

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
BACHAREL EM BIOMEDICINA  
MARIA EDUARDA TABAREZ DE ABREU

**Daxxify®: O fim da hegemonia do Botox®?**

Porto alegre  
2022

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
BACHAREL EM BIOMEDICINA  
MARIA EDUARDA TABAREZ DE ABREU

**Daxxify®: O fim da hegemonia do Botox®?**

Projeto de Trabalho de  
Conclusão de Curso (TCC)  
apresentado ao Centro  
Universitário Ritter dos Reis  
como parte das exigências  
para obtenção do título de  
bacharel em Biomedicina.

**Orientador:** Profª Drª Priscilla  
Maciel Quattrin

Porto Alegre  
2022

## SUMÁRIO

|                                                                |           |
|----------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. ARTIGO CIENTÍFICO .....</b>                              | <b>4</b>  |
| <b>1.1 RESUMO .....</b>                                        | <b>4</b>  |
| <b>1.2 INTRODUÇÃO .....</b>                                    | <b>6</b>  |
| <b>1.3 MATERIAL E MÉTODO.....</b>                              | <b>8</b>  |
| <b>1.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>                        | <b>9</b>  |
| <b>1.5. CONCLUSÃO.....</b>                                     | <b>22</b> |
| <b>REFERÊNCIAS.....</b>                                        | <b>23</b> |
| <b>ANEXO 1: PADRÃO DE FORMATAÇÃO DA REVISTA ESCOLHIDA.....</b> | <b>27</b> |

## **Daxxify®: O fim da hegemonia do Botox®?**

Maria Eduarda Tabarez de Abreu <sup>1</sup>

Priscilla Maciel Quatrin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Discente da Universidade Ritter dos Reis - UNIRITTER - Porto Alegre - RS - Brasil

<sup>2</sup> Docente da Universidade Ritter dos Reis - UNIRITTER - Porto Alegre - RS - Brasil

### **RESUMO**

A toxina botulínica, aplicada por meio de injeções intramusculares, é uma protease que causa denervação química de músculos esqueléticos por bloqueio da liberação de acetilcolina nas terminações nervosas. Seu efeito temporário tem duração média de 3 meses, vide bula. Consequentemente, traz a necessidade de injeções repetidas para manter os benefícios clínicos, de modo que os pacientes requerem 3 ou 4 tratamentos anualmente. Embora a maioria dos pacientes não seja mais responsivo após esse período, os dados indicam que os retratamentos são, geralmente, repetidos a cada 5 a 6 meses. Isso implica em ressurgimento dos sintomas entre as injeções, resultando em períodos de correção abaixo do ideal. Tendo isto vista, foi desenvolvida uma nova formulação de toxina botulínica tipo A, a DaxibotulinumtoxinA, contendo neurotoxina central de 150 kDa, associada a um peptídeo de excipiente estabilizador proprietário, que sugere aumentar o tempo de duração dos resultados para até 24 semanas. Portanto, o objetivo deste trabalho é avaliar, através de uma revisão de literatura, a eficácia da toxina DaxibotulinumtoxinA como bloqueador neuromuscular para fins estéticos. Ao todo foram selecionados sete artigos que apresentaram estudos clínicos da efetividade e eficácia da DaxibotulinumtoxinA. Com este trabalho foi possível concluir que a nova toxina botulínica tipo A, DaxibotulinumtoxinA, é o primeiro produto TXB-A com potencial duração de eficácia no tratamento de linhas glabellares de até 24 semanas, sugerindo que o produto tem clara possibilidade de melhorar o manejo tanto das condições terapêuticas quanto estéticas, além de requerer menos tratamentos por ano. Sua formulação única, utilizando um novo peptídeo estabilizante patenteado em vez de albumina humana, permite que os resultados dos tratamentos sejam superiores aos obtidos com OnabotulinumtoxinA, marca pioneira na comercialização de toxina botulínica tipo A, e todas as demais marcas atualmente comercializadas de TXB-A.

**PALAVRAS-CHAVE:** Toxina botulínica; DaxibotulinumtoxinA-lanm; OnatoxinbotulinumA.

## **ABSTRACT**

The toxin, applied by botulinum via intramuscular injections, is a protection that causes chemical denervation of skeletal muscles blocking the release of acetylcholine in nerve endings. Its temporary effect has an average duration of 3 months, see package insert. Consequently, it brings the need for repeated repetitions to maintain clinical benefits, so requirements 3 or 4 treatments annually. Although most patients are no longer responsive after this period, data indicate that retreatments are usually repeats every 5 to 6 months. This implies re-emergence of symptoms between injections, resulting in periods of optimal correction. With this in mind, a new formulation of botulinum toxin type A, DaxibotulinumtoxinA, was developed, containing a central neurotoxin with a duration of 150 kDa, associated with a proprietary stabilizing excipient peptide, which increases the time to results to 24. Therefore, the objective of work is to evaluate, a literature review, in order to work the toxin DaxibotulinumtoxinA as neuromuscular protector for aesthetic. Altogether, it selected articles that housed studies of studies of setenum and daxi toxin. With this work, the possible treatment of a new botulinum toxin type A, DaxibotulinumtoxinA, is the first TXB-A product with the potential to last up to 24 weeks in both glabellars, suggesting that the product has the possibility of improving the management of conditions therapeutic and aesthetic, in addition to requiring fewer treatments per year. Its unique formulation, using a new stabilized peptide, allows superior treatment results to be obtained with OnaulinumtoxinA, the exclusive bot brand in the marketing of botulinum toxin type A, and all additional brands currently marketed of TXB-A.

**KEYWORDS:** Botulinum toxin; DaxibotulinumtoxinA-lanm; OnatoxinbotulinumA.

## INTRODUÇÃO

Desde sua descoberta, no século XIX, a toxina botulínica (TXB), amplamente conhecida por sua utilização na medicina estética para tratamento de rugas dinâmicas e amenização dos sinais clínicos do envelhecimento<sup>9</sup> tornou-se o procedimento estético não cirúrgico mais realizado no mundo - correspondendo a 43% do total de buscas, segundo a Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica Estética. Os produtos de toxina botulínica tipo A (TXB-A) despontam também na terapêutica humana para um número crescente de indicações e, pesquisas clínicas continuadas fazem com que, a cada dia, novas indicações sejam somadas àquelas já consagradas pelo uso<sup>20</sup>.

Aplicada por meio de injeções intramusculares, a TXB é uma protease que causa denervação química temporária de músculos esqueléticos por bloqueio da liberação de acetilcolina nas terminações nervosas de neurônios motores. Seu mecanismo de ação produz um enfraquecimento dose dependente temporário da atividade muscular, tornando os músculos das expressões faciais não funcionais, sem que haja efeitos sistêmicos. Sem ordem para se movimentar, o tecido relaxa, aliviando a tensão dos músculos na região da aplicação. Há um restabelecimento gradual da transmissão neuromuscular e um retorno da função muscular normal<sup>27</sup>. Seu mecanismo é seguro e tem poucas contra indicações<sup>13</sup>.

