



**NEUROTOXINA BOTULÍNICA DO TIPO A NA TERAPÊUTICA DAS LINHAS FACIAIS HIPERCINÉTICAS: EFICIÊNCIA, ASPECTOS MOLECULARES E POSSÍVEIS CAUSAS DE IRRESPONSIVIDADE SECUNDÁRIA.**

**BOTULINUM NEUROTOXIN TYPE A FOR HYPERKINETIC THERAPY OF FACIAL LINES: EFFICIENCY, MOLECULAR ASPECTS AND POSSIBLE CAUSES OF SECONDARY IRRESPONSIVENESS**

DOI [10.5281/zenodo.10419843](https://doi.org/10.5281/zenodo.10419843)

SHIRLEY FULTON<sup>1</sup>, INSTITUTO BRASILEIRO DE  
MEDICINA E REABILITAÇÃO.

E-MAIL: shirleyfulton77@gmail.com.

CÉSAR CARRIÇO, FIOCRUZ<sup>2</sup>, INSTITUTO BRA-  
SILEIRO DE MEDICINA E REABILITAÇÃO.

E\_MAIL: cesar.carrico@animaeducacao.com.br

## RESUMO:

As linhas hiperkinéticas faciais, ou rugas dinâmicas, são marcas provocadas pela movimentação muscular para a mímica facial e podem ser corrigidas com neurotoxina botulínica tipo A, que provoca paralisia ao clivar SNAP-25 e impedir a liberação de acetilcolina. A boa resposta ao tratamento depende da dose, da técnica utilizada, de conhecimento anatômico profundo e de planejamento personalizado. Devido à sua eficácia, outras aplicações *off-label* estão sendo adotadas, aumentando a dose por sessão. No Brasil, há sete formulações de toxina botulínica A disponíveis, que, apesar de terem o mesmo mecanismo de ação, reservam potência, carga proteica, excipientes e risco imunogênico diferentes. Altas doses, doses cumulativas, pequenos intervalos entre sessões – incluindo dose de reforço – e produtos com proteínas acessórias estão relacionados à imunogenicidade, o que pode culminar com irresponsividade secundária. Outras causas de irresponsividade secundária podem incluir dose insuficiente, seleção incorreta do músculo-alvo, armazenamento precário, reconstituição inadequada, baixa potência do produto, doenças subjacentes e senescência do sistema imune.

**PALAVRAS-CHAVE:** neurotoxina botulínica tipo A, irresponsividade secundária, imunogenicidade.

## ABSTRACT:

Facial hyperkinetic lines, or dynamic wrinkles, are marks caused by muscle movement for facial mimicry and can be corrected with botulinum neurotoxin type A, which causes paralysis by cleaving SNAP-25 and preventing the release of acetylcholine. A good response to treatment depends on the dose, technique, in-depth anatomical knowledge and personalized planning. Due to its effectiveness, other off-label applications have been adopted, increasing the dose per session. In Brazil, there are seven formulations of botulinum toxin A available, which, despite having the same mechanism of action, have different potency, protein load, excipients and immunogenic risks. High doses, cumulative doses, short intervals between sessions - including booster doses - and products with accessory proteins are related to immunogenicity, which can lead to secondary irresponsiveness. Other causes of secondary irresponsiveness may include insufficient dose, incorrect target muscle selection, proper storage, inadequate reconstitution, low potency of the product,

underlying diseases, and senescence of the immune system.

## INTRODUÇÃO:

As linhas hiperkinéticas faciais, ou rugas dinâmicas, são marcas provocadas pela movimentação muscular para a mímica facial. Formam-se perpendicularmente ao vetor da força do músculo envolvido. São imperceptíveis com a face em repouso. No entanto, em decorrência da fadiga cutânea provocada pela tensão

**KEYWORDS:** botulinum neurotoxin type A, secondary irresponsiveness, immunogenicity.

constante, estas impressões tornam-se visíveis mesmo com a face inerte, chamando-se, então, de rugas estáticas (Figuras 1a, 1b e 1c). A fim de se evitar a formação de ríides, pode-se provocar intencional e precocemente a paralisia de determinados músculos da face com aplicações de neurotoxina botulínica (KATTIMANI et al, 2019).

