



## **ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL**

Juscielen Cristo

### **FATOR DE IMUNOGENICIDADE DA TOXINA BOTULÍNICA A: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

São Paulo  
2020

Juscielen Cristo

**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, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Orientador: Prof. Fábio Moschetto Sevilha

São Paulo  
2020



Juscielen Cristo

## **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, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Aprovada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ pela banca constituída dos seguintes professores:

---

Prof. Fabio Moschetto Sevilha - Faculdade de Tecnologia de Sete Lagoas –  
Orientador

---

Prof. Badyr Mourad Naddi – Faculdade de Tecnologia Sete Lagoas

---

Prof<sup>a</sup>. Dayane Duarte – Faculdade de Tecnologia Sete Lagoas

São Paulo, 04 de dezembro de 2020.

Faculdade Sete Lagoas – FACSETE

Rua Ítalo Pontelo, 50 – 35.700-170 – Sete Lagoas – MG

Telefone (31) 3773-3268 – [www.facsete.edu.br](http://www.facsete.edu.br)

## RESUMO

O objetivo deste trabalho é de avaliar, através de revisão de literatura, o fator de imunogenicidade das toxinas botulínicas A. A toxina botulínica é uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium Botulinum*, que é uma bactéria anaeróbia e necessita de condições apropriadas à sua reprodução, cresce e produz sete sorotipos de toxina (A, B, C1, D, E, F e G) e entre estes, o mais potente é o sorotipo A. Para fins terapêuticos, utiliza-se a forma purificada, congelada a vácuo e estéril e deriva-se da cultura da cepa Hall da bactéria *Clostridium Botulinum*, a qual, proporciona maior duração de seus efeitos. Quando aplicada em pequenas doses, ocorre o bloqueio de liberação de acetilcolina, impossibilitando que o músculo receba a mensagem para efetuar contração. Em decorrência da toxina botulínica A ser originada por uma bactéria, o nosso organismo pode reconhecê-la como um antígeno e como forma de defesa, produzir anticorpos, podendo ocasionar a redução do tempo de duração da ação desta toxina botulínica. Devido a isso, essa revisão de literatura consiste em reunir estudos para confirmar o fator de imunogenicidade da toxina botulínica A, bem como os fatores que podem influenciar para esta causa.

Palavras-chave: toxina botulínica; imunogenicidade; efeito vacina; neurotoxina; anticorpos.

## **ABSTRACT**

The Objective of the work is to evaluate, through this literature review, the immunogenicity factor of botulinum toxins A. Botulinum toxins is a neurotoxin by the bacterium Clostridium Botulinum, which is an anaerobic bacterium and requires the appropriate conditions for its reproduction, it grows and produces seven toxin serotypes (A, B, C1, D, E, F and G) and among these, the most potent is serotype A. For therapeutic purposes, the purified, vacuum-frozen and sterile form is used and is derived from the culture of the Hall strain of the bacterium Clostridium Botulinum, which offers a longer duration of its effects. When applied in small doses, the acetylcholine release block occurs, preventing the muscle from receiving the message to effect contraction. Due to the botulinum toxin A being originated by a bacterium, our organism can recognize it as an antigen and as a form of defense, making to, which may cause the reduction of the duration of action of this botulinum toxin. Motivated to this, this review of the literature consists of gathering studies to confirm the immunogenicity factor of botulinum toxin A, as well as the factors that can lead to this cause.

Keywords: botulinum toxin; immunogenicity; vaccine effect; neurotoxin; antibody.

## SUMÁRIO

1. <b>INTRODUÇÃO</b> .....	6
2. <b>PROPOSIÇÃO</b> .....	7
3. <b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	8
3.1 Histórico .....	8
3.2 Fator de Imunogenicidade .....	9
4. <b>DISCUSSÃO</b> .....	16
5. <b>CONCLUSÃO</b> .....	17
6. <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	18

