho clínico das duas diferentes apresentações comerciais, considerando fator de conversão 1:1 (Toxina 1 e 2) no tratamento das rugas dinâmicas glabellares de voluntárias sadias.

MÉTODOS

Sujeitos da pesquisa

Todas as voluntárias foram recrutadas em três centros de pesquisa: Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Unidade de Cosmiatria, Cirurgia e Oncologia (Unicco) do Departamento de Dermatologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp); e Kolderma Instituto de Pesquisa Clínica Ltda. E todas as incluídas na pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), após ler, entender e esclarecer as dúvidas com os médicos investigadores. O termo foi assinado antes da realização de qualquer procedimento relacionado ao estudo. O protocolo e todo o material fornecido às pacientes foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) dos centros participantes. Este estudo obedeceu às diretrizes dos princípios e normas de boas práticas clínicas, Resoluções nº 196/96, 251/97 e suas complementares e da Declaração de Helsinki de 1975, revista em 2000.

Os critérios para inclusão foram: pacientes hígdas, entre 35 e 50 anos, do sexo feminino e fototipo de I a IV, que nunca receberam toxina botulínica injetável, apresentando rugas glabellares dinâmicas com pontuação 2 ou 3, de acordo com a escala de quatro pontos (0-3) de classificação de gravidade de

rugos glabellares,²⁵ e ruga glabellar estática 1 ou 2 em repouso, a qual segue critérios semelhantes de pontuação. Os critérios de exclusão foram: distúrbios da coagulação, uso anterior de qualquer formulação de toxina botulínica, uso de medicamentos que alteram a coagulação nos sete dias precedentes à inclusão, antibióticos aminoglicosídicos, ciclosporina, cloroquina e hidroxicloroquina; uso de D-penicilamina ou qualquer outra substância que interfira na transmissão neuromuscular; infecção no local da injeção; hipersensibilidade à toxina botulínica ou a qualquer outro componente da formulação; uso de medicamento relaxante muscular um mês antes da inclusão; procedimentos anteriores na região da glabella; hipermetabolismo; alteração neuromuscular prévia; gestação e lactação; antecedente de evento adverso a qualquer medicamento incluído neste estudo; antecedentes de episódio alérgico grave, anafilaxia, urticária ou lesão urticariforme, doença de Steven Johnson; participação em algum estudo clínico atual e nos 12 meses precedentes à inclusão; qualquer condição que, segundo o investigador, torne a voluntária inadequada ao estudo.

Desenho do estudo

Estudo multicêntrico, comparativo, randomizado, duplo-cego, entre duas toxinas botulínicas tipo A de não inferioridade do Prosigne®, designado Toxina 1, em relação ao Botox®, designado Toxina 2, no tratamento das rugas dinâmicas da glabella, que ocorreu no período de 2012 a 2014.

O objetivo primário foi a avaliação, por meio de exame clínico e análise fotográfica, da melhora de pelo menos um ponto na escala de gravidade das rugas dinâmicas da glabella, após 15 dias da aplicação das toxinas 1 e 2, segundo três médicos independentes. Como objetivos secundários, foram avaliados: 1) tempo de duração das toxinas no tratamento das rugas dinâmicas da glabella, mediante registro fotográfico em franzimento máximo, nas cinco visitas (V) do protocolo, por avaliadores independentes, com definição do tempo de manutenção da melhora de pelo menos um ponto na escala de rugas glabellares de V2 a V5; 2) avaliação da melhora de pelo menos um ponto na gravidade das rugas estáticas da região glabellar após 120 dias (V5) da aplicação das toxinas 1 ou 2; 3) tolerabilidade à aplicação da toxina botulínica do tipo A pela escala analógica visual de dor²⁶ (EVD) imediatamente após a aplicação da toxina. A EAV de dor caracteriza-se por uma reta horizontal com 100 milímetros de comprimento sobre a qual o paciente faz uma marca representando a intensidade de sua dor naquele momento. Seus extremos (0 e 100) correspondem respectivamente a nenhuma dor e ao máximo de dor que o paciente poderia sentir. Referem-se valores inferiores a 30mm, representando dor de intensidade leve; de 31mm a 70mm, representando dor de intensidade moderada; e acima de 71mm, representando dor grave.

Todos os pacientes foram submetidos à anamnese médica detalhada e ao exame clínico por dermatologistas treinados, além da avaliação da ruga glabellar, em repouso e em movimento, segundo escala padronizada de franzimento da região, em cinco

visitas, nos dias 0 (V1), 15 (V2), 60 (V3), 90 (V4) e 120 (V5). A avaliação da gravidade das rugas dinâmicas glabellares seguiu escala de gravidade com quatro pontos, sendo: (A) zero – ausência de rugas; (B) um – rugas leves; (C) dois – rugas moderadas; (D) três – rugas graves.