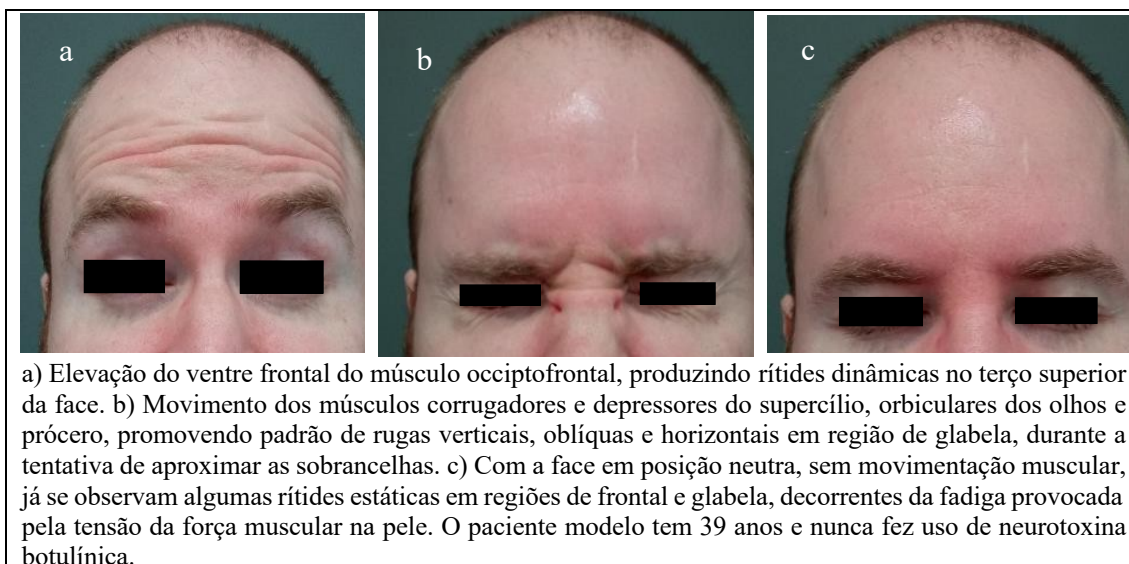


Figura 1: Dinâmica facial – elevação de frontal, aproximação de sobrancelhas e posição neutra  
Fonte: acervo pessoal

A neurotoxina botulínica do tipo A consiste em um complexo proteico produzido por uma bactéria anaeróbia gram-positiva, *Clostridium botulinum* (NESTOR, 2021). A partir de 2002, produtos biológicos à base desta toxina começam a ser autorizados por órgãos sanitários mundiais para tratamento de linhas

faciais hiperkinéticas (na glabella) e tornam-se amplamente utilizados por profissionais habilitados em procedimentos estéticos invasivos não cirúrgicos, por promover paralisia flácida da musculatura facial (PARK & AHN, 2021).

Por se tratar de proteína não humana, injetada periodicamente e por longos anos,

alguns fabricantes alertam para a possibilidade de formação de anticorpos neutralizantes que podem inativar sua atividade biológica, inibindo ou reduzindo efeitos (ALLERGAN, 2022; IPSEN, 2021; MERZ, 2021; LANZHOU, 2021; PARK et al, 2020). Essa capacidade de uma proteína não humana, ou de qualquer outra molécula alheia ao corpo, tornar-se alvo de anticorpos produzidos pela imunidade adaptativa chama-se imunogenicidade (CARR, JAIN & SUBLETT, 2021), popularmente chamado “efeito vacina” dentre profissionais da área e também mencionado por Srinoulprasert e Wanitphakdeedecha (SRINOULPRASERT & WANITPHAKDEEDECHA, 2020).

A imunogenicidade não é o único risco para perda de efeito do produto. As farmacêuticas alertam que a responsividade terapêutica da neurotoxina depende de armazenamento, reconstituição apropriada à condição clínica tratada e individualização da dose respeitando-se os limites e intervalos mínimos de, aproximadamente, três meses entre aplicações, além do rigor técnico embasado por profundo conhecimento anatômico neuromuscular, topográfico e funcional (ALLERGAN, 2022). A *Lanzhou*, fabricante do Prosigne®, não recomenda o uso de doses de reforço (LANZHOU, 2021), prática que vem se normalizando entre

injetores e pacientes 15 dias após procedimento, conforme observado em postagens em redes sociais de clínicas de estética.