## 1. INTRODUÇÃO

A toxina botulínica é uma neurotoxina produzida por uma bactéria gram positiva, anaeróbia estrita e esporulada, chamada *Clostridium Botulinum*. Ela produz sete diferentes sorotipos (A, B, C, D, E, F e G), e estes são liberados na lise da bactéria (BENECKE, 2012; SILVA, 2009). O Botox® (toxina botulínica tipo A) tem sido um grande aliado em procedimentos terapêuticos e estéticos. Esta toxina foi aprovada no ano de 1989 para o tratamento de estrabismo, blefaroespasma e espasmo hemifacial. Foi quando em um tratamento de blefaroespasma, observou-se outros efeitos, como a diminuição das rugas de expressão, que acabou inspirando estudos sobre a sua aplicação cosmética (LACORDIA, JANUÁRIO e PEREIRA, 2011). A toxina botulínica A é um dos procedimentos estéticos não cirúrgico mais realizado nos Estados Unidos e no Brasil, que foi liberada em 1992 pelo Ministério da Saúde. De acordo com Santos (2013), foi a pioneira em técnicas não invasivas para o envelhecimento e colaborou para o surgimento da era dos injetáveis. Líder de mercado, o Botox® foi o primeiro produto registrado e licenciado pelo laboratório Allergan, sendo a marca mais conhecida e utilizada no Brasil. É apresentado como uma substância cristalina, estável, liofilizada em albumina e apresentada em frasco estéril (SPOSITO, 2004).

Embora o uso da toxina botulínica A seja considerado seguro e eficaz, existem relatos sobre desenvolvimento de anticorpos que reduzem ou anulam seu efeito terapêutico. A presença de anticorpos geralmente é atribuída a intervalos de dosagem mais curtos e injeções de reforço, doses mais altas por ciclo de injeção e maiores quantidades de proteína antigênica. Outros fatores que são atribuídos por contribuírem para a imunogenicidade da Toxina Botulínica são propriedades de cada serótipo, como formulação, fabricação e armazenamento da toxina. Algumas formulações mais recentes com neurotoxina central purificada desprovida de proteínas acessórias afirmam ter um poder de imunogenicidade geral mais baixa.

## **2. PROPOSIÇÃO**

Este trabalho como objetivo, através de revisão da literatura, avaliar o fator de imunogenicidade da toxina botulínica A, assim como os fatores que influenciam na formação desta resposta imunológica, características do produto e fatores relacionados ao manuseio e aplicação da toxina botulínica A em tratamentos terapêuticos e estéticos, que podem aumentar o poder de imunogenicidade.

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 Histórico

A história da toxina botulínica se deu início em 1817 com a descoberta do botulismo pelo médico alemão Justino Kerner, que associou as mortes por intoxicação alimentar em humanos com a toxina encontrada em salsichas infectadas. Ele também foi o primeiro a estudar os potenciais usos terapêuticos desta toxina (KUKREJA & SINGH, 2015; JANKOVIC, 2017). Emelie Pierre Van Ermengem, um microbiologista belga, após verificar um surto de casos decorrentes da ingestão de presunto defumado em 1897, conseguiu isolar um agente patogénico nas fezes de um paciente contaminado e então denominou o microrganismo de *Bacillus Botulinus*, que foi posteriormente renomeado *Clostridium Botulinum* em 1922. Mais tarde, em 1979, o estudo foi traduzido e publicado em inglês o que permitiu o acesso a toda comunidade científica (JANKOVIC, 2017). Foi no ano de 1973, que após diversos estudos, Allan Scott revolucionou a área médica da toxina botulínica, visto que seu trabalho com macacos permitiu demonstrar eficácia dela no estrabismo sendo uma possível alternativa ao método cirúrgico desta perturbação (JANKOVIC, 2017). De acordo com SCHANTZ & JOHNSON (1992) a Toxina Botulínica foi a primeira proteína proveniente de microorganismos a ser utilizada como alternativa para o tratamento de doenças humanas.