Desde a aprovação do Botox® pela Anvisa, em 2000, os produtos de TXB-A foram amplamente estudados e, um grande volume de dados clínicos sugerem a eficácia e segurança destes. Contudo, há uma limitação comum entre todos produtos de TXB-A disponíveis atualmente no mercado mundial: o tempo de duração dos efeitos desejados. Vide bula, todas as marcas comerciais de TXB-A tem uma duração de 3 meses, com necessidade de retratamento recorrente - conforme orientado pelos fabricantes - de modo que os pacientes requerem 3 ou 4 tratamentos anualmente para manter o benefício clínico. Devido, principalmente, ao alto custo envolvido no tratamento com toxina botulínica, os pacientes geralmente limitam-se a tratamentos duas vezes ao ano. Isso implica em ressurgimento dos sintomas entre as injeções, resultando em períodos de correção abaixo do ideal, baixa satisfação com os tratamentos e manejo inadequado dos sinais clínicos do envelhecimento<sup>25</sup>.

Portanto, urge a necessidade de tratamentos mais duradouros, que mantenham o alívio dos sintomas entre as injeções e reduzam a frequência de reaplicação. Tendo em vista essa necessidade, recentemente a FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou o

uso de uma nova formulação de toxina botulínica tipo A, comercialmente chamada de Daxxify®. DaxibotulinumtoxinA (DAXI), um novo produto TXB-A contendo neurotoxina central de 150 kDa, altamente purificada e, sendo o primeiro produto de TXB a ser formulado com um peptídeo de excipiente estabilizador proprietário (RTP004) em vez de albumina de soro humano. O peptídeo demonstrou aumentar a ligação da neurotoxina às superfícies neuronais, o que pode aumentar a probabilidade de internalização da neurotoxina, ou seja, aumentar o tempo de duração dos resultados obtidos em até 24 semanas.

Posto isto, o objetivo deste trabalho é avaliar, através de uma revisão de literatura, a eficácia da toxina DaxibotulinumtoxinA como bloqueador neuromuscular para fins estéticos e o tempo de duração dos resultados obtidos com a toxina, comercialmente chamada de Daxxify®.

## MATERIAL E MÉTODO

Neste trabalho foi realizada uma pesquisa de revisão bibliográfica integrativa, que reúne e sintetiza textos que abordam o mesmo tema<sup>26</sup>. Para tal, um tema central norteou a seleção dos artigos: o desenvolvimento de uma nova marca comercial de toxina botulínica, altamente purificada, associada a um peptídeo de excipiente estabilizador no lugar da albumina de soro humano, que apresenta resultados de neuromodulação de até 24 semanas. A pesquisa foi desenvolvida por meio da base de dados Pubmed, Scielo e Google Acadêmico, através de artigos científicos publicados no período entre 2015 e 2022, nos idiomas: português, inglês e espanhol. As principais palavras-chaves utilizadas foram: *Botulinum Toxin*, *DaxibotulinumtoxinA*, *onatoxinbotulinumA*. O critério de inclusão adotado foi artigos que abordam exclusivamente a toxina botulínica tipo A e estudos clínicos de duração do efeito da molécula *DaxibotulinumtoxinA* e sua segurança como neuromodulador no uso estético.

## RESULTADOS e DISCUSSÃO

Ao todo foram selecionados sete artigos que apresentaram estudos clínicos da efetividade e eficácia da DaxibotulinumtoxinA como bloqueador neuromuscular para fins estéticos, evidenciados no esquema abaixo:

**Esquema 1** - Resumo dos principais pontos das obras selecionadas para compor o presente estudo.

---

**Título:** Safety and Efficacy of RT002, an Injectable Botulinum Toxin Type A, for Treating Glabellar Lines.

**Autores:** Murray, *et al.*

**Ano de publicação:** 2015.

**Objetivo:** Este estudo clínico de fase 1/2 foi projetado para estabelecer a segurança do RT002 para o tratamento de linhas glabellares moderadas a graves.

**Conclusão:** O RT002 é um produto de toxina botulínica seguro e eficaz com uma duração de ação prolongada.

---

**Título:** Injectable DaxibotulinumtoxinA for the Treatment of Glabellar Lines: A Phase 2, Randomized, Dose-Ranging, Double-Blind, Multicenter Comparison With OnabotulinumtoxinA and Placebo

**Autores:** Carruthers, *et al.*

**Ano de publicação:** 2017.

**Objetivo:** Comparar a segurança, eficácia e duração da resposta da daxibotulinumtoxinA com a onabotulinumtoxinA e placebo.

**Conclusão:** A dose de 40U de daxibotulinumtoxinA foi bem tolerada (por exemplo, ausência de ptose) e apresentou o perfil de risco: benefício mais favorável. Comparado com 20U de toxina botulínica A, exibiu uma taxa de resposta significativamente maior e uma duração de resposta significativamente maior (mediana de 24 semanas vs 19 semanas;  $p = 0,030$ ).

---

**Título:** Comparing Injectable DaxibotulinumtoxinA and OnabotulinumtoxinA in Moderate and Severe Glabellar Lines: Additional Analyses From a Phase 2, Randomized, Dose-Ranging, Double-Blind, Multicenter Study.

**Autores:** Bertucci, *et al.*

**Ano de publicação:** 2017.

**Objetivo:** Avaliar se esses achados de eficácia e segurança são influenciados pela gravidade da linha glabellar inicial.

**Conclusão:** 40U de daxibotulinumtoxinA parece oferecer uma vantagem de eficácia clínica sobre 20U de onabotulinumtoxinA em linhas glabellares moderadas e graves – com uma vantagem maior observada em linhas glabellares graves.

---

**Título:** DaxibotulinumtoxinA for Injection has a prolonged duration of response in the treatment of glabellar lines: Pooled data from two multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies (SAKURA 1 and SAKURA 2).

**Autores:** Bertucci, *et al.*

**Ano de publicação:** 2019.

**Objetivo:** Avaliar melhor a eficácia, duração da resposta e segurança de 40 U DAXI em comparação com placebo no tratamento das linhas glabellares.

**Conclusão:** As descobertas deste trabalho demonstram que o DAXI oferece altas taxas de resposta no tratamento das linhas glabellares e uma duração prolongada da resposta

(média de 24 semanas). Não foram observados novos sinais de contraindicação. Uma vez aprovado, DAXI fornecerá uma opção de tratamento alternativo para pacientes que procuram uma longa duração de eficácia do seu tratamento com toxina botulínica.

---

**Título:** DaxibotulinumtoxinA for Injection for the Treatment of Glabellar Lines: Results from Each of Two Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Studies (SAKURA 1 and SAKURA 2).

**Autores:** Carruthers, *et al.*

**Ano de publicação:** 2020.

**Objetivo:** Com base nos resultados obtidos em estudos anteriores, a dose de 40-U de DAXI foi selecionada para avaliação em dois estudos pivotais de 36 semanas (SAKURA 1 e SAKURA 2) e um estudo de segurança open-label de 84 semanas (que incluiu dosagem repetida e avaliou aproximadamente 1600 sujeitos adicionais).

**Conclusão:** Os resultados de ambos os estudos foram altamente consistentes. O DAXI pode oferecer uma duração de resposta prolongada (média de 24 semanas) e é geralmente bem tolerado.