Em 2020, a neurotoxina botulínica liderou o *ranking* mundial de procedimentos cosméticos não cirúrgicos com uma representatividade de 43,2%, totalizando 6.213, 859 procedimentos realizados apenas por cirurgiões plásticos de 13 países (ISAPS, 2021). À medida em que a expectativa de vida aumenta, que a segurança no uso da neurotoxina é atestada, que diversos profissionais não médicos são legalmente aptos a trabalhar com injetáveis de uso cosmético e em que as ações de prevenção ao envelhecimento se popularizam, é plausível deduzir que esses números se elevem, assim como também surjam mais intercorrências e casos de irresponsividade terapêutica.

Deste modo, alguns problemas se interpoem: O uso preventivo da neurotoxina na terapêutica de linhas hipercinéticas faciais pode acarretar no desenvolvimento de anticorpos? Esses anticorpos são passíveis de desencadear imunogenicidade e perda de resposta? Os protocolos de reconstituição, conservação, número de unidades utilizadas e aplicação do injetor influenciam na responsividade terapêutica? As marcas comerciais de neurotoxina têm relação com perda ou eficiência de resposta do paciente?

Este artigo revisou na literatura, possíveis causas de irresponsividade terapêutica secundária à neurotoxina botulínica do tipo A, aplicada para fins de redução de linhas faciais hiperkinéticas na prevenção a rítmicas estáticas. Foram abordados um breve histórico da neurotoxina botulínica tipo A; sua estrutura molecular, mecanismos de ação farmacológica e eficiência na terapêutica de linhas hiperkinéticas faciais; um comparativo entre as diferentes marcas disponíveis no Brasil para fins estéticos; mecanismos de imunogenicidade e outros fatores que podem estar relacionadas à irresponsividade secundária na sua terapia estética.

## **METODOLOGIA:**

Foi realizada uma revisão bibliográfica eletrônica na base de dados da Medline, pela plataforma de busca PubMed, contemplando-se artigos publicados em língua inglesa no período compreendido entre 2017 e 2022. Foram utilizados os descritores *botulinum toxin*, *immunogenicity* e *wrinkle prevention*, com o operador booleano *AND*. A busca levantou 137 resultados. Após leitura dos resumos, foram excluídos artigos exclusivamente relacionados à perda de efeito da neurotoxina com finalidades não estéticas, devido à possibilidade de ser bem maior nestes casos; artigos que tratam da irresponsividade em decorrência de vacina para

botulismo; artigos sobre vacinas contra botulismo; imunogenicidade causada por outros sorotipos da toxina botulínica; artigos em outros idiomas ou cujo acesso ao texto integral não foi possível. A leitura da íntegra resultou em 28 trabalhos aproveitados neste estudo.

Além da busca eletrônica, foram incluídos neste estudo as últimas bulas das toxinas botulínicas tipo A (publicadas até março/2022 pela Anvisa) e a última pesquisa global sobre procedimentos estéticos da Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica Estética (ISAPS).

## **1. Linha do tempo da neurotoxina botulínica**

A neurotoxina botulínica foi identificada pela primeira vez na Bélgica por Ermentrude, por ocasião de um surto de intoxicação alimentar. Em 1920, seu sorotipo A foi isolado nos Estados Unidos. Com a eclosão da II Guerra Mundial e o potencial risco de desenvolvimento de armas biológicas a partir da toxina do *C. botulinum*, foi criado um laboratório militar, também nos Estados Unidos, que se prestou a investigar seus efeitos nocivos, bem como mecanismos de defesa frente a possíveis ataques biológicos (KATTIMANI et al, 2019).

Em 1946 conseguiu-se sua purificação em forma cristalina e, com sua melhoria

onze anos mais tarde, seu uso é proposto para terapêutica da hiperfunção muscular. No final da década de 70 iniciaram-se os primeiros testes clínicos em humanos e, em 1980, começou a ser usada para fins oftalmológicos, sendo aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) somente em 1989, para correção do estrabismo, blefarospasmo e espasmo hemifacial (NESTOR et al, 2021).

No início da década de 90, Jean Carruthers, tratando o blefaroespasmo em seus pacientes com a neurotoxina, percebeu que o fármaco interferia no movimento das linhas glabellares, deixando a região mais lisa e harmônica. Junto de seu marido e dermatologista Alastair Carruthers, iniciou estudos com a toxina na terapêutica das linhas dinâmicas em região de glabella, tendo o primeiro trabalho publicado em 1992, marco do seu uso cosmético. Mas apenas em 2000 e 2002, ANVISA (BRASIL, 2000) e FDA aprovam sua utilização para correção de linhas hipercinéticas e, desde então, tornou-se o procedimento estético não cirúrgico mais realizado no mundo (ISAPS, 2021).