Foi realizada documentação fotográfica digital padronizada (em repouso e em franzimento máximo) para cada paciente, antes e após o período de tratamento e em todas as visitas, visando comparar e avaliar a resposta clínica e os efeitos secundários do tratamento. Nas visitas, realizaram-se os seguintes procedimentos: classificação da gravidade da ruga, avaliação da sensação de dor à injeção e avaliação da satisfação dos pacientes após o tratamento. O fluxograma do estudo é apresentado na figura 1.

Aleatorização dos pacientes

Distribuíram-se os pacientes aleatoriamente em dois grupos que utilizaram Toxina 1 ou 2 na proporção de 1:1 (uma unidade de Prosigne® equivalente a uma unidade de Botox®). Realizou-se a aleatorização em blocos de quatro, utilizando-se o *Random Allocation Software 1.0* para alocar os pacientes nos grupos.

Intervenção

Cada paciente recebeu dose total de 20U de Toxina 1 ou de Toxina 2 aleatoriamente, na glabella V1.

Medicamentos e injeções

Toxina 1 - Prosigne® (Cristália, SP, Brasil) com 50U de toxina botulínica tipo A mais excipiente (gelatina, dextrana e sacarose) e Toxina 2 - Botox® (Allergan Inc., Irvine, CA, EUA) com 100U de toxina botulínica do tipo A mais excipiente (albumina humana e cloreto de sódio), ambos envasados a vácuo e em frasco estéril. Antes da diluição e da aplicação da injeção, os produtos

foram mantidos na geladeira, sob temperatura entre 2 e 8°C.

Os frascos das toxinas foram reconstituídos, imediatamente antes da aplicação. 50U de Toxina 1, com 0,5 ml de soro fisiológico 0,9% estéril, sem conservantes, para diluição final de 1U/0,1ml. 100U de Toxina 2, com 1ml de soro fisiológico 0,9% estéril, sem conservantes, para diluição final de 1U/0,1ml.

Um investigador reconstituiu os frascos da Toxina 1 e da Toxina 2, aspirou 20 unidades de cada produto com seringa BD com capacidade para 1ml, agulha curta, e entregou para o segundo investigador que injetou a toxina já diluída sem saber qual produto havia na seringa. O investigador injetou o produto na glabella da voluntária de acordo com o seguinte padrão: dose de toxina botulínica por sítio de injeção de 4U para cada ponto da glabella, no total de cinco pontos, sendo dois nos músculos corrugadores, dois nos orbiculares do olho e um no prócero, totalizando 20 unidades na glabella (Figura 2).

Relato de evento adverso

As pacientes foram orientadas a observar e relatar qualquer efeito secundário (duração e gravidade, por exemplo), após a sessão de injeção (V1), e em cada visita de acompanhamento (V2-V5). Também foram questionadas quanto à presença de dor na área da injeção, hematomas ou quaisquer outras observações incomuns ou dignas de nota.

Análise dos avaliadores independentes

Três avaliadores independentes analisaram todas as fotografias realizadas durante o estudo e classificaram a gravidade das rugas glabellares de acordo com a escala padronizada para este estudo. Nos casos de discrepância parcial na avaliação realizada pelos três investigadores, o paciente foi classificado de acordo com a avaliação da maioria. Quando houve discrepância total das avaliações, considerou-se a pontuação mais baixa para realização da análise de eficácia.