---

**Título:** DaxibotulinumtoxinA for Injection for the Treatment of Glabellar Lines: Efficacy Results From SAKURA 3, a Large, Open-Label, Phase 3 Safety Study.

**Autores:** Fabi, *et al.*

**Ano de publicação:** 2021.

**Objetivo:** Avaliar melhor o DAXI em um estudo grande, aberto, de repetição de tratamento.

**Conclusão:** DaxibotulinumtoxinA para a eficácia da injeção foi altamente consistente em todos os ciclos de tratamento. Estes resultados confirmam as taxas de eficácia previamente observadas e a duração da resposta.

---

**Título:** A Large, Open-Label, Phase 3 Safety Study of DaxibotulinumtoxinA for Injection in Glabellar Lines: A Focus on Safety From the SAKURA 3 Study;

**Autores:** Green, *et al.*

**Ano de publicação:** 2021.

**Objetivo:** Avaliar o uso de DAXI (40U) em até 3 tratamentos para linhas glabellares moderadas ou graves.

**Conclusão:** A segurança do DAXI neste grande estudo de segurança aberto confirma as descobertas dos principais estudos de Fase 3, fornecendo garantias em seu perfil geral de segurança.

---

**Fonte:** Elaborado pela autora.

A partir da necessidade latente de um produto de TXB-A, com duração do benefício terapêutico prolongado e que mantenha o perfil de segurança surge a DaxibotulinumtoxinA (Revanece Therapeutics Inc.)<sup>11</sup>, uma neurotoxina central com 150 KDa purificada, sendo o primeiro produto de TXB-A a ser formulado com um peptídeo excipiente proprietário (RTP004), em vez de albumina de soro humano, para múltiplas indicações terapêuticas, como distonia cervical e estéticas, como linhas faciais superiores (linhas glabellares, linhas da testa e linhas periorbiculares).

A neurotoxina Daxxify®, assim como em todos os produtos comerciais de toxina botulínica tipo A, deriva da cepa Hall de *Clostridium botulinum*. Um estudo publicado por Solish *et al* (2021)<sup>25</sup> relata que a toxina DAXI é fabricada utilizando um complexo processo de fermentação e purificação, da qual passa por um processo rigidamente controlado de três etapas de cromatografia em coluna: cromatografia de interação hidrofóbica, troca aniônica e troca catiônica, com o objetivo de remover impurezas bacterianas e proteínas acessórias chegando no concentrado final da proteína

neurotóxica de 150KDa. Após a purificação, a neurotoxina é formulada junto do peptídeo estabilizador que se liga a neurotoxina com alta avidéz e outros excipientes, incluindo polissorbato-20 (surfactante), tampões e açúcares<sup>10</sup>. Diferentemente de todos os demais produtos de TXB-A, que dependem da albumina sérica humana (HSA) como excipiente para limitar a agregação das moléculas ativas e sua adsorção em superfícies de vidro<sup>30</sup>, a formulação exclusiva de DAXI, que combina o novo peptídeo juntamente com polissorbato-20, permite um produto livre de HSA.

O peptídeo, totalmente sintético, utilizado na formulação de DAXI é composto de 35 aminoácidos, constituído de dois domínios: um domínio central de 15 lisinas, que é delimitado em cada terminal por um domínio de transdução de proteína (DTP) de 10 aminoácidos, rico em arginina. Essa molécula, altamente carregada positivamente em pH fisiológico, forma uma forte ligação eletrostática com a proteína ativa e com estruturas extracelulares carregadas negativamente, como superfícies neuronais e proteínas da matriz extracelular<sup>25</sup>. Ou seja, a ligação aprimorada aos terminais nervosos e elementos da matriz extracelular que o peptídeo excipiente RT004 sugere proporcionar pode reduzir a difusão do local de injeção. Especificamente, o peptídeo RT004 demonstrou fornecer alta avidéz de ligação, o que limita a disseminação de TXB no momento da injeção, fazendo com que o produto injetado permaneça na área de tratamento alvo e limita a propagação da toxina aos músculos adjacentes. Isso permitirá a administração segura de doses maiores em locais de tratamento específicos sem efeitos colaterais indesejados<sup>17</sup>.

O trabalho desenvolvido por Murray *et al* (2015)<sup>17</sup> foi projetado para avaliar a segurança de doses crescentes de DAXI para o tratamento de linhas glabellares moderadas e graves. Para tal, 48 indivíduos foram randomizados em quatro grupos (N=12/grupo). Os grupos 1 a 4 receberam doses crescentes de DAXI variando de metade da dose equivalente da toxina aprovada AbobotulinumtoxinA, comercialmente Dysport®, até o dobro dos níveis de dose atual. O grupo 1 recebeu 0,5 vezes; grupo 2 recebeu 1,0 vezes a dose rotineira; grupo 3 recebeu 1,5 vezes a dose e; grupo 4 recebeu 2,0 vezes a dose rotineira utilizada, que é equivalente a 25U da toxina Dysport. A segurança de cada dose foi confirmada antes da administração da próxima dose. Os indivíduos do grupo 4 foram tratados com a dose mais alta e observados por 36 semanas ou até que o GLSS (Escala de Gravidade da Linha Glabellar) retornasse à normalidade. A eficácia dos resultados foi avaliada pela GLSS, além de fotos padrão de antes/depois,

no máximo do movimento de contração dos músculos da glabella. Todos os tratamentos foram administrados via intramuscular onde, para cada tratamento, uma dose de 0,1mL foi administrada em 5 locais de injeção: 2 em cada músculo corrugador e 1 no músculo prócero.

Como resultados, Murray e sua equipe observaram que todas as doses de DAXI foram bem toleradas. Os eventos adversos comuns foram cefaléia e reações leves no local da injeção. Na semana 4, todas as doses de DAXI foram altamente eficazes na paralisação da região glabellar. O grupo 4 atingiu a duração média de 7 meses. Aos 6 meses, 80% dos indivíduos apresentaram rugas leves ou nenhuma ruga na região glabellar. Contudo, as limitações do estudo incluem um design aberto e um número modesto de indivíduos. Este estudo indicou que o DAXI pode fornecer um benefício de duração prolongada.