## **2. Considerações técnicas e anatômicas para eficiência da neurotoxina na terapêutica de linhas hipercinéticas faciais**

De acordo com resultados da Pesquisa Global do ano de 2020 realizada pela *International Society of Aesthetic Plastic Surgery* (ISAPS), apesar do fechamento temporário dos estabelecimentos e clínicas devido à pandemia da COVID-19, a terapêutica com toxina botulínica foi um dos procedimentos estéticos não cirúrgicos que continuou em ascensão, mantendo-se como o mais procurado pelos pacientes (ISAPS, 2021). Isso se deve à sua consolidação como procedimento pouco invasivo, à sua eficácia comprovada e segurança estabelecida ao longo desses 20 anos de aprovação pelo FDA (KATTIMANI et al, 2019; KROUMPOUZOS et al, 2021).

Sua eficácia terapêutica na correção de linhas hipercinéticas depende do estado de saúde do paciente, da técnica de aplicação, da dose usada e de novas sessões para a manutenção dos resultados. Além disso, resultados otimizados podem ser observados quando a nova sessão é realizada antes que os efeitos da última tenham cessado completamente. A melhora é progressiva quando os intervalos terapêuticos são regulares, além de dose dependente (SAMADZADEH et al, 2020).

Hoje, o desafio para um resultado estético de excelência é promover equilíbrio entre as rítmicas dinâmicas sem, contudo, congelar as expressões, o que causaria

um efeito de máscara com uma mesma expressão para os diferentes sentimentos. Para tanto, são necessários protocolos personalizados através dos quais injetores considerem as variações anatômicas dos seus pacientes, a composição dos músculos-alvo, atividade muscular, assimetrias, tônus e gosto de cada paciente (ANIDO et al, 2017; COTOFANA et al, 2020).

Antes do planejamento de aplicação é imprescindível que o injetor tenha uma escuta atenta às queixas apresentadas pelo paciente, para considerar seus objetivos estéticos com este recurso clínico e ponderar com ele se estes serão ou não viáveis devido à sua idade, variações anatômicas e condições específicas de pele. Em vista disso, cada vez mais tem-se preconizado individualização de tratamento. As variações anatômicas são comuns entre e intergêneros. Tratar pacientes com um mesmo protocolo vai acarretar em resultados distintos em relação ao esperado. Músculos mais fortes requerem usualmente doses mais elevadas. Músculos mais volumosos requerem melhor distribuição em mais pontos de aplicação (ANIDO et al, 2017).

PARK e AHN ressaltam que é a dosagem em relação ao volume muscular que determina a área de denervação química e que, ao invés de uma injeção no músculo alvo, o resultado é melhor

apresentado quando se distribui esse volume em vários pontos ao longo da estrutura (PARK & AHN, 2021). Para Dover e colaboradores, a precisão na aplicação e na seleção da dose está diretamente ligada a melhores resultados (DOVER et al, 2018).

O padrão de aplicação interfere diretamente no resultado do tratamento e, portanto, deve estar alinhado à expectativa e condições específicas do paciente. Jabbour e colaboradores em estudo prospectivo randomizado e controlado, observaram que o padrão de aplicação em “V” é o mais interessante quando o principal desejo do paciente é eliminar as linhas horizontais da região de frontal. Além disso, quando se pretende um posicionamento mais alto das sobrancelhas, esta aplicação deve ser feita mais cranialmente. O mesmo deve ser feito quando pacientes apresentam linhas hipercinéticas apenas na porção superior do frontal, próximas à linha de inserção do cabelo, ou quando estes são mais idosos e tendem a compensar a ptose de sobrancelha com a elevação constante da porção lateral do frontal. E, no caso de idade mais avançada, privilegia-se uma dosagem mais baixa. Quando pacientes desejam apenas elevar a porção lateral da sobrancelha sem correção de hipercinesia frontal, pode-se aplicar a toxina apenas nos

seus depressores (JABBOUR et al, 2018).

Para o planejamento da aplicação da toxina botulínica, Cotofana observa a necessidade de se respeitar o posicionamento das sobrancelhas e a disposição das linhas formadas diante da mímica de frontal, visto que essas acompanham a variação da anatomia muscular dos diferentes indivíduos, o que gera necessidade de personalização de tratamento. Isto posto que, pacientes que ao elevarem suas sobrancelhas demonstram um padrão contínuo e retilíneo de linhas, apresentam um ângulo fascicular mais modesto e de orientação mais vertical dos ventres, ao passo que aqueles que expressam linhas onduladas apresentam o ângulo maior e com orientação mais lateralizada (COTOFANA et al, 2020).