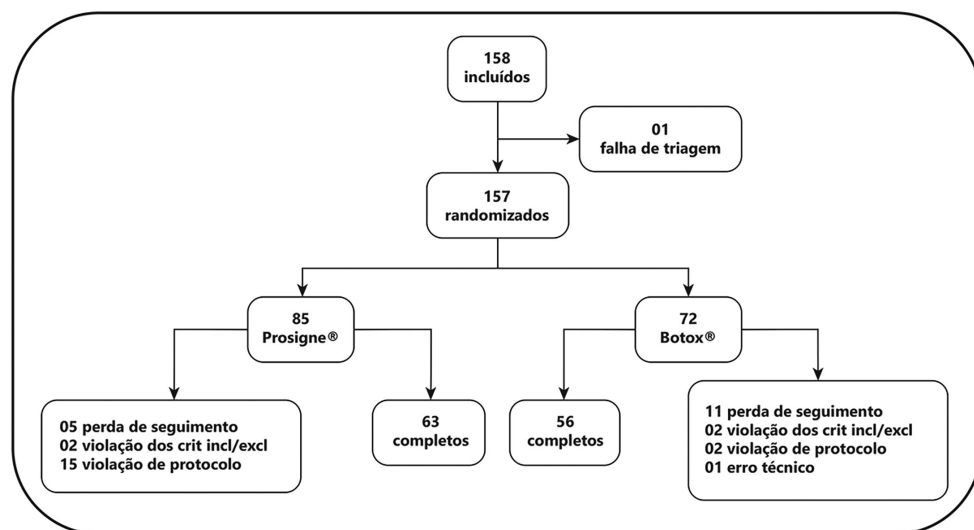


FIGURA 1:
Diagrama do estudo

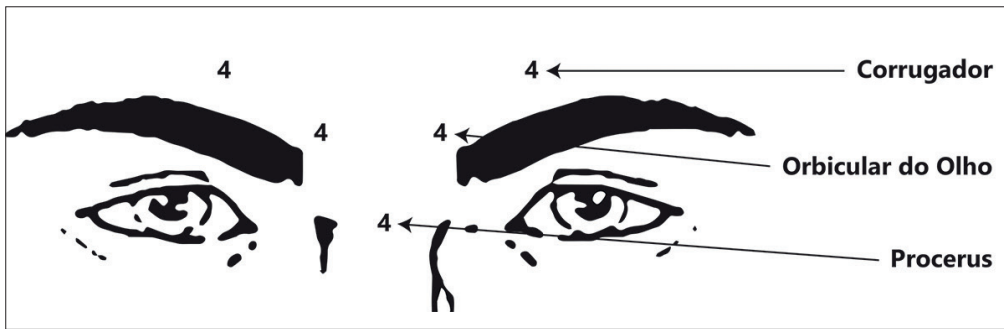


FIGURA 2: Padronização dos pontos de aplicação: injetaram-se quatro unidades das toxinas botulínicas 1 e 2 em cada um dos cinco pontos da glabella

Estudo estatístico: tamanho da amostra e análise dos dados

Utilizou-se a fórmula de cálculo de tamanho amostral para porcentagem de duas amostras paralelas para demonstrar não inferioridade com erro prefixado $\beta = 20\%$ (Software: nQuery 4.0 - PTE01a). Para demonstrar a não inferioridade do medicamento teste (Toxina 1), escolheu-se valor que representasse a maior diferença que não significasse inferioridade com relação ao medicamento referência (Toxina 2), isto é, a maior diferença clinicamente aceitável (margem de não inferioridade). Supondo que a real diferença entre os grupos é igual a 0, tendo margem de não inferioridade de 15%, com significância de 5% e porcentagem de respondedores de 95% após 15 dias da aplicação dos produtos, 100 pacientes avaliáveis (50 em cada grupo) seriam suficientes para demonstrar a não inferioridade da Toxina 1 comparada à Toxina 2, no tratamento das rugas dinâmicas da glabella. Considerando que possíveis perdas de seguimento e outras violações de protocolo pudessem ocorrer em 20% dos casos, objetivou-se recrutar, pelo menos, 120 indivíduos. A análise estatística foi realizada com o software *Statistica*, utilizando os testes paramétricos do t não pareado e Anova – análise de variância de medidas repetidas em um fator e os testes não paramétricos de Qui-quadrado/Fisher considerando o nível de significância de 5%.

A homogeneidade foi avaliada pelos testes de Levene e HSD de Tukey - N desigual para as comparações *post-hoc*. A esfericidade foi levada em conta no cálculo da Anova (Greenhouse/Geisser & Huynh/Feldt adjustments e teste de Mauchley). Apesar de não estar previsto no protocolo a aplicação da Anova, optou-se por sua utilização para que a significância não fosse inflacionada.

O intervalo de confiança (IC95%) da diferença da proporção de respondedores – melhora de pelo menos um ponto na gravidade das rugas dinâmicas glabellares após 15 dias dos dois grupos estudados – foi usado para demonstrar a não inferioridade. Também foi calculado o intervalo de confiança (IC95%) da diferença da proporção de respondedores – melhora de pelo menos um ponto na gravidade das rugas estáticas da região glabella após 120 dias.