Devido suas características capazes de paralisar a musculatura esquelética, esta toxina tem sido utilizada há mais de 20 anos em diversos tratamentos terapêuticos sobre os músculos que contraem de maneira inapropriada ou exagerada (SCHANTZ & JOHNSON, 1992; CHARLES, 2004). Foi apenas no ano de 1989 que a “Food and Drug Administration” (FDA), agência federal do departamento de saúde e serviços humanos dos Estados Unidos, autorizou o uso da toxina botulínica sorotipo A, após anos de estudo em voluntários. Foi aprovada inicialmente para o tratamento do estrabismo e blefarospasmo associado à distonia (SCHANTZ & JOHNSON, 1992; CHARLES, 2004). Foi aprovada inicialmente para o tratamento do estrabismo e blefarospasmo associado à distonia (SCHANTZ & JOHNSON, 1992; CHARLES, 2004).

Atualmente, existem diversos produtos no mercado que estão aprovados para uso terapêutico ou estético, sendo a pioneira toxina onabotulínica A (Botox), toxina abobotulínica A (Dysport), toxina incobotulínica A (Xeomin) e a toxina rimabotulínica B (NeuroBloc ou Myobloc) (GART & GUTOWSKI, 2016; JANKOVIC, 2016).

Todas as toxinas descritas possuem efeito semelhante, mas, são diferentes em sua estrutura química, proteínas acopladas, modo de produção e purificação, mecanismo de ação e eficácia quando comparadas (JANKOVIC, VUONG & AHSAN, 2003).

### **3.2 Fator de imunogenicidade**

Alguns pesquisadores expressaram desde o início, uma preocupação de que a carga de proteína aumentaria o risco de induzir uma formação de anticorpos, o que poderia comprometer a eficácia do tratamento. Apenas os anticorpos que neutralizam os efeitos da molécula ativa (às vezes chamados de “anticorpos bloqueadores”) são relevantes.

Por exemplo, JANKOVIC et al. (2003) relataram que 4 de 42 (9,5%) pacientes com distonia cervical tratados com a formulação original de Botox desenvolveram taxas de anticorpos. Em contraste, nenhum dos 119 pacientes tratados exclusivamente com a formulação de reposição do Botox desenvolveu taxas de anticorpos. Este estudo mostra evidências de que a carga de proteína foi pelo menos parcialmente responsável pelo aumento da imunogenicidade da formulação original de Botox.

De acordo com PIRAZZINI et al. (2017) a administração da toxina botulínica desencadeia uma produção de anticorpos, o que ocorre com qualquer substância estranha que entra em contato com o corpo humano, gerando um processo de imunogenicidade, reduzindo ou inibindo seus efeitos terapêuticos. A formação destes anticorpos, chamados de neutralizantes ou bloqueadores, podem vir a promover uma falha do tratamento com a toxina botulínica pois ligam-se aos antígenos da toxina ocasionando a redução da sua ação (SPOSITO, 2009; PIRAZZINI et al., 2017) e promovendo um resultado diferente do esperado (GART & GUTOWSKI, 2016).

Para DRESSLER & BENECKE (2007) e SPOSITO (2009), alguns fatores parecem influenciar a resposta imunológica, como intervalos curtos de injeção, reforços e grandes doses únicas. Porém, não são apenas condições relacionadas à aplicação que podem promover um quadro de imunogenicidade, pois as próprias características imunológicas do paciente podem vir a influenciar no resultado.

Diversos fatores podem comprometer o resultado, não só os fatores relacionados à aplicação, mas também o comportamento do paciente posteriormente à aplicação, como a falta de acompanhamento do resultado e não retorno para avaliação ou até mesmo a realização de retoques por outro profissional (ARCHANA, 2016).

O desenvolvimento de anticorpos parece relativamente incomum com as formulações contemporâneas de toxina botulínica A. Essas formulações de toxina botulínica A estão associadas a uma taxa muito baixa de níveis de anticorpos detectáveis clinicamente quando comparadas com outros produtos biológicos aprovados, principalmente quando são utilizados em baixas doses para indicações estéticas.

NAUMANN et al. (2010) realizaram uma meta-análise de 16 estudos clínicos abrangendo 2.240 pacientes avaliou indivíduos que receberam entre 1 e 15 tratamentos (média de 3,8 tratamentos) com Botox em uma gama de indicações. As doses por tratamento variaram de 10 ou 20 unidades nas linhas glabellares a 20 a 500 unidades na distonia cervical. A proporção de pacientes que desenvolveram anticorpos variou entre 1,28% e 0% dependendo da indicação. Apenas 3 de 11 pacientes (27%) entre as várias indicações tornaram-se clinicamente insensíveis ao Botox após o teste positivo para anticorpos.

