



CENTRO UNIVERSITÁRIO RITTER DOS REIS

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE BIOMEDICINA

CINTIA DA CAS COLARES PORTAL

**FATOR DE IMUNOGENICIDADE CONTRA A TOXINA BOTULÍNICA TIPO
A: IMPLICAÇÕES EM TRATAMENTOS ESTÉTICOS: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Porto Alegre
2023

CENTRO UNIVERSITÁRIO RITTER DOS REIS
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE BIOMEDICINA

CINTIA DA CAS COLARES PORTAL

**FATOR DE IMUNOGENICIDADE CONTRA A TOXINA BOTULÍNICA TIPO
A: IMPLICAÇÕES EM TRATAMENTOS ESTÉTICOS: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

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

Orientador: Prof. Marcos Dums

Porto Alegre
2023

Dedicatória

A Deus, pela força em fé, por me proteger, me guiar, me mostrar o caminho certo e as respostas para minhas dúvidas e decisões.

A minha filha Lavínia, que não faz ideia a força e o poder que tem seu olhar amoroso, de ser meu combustível diário em busca de melhorias para nós.

À minha mãe, pelo amor incondicional e por estar presente, sem hesitar, sempre que precisei dela. Meu ponto de apoio e incentivo quando decidi cursar uma nova graduação. Minha futura paciente número 1.

Ao meu esposo Marcos Vínicos, pelo amor, compreensão e suporte emocional, pelo auxílio nas atividades domésticas e familiares para que eu pudesse me dedicar aos estudos.

Às amigas, Cristiane Portal e Bruna Cavalheiro, as maiores incentivadoras ao longo destes 4 anos de dedicação, acreditaram em mim antes de eu mesmo acreditar.

A amiga Dra. Daniela Komendarski, pela empatia inenarrável. Pelos ensinamentos tão cheios de dedicação, profissional no qual me inspiro e admiro sua jornada de força e realizações.

Aos meus orientadores Prof Matheus Grall e Prof Marcos Dums, pela dedicação e empenho comigo nesse ano.

A todos os Professores, profissionais humanos, parceiros e éticos que contribuíram para minha formação.

FATOR DE IMUNOGENICIDADE CONTRA A TOXINA BOTULÍNICA TIPO A: IMPLICAÇÕES EM TRATAMENTOS ESTÉTICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Cíntia Da Cas Colares Portal ¹; Marcos Dums ²

1. Estudante do curso de Biomedicina; Centro Universitário Ritter dos Reis – UniRitter -mail:

2. Professor orientador; Centro Universitário Ritter dos Reis - UniRitter

RESUMO

A Toxina Botulínica Tipo A (TxB) é uma proteína produzida pela bactéria *Clostridium Botulinum* e é amplamente utilizada em procedimentos estéticos para combater os sinais de envelhecimento. Este resumo aborda fatores relacionados à imunogenicidade da TxB e suas implicações nos tratamentos estéticos. A TxB do tipo A é a mais potente e duradoura clinicamente, sendo aprovada para uso estético em 1992. Seu efeito temporário ocorre pela paralisia muscular temporária, bloqueando a liberação de acetilcolina. Entretanto, alguns pacientes desenvolvem imunorresistência, perdendo a resposta à TxB devido à formação de anticorpos neutralizantes. Fatores como intervalos curtos de aplicação e grandes doses podem influenciar essa resposta imunológica. A literatura revisada destaca estratégias para mitigar a imunorresistência, incluindo formulações com carga proteica mínima, intervalos seguros entre injeções e doses mínimas eficazes. Resultados de estudos sugerem que a formação de anticorpos é uma preocupação, mas várias estratégias podem ser empregadas para minimizar a imunorresistência. Alguns especialistas recomendam formulações altamente purificadas e intervalos de tratamento mais espaçados para reduzir o risco de imunogenicidade. Além disso, uma meta-análise destaca a baixa incidência de anticorpos neutralizantes com o uso de onabotulinumtoxinA. A conclusão ressalta a importância de uma análise cuidadosa dos riscos associados à imunorresistência, considerando a longa duração do tratamento. Profissionais de saúde são aconselhados a adotar estratégias de mitigação, como discussões pré-tratamento, seleção de formulações com menor potencial imunogênico e monitoramento cuidadoso da resposta clínica.