RESULTADOS

Foram incluídas neste estudo 158 pacientes do sexo feminino, com idade variando de 35 a 50 anos (mediana, 45 anos). Dessas uma foi excluída antes da aleatorização e não recebeu a aplicação por ter idade inferior a 35 anos. Dessa forma, cento e cinquenta e sete (157) sujeitos de pesquisa foram randomizados para receber o tratamento com a toxina 1 ou 2. Houve seis perdas de seguimento na visita 2 (V2) (uma da Toxina 1, e cinco da Toxina 2), pela dificuldade de as pacientes seguirem as datas de retorno do protocolo. Da visita V2 (15 dias) até a V6 (120 dias), 16 sujeitos de pesquisa perderam o seguimento por faltar às visitas, mesmo após inúmeras tentativas de contato pelo centro do estudo (também por dificuldade de seguir o calendário do estudo). Completaram o estudo 119 pacientes (63 e 56 nos braços Toxina 1 e Toxina 2, respectivamente). (Figura 1)

A amostra foi homogênea quanto às informações biodemográficas, sem diferenças entre os dois grupos. A idade média foi de 43,9 anos no grupo da Toxina 1 e de 43,7 anos no grupo da Toxina 2.

Resultados do objetivo primário

Tanto a Toxina 1 quanto a Toxina 2 foram significativamente eficazes na melhora de pelo menos um ponto na gravidade das rugas dinâmicas da glabella, 15 dias após a aplicação, na opinião dos avaliadores independentes (Figura 3). Encontramos 98,4% e 98,2% de indivíduos que alcançaram esse objetivo nos grupos Toxina 1 e Toxina 2, respectivamente, de acordo com análise *per protocol* (PP), IC95% = [-4,8% a 4,4%] e 97,1% e 91%, IC95% = [-13,9% a 1,9%], respectivamente, de acordo com análise de intenção de tratamento (ITT). Era esperado que a diferença dos respondedores dos dois produtos fosse menor que 15%, fato que foi observado pelos IC95% na população PP e ITT, ou seja, a Toxina 1 não foi inferior à Toxina 2 quanto ao efeito nas rugas dinâmicas da região glabella. Ao mesmo tempo, na avaliação dos investigadores do estudo encontramos 98,4% e 95,5%, com relação às toxinas 1 e 2, respectivamente, de indivíduos com melhora de pelo menos um ponto na gravidade das rugas dinâmicas da região glabella. Houve coincidência entre as opiniões dos avaliadores independentes e os investigadores em 89,7% dos casos que receberam Toxina 1 e em 92,0% daqueles que receberam Toxina 2 (Figura 4).



FIGURA 3: Fotos clínicas dos pacientes dos grupos Botox® e Prosigne®, respectivamente antes e após 15 dias de tratamento, sempre realizadas com franzimento máximo da glabella

Resultados dos objetivos secundários

Um dos objetivos secundários era a avaliação da melhora de pelo menos um ponto da escala na gravidade das rugas estáticas da região glabellar após 120 dias da aplicação da toxina segundo a avaliação de três médicos independentes. Apenas sete pacientes no grupo da Toxina 1 (10,8%) e 12 (17,9%) no grupo da Toxina 2 apresentaram essa melhora, sem diferença estatisticamente significativa entre eles. Na opinião dos investigadores essa melhora foi de 44,9% e 53,9% nos grupos Toxina 1 e 2, respectivamente, sem diferença estatística entre os grupos. Houve coincidência entre as opiniões dos avaliadores independentes e os investigadores em 58,2% dos casos que receberam Toxina 1 e em 46,2% daqueles que receberam Toxina 2 (Figura 5).

O segundo objetivo secundário era a duração do efeito da toxina botulínica nas rugas dinâmicas, em franzimento máximo, mediante avaliação das fotos pelos médicos independentes, verificando por quanto tempo houve a melhora de pelo menos um ponto na escala de rugas glabellares. Encontramos, para os indivíduos que receberam Toxina 1, a duração do efeito da toxina de $84,5 \pm 38,8$ dias e de $89,9 \pm 41,1$ dias para aqueles que receberam Toxina 2, sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,4303$). Na opinião dos investigadores, o tempo de duração da toxina para rugas dinâmicas foi de $76,8 \pm 46,6$ e $88,1 \pm 43,6$ dias nos grupos Toxina 1 e 2, também sem diferença entre os grupos ($p = 0,1455$ -ns) (Figura 6).

Para cumprir o terceiro objetivo secundário estudou-se a tolerabilidade das medicações durante a injeção das toxinas 1 e 2 por meio da escala analógica visual da dor, imediatamente após a aplicação da toxina. Não se observou diferença entre os grupos

($p = 0,2839$ -ns). Também não se verificou diferença entre os dois produtos ($p = 0,4805$ -ns) quanto à dor ao final do dia em que houve a aplicação da toxina (Tabela 1).