Com base nas evidências clínicas obtidas, Carruthers *et al* (2017)<sup>8</sup> desenvolveram um estudo randomizado, duplo-cego, de variação de dose, controlado por placebo objetivando avaliar e comparar a segurança, eficácia e duração da resposta da daxibotulinumtoxinA com a onabotulinumtoxinA (20U), conhecido comercialmente como Botox®, e placebo. Um total de 268 indivíduos adultos, com linhas glabellares moderadas ou graves, foram selecionados e designados aleatoriamente, com uma proporção igual em 5 grupos, para receber 20U, 40U ou 60U de daxibotulinumtoxinA, 20U de onabotulinumtoxinA ou placebo. Todos os tratamentos consistiram em cinco injeções de 0,1 mL: 2 em cada músculo corrugador e 1 no prócero. Todos os indivíduos receberam um único tratamento. A dose de toxina onabotulínica A 20U foi preparada a partir de um frasco de 100U e reconstituída com 2,5 mL de solução salina livre de conservantes, conforme rótulo, de modo que 0,5 mL do produto estivesse presente na seringa preparada para injeção, permitindo uma dose de 4U por 0,1 mL a ser administrada por injeção local. Para preparo das doses de DAXI uma técnica de diluição em série usando solução salina sem conservantes foi usada a partir de um frasco de estoque de 160U de DAXI liofilizado, para chegar a 20U, 40U ou 60U por 0,5 mL na seringa preparada para injeção. A gravidade da linha glabellar foi avaliada por investigadores e indivíduos a cada 4 semanas, por até 24 semanas, avaliando a melhora global na estética em cada visita pós-base usando a Escala de Melhoria Estética Global (GAIS). Além disso, os investigadores avaliaram a força da contração muscular usando a escala IGA-FWS (Avaliação Global do Investigador - Escala de Gravidade de Rugas

em Movimento) e a severidade da linha glabellar também foi avaliada pelos sujeitos com franzido máximo usando a escala de Gravidade das rugas faciais do paciente (PFWS).

Nos resultados obtidos nas semanas 4 e 24, em comparação com o placebo, todas as doses de DAXI resultaram em uma proporção significativamente maior de indivíduos atingindo uma melhora. Na semana 4, 100% de melhora para todas as doses de DAXI e 3% para placebo; Semana 24, 18%, 36% e 29% para DAXI nas doses 20U, 40U e 60U, respectivamente e 3% para placebo. DAXI 40U também demonstrou eficácia significativamente maior em comparação com Botox® 20U, nas semanas 16 e 24, onde os indivíduos tratados com DAXI 40U alcançaram uma classificação de nenhum ou leve na pontuação IGA-FWS, sendo na semana 16, 66,7% para DAXI 40U contra 31,7% de indivíduos tratados com toxina onabotulínica 20U e, na semana 24, 30,8% de indivíduos tratados com DAXI e 11,9% para tratamento com Botox® 20U. O que corrobora a superioridade dos efeitos obtidos em tratamentos com DAXI quando comparado com a marca pioneira na comercialização de toxina botulínica tipo A, Botox®. Os tratamentos com DAXI também demonstraram perfil de segurança semelhante à toxina onabotulínica 20U, utilizada mundialmente. A maioria dos eventos adversos foram predominantemente localizados no local da injeção, transitórios e de gravidade leve. Ressalta-se que, com a dose de 60U de DAXI ocorreram 3 casos de ptose palpebral, que pode ter sido causada pela migração do produto devido a dose ou erro de técnica do injetor, pois, o estudo também apresentou um caso de ptose palpebral na dose de 20U de onabotulinumtoxinA. Com esse estudo concluiu-se que a dose de 40U de DAXI teve o perfil de risco/benefício mais favorável e apresenta resultados superiores aos obtidos nos tratamentos com 20U de Botox® mantendo o perfil de segurança.<sup>8</sup>

Consolidando os achados dos testes obtidos por Carruthers *et al* (2017)<sup>8</sup>, um estudo realizado por Bertucci *et al* (2017)<sup>2</sup> objetivou avaliar se esses achados de eficácia e segurança são influenciados pela gravidade da linha glabellar basal. No estudo de Fase 2, randomizado, de variação de dose, de grupos paralelos, duplo-cego, multicêntrico, indivíduos (n=191) com linhas glabellares moderadas (n= 125) ou graves (n= 66) foram aleatoriamente designados para 20U, 40U ou 60U de daxibotulinumtoxinA, 20U de onabotulinumtoxinA ou placebo. Todos os tratamentos consistiram em cinco injeções de 0,1 mL, 2 em cada músculo corrugador e 1 no músculo prócero. A eficácia foi avaliada pelos investigadores por 24 semanas. Os resultados obtidos para linhas moderadas, com

pelo menos 1 ponto de melhoria na escala IGA-FWS, para DAXI 40U foi de 37% na semana 24 contra 14% de indivíduos com melhoria para tratamento com Botox® 20U. Para linhas severas, com pelo menos 2 pontos de melhoria na escala IGA-FWS, para DAXI 40U foi de 17% na semana 24 e para Botox® 20U foi de 7%. Os dados sugerem que a vantagem clínica de 40U de daxibotulinumtoxinA sobre 20U de onabotulinumtoxinA é mantida para uma variedade de resultados de eficácia, independentemente de linhas glabellares moderadas ou graves. Contudo, as avaliações estatísticas não foram concluídas devido ao tamanho limitado de cada subgrupo.

Nestes estudos foi observado que DAXI apresentou benefício clínico mais prolongado do que os tratamentos com a marca mais famosa de toxina botulínica, o Botox®. No geral, a dose de DAXI 40U teve o perfil de risco/benefício mais favorável<sup>8, 2</sup> e foi subsequentemente avaliada nos ensaios principais de Fase 3.

A partir dos achados de perfil de segurança e eficácia frente a nova toxina botulínica, daxibotulinumtoxinA, e a “dose ideal”, que demonstrou eficácia com uma duração média de 24 semanas, um estudo de fase 3, randomizado, controlado por placebo, de grupos paralelos e multicêntricos (SAKURA 1 e SAKURA 2) foi desenvolvido por Bertucci *et al* (2020)<sup>3</sup> para avaliar a eficácia, duração da resposta e segurança de 40U DAXI em comparação com placebo no tratamento de linhas glabellares. Os participantes com linhas glabellares moderadas ou graves foram aleatoriamente designados (2:1) para receber 40U DAXI ou placebo nos músculos corrugador/próceros. Os tratamentos do estudo foram fornecidos em kits de ensaios clínicos numerados sequencialmente contendo frascos de 50U de uso único, e foram reconstituídos com 0,6 mL de solução salina estéril não preservada por um preparador treinado cego. Todos os frascos pareciam idênticos entre si antes e depois da reconstituição. A administração dos produtos foi realizada em dose padronizada dividida em 5 injeções intramusculares, 2 injeções de 0,1 mL em cada músculo corrugador e 1 injeção de 0,1 mL no músculo próceros. A gravidade da linha glabellar foi avaliada pelos investigadores e participantes no início e nas semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 e 24 (e potencialmente nas semanas 28, 32 e 36). Após 24 semanas, se as avaliações do investigador e do participante quanto à gravidade da linha glabellar no máximo da contração muscular durante o movimento tivessem retornado à linha de base, os participantes eram elegíveis para sair do estudo e entrar no estudo de segurança de longo prazo.