Palavras-Chave: Toxina Botulínica Tipo A, Anticorpos, Imunogenicidade, Periodicidade

INTRODUÇÃO

A Toxina Botulínica Tipo A (TxB) é uma proteína, produzida pela bactéria chamada *Clostridium Botulinum* e foi descoberta no ano de 1895. Existem oito tipos sorológicos de TxB, sendo identificados como A, B, C1, D, E, F e G. Os sorotipos A e B são comercialmente mais importantes, sendo o sorotipo A o mais utilizado. Os estudos sobre a toxina se iniciaram a mais de 30 anos, por colaboradores como Schantz e Johnson, e foi produzida pela primeira vez na universidade de Wisconsin (SPOSITO, 2004). De todos os sorotipos citados, a do tipo A é mais potente, mais específica e com maior durabilidade clinicamente, tendo em abril de 1992 seu uso aprovado definitivamente pelo Food and Drug Administration (FDA) em procedimentos estéticos para prevenção dos sinais do envelhecimento.

GIMENEZ (2006) observou em que a aplicação de TxB, é um dos procedimentos estéticos mais utilizados com propósito de fornecer uma aparência mais jovem. Quando aplicada corretamente, a substância provoca a paralisia temporária do músculo, tendo ação preventiva ao envelhecimento, corrigindo rugas já existentes e evitando o surgimento de novas, sendo uma excelente aliada no rejuvenescimento facial. “A toxina tornou se cada vez mais aliada do chamado rejuvenescimento facial, apresentando suporte da indústria cosmética, propondo inúmeros tratamentos com o propósito de fornecer uma aparência mais nova (GIMENEZ, 2006)”. No âmbito estético a toxina é empregada no tratamento de linhas glabellares, elevação da cauda das sobrancelhas, linhas frontais, linhas periorbitárias, linhas nasais, sorriso gengival, rugas periorais, rugas do mento, linhas de marionete, músculo masseter, assimetria facial, bandas platismiais, colo (SILVA, 2009).

O efeito da TxB é temporário, quando injetada intramuscular atua sobre os neurotransmissores, bloqueando a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular e nas sinapses colinérgicas periféricas, provocando assim a paralisia do local. Assim, a TxB, origina um efeito temporário, dose-dependente e reversível. (GOUVEIA, et al., 2020). Quando aplicada no músculo inicia seu efeito de paralisia aproximadamente entre o 2º a 5º dia e este persiste por 2 a 3 meses até ocorrer aos poucos a recuperação completa da contração do músculo (SPOSITO, 2009). No entanto, existem pacientes que perdem a resposta às aplicações de TxB por várias razões, para DRESSLER & BENECKE (2007) e SPOSITO (2009), alguns fatores parecem influenciar a resposta imunológica, como intervalos curtos de injeção, reforços de aplicação 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 incluindo o surgimento de imunorresistência como resultado de formação de anticorpos bloqueadores ou neutralizantes.

Dois tipos distintos de anticorpos podem se formar após a exposição aos produtos da neurotoxina botulínica: neutralizantes e não neutralizantes (NAUMANN et al. 2013). A imunogenicidade ou efeito vacina é a capacidade de um medicamento biológico estimular o sistema imunológico a produzir anticorpos. No caso da imunogenicidade da toxina botulínica, o paciente inicialmente responde à terapia, mas depois perde a responsividade clínica ao longo do tempo com tratamentos repetidos (NAUMANN et al. 2013). A utilização da neurotoxina botulínica pode ocasionar a criação de anticorpos neutralizantes que diminuem ou até mesmo anulam os efeitos terapêuticos do medicamento. Nestes casos, o paciente para de ter a paralisia muscular temporária e se torna imune à toxina botulínica (KEDE, SABATOVICH, 2015).