Os eventos adversos apresentados pelos indivíduos dos dois grupos não diferiram significativamente ($p = 0,4507$ -ns) e 44,4% e 66,7% foram de intensidade leve, 54,2% e 33,3% moderados nos grupos Toxina 1 e 2, respectivamente. A maioria dos eventos adversos foi de natureza não grave, como dor leve, eritema e sangramento autolimitado no local da injeção, melhorando espontaneamente.

DISCUSSÃO

A toxina botulínica do sorotipo A é opção bem estabelecida para o tratamento das rugas dinâmicas da face. A forma cristalina da toxina botulínica do tipo A foi introduzido na prática médica, em 1980, para o tratamento do estrabismo. A partir daí, apareceram outras inúmeras indicações, incluindo blefaroespasm, espasmo facial, espasticidade e diversos usos cosméticos, como rugas dinâmicas da face e hiperidrose (axilar, palmar e de outras localizações).^{1, 3-11, 15-18}

O Botox® (onabotulinumtoxina A - BoNT/A) é produzido na Irlanda, pelo laboratório Allergan Pharmaceuticals Ireland. No Brasil, é importado e distribuído pela Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda, São Paulo. Foi a primeira toxina do tipo A a ser comercializada com fins cosméticos e serve para a comparação da eficácia entre as toxinas do tipo A. Em 1988, o grupo de pesquisa do Lanzhou Institute of Biological Products produziu e disponibilizou a toxina botulínica do tipo A chinesa, sob o nome comercial de BTX-A® de alta pureza e estabilidade.

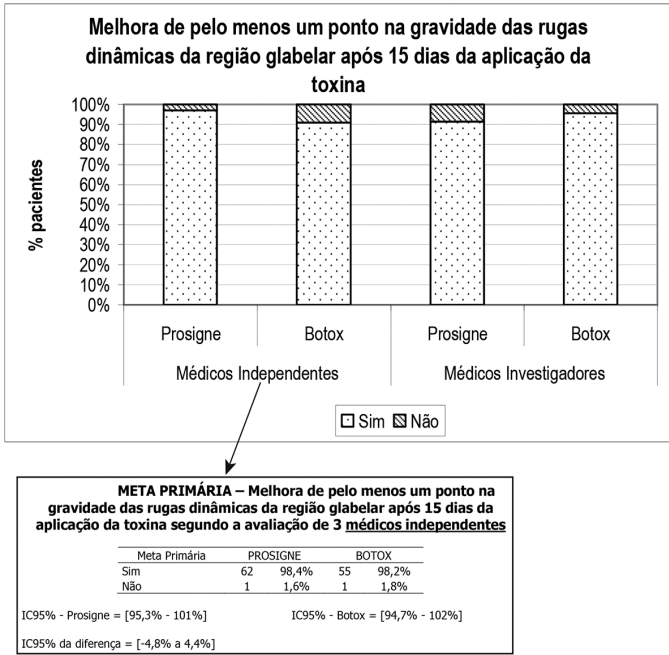


FIGURA 4: Representação gráfica do objetivo primário do estudo: melhora de pelo menos um ponto na gravidade das rugas dinâmicas glabellares após 15 dias da aplicação de toxina segundo a avaliação de três médicos independentes (destacado no contorno de cor laranja). A figura também apresenta a avaliação dos médicos investigadores

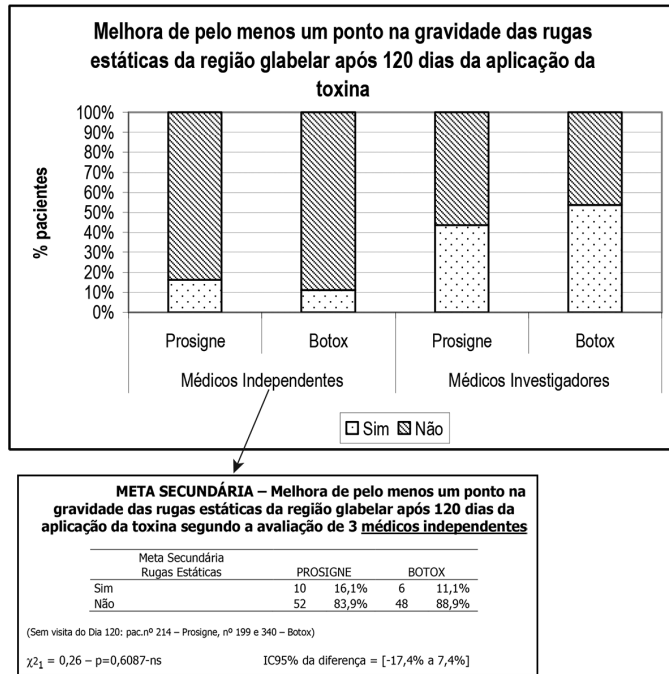


FIGURA 5: Resultados do primeiro objetivo secundário (destacado em cor laranja): melhora de pelo menos um ponto na gravidade das rugas estáticas da região glabellar após 120 dias da aplicação das toxinas sem diferença estatisticamente significante entre elas. A figura também apresenta a avaliação dos médicos investigadores