As taxas de formação de anticorpos relatadas com Dysport são amplamente comparáveis, variando de 0% nas linhas glabellares a menos de 3% na distonia cervical. A taxa de formação de anticorpos com o Xeomin foi de 1,1% em seu programa de desenvolvimento geral. No entanto, não há estudos diretos comparativos que avaliem a formação de anticorpos com os diferentes produtos quando usados em doses terapêuticas ou estéticas. Os dados sugerem que a imunogenicidade da toxina botulínica em geral, e nas doses usadas em indicações estéticas em particular, não parecem resultar em taxas clinicamente significativas de formação de anticorpos.

Enquanto as menores doses eficazes de toxina botulínica A e o maior intervalo entre as injeções, consistente com um resultado estético aceitável, pode limitar a formação de anticorpos.

Aparentemente, em comparação entre toxina botulínica A e toxina botulínica B, existe um maior poder de imunogenicidade em pacientes submetidos à toxina botulínica B.

Essa diferença, pode estar associada às doses 20 a 40 vezes maiores de toxina botulínica B, que são necessárias para obter efeito terapêutico, em comparação com a toxina botulínica A. Segundo DRESSLER (2006), essas altas doses de proteína provavelmente desencadeiam respostas imunológicas em indivíduos que, de outra forma, não seriam sensíveis à toxina botulínica A.

Um estudo explica por que tais altas doses de toxina botulínica B são necessárias. STROTMEIER et al. (2012) relatam que humanos e chimpanzés expressam receptores BoNT-B sinaptotagmina-II que são muito menos eficientes do que em outras espécies. Isso novamente enfatiza a especificidade das espécies das moléculas toxina botulínica A.

A relação entre a formação de anticorpos e a resposta clínica não é clara: alguns pacientes expressam imunogenicidade sem serem responsivos.

Segundo BENECKE (2012), muitos pacientes que não respondem clinicamente à toxina botulínica A, não apresentam expressão de anticorpo detectável.

NAUMANN (2013), relata que os pacientes também podem apresentar anticorpos detectáveis que estão abaixo do título necessário para reduzir a resposta clínica.

LANGE et al. (2009), coletaram amostras de soro de 503 pacientes tratados previamente com toxina botulínica A e que não apresentar resposta secundária. Destes, 44,5% foram positivos para anticorpos. Portanto, a formação de anticorpos não explica a falta de eficácia em mais da metade dos não respondedores secundários.

Embora a probabilidade de desenvolver anticorpos não pareça depender do produto, os riscos aumentaram com o aumento da dose. LANGE et al. (2009) relataram que 68,8% dos pacientes com não resposta secundária receberam Dysport,

13,5% receberam Botox e 6,8% receberam ambos os produtos. Destes, 42,9% que receberam <6.000 unidades Dysport cumulativas totais desenvolveram anticorpos em comparação com 63,7% daqueles que receberam  $\geq 6.000$  unidades. Além disso, 7,6% e 5,5%, respectivamente, apresentaram valores limiares para anticorpos. No geral, 44,5% das amostras de soro em todas as formulações de toxina botulínica A, mostraram fator de imunogenicidade positivo, com mais 13,1% mostrando valores de limiar.

Os pesquisadores sugeriram vários fatores que podem influenciar a produção de anticorpo, incluindo: dose única administrada e cumulativa; tempo de coleta de soro; tratamento prévio com toxina botulínica; processos de fabricação de produtos; predisposição genética; presença de proteínas complexantes; e frequência e duração do tratamento (incluindo a administração das chamadas “doses de reforço” um curto intervalo após a primeira injeção).

Conforme DORIZAS (2014) e BENECKE (2012), as taxas baixas em estudos, sugerem que um fator de imunogenicidade estatisticamente significativo para a toxina botulínica A, não seria aparente.