Sendo assim, será explorado no decorrer do trabalho como o Sistema Imunológico lida com a toxina botulínica e fatores que colaboram para que o organismo produza anticorpos contra a toxina.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho trata-se de um estudo de revisão narrativa da literatura. Revisões narrativas são amplas publicações para discutir e descrever o desenvolvimento de um determinado assunto sobre o ponto de vista teórico e contextual, constituída de análise da literatura publicada em livros, artigos e revistas. Estes artigos possuem um papel fundamental para uma educação contínua, pois permitem que o leitor adquira e atualize os seus conhecimentos sobre um tema específico em um curto período. Esta revisão teve como pergunta norteadora: Quais os fatores de imunogenicidade contra a Toxina Botulínica Tipo A e suas implicações em tratamentos estéticos?

A busca pela literatura foi iniciada no mês de março de 2023, nas bases de dados Medline, Pubmed e Web of Science, nos idiomas português e inglês, abrangendo artigos publicados entre os anos de 2004 e 2023. Foram utilizados os descritores “botulinum toxin type A, immune system, complications, aesthetic biomedicine, long term effects”, utilizando-se os critérios de arranjo e combinação AND e OR. Foram utilizados como critério de inclusão as publicações que abordavam sobre o tema relacionando-o ao objetivos desta pesquisa em formato de revisão de literatura. Por outro lado, foram excluídos os estudos que não possuíam informações suficientes sobre o tema, publicações disponíveis apenas na forma de resumo e artigos que foram publicados em um período inferior ao ano de 2004. O período de busca destes materiais foi realizado entre março a dezembro de 2023.

RESULTADOS / REVISÃO DA LITERATURA

Os resultados da revisão narrativa abordam a preocupação com a imunorresistência associada ao uso da Toxina Botulínica Tipo A (TxB) em tratamentos estéticos. Diversos estudos destacam a baixa incidência de formação de anticorpos neutralizantes com formulações específicas, como a onabotulinumtoxinA, e propõem estratégias para mitigar o desenvolvimento de imunorresistência. Recomendações incluem o uso de formulações altamente purificadas, intervalos seguros entre injeções e doses mínimas eficazes. Além disso, médicos na região Ásia-Pacífico sugerem estratégias específicas, como a mudança para formulações puras e a consideração de períodos de tratamento prolongados.

A literatura ressalta a importância de uma compreensão aprofundada dos mecanismos imunológicos envolvidos, a fim de orientar profissionais de saúde na tomada de decisões informadas e na minimização dos riscos de imunogenicidade associados ao uso contínuo da TxB em procedimentos estéticos. Os detalhes estão demonstrados na tabela a seguir:

Autor, ano	Título	Intervenção	Resultado principal
Steven Bellows, Joseph Jankovic. (2019)	Imunogenicidade associada ao tratamento com toxina botulinica	Revisão de Literatura	O estudo fala que a Toxina Botulínica (BoNT) é um tratamento seguro e eficaz para diversas condições neurológicas e não neurológicas. Para mitigar a formação de anticorpos neutralizantes (NAbs) e evitar a imunorresistência, estratégias como o uso de formulações com carga proteica mínima, a ausência de adjuvantes, intervalos seguros entre injeções e a administração da menor dose eficaz são recomendadas. A transição para ensaios estruturais acessíveis é urgente, e sua avaliação em estudos longitudinais será crucial para definir a relação entre NAbs e SNR. Uma melhor compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos no desenvolvimento de NAbs contribuirá para estratégias preventivas e terapêuticas contra a imunorresistência relacionada à BoNT.