Cotofana e colaboradores investigaram padrões de movimento da região frontal durante a mímica facial, com auxílio de *softwares* que analisaram deslocamentos vetoriais, e constataram no conjunto amostral (n=27) movimento bidirecional dos ventres frontais do occipitofrontal, o que é possível uma vez que estes não têm origem nem inserção óssea. Outra descoberta foi o fato dessa bidirecionalidade gerar uma linha de convergência, acima da qual pode-se injetar neurotoxina para a correção de linhas em região de frente, com resultados satisfatórios e menor

risco de uma intercorrência comum que é a ptose de sobrancelha (COTOFANA et al, 2020).

O estudo possibilitou ainda uma comparação entre homens e mulheres acerca de dosagens distintas de neurotoxina. Verificou-se que pacientes masculinos apresentam maior grau de deslocamento e compressão de pele, o que é devido a uma maior hipercinesia e tamanho muscular. Logo, dosagem mais elevada em relação a pacientes femininos faz-se necessário para resultados equivalentes (COTOFANA et al, 2020).

Brown e colaboradores, em estudo de prova de conceito, utilizaram lidocaína injetável a 1% em regiões de glabella e frontal previamente marcadas da mesma forma que seria feito para aplicação de neurotoxina. Utilizaram volume equivalente de anestésico em relação ao que seria usado de Botox®, onde 0,1mL de lidocaína corresponderia a 5 unidades equivalentes de Botox®. Após 10 minutos, avaliaram o grau de relaxamento e assimetrias para produzir mapeamento anatômico personalizado e prosseguir assim com a aplicação do produto real. Duas semanas após as injeções de neurotoxina ficou demonstrado o sucesso da técnica. O estudo resultou em um mapa individualizado para futuras aplicações, graças ao seu potencial de se prever, personalizar e otimizar resultados. Além



disso, a técnica minimiza intercorrências como ptose de pálpebra e sobancelha e evita as doses de retoque que vêm se normalizando nos consultórios durante as consultas de retorno aos 15 dias para avaliação da responsividade terapêutica (BROWN et al, 2018).

A auto-avaliação do paciente em relação à resposta clínica também é entendida como indicador de sucesso de uma intervenção estética. Neste sentido, Smit e colaboradores, em uma revisão sistemática que avaliou o grau de satisfação de pacientes submetidos ao uso periódico da toxina botulínica A para correção de ríntides no terço superior, perceberam que a satisfação dos envolvidos se manteve por até seis meses após a terceira aplicação em diferentes estudos. O estudo observou ainda que o maior grau de satisfação quanto a uma melhor percepção de idade se deu entre mulheres mais maduras em relação às mais jovens e aos homens. Contudo, o índice de satisfação geral entre gêneros e diferentes faixas etárias foi alto em todos os grupos (SMIT et al, 2021).

Humphrey e grupo, revisaram na literatura os efeitos de suas aplicações para redução de ríntides e melhora geral do aspecto da pele, em comparação com indivíduos que realizaram aplicações eventuais. Observaram, no primeiro grupo, redução na síntese sebácea e no diâmetro

dos óstios cutâneos, elevação no nível de pró-colágeno II, reorganização de fibras colágenas, melhora na flexibilidade e elasticidade do tecido, redução da expressão de metaloproteinases e aumento na síntese de colágenos tipo I e tipo III. Também encontraram evidências de que as aplicações regulares podem reduzir a proliferação desordenada de fibroblastos o que é claramente observado em alterações patológicas no processo de cicatrização (HUMPHREY et al, 2017).

Os benefícios para além da correção de ríntides no terço superior da face já foram observados em diversos outros estudos e, em vista disso, a neurotoxina vem sendo amplamente utilizada *off-label* para terapêutica de hipercinesia em outras regiões faciais como correção das linhas formadas paralelamente às comissuras labiais ao sorriso, sorriso gengival, hipertrofia de masseter, além de mento e lábios superiores hiperativos (KATTIMANNI et al, 2019). Nestor e equipe incluem ainda a terapêutica das *bunny lines*, linhas periorais, celulite mentoniana, dobra mental e tratamentos extra-faciais como rugas estáticas do pescoço e colo (NESTOR et al, 2021). Para além da terapêutica de ríntides, outras intervenções *off-label* incluem prevenção e melhora de cicatrizes aberrantes, reposicionamento de sobancelhas, maior definição do contorno mandibular e da panturrilha, linhas

do colo, alívio da rosácea, controle da oleosidade cutânea, redução de poros dilatados e acne, dado seu poder de modular neurotransmissores, suprimir atividade mastocítica e a atividade da substância P, que participam de processos inflamatórios (KIM et al, 2017; PARK & AHN, 2021; ANIDO, 2017).