PARK et. al. (2020) relatou através de uma revisão, preocupação com as Toxinas originadas da Ásia, que estão sendo introduzidas no mercado. Ele cita que as informações sobre a pureza das toxinas asiáticas são limitadas, mas que se essas impurezas estiverem presente na toxina botulínica, podem afetar sua imunogenicidade e potencial associado, levando a possíveis falhas no tratamento.

Não há evidências que comprovem, no entanto, afirma que os profissionais devem ter cuidado ao injetar formulações com proteínas estranhas potencialmente imunogênicas. Os componentes não neurotoxinas podem atuar como adjuvantes que promovem a formação de anticorpos e causam reações imunes que levam à não resposta ao tratamento e comprometem os resultados. Dados clínicos robustos e de longo prazo ainda são necessários sobre as toxinas mais novas emergentes da Ásia, que podem ser baratas e levar a injeções desnecessariamente frequentes. O uso de preparações de toxina botulínica A altamente purificadas contendo apenas a proteína neurotoxina central altamente purificada, sem nenhum contaminante ou impureza conhecido, garantirá resultados de tratamento eficazes, duráveis e bem tolerados.

NAUMANN et al. (2013) sugere que usar as menores doses eficazes de toxina botulínica A e o maior intervalo entre as injeções, promovendo um resultado estético aceitável, pode limitar a formação de anticorpos.

Também há na literatura, diversos estudos que relataram que alguns pacientes nunca responderam à toxina botulínica, portanto, eles foram categorizados como não respondedores primários. Por exemplo, HSIUNG et. al (2002) realizaram um estudo, onde, em uma série de 235 pacientes recebendo toxina botulínica para várias indicações, 9,1% deles foram considerados como tendo “resistência primária” e 7,5% “resistência secundária”. A resistência primária, foi definida como uma resposta <25% desde a primeira injeção, apesar de duas a três injeções consecutivas de doses crescentes. Essa pode ser explicada por dosagem baixa, músculos injetados errados, presença de contraturas ou vacinação prévia contra Botulismo. Uma vacinação pentavalente (contra os serotipos A – E) foi usada em aproximadamente 8.000 militares dos EUA durante a Guerra do Golfo sob um novo uso de droga experimental (PITTMAN et.al. 2002). Isso também pode ocorrer com pessoas que tiveram exposição prévia ao Botulismo (NAUMANN et. al. 2013).

ATASSI et.al. (2011) realizaram um estudo de imunogenicidade de cadeia leve e cadeia pesada toxina botulínica A, com vários peptídeos (formados a partir de segmentos que compreendem a cadeia leve ou pesada total) que foram avaliados usando soro de pacientes. Enquanto alguns peptídeos foram reconhecidos por anticorpos bloqueadores da maioria dos pacientes, outros foram reconhecidos apenas por uma minoria de pacientes, sugerindo que algumas respostas imunes estão sob controle. Uma minoria de pacientes também demonstra uma resposta imune variável, desenvolvendo sintomas semelhantes aos da gripe e citocinas elevadas com o tratamento com toxina botulínica. Em um estudo prospectivo, 19 de 117 pacientes (16,3%) desenvolveram esses sintomas e tinham níveis significativamente mais elevados de citocina IP10 (BAIZABAL et. al. 2013).

A proteína presente na toxina botulínica é estranha ao organismo e capaz de atuar como um antígeno, a formação de anticorpos tem sido uma grande preocupação desde a introdução dessa terapia na década de 1980. No entanto, a imunogenicidade devido à formação de anticorpos não é a única nem mesmo a principal causa de não resposta ao tratamento com toxina botulínica. A resposta fraca ou nenhuma resposta

é mais frequentemente devido a uma dose insuficiente, seleção muscular inadequada ou técnica de injeção ou direcionamento impróprio (JINNAH et. al 2016).

Em um de seus estudos, JANKOVIC, J .; SCHWARTZ, K.(1995), relataram que os fatores de risco para o desenvolvimento de anticorpos incluem grandes doses por injeção e grandes doses cumulativas, certas formulações de toxina botulínica (por exemplo, rimatoxinabotulínica B) e, mais importante, intervalos de injeção mais curtos, particularmente injeções de "reforço" 1–2 semanas após uma visita de tratamento.