Fu-Jia Liu, Dan-Yang Shi, Yun-Yun Mao, et al. (2019/2020)	Caracterização imunológica e eficácia imunoprotetora de antígenos de domínio funcional da neurotoxina botulínica sorotipo A	Revisão de Literatura	O estudo fala que para desenvolver uma vacina eficaz contra a BoNT/A de subunidade recombinante, foram preparados e avaliados diversos fragmentos de antígeno de domínio funcional recombinante. Os estudos indicaram que os antígenos recombinantes Hc e HN-L demonstraram os efeitos imunoprotetores mais robustos em termos de neutralização sérica, destacando-se como candidatos promissores para a formulação da vacina.
Reiner Benecke (2012)	Relevância clínica da imunogenicidade da toxina botulínica	Revisão de Literatura	O estudo mostra que a formação de anticorpos neutralizantes é uma causa comum de insucesso no tratamento secundário da neurotoxina botulínica. A presença de proteínas complexantes nos agentes da neurotoxina pode intensificar a resposta imune devido ao aumento da carga proteica. São necessárias mais pesquisas sobre os efeitos imunológicos a longo prazo de diferentes produtos de toxina botulínica, visando estabelecer abordagens consensuais para testes de anticorpos e definir com precisão critérios de falha no tratamento.
Parque Je-Young, Niamh Corduff, Jurgen Frevert, et al. (2022)	Imunogenicidade associada à toxina botulínica A estética: uma pesquisa sobre experiências e recomendações de médicos da Ásia-Pacífico	Revisão de Literatura e Estudo de Casos	O estudo mostra que a maioria dos médicos reconhece o risco de síndrome de tolerância farmacológica (STF) na utilização de BoNT/A, especialmente em pacientes com sintomas parciais e impurezas nas preparações. A falta de bioensaios acessíveis para distinguir anticorpos neutralizantes (nAbs) dificulta a gestão para muitos médicos. Na região Ásia-Pacífico, as estratégias variam com base na disponibilidade de

			<p>alternativas ou testes. Recomendações incluem a mudança para formulações altamente purificadas e a realização de tratamentos de 2 a 2,5 anos para reduzir o risco de imunogenicidade. A reiniciação do tratamento com formulações purificadas é sugerida, especialmente para casos repetidos, doses elevadas e pacientes mais jovens, visando minimizar os riscos imunogênicos e preservar os resultados a longo prazo.</p>
Joseph Jankovic, Jean Carruthers, Markus Naumann, et al. (2023)	Formação de anticorpos neutralizantes com tratamento com onabotulinumtoxinA (BOTOX®)	Meta- Análise	<p>A meta-análise abrangente sobre a imunogenicidade da onabotulinumtoxinA, com base em dados de ensaios clínicos extensos, confirma a baixa incidência de formação de anticorpos neutralizantes (NABs). Os resultados indicam que, em várias indicações terapêuticas e estéticas, o impacto clínico do desenvolvimento de NABs na segurança e eficácia do tratamento com onabotulinumtoxinA é limitado. A análise ressalta a importância de reavaliar músculos, doses e expectativas do paciente em casos de resposta clínica deficiente ao tratamento.</p>
Yana Yutskovskaia, Elena Gubanova, Irina Khrustaleva, et al. (2015)	IncobotulinumtoxinA em estética: recomendações consensuais de especialistas multidisciplinares russos	Revisão e análise de evidências	<p>Todos os especialistas desenvolveram orientações sobre as doses ideais para o tratamento com incobotulinumtoxinA em diferentes regiões da face superior e inferior. O painel de especialistas concordou que não há diferenças na eficácia e duração do efeito entre as quatro BoNT/As que estão comercialmente disponíveis para indicações estéticas faciais na Rússia e que, quando administradas corretamente, todas as BoNT/As podem alcançar resultados ótimos. Os</p>