De acordo com as classificações do investigador nas semanas 4, 20 e 24, respectivamente, a gravidade da linha glabellar de nenhum ou leve foi alcançada em 97,5%, 53,8% e 32,3%, dos participantes tratados com DAXI, respectivamente, versus 4,4%, 2,9% e 2,0% dos participantes tratados com placebo, respectivamente. Para os mesmos intervalos de tempo, pelo menos uma melhora de 1 ponto no IGA-FWS foi alcançada em 99,0%, 69,3% e 42,4% dos participantes tratados com DAXI, respectivamente versus 7,1%, 4,3% e 1,6% dos participantes tratados com placebo, respectivamente. Da mesma forma, pelo menos uma melhoria de 1 ponto na escala GAIS foi alcançada em 98,0%, 69,8% e 43,7% dos participantes tratados com DAXI, respectivamente versus 3,1%, 3,7% e 0,5% dos participantes tratados com placebo, respectivamente. O tempo médio para o início da resposta ao tratamento com DAXI foi de 3 dias. Conclui-se com esse estudo que DAXI foi significativamente mais eficaz do que o placebo na redução da gravidade da linha glabellar e manteve nenhuma ou leve gravidade da linha glabellar por uma média de 24 semanas. Também foi geralmente bem tolerado; os efeitos adversos relacionados ao tratamento foram mais comumente dor de cabeça (6,4% vs 2,0%) e dor no local da injeção (3,7% vs 3,9%), para DAXI e placebo, respectivamente.

Acrescentando o trabalho desenvolvido por Bertucci e sua equipe (2020)<sup>3</sup>, Carruthers *et al* (2020)<sup>10</sup> realizou um estudo para avaliar a eficácia e segurança de DAXI 40U. No total, 609 adultos, com linhas glabellares moderadas ou graves no máximo do movimento, foram designados aleatoriamente para receber placebo (n = 204) ou 40 U de DAXI (n= 405). Os indivíduos receberam um único tratamento que consistiu em cinco injeções intramusculares de 0,1 ml, uma para cada um dos cinco locais de injeção (duas injeções em cada músculo corrugador e uma no músculo prócero), administradas por um injetor treinado. Ambos os tratamentos foram fornecidos em kits de ensaios clínicos numerados sequencialmente contendo frascos mascarados de uso único de DAXI ou placebo que foram reconstituídos com soro fisiológico. As linhas glabellares foram avaliadas a cada 4 semanas por pelo menos 24 semanas ou até que a gravidade retornasse à normalidade do movimento. Investigadores e sujeitos foram treinados para avaliar a gravidade da linha glabellar usando a escala IGA-FWS e a escala PFWS, ambas classificando a gravidade das rugas como nenhuma, leve, moderada ou grave. O resultado primário de eficácia foi a porcentagem de indivíduos na semana 4 que alcançaram uma melhora em relação à linha de base de pelo

menos 2 pontos nas pontuações da escala de gravidade das rugas da glabella do investigador e na escala de gravidade das rugas da glabella do paciente no máximo da contração. Isso também é chamado de resposta composta de 2 pontos e é considerado pela *Food and Drug Administration* dos EUA para refletir o sucesso do tratamento.

Como resultado, foi observado que DAXI foi significativamente mais eficaz do que o placebo na obtenção do resultado primário de eficácia. A pontuação de gravidade da ruga na semana 4 foi de 73,6% para DAXI e 0% para placebo em SAKURA 1 e 74% para DAXI e 1% para placebo em SAKURA 2. As avaliações compostas do investigador e do sujeito da região da glabella após o tratamento com DAXI mostraram que a gravidade da linha glabellar de nenhuma ou leve foi mantida por uma média de 24,0 semanas (SAKURA 1) e 23,9 semanas (SAKURA 2), e a gravidade da linha glabellar não retornou à linha de base por uma média de 27,7 e 26,0 semanas, respectivamente. O DAXI foi geralmente bem tolerado, com os eventos adversos mais comuns relacionados ao tratamento com DAXI, sendo dor de cabeça (SAKURA 1, 7,0%; SAKURA 2, 5,9%) e dor no local da injeção (5,0% e 2,4%, respectivamente). As classificações de satisfação dos indivíduos com o tratamento na semana 4 foram extremamente positivas para DAXI e negativas para placebo.

Os resultados obtidos de ambos os estudos de fase 3 são altamente consistentes com os achados dos estudos anteriores de variação de dose<sup>2, 8</sup> e mostram que o DAXI oferece altas taxas de resposta e uma duração prolongada dos efeitos no tratamento de rugas glabellares. Vale ressaltar que a dose de 40U de DAXI contém 0,18 ng de neurotoxina central de 150 KDa ( Revance Therapeutics, Inc.)<sup>11</sup>, uma quantidade idêntica àquela em uma dose de 20U de toxina botulínica tipo A das marcas Xeomin®, Dysport® e Botox®, marcas comerciais atualmente utilizadas<sup>16</sup>. No entanto, embora ambas as doses contenham a mesma quantidade de neurotoxina ativa, os produtos mostraram diferenças significativas na eficácia e duração do efeito<sup>2, 3, 8, 10</sup>. Estudos anteriores relataram que a gravidade da linha glabellar de nenhuma ou leve é mantida por uma média de 17,1 semanas com 20U de onabotulinumtoxinA<sup>18</sup>. Enquanto que, com 40U de DAXI, foram observados resultados de até 24 semanas após a aplicação<sup>2, 3, 8, 10</sup>. Além disso, uma dose de 20U de DAXI, que contém apenas 0,09 ng de neurotoxina central, obteve resultados de tratamento da ruga glabellar que excederam significativamente a resposta observada com 20U de onabotulinumtoxinA em termos da proporção de indivíduos que apresentam gravidade da linha glabellar de nenhuma ou

leve na escala de gravidade da avaliação global do investigador. Esses resultados sugerem que as diferenças de formulação entre os produtos, incluindo a presença do peptídeo excipiente estabilizador proprietário em DAXI, contribuem para as diferenças observadas no desempenho clínico.

Outra vantagem na diferença de formulação de DAXI frente as primeiras marcas de toxina botulínica como o Botox® e o Dysport® é que esses produtos possuem a presença de um envoltório proteico ao redor de cada molécula ativa de toxina, formando um complexo hemaglutinina–neurotoxina, que funciona como uma proteção para que a porção ativa não seja desnaturada no organismo<sup>27</sup>. Contudo, esta proteína de proteção também tem suas desvantagens, pois deixam o peso molecular total muito maior, entre 500KDa a 900 KDa, o que aumenta a possibilidade de serem reconhecidos pelo organismo e induzir a formação de anticorpos e o conhecido “efeito vacina”<sup>32</sup>. Como primeira alternativa a esta problemática, o Xeomin®, em 2005, entrou no mercado com uma ação de marketing bem específica: era a toxina botulínica “pura”, ou seja, sem o complexo de proteção, e que teria menor potencial de apresentar o efeito vacina. De fato, a molécula do Xeomin® tem um peso molecular menor, de somente 150Kda, reduzindo a formação de anticorpos 4 ou 5 vezes menos que o Dysport® ou Botox®. Contudo, a “proteína pura” possui um menor halo de ação<sup>33</sup>.

Surgindo como a primeira inovação desde o Xeomin, o Daxxify® usa a molécula pura, tal qual o Xeomin®, ou seja, sem o complexo hemaglutinina–neurotoxina. Contudo, a molécula apresenta em sua composição o peptídeo RT0004 como um agente estabilizador<sup>25</sup>. Este peptídeo é utilizado em substituição à albumina humana e os estudos sugerem que ele potencializa a entrada da toxina e sua ação intracelular, aumentando a afinidade da neurotoxina pela membrana nervosa, aumentando a internalização do medicamento, daí justificando seu maior tempo de ação<sup>11, 31</sup>.