Vários estudos relataram taxas mais altas de imunogenicidade em condições que requerem doses terapêuticas maiores de toxina botulínica (Lange et. al. 2009). Em um estudo com 616 pacientes que receberam toxina botulínica, KESSLER et al. (1999), relataram 17 não responsivos, nove dos quais tinham anticorpos contra toxina botulínica A. Aqueles com anticorpos receberam doses significativamente mais altas por sessão de tratamento, tiveram intervalos de tratamento mais curtos e receberam mais injeções de "reforço" (reinjeção em 6 semanas) do que os pacientes que continuaram a responder. Em 22 pacientes com distonia oromandibular que desenvolveram não resposta e foram encontrados com anticorpos, a dose média por visita e a dose cumulativa total de toxina botulínica foram significativamente maiores do que aqueles sem anticorpos. Uma vez que as injeções de "reforço" e intervalos mais curtos entre tratamentos foram associadas a taxas aumentadas de formação de anticorpos, intervalos mais longos entre as injeções (normalmente 12 semanas ou mais) foram recomendados e integrados nas bulas das várias marcas de toxina botulínica.

ELOVIC et. al. (2008), realizaram um estudo com 279 pacientes recebendo tratamento de longo prazo de espasticidade do membro superior com onatoxinabotulínica A, apenas um dos 224 pacientes testados (<0,5%) desenvolveu novos anticorpos neutralizantes por MPA associados a responsividade clinicamente reduzida.

Em um ensaio clínico aberto de tratamento da espasticidade do membro superior com abotoxinabotulínica A ao longo de três ciclos, nenhum anticorpo foi encontrado pelo MPA em 41 pacientes (BAKHEIT et. al. 2008).

No estudo TOWER examinando doses crescentes de incotoxinabotulínica A (400, 600 e 600–800 U ao longo de três ciclos) em 155 pacientes com espasticidade,

nenhum dos pacientes desenvolveu anticorpos neutralizantes conforme determinado pelo MHDA (WISSEL et. al. 2017).

A literatura mostra que existem muitas necessidades não atendidas que devem ser atendidas a fim de otimizar os resultados relacionados aos tratamentos toxina botulínica. Além de desenvolver novas e melhores formulações, precisamos de definições claras de resposta clínica.

#### 4. DISCUSSÃO

Muitos estudos exploraram a imunogenicidade da toxina botulínica. Embora tenha se tornado aparente a ligação do fator de imunogenicidade da toxina botulínica com proporções mais altas de proteínas, relacionado à quantidade de toxina aplicada e o tempo de intervalo entre as aplicações, ainda restam algumas incertezas.

Isto é parcialmente devido à falta de ensaios quantitativos, específicos e sensíveis para verificação do poder de imunogenicidade da toxina botulínica A.

HANNA & JANKOVIC (1998), relataram que os estudos iniciais de MPA, considerado por muitos como o "padrão ouro", tenham relatado uma especificidade de 100% com este ensaio, sua sensibilidade sempre foi relativamente baixa, inferior a 50%.

BRIN et. al. (2008), relataram que mesmo a especificidade é difícil de interpretar, pois raros pacientes com anticorpos para toxina botulínica continuam a ter uma "resposta clínica", embora isso possa representar um efeito placebo.

PARK et. al. (2020) orientou cuidado com toxinas originadas da Ásia, que estão sendo introduzidas no mercado. Ele cita que as informações sobre a pureza das toxinas asiáticas são limitadas, mas que se essas impurezas estiverem presente na toxina botulínica, podem afetar sua imunogenicidade e potencial associado, levando a possíveis falhas no tratamento.

Podemos observar que diversos fatores parecem contribuir com o poder de imunogenicidade da toxina botulínica A, mais predominantemente a relação do tamanho de carga protéica, induzindo à necessidade de desenvolvimento de formulações de produtos associados a uma carga mínima de proteína, mas nada concreto foi constatado perante os estudos realizados.