			especialistas também concordaram que a falta de resposta à BoNT/A pode ser causada por anticorpos neutralizantes.
Sara Samadzadeh, Beyza Ürer, Raphaela Brauns, et al. (2020)	Implicações clínicas da diferença na antigenicidade de diferentes preparações de neurotoxina botulínica tipo A: mensagens clínicas para levar para casa de nosso grupo de pesquisa e literatura	Estudo de Casos	O estudo destaca a importância da documentação sistemática da dose, intervalos de injeção e ciclos de BoNT/A, juntamente com escores de gravidade da doença, como o escore CD TSUI, para detectar precocemente a formação de NAbs e reduzir o tempo até uma possível falha no tratamento secundário. Testar NAbs de acordo com a pontuação clínica é considerado útil em estudos de curto e longo prazo. A composição proteica das preparações de BoNT/A desempenha um papel crucial na incidência de desenvolvimento de NAbs e nos resultados do tratamento, sendo mais provável a indução de NAbs em preparações com maior teor de proteína, resultando em piores desfechos em pacientes que desenvolvem PSTF.
Wilson WS Ho, Filipe Alberto, Pacífico E Calderón, et al. (2022)	Tendências emergentes na resistência à neurotoxina botulínica A: uma revisão e consenso multidisciplinar internacional	Revisão de Literatura	Houve um consenso de que, à medida que as doses utilizadas na prática estética se tornam semelhantes às da terapêutica, pode-se esperar que as taxas de formação de NAb aumentem. No entanto, a verdadeira extensão da formação de NAb na estética é provavelmente subestimada devido às limitações das evidências publicadas e à variabilidade nos padrões de tratamento de pacientes estéticos. Como a terapia com BoNT-A costuma durar a vida toda, os profissionais precisam reconhecer a imunogenicidade como uma complicação potencial que pode afetar o uso terapêutico

			futuro e se esforçar para minimizar os fatores de risco modificáveis. A seleção e utilização de um produto BoNT-A com menor potencial imunogênico desde o início pode, portanto, ser vantajosa, especialmente quando se planeja tratamento com altas doses.
Wilson WS Ho, Lisa Chan, Niamh Corduff, et al. (2023)	Enfrentando os desafios do mundo real da imunorresistência à neurotoxina botulínica A na prática estética: percepções e recomendações de um painel de discussão em Hong Kong	Estudo de Casos	O aumento na procura por tratamentos estéticos com BoNT-A, iniciando em idades mais jovens e com doses mais elevadas, destaca a importância da comunicação de riscos significativos, como a imunorresistência, que pode afetar a eficácia a longo prazo. Observações na prática clínica real indicam uma diminuição da eficácia em usuários experientes, enfatizando que o risco de imunorresistência à BoNT-A não deve ser subestimado. Os consumidores estão mais conscientes desse risco, buscando orientação dos profissionais de saúde
Jeffrey S. Dover, Gary Monheit, Marcos Verde, et al. (2017)	Toxina Botulínica na Medicina Estética: Mitos e Realidades		O texto destaca que os complexos neurotoxina/proteína BoNT-A são irrelevantes para as indicações terapêuticas/estéticas da toxina, não influenciando o movimento ou a imunogenicidade. A relação entre anticorpos neutralizantes e resposta clínica é complexa, e fatores adicionais devem ser considerados para entender a perda aparente de resposta. A difusão da toxina parece depender principalmente da dose, sendo crucial a colocação cuidadosa e dosagem correta para resultados positivos.
Letícia Caroline dos Reis, Diana Uchôas Luz, Anna Beatriz Alves da Silva, et al. (2020)	Desvendando o uso da Toxina Botulínica na estética e em enfermidades.	Revisão de Literatura	Este trabalho revisional, buscou esclarecer as principais aplicações e o modo de uso da toxina, dado