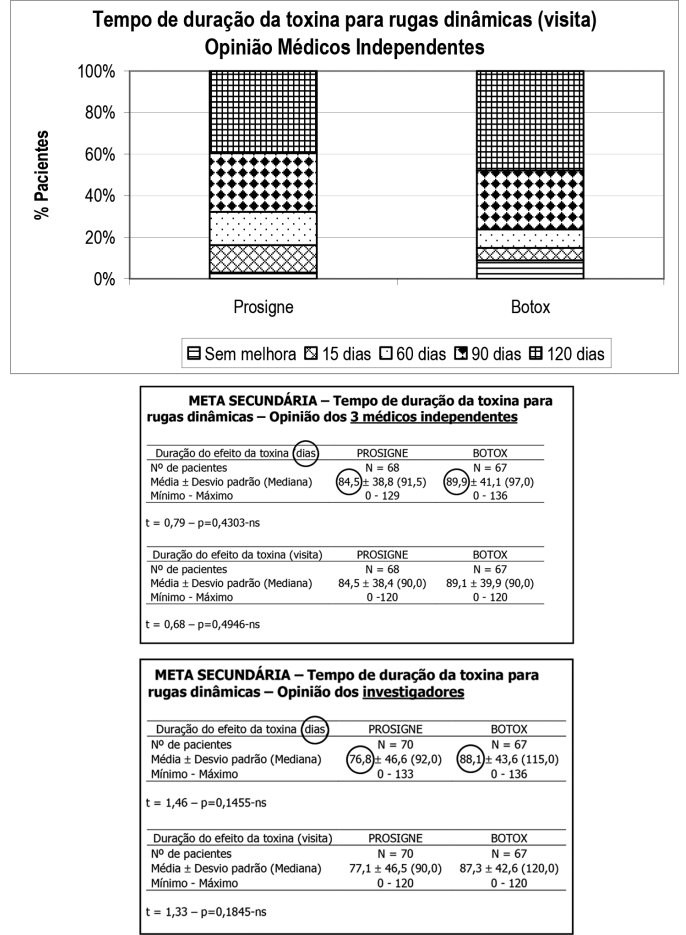


FIGURA 6: Resultados do segundo objetivo secundário (destacado em cor laranja): duração em dias do efeito das toxinas nas rugas dinâmicas, em franzimento máximo, mediante avaliação das fotos pelos médicos independentes e verificando-se por quanto tempo foi mantida a melhora de pelo menos um ponto na escala de rugas glabellares, sem diferença estatisticamente significante. A figura também apresenta a avaliação dos médicos investigadores (dias também destacados na cor laranja)

Após ensaios pré-clínicos e estudos clínicos, o Comitê Nacional para Avaliação de Medicamentos da República Popular da China aprovou seu uso, em 1997, para tratamento médico, a saber: espasmo hemifacial, blefaroespasmos e estrabismo.⁵⁻⁹ No Brasil, a autoridade sanitária nacional Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) aprovou a BTX-A® para uso clínico, em 2003, e para o uso cosmético, em 2005, sob o nome comercial Prosigne®. Atualmente, o produto é comercializado no Brasil por Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos, São Paulo, e em inúmeros países da Europa, Ásia e América.

As toxinas botulínicas são produtos biológicos, dessa forma, não é possível falar em bioequivalência das diferentes formulações, mas é possível intercambiar uma formulação comercial por outra considerando os resultados dos estudos clínicos comparativos entre esses diferentes produtos. Dessa forma, o presente estudo trouxe dados valiosos para compreensão

Tabela 1: Resultados do terceiro objetivo secundário: tolerabilidade à dor (avaliada pela escala analógica visual de dor) logo após a aplicação das toxinas 1 e 2 e ao final do dia da aplicação. Não se observou diferença entre os grupos

Escala analógica visual da dor (cm)	PROSIGNE	BOTOX
Ao final do dia em que houve a aplicação da toxina	N=69	N=67
Média ± Desvio padrão (Mediana)	0,64 ± 1,46 (0,0)	0,49 ± 1,07 (0,0)
Mínimo - Máximo	0 - 7	0 - 5,8

t = 0,71 - p=0,4805-ns

da toxina botulínica do tipo A Prosigne® (Toxina 1) comparada à comercializada sob o nome Botox® (Toxina 2).