Corroborando essa hipótese, testes realizados pela Revanece<sup>11</sup> de ressonância plasmônica de superfície *in vitro*, um sensor de interações biomoleculares usado para medir a cinética de ligação/dissociação, demonstrou que o peptídeo RT004 aumenta a ligação de DAXI a uma preparação de membrana lipídica. Outro trabalho, realizado por Weisemann *et al* (2019)<sup>31</sup>, evidenciou, através de um estudo de ligação *in vitro* com sinaptossomas, que o RT004 aumentou a porcentagem máxima de ligação da cadeia pesada da toxina botulínica aos terminais nervosos do cérebro de ratos.

O alto nível de eficácia observado com DAXI 40U, a “dose ideal”, determinada nos estudos de fase 2 de variação de dose foi confirmado com resultados consistentes demonstrados nos estudos de fase 3, nos ensaios SAKURA 1 e 2, para uma única administração de DAXI para o tratamento de linhas glabellares moderadas ou graves envolvendo um total de 609 indivíduos. Nos ensaios de Fase 2 e em ambos os ensaios de Fase 3, os efeitos adversos foram semelhantes ao observado com outros neuromoduladores, sugerindo um perfil de segurança parecido com as demais marcas comerciais de toxina botulínica.

Para caracterizar ainda mais o perfil de segurança de DAXI em uma amostragem maior e com um número expandido de injetores foram realizados dois estudos<sup>15, 19</sup> que avaliaram tratamentos únicos e repetidos de DAXI 40U por até 84 semanas, incluindo substancialmente mais indivíduos. Cada frasco de DAXI foi reconstituído com solução salina e todos os indivíduos receberam DAXI 40U (0,5 mL) no total: uma injeção no músculo prócero e injeções nos músculos corrugadores medial e lateral, bilateralmente. Indivíduos que receberam tratamentos repetidos podem ser retratados entre a Semana 12 e a Semana 36 após o primeiro e o segundo tratamento, se suas pontuações IGA-FWS e PFWS retornaram à linha de base e outros critérios de elegibilidade foram atendidos. Os indivíduos foram acompanhados por até 36 semanas após cada tratamento, exceto para o tratamento final, onde o acompanhamento terminou na Semana 12 para caracterizar os resultados de segurança após o terceiro. No total 2.691 indivíduos foram inscritos no estudo SAKURA 3. Um total de 2.214 indivíduos receberam o tratamento pela primeira vez e 477 foram transferidos do SAKURA 1 e 2 (166 receberam placebo e 311 receberam DAXI durante os ensaios principais). Dentro do SAKURA 3, 2.380 indivíduos receberam a primeira dose de DAXI, 882 receberam a segunda dose e 568 receberam a terceira dose, totalizando 3.830 tratamentos.

No ensaio SAKURA 3 desenvolvido por Fabi *et al* (2020)<sup>15</sup> foi observado que 96% dos indivíduos atingiram uma pontuação de nenhum (0) ou leve (1) na escala IGA-FWS, após cada um dos 3 tratamentos, com pico de resposta entre as semanas 2 a 4. Na semana 24, 32% tiveram uma resposta de nenhum ou gravidade leve. As taxas de resposta máximas de 92% foram observadas nas semanas 2 a 4 na escala PFWS. A duração média para retorno à gravidade moderada ou grave foi de 24 semanas. O perfil de segurança foi favorável e consistente com estudos anteriores.

No estudo de Green et al (2020)<sup>19</sup> os resultados de segurança são relatados para 2.691 indivíduos, dos quais 882 receberam um segundo tratamento e 568 um terceiro. Eventos adversos relacionados ao tratamento (EAs) ocorreram em 17,8% dos indivíduos, que foram geralmente leves e resolvidos. Nenhum EA grave foi relacionado ao tratamento. A ptose palpebral ocorreu em 0,9% dos tratamentos. Os eventos adversos foram consistentes entre os tratamentos e não foram observados novos sinais de segurança

Com os resultados obtidos nos estudos descritos acima sugere-se a possibilidade de tratamentos menos recorrentes com toxina botulínica tipo A, podendo limitar-se a reaplicações 2 vezes ao ano. Conforme observado em prática clínica, dentre os fatores decisivos para a tomada de decisão de realizar um procedimento estético, além da segurança quanto a este, está o desconforto envolvido, o valor investido e a durabilidade dos resultados. Um estudo online, realizado em 2018, concluiu que 88% das mulheres entrevistadas, num total de 1.004 mulheres de 25 a 70 anos, que usaram alguma marca comercial de neuromodulador nos últimos 5 anos indicaram que “resultados estéticos duradouros” era *absolutamente essencial* ou *muito importante* <sup>25</sup>. A nova toxina Daxxify® demonstrou perfil de segurança semelhante à marca Botox® com a positiva contrapartida de resultados mais duradouros, de até 24 semanas. Ou seja, o dobro do tempo dos resultados que observamos com a toxina Botox®. Contudo, ainda não há indícios sobre os valores do novo produto, o que dificulta a comparação com o Botox®, visto que, ainda não se sabe o investimento financeiro necessário para aplicações do Daxxify®.

## CONCLUSÃO

Com este trabalho foi possível concluir que a nova toxina botulínica tipo A, DaxibotulinumtoxinA, tem potencial de ser o primeiro produto TXB-A com duração de até 24 semanas de eficácia no tratamento de linhas glabellares, conforme evidenciado nos estudos discutidos acima, sugerindo que o produto tem clara possibilidade de melhorar o manejo tanto das condições estéticas quanto terapêuticas devido ao alívio dos sintomas por um período maior de tempo e requerendo menos tratamentos por ano.

Os resultados superiores observados nos tratamentos com DAXI aos obtidos com OnabotulinumtoxinA, marca pioneira na comercialização de toxina botulínica tipo A, e todas as demais marcas atualmente comercializadas de TXB-A podem ser atribuídos a sua formulação única, utilizando um novo peptídeo estabilizante patenteado em vez de HSA, que permite aumentar a ligação da neurotoxina às superfícies neuronais, o que pode aumentar a probabilidade de internalização da neurotoxina.

Contudo, apesar de aprovado pela FDA, o novo produto Daxxify® ainda não é comercializado. Com isso, não temos acesso ao investimento financeiro necessário para os tratamentos com este produto, rendimento em clínica, entre outros fatores determinantes para a incorporação deste na prática clínica. Como comparar um produto que ainda sequer está à venda com os mais de 100 milhões de frascos de Botox® vendidos até hoje? Apesar dos resultados promissores obtidos para o fim da hegemonia do pioneiro Botox® muitas perguntas precisam ser respondidas.