## 5. CONCLUSÃO

Embora seja comumente falado sobre um poder de imunogenicidade da toxina botulínica A e seus respectivos cuidados, não há evidências concretas que comprovem o mesmo. O desenvolvimento de anticorpos neutralizantes contra a neurotoxina botulínica pode ser a razão da falha do tratamento secundário, como também a presença de proteínas complexantes dentro dos agentes de neurotoxina botulínica aumentando a carga de proteínas e podendo exacerbar uma resposta imune.

São necessários mais estudos investigando os efeitos imunológicos de longo prazo de diferentes produtos da toxina botulínica e pode ser útil desenvolver uma abordagem consensual para esquemas e técnicas de teste de anticorpos, bem como uma definição mais precisa do que constitui falha de tratamento. Uma melhor compreensão da possível influência imunológica das técnicas de fabricação e constituintes usados em diferentes formulações de toxina botulínica também é necessária. Desta forma, os profissionais devem ser cautelosos e utilizar sua experiência clínica para decidir como e quando tratar seus pacientes, a fim de minimizar o risco de imunoresistência.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ATASSI, MZ; DOLIMBEK, BZ; JANKOVIC, J.; STEWARD, LE; AOKI, KR. **Botulinum Neurotoxin A Light Chain Regions, Recognized by Human Antitoxin Antibodies of Patients with Cervical Dystonia Immuno-resistant to Toxin Treatment. The antigenic structure of the active toxin by humans.** Immunobiology. 2011, 216, 782–792.
- ARCHANA, M.S. **Toxin yet not toxic: Botulinum toxin in dentistry** Department of Oral Medicine and Radiology. Saudi Dental Journal. 2016, 28(2), pp. 63-69.
- BAIZABAL-CARVALLO, JF; JANKOVIC, J.; FELD, J. **Flu-like Symptoms and Associated Immunological Response After Therapy with Botulinum Toxins.** Neurotox. Res. 2013, 24, 298–306.
- BAKHEIT, AMO; FEDOROVA, NV; SKOROMETTS, AA; TIMERBAEVA, SL; BHAKTA, BB; COXON, L. **The Beneficial Antispasticity Effect of Botulinum Toxin Type A Is Maintained after Repeated Treatment Cycles.** J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2004, 75, 1558–1561.
- BENECKE, R. **Clinical Relevance of Botulinum Toxin Immunogenicity.** Biodrugs. V. 26, N.2, p. 1-9, 2012.
- BRIN, MF; COMELLA, CL; JANKOVIC, J.; LAI, F.; NAUMANN, M.; **CD-017 BoNTA Study Group. Long-term treatment with botulinum toxin type A in cervical dystonia has low immunogenicity by mouse protection assay.** Mov. Desordem. 2008, 23, 1353–1360.
- CHARLES, P.D. **Botulinum neurotoxin serotype A: a clinical update on noncosmetic uses.** American Journal of Health-System Pharmacy. 2004, 22(6), pp.11-23.
- DRESSLER, D. ELEOPRA, R. **Clinical use of non-A botulinum toxins: botulinum toxin type B.** Neurotox Res. 2006; 9: 121-5.
- DRESSLER, D. & BENECKE, R. **Pharmacology of therapeutic botulinum toxin preparations.** Disability and Rehabilitation. 2007, 29(23), pp.1761–1768.
- ELOVIC, EP; BRASHEAR, A.; KAELIN, D.; LIU, J.; MILLIS, SR; BARRON, R.; TURKEL, C. **Repeated Treatments with Botulinum Toxin Type a Produce Sustained Reductions in Limitations Associated with Post-Stroke Focal Spasticity of the Upper Limb for Caregivers and Patients.** Arco. Phys. Med. Rehabil. 2008, 89, 799–806.
- GART, M.S. & GUTOWISKI, K.A. **Overview of Botulinum Toxins for Aesthetic Uses.** Clinics in Plastic Surgery. 2016, 43(3), pp. 459–471.
- HANNA, PA; JANKOVIC, J. **Mouse Bioassay versus Western Blot Assay for Botulinum Toxin Antibodies: Correlation with Clinical Response.** Neurology. 1998.