Neste estudo, atingiu-se o objetivo primário que era a melhora de pelo menos um ponto na gravidade das rugas dinâmicas da glabella, após 15 dias da injeção de Toxina 1 ou 2, segundo avaliação de três médicos independentes. Dessa forma, 15 dias após o tratamento, ambas foram significativamente eficazes na melhora de pelo menos um ponto na gravidade das rugas dinâmicas da glabella, na opinião dos avaliadores independentes e dos investigadores. Era esperado que a diferença dos respondedores dos dois produtos fosse inferior a 15%, fato que foi observado pelo índice de confiança de 95% (IC95%) tanto na população PP como ITT. Além disso, destaca-se o fato de que houve coincidência entre as avaliações dos avaliadores independentes e dos investigadores.

Adicionalmente, o estudo trouxe outras informações relevantes, sendo que um dos objetivos secundários consistia na avaliação da melhora de pelo menos um ponto na gravidade das rugas estáticas da região glabellar após 120 dias da aplicação da toxina segundo a avaliação de três médicos independentes e investigadores.

O segundo objetivo secundário era a duração do efeito da toxina botulínica nas rugas dinâmicas, no franzimento máximo, mediante avaliação das fotos pelos médicos independentes, verificando por quanto tempo houve a melhora de pelo menos um ponto na escala de rugas glabulares. Não houve diferença estatisticamente significativa tanto na opinião dos investigadores nem tampouco na dos avaliadores independentes. A terceira meta secundária estudada foi a tolerabilidade das medicações durante a injeção das toxinas 1 e 2, segundo escala analógica visual da dor imediatamente após a aplicação da toxina. Não se observou diferença entre os grupos. Também não foi verificada diferença entre os dois produtos quanto à dor ao final do dia em que houve a aplicação da toxina.

Os eventos adversos apresentados pelos indivíduos dos dois grupos estudados não diferiram significativamente. A maioria foi de intensidade leve ou moderada e de natureza não grave, como dor leve, eritema e sangramento autolimitado no local da injeção, melhorando apenas com compressão manual local. Essa descrição está alinhada com a observação de diversos estudos em que a aplicação intramuscular de qualquer substância eventualmente causou dor no local da aplicação, sensibilidade anormal à compressão, formação de hematomas ou equimoses e/ou ferimento local. Esses são eventos leves e considerados esperados.

Em conjunto, os resultados deste estudo reproduzem os resultados de outros estudos clínicos controlados em que Botox® e Prosigne® foram comparados, e mostraram que as formulações se equivalem no tratamento de blefaroespasmos e do espasmo hemifacial, distonia cervical, hiperatividade do músculo detrusor e espasticidade.^{18,20,22-24}

CONCLUSÃO

Os resultados dos estudos comparativos mostraram que as toxinas 1 e 2 são igualmente eficazes e seguras na melhora de pelo menos um ponto na gravidade das rugas dinâmicas da glabella após 15 dias da aplicação, tanto na opinião dos investigadores quanto na dos avaliadores independentes. ●

AGRADECIMENTOS

Aos subinvestigadores que participaram deste trabalho: Edileia Bagatin, Karime Hassun, Renata Valente Carneiro, Ana Paula Mayumi Takeuchi, Camila Anna Hofbauer Parra e Vivian Barzi Loureiro