			que a mesma possui uma vasta gama de benefícios embora, haja o inconveniente da imunogenicidade e a necessidade de profissionais altamente qualificados e treinados para executar uma boa técnica de aplicação.
Melissa Oliveira, Vanessa Duarte de Souza (2022)	Duração da Toxina Botulínica tipo A nas rugas do terço superior da face.	Revisão de Literatura	A duração do tratamento com toxina botulínica é considerável e de extrema importância para a previsibilidade do plano de tratamento, pois irá ditar a frequência de retorno do paciente no consultório para seu uso, de tratamento adicional, e início de novo tratamento. Pode-se tirar como consideração deste estudo que para um resultado eficaz e duradouro, criar planos de tratamentos a longo prazo é a melhor opção, visto que se consegue evitar o retorno das rugas com aplicações dentro das datas de retoque e evitar possíveis frustrações devido às questões extrínsecas e fisiológicas de cada paciente em relação a duração do produto no músculo
Juscielen Cristo (2020)	Fator de Imunogenicidade da Toxina Botulínica A: Uma revisão de literatura.	Revisão de Literatura	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.
Catarina de Sá Metelo (2014)	Aplicações terapêuticas da Toxina Botulínica A	Revisão de Literatura	Falha terapêutica que se pode dever a inúmeras causas, como doses inadequadas, erros na aplicação por parte de quem administra a TB, má seleção dos músculos onde é feita a administração, progressão da doença e ainda a uma estimulação do sistema

			imunológico contra esta toxina, sendo esta causa a mais prevalente quando se verifica uma redução do efeito terapêutico
Pedro Gonçalves da Silva Guerra Neto (2016)	Toxina Botulínica tipo A: Ações farmacológicas e riscos do uso nos procedimentos estéticos faciais.	Revisão de Literatura	Durante esses tratamentos podem, algumas vezes, ocorrer falhas terapêuticas, pois a toxina botulínica tipo A é uma proteína imunogênica que pode levar à formação de anticorpos circulantes neutralizantes do tipo imunoglobulina G. Aproximadamente um terço das falhas terapêuticas estão relacionadas à presença destes anticorpos. Quando são verificados anticorpos circulantes contra a toxina botulínica tipo A, pode-se fazer uso dos sorotipos de toxina botulínica menos potentes, como os tipos B ou F, pois investigações recentes mostraram que não existem reações cruzadas entre elas.

Os estudos analisados destacam a eficácia da TxB como um tratamento seguro e eficaz para diversas condições neurológicas e estéticas, ressaltando, ao mesmo tempo, a preocupação crescente em relação à formação de anticorpos neutralizantes que podem comprometer a resposta clínica ao longo do tempo.

A baixa incidência de anticorpos neutralizantes observada em formulações específicas, como a onabotulinumtoxinA, sugere a existência de estratégias potenciais para minimizar a imunorresistência. A recomendação de utilizar formulações altamente purificadas e doses mínimas eficazes, conforme destacado por diversos estudos, pode ser enfatizada na discussão como uma abordagem prática na redução do risco de imunogenicidade.

Além disso, as diferentes estratégias adotadas por profissionais de saúde na região Ásia-Pacífico, como a mudança para formulações puras e a consideração de períodos de tratamento mais extensos, acrescentam perspectivas valiosas à discussão, destacando a necessidade de adaptação de práticas clínicas com base nas condições locais e nas características dos pacientes.

Contudo, é crucial reconhecer as limitações dos estudos revisados, como a variabilidade nas práticas clínicas e nas formulações de TxB utilizadas, além da falta de ensaios estruturais específicos para monitorar a imunorresistência. Essas limitações podem sugerir a necessidade

de mais pesquisas longitudinais e de longo prazo para uma compreensão mais abrangente dos mecanismos imunológicos envolvidos e para fornecer evidências mais robustas para orientar as práticas clínicas.

CONCLUSÃO

A aplicação da Toxina Botulínica se tornou um procedimento muito valorizado e conhecido no âmbito estético, e as tendências indicam que cada vez mais as pessoas estão sendo submetidas a este tratamento, muitas vezes começando em uma idade mais jovem e/ou envolvendo aplicações de doses mais altas. Como o tratamento com Toxina Botulínica pode ser a longo prazo, é importante analisar adequadamente os riscos, como a imunorresistência, que pode contribuir para a perda de eficácia e de opções para seu uso terapêutico e estético futuro.