Apesar dos usos *off-label* apresentarem boa responsividade, são necessários estudos que avaliem se um aumento considerável na dosagem habitual de neurotoxina pela combinação de várias finalidades terapêuticas, pode, a longo prazo, desencadear desfechos desfavoráveis, como, por exemplo, resposta imunogênica capaz de evoluir com irresponsividade secundária.

### **3. Estrutura molecular, mecanismos de ação e apresentações comerciais disponíveis no Brasil**

Uma vez que estímulos atingem as terminações colinérgicas, vesículas de acetilcolina são liberadas por neurônios colinérgicos na fenda sináptica através de uma das proteínas transmembrana do complexo *Soluble NSF-Attachment Protein Receptors* – SNARE –, o que vai originar, dentre outros movimentos, a mímica facial. A neurotoxina age bloqueando especificamente a proteína associada ao sinaptosomal de 25kDa, a SNAP-25, e impedindo a liberação deste

neurotransmissor, o que vai resultar na redução, ou mesmo eliminação, das linhas hipercinéticas (KROUMPOUZOS et al, 2021; PARK & AHN, 2021; CAR et al, 2021).

A neurotoxina botulínica tipo A consiste em um complexo proteico transcrito pelo *C. botulinum*, que pode constituir uma molécula de até 900 kDa. A maior parte deste peso advém de proteínas atóxicas – hemaglutininas e não-hemaglutininas – e sem função farmacológica associada a uma proteína neurotóxica central. Estas proteínas acessórias têm por função promover estabilidade molecular da toxina natural e proteger a molécula de ação enzimática, de variação de temperatura e de pH, uma vez que se trata de uma toxina termolábil e sensível a impactos e a pH alcalino (BELLOWS & JANKOVIC, 2019). Constituem-se em fator de virulência da toxina naturalmente produzida para proteção da sua porção ativa contra desnaturação no trato gastro-intestinal e melhorar sua absorção (CARR et al, 2021; DOVER, 2018). No entanto, nas formulações, essas proteínas dissociam-se da porção central durante a reconstituição do produto em salina estéril e não corroboram na ação farmacológica. Elas não são endocitadas pelos neurônios colinérgicos, mas ligam-se às células apresentadoras de antígeno, o que pode vir a acarretar em produção de anticorpos

neutralizantes e, assim, em irresponsividade terapêutica secundária (FREVERT et al, 2018; CAR et al, 2021; WEE & PARK, 2022.).

Sua porção de interesse terapêutico é a neurotoxina central, cujo peso molecular é de 150 kDa e que é constituída por duas cadeias polipeptídicas: uma de 100 e a outra de 50kDa, unidas entre si por uma ligação dissulfídica (PARK & AHN, *Op. cit.*; CAR, *Op. cit.*). A cadeia pesada apresenta dois domínios de 50 kDa cada um: Hc e Hn. O domínio Hc é responsável pela ligação da molécula de neurotoxina aos receptores da membrana neuronal. Já o domínio Hn medeia a fusão molécula-membrana e promove a abertura de canais iônicos transmembrana para sua internalização, configurando-se em domínio de translocação. A cadeia leve é a porção funcional da neurotoxina e consiste em uma metaloprotease zinco-dependente que, após dissociada da cadeia pesada no citosol, bloqueia a SNAP-25 do complexo SNARE, inibindo a exocitose de vesículas de acetilcolina na fenda sináptica, o que vai gerar paresia muscular temporária (RASETTI-ESCARGUEIL & POPOFF, 2019; LIU et al, 2020; CARR et al, 2021; CAR et al, 2021).

A ligação de dissulfeto que une as cadeias leve e pesada é muito frágil e deve ser preservada até que ocorra a

internalização da molécula pela célula, uma vez que sua ruptura precoce inativaria a toxina e, portanto, acarretaria em irresponsividade terapêutica. Entre a absorção e o início da responsividade terapêutica há um intervalo aproximado de 2 a 5 dias, tempo necessário para que a acetilcolina presente na placa motora se esgote. O auge da resposta desejada se dá em torno de 15 dias a partir da aplicação, após o qual sua ação começa a decair lenta e progressivamente. De modo geral, a resposta costuma ser satisfatória por cerca de 3 meses (KATTIMANI et al, 2019).