REFERÊNCIAS

1. Scott AB, Rosembaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol*. 1973;12(12):924-27.
2. Wang YC, Zhuang H, Huang BG, Dai Z. Preparation of type A botulinum crystalline toxin for the therapeutic and establishment of an experimental animal model. *Chinese J Biologicals*. 1990;3(3):121-5.
3. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology*. 1980;87(10):1044-9.
4. Carruthers JD, Carruthers JA. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol*. 1992;18(1):17-21.
5. Schantz EJ, Johnson EA. Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. *Microbiol Rev*. 1992;56(1):80-99.
6. Dai Z, Wang YC. Treatment of blepharospasm, hemifacial spasm and strabismus with botulinum A toxin. *Chin Med J*. 1992;105(6):476-8.
7. Dai Z, Lu W, Wu X, Li ZH, Zhang FH, Wang YC. Phase II Clinical Trial of Treatment of Blepharospasm, Hemifacial Spasm with Botulinum Toxin Type A for injection. *Chin J Ophthalmology*. 1993;29(3):144-145.
8. Zhao CD, Chen HX, Nie ZM. A clinical study of botulinum toxin type A in treatment of blepharospasm and facial spasm. *Chinese J Nervous Mental Diseases*. 1996;22(2):83-85.
9. Zhang LJ, Feng XL, Zhang SM, Shen ZL, Shi SY. A study on botulinum toxin A in treatment of blepharospasm and facial spasm. *Shaanxi Medical Journal*. 1998;27(1):50-1.
10. Wan X, Tang X, Cui L. Remote effects of local injection of botulinum toxin type A. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 1999;21(5):362-7.
11. Keen M, Blitzer A, Aviv J, et al. Botulinum toxin A for hyperkinetic facial lines: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Plast Reconstr Surg*. 1994;94(1):94-9.
12. Foster JA, Barnhorst D, Papay F, Oh PM, Wulc AE. The use of botulinum A toxin to ameliorate facial kinetic frown lines. *Ophthalmology*. 1996;103:618-22.
13. Klein AW. Complications, Adverse Reactions, and Insights with the use of botulinum toxin. *Dermatol Surg*. 2003;29(5):549-56.
14. Kimura J. Disorders of neuromuscular junction, myopathies and abnormal muscle activity. In: Kimura J. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle – principles and practice*. Philadelphia: FA Davis; 1985. p.511-26.
15. Dimitrova DM, Shall MS, Golderg SJ. Short-term effects of botulinum toxin on lateral rectus muscle of the cat. *Exp Brain Res*. 2002;147(4):449-55.
16. Monteiro EO. Uso avançado da toxina botulínica do tipo A na face. *RBM Rev Bras Med*. 2009;66(Supl 4).
17. Talarico-Filho S, Bagatin E, Monteiro EO, Pinheiro MVB, Hassun KM. Eficácia e segurança da neurotoxina botulínica tipo A no tratamento de linhas de expressão glabellares. *RBM Rev Bras Med*. 2008;65(esp), 28-33.
18. Ferreira LM, Talarico-Filho S, Costa RO, Godoy A, Steiner D, Fleissig L, et al. Eficácia e tolerabilidade de uma nova toxina botulínica tipo A para tratamento estético de rugas faciais dinâmicas: estudo multicêntrico prospectivo de fase III. *Surg Cosmet Dermatol*. 2009;1(2):58-63.
19. Quagliato EM, Carelli EF, Viana MA. Prospective, randomized, double-blind study, comparing botulinum toxins type a botox and prosigne for blepharospasm and hemifacial spasm treatment. *Clin Neuropharmacol*. 2010;33(1):27-31.
20. Lacy DB, Tepp W, Cohen AC, DasGupta BR, Stevens RC. Crystal structure of botulinum neurotoxin type A and implications for toxicity. *Nat Struct Biol*. 1998;5(10):898-902.
21. Peng L, Berntsson RP, Tepp WH, Pitkin RM, Johnson EA, Stenmark P, et al. Botulinum neurotoxin DC uses synaptotagmin I and II as receptors, and human synaptotagmin II is not an effective receptor for type B, DC and G toxins. *J Cell Sci*. 2012;125(13):3233-42.
22. Sattler G, Callander MJ, Grablowitz D, et al. Noninferiority of incobotulinumtoxinA, free from complexing proteins, compared with another botulinum toxin type A in the treatment of glabellar frown lines. *Dermatol Surg*. 2010;36(Supl 4):2146-54.
23. Yoon JS, Kim JC, Lee SY. Double-Blind, Randomized, Comparative Study of Meditoxin® Versus Botox® in the Treatment of Essential Blepharospasm. *Korean J Ophthalmol*. 2009;23(3):137-141.
24. Rieder CR, Schestatsky P, Socal MP, Monte TL, Fricke D, Costa J, et al. A double-blind, randomized, crossover study of prosigne versus botox in patients with blepharospasm and hemifacial spasm. *Clin Neuropharmacol*. 2007;30(1):39-42.
25. Honeck P, Weiss C, Sterry W, Rzany B. Clinical and Laboratory Investigations Reproducibility of a four-point clinical severity score for glabellar frown lines. *Br J Dermatol*. 2003;149(2):306-10.
26. Jensen MP, Miller L, Fisher LD. Assessment of pain during medical procedures: a comparison of three scales. *Clin J Pain*. 1998;14(4):343-9.