Embora a formação de anticorpos durante o tratamento com Toxina Botulínica seja rara, seu risco não deve ser negligenciado, a sua presença pode, no entanto, afetar a atividade biológica da Toxina Botulínica e impactar negativamente a resposta clínica. A possível existência de uma falha terapêutica pode se dever a inúmeras causas, como doses inadequadas, erros na aplicação por parte de quem administra a Toxina Botulínica, má seleção dos músculos, intervalos curtos de aplicação.

Portanto, os profissionais de saúde têm a responsabilidade de adotar estratégias de mitigação de risco, começando com discussões adequadas sobre a imunorresistência à Toxina Botulínica antes de iniciar o tratamento, orientando os pacientes na tomada de decisões, respeitando o tempo de reaplicação com um intervalo seguro entre as injeções, evitar adjuvantes, dar preferência a utilização de um produto com maior pureza, e fazer uso da menor dose sempre individualizando o paciente. Traçar um caminho seguro e eficaz podem oferecer uma melhor chance de alcançar resultados de tratamento seguros e satisfatórios.

REFÊRENCIAS

- BELLOWS S, JANKOVIC J. **Imunogenicidade associada ao tratamento com toxina botulínica.** *Toxinas* (Basileia). 2019, 26 de agosto;11(9):491. doi: 10.3390/toxinas11090491. PMID: 31454941; PMCID: PMC6784164.
- BENECKE R. **Relevância clínica da imunogenicidade da toxina botulínica.** *Biodrogas*. 1º de abril de 2012;26(2):e1-9. doi: 10.2165/11599840-000000000-00000. PMID: 22385408; PMCID: PMC3683397.
- CRISTO, J. **Fator de Imunogenicidade da Toxina Botulínica A: Uma Revisão de Literatura.** Faculdade Fac Sete, 2016. Disponível em: <<https://faculdadefacsete.edu.br/monografia/files/original/3b6d7608c92cf675c78eb30a45d410be.pdf>>. Acesso em: 30 de março de 2023.
- DOVER JS, MONHEIT G, GREENER M, PICKETT A. **Toxina Botulínica em Medicina Estética: Mitos e Realidades.** *Cirurgia Dermatol*. 2018 fevereiro;44(2):249-260. doi: 10.1097/DSS.0000000000001277. PMID: 29016535; PMCID: PMC5821482.
- DRESSLER, D. & BENECKE, R. **Pharmacology of therapeutic botulinum toxin preparations.** *Disability and Rehabilitation*. 2007, 29(23), pp.1761–1768.
- GIMENEZ, R.P. **Análise retrospectiva das alterações da dinâmica facial após aplicações seriadas de toxina botulínica tipo A.** 2006. 120 f. [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, 2006.
- GOUVEIA, B. N. . FERREIRA, L. de L. P. , & ROCHA SOBRINHO, H. M. (2020). **O uso da toxina botulínica em procedimentos estéticos.** *REVISTA BRASILEIRA MILITAR DE CIÊNCIAS*, 6(16). <https://doi.org/10.36414/rbmc.v6i16.72>
- HO WWS, Albrecht P, Calderon PE, Corduff N, Loh D, Martin MU, Park JY, Suseno LS, Tseng FW, Vachiramom V, Wanitphakdeedecha R, Won CH, Yu JNT, Dingley M. **Tendências emergentes na resistência à neurotoxina A botulínica: Uma revisão e consenso multidisciplinar internacional.** *Plast Reconstr Surg Glob aberto*. 2022 20 de junho;10(6):e4407. doi: 10.1097/GOX.0000000000004407. PMID: 35747253; PMCID: PMC9208887.
- HO WWS, Chan L, Corduff N, Lau WT, Martin MU, Tay CM, Wang S, Wu R. **Enfrentando os desafios do mundo real da imunoresistência à neurotoxina botulínica A na prática estética: percepções e recomendações de um painel de discussão em Hong Kong .** *Toxinas* (Basileia). 12 de julho de 2023;15(7):456. doi: 10.3390/toxinas15070456. PMID: 37505725; IDPM: PMC10467074.
- Jankovic J, Carruthers J, Naumann M, Ogilvie P, Boodhoo T, Attar M, Gupta S, Singh R, Soliman J, Yushmanova I, Brin MF, Shen J. **Neutralizante Formação de Anticorpos com Tratamento OnabotulinumtoxinA (BOTOX®) de Estudos de Registro Global em múltiplas indicações: uma meta-análise.** *Toxinas* (Basileia). 2023 17 de maio;15(5):342. doi: 10.3390/toxinas15050342. PMID: 37235376; IDPM: PMC10224273.