## REFERÊNCIAS

1. BARBOSA, C. M. R; BARBOSA, J. R. A. **Toxina Botulínica em Odontologia**. Elsevier Rio de Janeiro, 2017;
2. BERTUCCI V., HUMPHREY S., CARRUTHERS J., SOLISH N., MUHN C., SWIFT A., et al. **Comparing injectable daxibotulinumtoxinA and onabotulinumtoxinA in moderate and severe glabellar lines: additional analyses from a phase 2, randomized, dose-ranging, double-blind, multicenter study**. Dermatol Surg. ed 43 p. 262–73. 2017;
3. BERTUCCI V., SOLISH N., KAUFMAN-JANETTE J., YOELIN S., SHAMBAN A., SCHLESSINGER J., et al. **DaxibotulinumtoxinA for Injection has a prolonged duration of response in the treatment of glabellar lines: Pooled data from two multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies (SAKURA 1 and SAKURA 2)**. J Am Acad Dermatol. ed 82(4) p. 838–45. 2020;
4. BRIN M.F., JAMES C., MALTMAN J. **Botulinum toxin type A products are not interchangeable: a review of the evidence**. Biologics; ed 8 p. 227-241. 2014;
5. CARDOSO, M. A.; BERTOZ, F. A.; REIS, S. A. B. **Estudo das características oclusais em portadores de padrão de face longa com indicação de tratamento orto-cirúrgico**. Rev. Dental Press Ortodon Ortop Facial. V.7 p.63-70. 2002;
6. CARRUTHERS A., CARRUTHERS J., SAID S. **Dose-ranging study of botulinum toxin type A in the treatment of glabellar rhytids in females**. Dermatol Surg. ed 31 p. 414–422; discussion 422. 2005;
7. CARRUTHERS A., SADICK N., BRANDT F., et al. **Evolution of facial aesthetic treatment over five or more years: A retrospective cross-sectional analysis of continuous onabotulinumtoxinA treatment**. Dermatol Surg; ed 41 pag 693–701. 2015;
8. CARRUTHERS J., SOLISH N., HUMPHREY S., ROSEN N., MUHN C., BERTUCCI V., et al. **Injectable DaxibotulinumtoxinA for the treatment of**

- glabellar lines: a phase 2, randomized, dose-ranging, double-blind, multicenter comparison with onabotulinumtoxinA and placebo.** *Dermatol Surg.* ed 43(11) p.1321–31. 2017;
9. CARRUTHERS J.A., LOWE N.J., MENTER M.A., et al.; Botox Glabellar Lines I Study Group. **A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of glabellar lines.** *J Am Acad Dermatol*; ed 46 p. 840–849. 2002;
  10. CARRUTHERS J.D, FAGIEN S., JOSEPH J.H., HUMPHREY S.D., BIESMAN B.S., GALLAGHER C.J., et al. **DaxibotulinumtoxinA for Injection for the treatment of glabellar lines: results from each of two multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies (SAKURA 1 and SAKURA 2).** *Plast Reconstr Surg.* ed 145(1) p. 45–58. 2020;
  11. CLINICALTRIALS.GOV. **Revance, fascite plantar.** Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=plantar1fasciitis&term=Revance&cntry=&state=&city=&dist=>. Acesso em novembro de 2022;
  12. COLHADO, O. C. G; BOEING, M; ORTEGA, L. B. **Toxina Botulínica no Tratamento da Dor: ARTIGO DE REVISÃO.** *Rev Bras Anesthesiol, Maringá-pr*, v. 59, n. 3, p.366- 381, 2009;
  13. COUTO, R. **Uso da toxina botulínica em odontologia.** 2014. Disponível em: <http://www.drcouto.com.br/uso-datoxina-botulinica-em-odontologia/>. Acesso em: novembro de 2022.
  14. DALL’MAGRO, A. K. et al. **Tratamento do sorriso gengival com toxina botulínica tipo A: relato de caso.** *Revista da Faculdade de Odontologia. Passo Fundo*, v. 20, n. 1, p. 81-87. 2015;
  15. FABI S.G., COHEN J.L., GREEN L.J., DHAWAN S., KONTIS T.C., BAUMANN L., et al. **DaxibotulinumtoxinA for Injection for the treatment of glabellar lines: efficacy results from SAKURA 3, a large, openlabel, phase 3 safety study.** *Dermatol Surg.* ed 47(1) p. 48–54. 2021;

16. FIELD M., SPLEVINS A., PICAUT P., VAN DER SCHANS M., LANGENBERG J., NOORT D., et al. **AbobotulinumtoxinA (Dysport®), OnabotulinumtoxinA (Botox®), and IncobotulinumtoxinA (Xeomin®) neurotoxin content and potential implications for duration of response in patients.** *Toxins (Basel)*. ed 10(12) p. 535. 2018;
17. GARCIA-MURRAY E., VELASCO VILLASENOR M.L., ACEVEDO B., LUNA S., LEE J., WAUGH J.M., et al. **Safety and efficacy of RT002, an injectable botulinum toxin type A, for treating glabellar lines: results of a phase 1/2, open-label, sequential dose-escalation study.** *Dermatol Surg*. ed 41(Suppl 1) p. 47-55. 2015;
18. GLOGAU R.G., WAUGH J.M. **Preclinical transcutaneous flux experiments using a macromolecule transport system (MTS) peptide for delivery of botulinum toxin type A.** Poster presented at: Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; February 1–8; San Antonio, TX. 2008;
19. GREEN J.B., MARIWALLA K., COLEMAN K., ABLON G., WEINKLE S.H., GALLAGHER C.J., et al. **A large, open-label, phase 3 safety study of DaxibotulinumtoxinA for Injection in glabellar lines: a focus on safety from the SAKURA 3 study.** *Dermatol Surg*. ed 47(1) p. 42–6. 2021;
20. KLEIN A. W. **Dilution and storage of botulinum toxin.** *Dermatol Surg*; ed 24 (11) p. 1179- 80. 1998;
21. KORIVI M., HUANG Y.W., LIU B.R. **Cell-penetrating peptides as a potential drug delivery system for effective treatment of diabetes.** *Curr Pharm Des*. ed 27(6) p. 816–25. 2020;
22. MARCIANO et al. **Toxina botulínica e sua aplicação na odontologia.** *Revista de Iniciação Científica da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações*, v. 4, n. 1, p. 65- 75, 2014;
23. RUSESKA I., ZIMMER A. **Internalization mechanisms of cell-penetrating peptides.** *Beilstein J Nanotechnol*. ed. 11 p. 101–23. 2020;
24. SEBBAGE V. **Cell-penetrating peptides and their therapeutic applications.** *Biosci Horiz*. ed. 2(1) p. 64–72. 2009;