HSIUNG, GYR; DAS, SK; RANAWAYA, R.; LAFONTAINE, AL; SUCHOWERSKY, O. **Long-Term Efficacy of Botulinum Toxin A in Treatment of Various Movement Disorders over a 10-year period.** *Mov. Desordem.* 2002, 17, 1288–1293.

JANKOVIC, J.; SCHWARTZ, K. **Response and Immuno-resistance to Botulinum Toxin Injections.** *Neurology.* 1995, 45, 1743–1746.

JANKOVIC, J.; VUONG, K.D. & AHSAN, J. **Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia.** *Neurology.* 2003, 60(7), pp.1186–1188.

JANKOVIC, J. **Botulinum toxin: State of the art.** *Movement Disorders.* 2017, 32(8), pp.1131–1138.

JINNAH, HA; GOODMAN, E.; Rosen, AR; Evatt, M.; Freeman, A. Factor, S. **Botulinum Toxin Treatment Failures in Cervical Dystonia: Causes, Management, and Outcomes.** *J. Neurol.* 2016, 263, 1188–1194.

KESSLER, KR; SKUTTA, M.; BENECKE, R.; **German Dystonia Study Group.** **Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety and frequency of antibodies.** *J. Neurol.* 1999, 246, 265–274.

KUKREJA, R. & SINGH, B.R. **The botulinum toxin as a therapeutic agent: molecular and pharmacological insights.** *Research and Reports in Biochemistry.* 2015, 5, pp. 173-183.

LACORDIA, M.H.F.A.; Junuário, F.S.M.; Pereira, J.C.C. *Revista Brasileira de Oftalmologia: Estrabismo após toxina botulínica para fins estéticos.* 2011, 179-81.

LANGE, O.; BIGALKE, H.; DENGLER, R.; WEGNER, F, et al. **Neutralizing antibodies and failure of secondary therapy after treatment with botulinum toxin type A: much ado about nothing?** *Clin Neuropharmacol* 2009; 32: 213 ± 8.

NAUMANN, M; CARRUTHERS, A; CARRUTHERS, J; AURORA, S.K, et al. **Neutralization meta-analysis with on a botulinum toxin A (BOTOX®) in various indications.** *Mov Disord* 2010; 25: 2211–8.

Naumann M, Boo LM, Ackerman AH, Gallagher CJ. **Immunogenicity of botulinum toxins.** *J Neural Transm (Vienna)* 2013; 120: 275–90.

PARK JE-YOUNG MD; SUNGA OWEN MD; MSc; WANITPHAKDEEDECHA, RUNGSIMA MD, MA; et. al. **Neurotoxin impurities: a review of threats to efficiency.** *Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open* 2020; 8: 2627-8

PITTMAN, PR; HACK, D; MANGIAFICO, J.; GIBBS, P.; MCKEE, KT; FRIEDLANDER, AM; Sjogren, MH. **Antibody Response to a Delayed Booster Dose of Anthrax Vaccine and Botulinum Toxoid.** *Vaccine* 2002, 20, 2107–2115.

SCHANTZ, E. J., & JOHNSON, E. A. **Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine.** *Microbiological reviews.*1992, 56(1), pp. 80–99.

SILVA, J.F.N. **A aplicação da Toxina Botulínica e suas complicações.** Revisão Bibliográfica. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto, 2009.

SPOSITO, M.M.M. **Botulinum toxin type A - pharmacological properties and clinical use.** Revista Acta Fisiátrica. 2004, V.11, supl. 1, p.S7-S44.

SPOSITO, M.M.M. **Botulinum Toxin Type A: mechanism of action.** Acta fisiátrica. 2009, 16(1), pp. 25–37.

WISSEL, J .; BEINSMAIL, D .; FERREIRA, JJ; MOLTENI, F .; SATKUNAM, L .; MORALEDA, S .; REKAND, T .; MCGUIRE, J .; SCHESCHONKA, A .; FLATAU-BAQUÉ, B .; et al. **Safety and efficacy of incobotulinumtoxinA doses up to 800 U in limb spasticity: the TOWER study.** Neurology. 2017, 88, 1321–1328.