A durabilidade da resposta depende, além do produto, de diversos eventos bioquímicos e celulares que ocorrem no indivíduo, como, por exemplo, a durabilidade da cadeia leve no meio intracelular e a capacidade de renovação das proteínas SNARE, além de eventos extrínsecos como grau de atividade física do paciente e uso de certos fármacos que podem interferir no período de resposta e mesmo condições genéticas (HUMPHREY et al, 2017; PARK & AHN, 2021).

Quando administrada por via intramuscular para a correção de linhas hipercinéticas, a toxina botulínica A apresenta a mesma farmacodinâmica em todos os produtos comercializados, promovendo denervação química pela inibição irreversível da liberação de acetilcolina e

consequente paralisia da musculatura injetada. Aplicações periódicas para manutenção do efeito clínico são necessárias, uma vez que novos brotamentos axonais laterais são emitidos, a placa motora é reativada e a transmissão neuromuscular é restabelecida (CAR et al, 2021). Estudos *in vivo* em modelo murino indicam difusão muscular mínima, com rápido metabolismo e excreção urinária, com meia-vida de cerca de 10 horas (ALLERGAN, 2022).

No Brasil, há sete marcas regulamentadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária e disponíveis para aplicação com fins cosméticos: a Onabotulinumtoxina (Botox®), a Abobotulinumtoxina (Dysport®), a Incobotulinumtoxina (Xeomin®) e os bioequivalentes Iantobotulinumtoxina (Prosigne®), Prabotulinumtoxina (Nabota®), Botulift® e Botulinum®.

Botox®, Dysport® e Xeomin® são as mais antigas no mercado e as mais amplamente estudadas. As demais tratam-se de formulações emergentes, de origem asiática e que carecem de mais estudos. Cada um dos produtos comercializados tem potência, início de ação, duração de efeitos, perfil de difusão e potencial imunogênico diferentes (SHOME, 2019). Variam ainda quanto à composição do meio de cultura, tipos de excipientes, indicação terapêutica, dose e período de armazenamento. Quando aprovadas pelo FDA, têm nomenclatura própria (Park et al, 2020; CAR et al, 2021; WEE & PARK, 2022). Basicamente são compostos pela neurotoxina central tipo A e proteínas acessórias secas ou liofilizadas com albumina de soro humano, que auxilia na estabilização e reduz perda durante o processo de secagem, além de algum outro excipiente (ver tabela 1).

**Tabela 1: Composição das neurotoxinas tipo A comercializadas no Brasil**

Nomenclatura FDA/ Nome comercial registrado na Anvisa	Cepa	Meio de cultura	Ativo	Excipientes	DL <sub>50</sub>
Onabotulinumtoxina/ Botox® - Allergan	Hall de <i>C. botulinum</i>	Hidrolisado de caseína, glicose e extrato de levedura	Toxina botulínica A Pó seco e congelado	Albumina humana, Cloreto de sódio	1U
Abobotulinumtoxina/ Dysport® - Ipsen/Galderma	Esporos germinativos de <i>C. botulinum</i>	Não informado em bula	Toxina botulínica A liofilizada e refrigerada	Solução de albumina humana a 20%, lactose	1U
Incobotulinumtoxina/ Xeomin® - MERZ/Biolab Sanus	Não informado em bula	Não informado em bula	Toxina botulínica A isenta de complexos proteicos – liofilizada e não congelada	Albumina humana, sacarose	1U

NEUROTOXINA BOTULÍNICA DO TIPO A NA TERAPÊUTICA DAS LINHAS FACIAIS HIPERCINÉTICAS: EFICIÊNCIA, ASPECTOS MOLECULARES E POSSÍVEIS CAUSAS DE IRRESPONSIVIDADE SECUNDÁRIA

IanbotulinumtoxinA/Prosigne® - Lanzhou/Cristália	Hall de <i>C. botulinum</i>	Tripsina, caseína e extrato de levedura	Toxina botulínica A liofilizada e refrigerada	Gelatina, Dextrana 20, sacarose	1U
PrabotulinumtoxinA/Nabota® - Daewoong/Renova	Não informado em bula	Não informado em bula	Toxina botulínica A liofilizada e refrigerada	Albumina humana, Cloreto de sódio	Não informado em bula
Sem FDA/Botulift® - Medytox /Bergamo	Hall de <i>C. botulinum</i>	Não informado em bula	Toxina botulínica A liofilizada e refrigerada	Albumina humana, Cloreto de sódio	1U
Sem FDA/Botulim® - Hugel/Blau Farm.	Não informado em bula	Não informado em bula	Toxina botulínica A liofilizada e congelada	Albumina humana, Cloreto de sódio	1U