- KEDE, M. P. V.; SABATOVICH, O. **Dermatologia Estética**. São Paulo, Editora Atheneu, 3ª edição, 2015
- LIU FJ, SHI DY, MAO YY, XIONG XH, LU JS, PANG XB, DONG XJ, YANG ZX, YU YZ. **Caracterização imunológica e eficácia imunoprotetora de antígenos de domínio funcional da neurotoxina botulínica sorotipo A**. *Vacina*. 23 de março de 2020;38(14):2978-2983. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.02.060. Epub 2020, 26 de fevereiro. PMID: 32113807.
- NAUMANN, M. et al. **Imunogenicidade de toxinas botulínicas**. *Journal of Neural Transmission*, Vienna, n.120, p.275-90, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00702-012-0893-9>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00702-012-0893-9> Acesso em: 15 abril 2023.
- PARK JY, CORDUFF N, FREVERT J, WANITPAKDEEDECHA R, CHAO YYY. **Imunogenicidade associada à toxina botulínica A estética: uma pesquisa sobre experiências e recomendações de médicos da Ásia-Pacífico**. *Plast Reconstr Surg Glob aberto*. 18 de abril de 2022;10(4):e4217. doi: 10.1097/GOX.0000000000004217. PMID: 35450268; IDPM: PMC9015201.
- RIBEIRO, I.N.S.; SANTOS, A.C.O.; GONÇALVES, V.M.; CRUZ, E.F. **O Uso da Toxina Botulínica tipo A nas Rugas Dinâmicas do Terço Superior da Face**. *Revista da Universidade Ibirapuera*. São Paulo, v. 7, p. 31-37, 2014. Disponível em: <<http://www.sistemasfacenern.com.br/repositorio/admin/acervo/740df68354f624df228ee2431ca6fe0d.pdf>>. Acesso em: 07 de abril de 2023.
- Samadzadeh S, Ürer B, Brauns R, Rosenthal D, Lee JI, Albrecht P, Hefter H. **Implicações clínicas da diferença na antigenicidade de diferentes preparações de neurotoxina botulínica tipo A: mensagens clínicas para levar para casa de nosso grupo de pesquisa e literatura**. *Toxinas (Basileia)*. 4 de agosto de 2020;12(8):499. doi: 10.3390/toxinas12080499. PMID: 3759685; PMCID: PMC7472361.
- SILVA, J.F.N. **A aplicação da toxina botulínica e suas complicações: revisão bibliográfica**. 2009. 134f. [Dissertação]. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto, 2009.
- SPOSITO, M.M de M. **Toxina botulínica tipo A – propriedades farmacológicas e uso clínico**. *Revista acta fisiátrica*, v.11, supl. 1,p.S7-S44, nov. 2004. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/actafisiatrica/article/view/102495>
- SPOSITO, M. M de M. **Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação**. *Acta Fisiátr*. [Internet]. 9 de março de 2009 [citado 27 de novembro de 2022];16(1):25-37. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/actafisiatrica/article/view/103037>
- Yutskovskaya Y, Gubanova E, Khrustaleva I, Atamanov V, Saybel A, Parsagashvili E, Dmitrieva I, Sanchez E, Lapatina N, Korolkova T, Saromytskaya A, Goltsova E, Satardinova E. **IncobotulinumtoxinA em estética: recomendações de consenso de especialistas multidisciplinares russos**. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 5 de junho de 2015;8:297-306. doi: 10.2147/CCID.S72301. PMID: 26089695; PMCID: PMC4467658.