25. SOLISH N., CARRUTHERS J., KAUFMAN J., RUBIO R.G., GROSS T.M., GALLAGHER C.J. **Overview of daxibotulinumtoxinA for injection: a novel formulation of botulinum toxin type A.** *Drugs.* ed 81(18) p. 2091-2101. 2021;
26. SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. **Revisão integrativa: o que é e como fazer.** *Einstein,* v. 8, n. 1, p. 102 – 106, 2010;
27. SPOSITO, M. M. de M. **Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação.** *Acta Fisiatr,* Instituto de Medicina Física e Reabilitação do Hospital Das Clínicas Fmusp - Unidade Umarizal, São Paulo - Sp, n. , p.25-37, 2009;
28. TRUONG, D. et al. **Botulinum toxin therapy.** Cambridge University Press: Cambridge. ed. 2 p. 305. 2013;
29. VALE N., DUARTE D., SILVA S., CORREIA A.S., COSTA B., GOUVEIA M.J., et al. **Cell-penetrating peptides in oncologic pharmacotherapy: a review.** *Pharmacol Res.* ed 162. 2020;
30. WALKER T.J., DAYAN S.H. **Comparison and overview of currently available neurotoxins.** *J Clin Aesthet Dermatol.* ed 7(2) p. 31–9. 2014;
31. WEISEMANN J., RUMMEL A., OLIYAI C., TOO P., JOSHI A. **Novel peptide excipient RTP004 enhances the binding of botulinum neurotoxin A cell binding domain Hc to rat brain synaptosomes.** Poster presented at: TOXINS p. 16–19, Copenhagen, Denmark. 2019.
32. NAUMANN M., BOO L.M., ACKERMAN A.H, GALLAGHER C.J. **Immunogenicity of botulinum toxins.** *J Neural Transm (Viena)* 2013; 120: 275–90.
33. CRISTO J. **Fator de imunogenicidade da toxina botulínica a: uma revisão de literatura.** Monografia apresentada ao programa de pós graduação em odontologia da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE. 2020.

## **ANEXO 1: PADRÃO DE FORMATAÇÃO DA REVISTA ESCOLHIDA**

Os artigos são recebidos em fluxo contínuo, isto é, recebemos textos em qualquer período do ano. A publicação dos artigos acontece no site da revista <https://reccl.com>, exclusivamente em formato PDF.

A Revista Científica de Estética e Cosmetologia aceita trabalhos da área das ciências da saúde com foco na área Estética, Cosmetologia e Qualidade de Vida.

São aceitos artigos originais, artigos de revisão, relato de caso ou estudo de caso. Trabalhos de conclusão de curso podem ser publicados com autorização expressa do professor orientador.

Os textos apresentados em congressos, simpósios e seminários são aceitos, com a condição de serem inéditos e estarem de acordo com as normas de publicação. Os trabalhos serão examinados pelo conselho editorial.

O arquivo da submissão deve estar no formato Microsoft Word; O manuscrito pode ter qualquer tamanho. Não há restrições quanto à contagem de palavras, número de figuras ou quantidade de informações de suporte. Recomendamos que você apresente e discuta suas descobertas de forma concisa.

Os manuscritos devem ser enviados no idioma em Português ou inglês. Serão consideradas inserções para áreas específicas das Ciências da Saúde.

O título deve ser centralizado, em negrito e itálico com fonte Time Roman 14, a primeira letra em maiúscula.

Identificação do(s) autor(es) deverá ser feita logo após o título, com espaçamento de 1,5 em Time Roman 11 sem negrito e itálico, com nota de rodapé e identificação da instituição de origem, formação acadêmica, e-mail e ID do ORCID.

Número máximo de autores por artigo: O número máximo de autores por artigo é cinco (5). Não serão permitidas alterações (remoção, inclusão e substituição) na autoria dos artigos após a submissão online. Solicitações de alteração de autoria implicam em arquivamento do artigo.

Identificação da autoria e coautoria: Para artigos com mais de cinco (5) autores e necessário detalhar o papel desempenhado de cada um no estudo. Cada autor deve ter participado suficientemente do estudo para poder assumir publicamente a responsabilidade pelo seu conteúdo. Sua participação deve incluir ao menos: a) a concepção ou delineamento ou ainda análise e interpretação dos dados, ou ambos; b)

redação do manuscrito ou sua revisão, quando inclua crítica intelectual importante de seu conteúdo; c) aprovação final da versão a ser publicada. A simples participação na coleta de dados não justifica autoria. Todos os elementos de um artigo (a, b, e c acima) devem ser atribuíveis a pelo menos um autor.

Em um trabalho de grupo (coletivo) a autoria deve especificar as pessoas chave responsáveis pelo artigo; os outros colaboradores devem ser reconhecidos separadamente em agradecimentos. Auxílios materiais ou financeiros de qualquer fonte devem ser também especificados.

Para um número maior de autores e coautorias o autor correspondente deve justificar em "comentários para o editor" no ato da submissão do artigo, ficando ao conselho editorial / revisores a aceitação ou não do referido estudo.

O trabalho deve conter: Resumo; Abstract; Introdução; Material e Método; Resultado, Discussão/Conclusão e Referências.

Referências: A Revista Científica de Estética e Cosmetologia utiliza as normas "Vancouver" para citações curtas e longas. Exemplo de construção textual:

Os polifenóis são compostos sintetizados pelas plantas para proteção contra radiação, dano mecânico e infecção microbiana. [1] . Os polifenóis têm variabilidade estrutural e são comumente classificados como flavonóides, ácidos fenólicos, taninos e estilbenos. As principais diferenças entre os polifenóis estão no número de anéis fenólicos, juntamente com um ou mais radicais hidroxila. [2,3].

Referência Vancouver

[1] Di Ferdinando M.; Brunetti C.; Agati G.; Tattini M. Multiple functions of polyphenols in plants inhabiting unfavorable Mediterranean areas. Environ Exp. Bot. 2014; 103:107–16.

[2] González S.; Fernández M.; Cuervo A.; Lasheras C. Dietary intake of polyphenols and major food sources in an institutionalised elderly population. J Hum Nutr. Diet Off J Br Diet Assoc. 2014; 27:176–83.

[3] Tsao R. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. Nutrients. 2010;2:1231–46.

Citação longas Vancouver: As citações longas devem aparecer em parágrafo independente, recuado e digitado em espaço simples, e fonte menor para se destacar do texto (como exemplo, fonte 10), recuo de margem de 4 cm à esquerda, com ou sem aspas.

O resumo com no máximo 300 e no mínimo 200 palavras. Ao final deverá conter 3 palavras-chave, em Times Roman 12 espaçamento simples, para as palavras chaves, duplo espaço simples.

O artigo deve ser escrito em Times Roman, corpo 12, entrelinhas com espaço 1,5. Tamanho no papel: A4 (21,0 x 29,7 cm), com orientação retrato, margens superior e esquerda de 2,5 cm, inferior e direita de 2cm.

Defina as abreviações na primeira aparição no texto. Não use abreviações fora do padrão, a menos que apareçam pelo menos três vezes no texto. Mantenha as abreviações no mínimo.

Imagens (figuras e fotos): devem ser nítidas, no tamanho máximo de 10 x 15 cm, apresentadas em formato digital padrão JPEG em 300dpi; devem ser centralizadas no documento e conter legendas e fontes; importante, elas devem ser inseridas no corpo do texto, não coladas.

Gráficos, tabelas e quadros devem estar acompanhados de título explicativo, a fim de compreender o significado dos dados reunidos.

Para reimpressão de fotografias, figuras, quadros, tabelas e gráficos extraídos de outros textos, devem ser indicados a fonte de referência e anexada a autorização da fonte ou do autor.

A revisão gramatical e ortográfica dos textos é de exclusiva responsabilidade dos autores, bem como a submissão de manuscritos em outro idioma.