Em estudo original prospectivo randomizado cego (n=30), Shome e outros compararam a eficácia e a durabilidade entre Botox® e Xeomin® quando seus frascos não reconstituídos foram transportados e mantidos em *cooler* resfriado abaixo de 8° C por 24 horas em região com temperatura ambiente elevada. Após as 24 horas, foram reconstituídos de modo a produzir doses equivalentes e injetados em região de frontal, usando 25 unidades de Xeomin® no lado direito e 25 unidades de Botox® no lado esquerdo em cada paciente. Todos foram acompanhados por 24 semanas. O estudo revelou que o reaparecimento das ríides dinâmicas no lado em que foi usado Botox® ocorreu entre a sexta e a décima semana, enquanto no lado oposto, com Xeomin®, reapareceram entre a oitava e décima segunda semana, o que sugeriu a maior durabilidade de Xeomin®. Em relação a melhora geral do envelhecimento após as

injeções, os resultados foram similares para ambas toxinas até a oitava semana. No entanto, a partir daí, os resultados de Xeomin® pareceram mais consistentes, sugerindo uma menor eficácia de Botox® a longo prazo. Os autores atribuíram a diferença de resultados a uma maior estabilidade de Xeomin® quando submetido a temperaturas maiores (SHOME et al, 2019).

As alterações estruturais mais expressivas encontram-se em Xeomin® e Prosigne®. O primeiro, passa por um processo de purificação que dissocia a neurotoxina central de 150 kDa de suas proteínas acessórias (MERZ, 2021). Trata-se do produto mais puro disponível hoje no Brasil. O segundo não utiliza albumina humana em sua composição, mas gelatina de origem bovina (LANZHOU, 2021). Embora não haja registro de contaminação viral por fármacos que utilizam hemoderivados, a transmissão de

patógenos não pode ser descartada (MERZ, 2021), o que pode fazer do Prosigne® um produto vantajoso em relação aos demais, além do fato de poder ser administrado com mais segurança em indivíduos com histórico de alergia severa a ovo. No entanto, a gelatina bovina também tem um potencial alergênico que não pode ser desconsiderado.

Por se tratar de produtos biológicos oriundos de processos de fabricação distintos, resultam em quantidade de unidades diferentes para cada mL de solução de cloreto de sódio com que são reconstituídos, resultando em doses intercambiáveis para se gerar o efeito desejado. Apesar disso, Kattimani e colaboradores observam que normalmente é aceitável a equivalência de 1:1 entre Botox® e

Xeomin® e de 1:2,5 entre Botox® e Dysport® (KATTIMANI et al, 2019).

O tempo de armazenamento do produto pós reconstituição pode variar de 4 horas a 7 dias, se mantido sob refrigeração entre 2 e 8° C (tabela 2). Xeomin® é o único produto atualmente disponível que ainda lacrado pode ser armazenado em temperatura ambiente. Kattimani pondera que agitação e a alta temperatura desnaturam as moléculas da toxina e comprometem sua eficácia clínica. A fim de se evitar sua desnaturação, é necessário rigor quanto ao cumprimento das recomendações do fabricante, o que inclui temperatura adequada para conservação, período máximo de armazenagem, transporte e técnica de reconstituição (KATTIMANI et al, 2019).

Tabela 2: Reconstituição\* doses resultantes e armazenamento

Produto	Volume e Diluente	U resultantes por 0,1mL	Armazenamento máximo pós-reconstituição	Temperatura de armazenamento
<b>Botox®</b>	2,5mL de cloreto de sódio estéril a 0,9%	4 (frasco de 100U)	72h	-5° C ou menos ou entre 2 e 8° C (lacrado) Entre 2 e 8° C (reconstituído)
<b>Dysport®</b>	3mL** de cloreto de sódio estéril a 0,9%	10 (frasco de 300U)	24h	Entre 2 e 8° C (lacrado ou reconstituído)
<b>Xeomin®</b>	1mL de cloreto de sódio estéril a 0,9%	10 (frasco de 100U)	24h	Entre 15 e 30° C (lacrado) Entre 2 e 8° C (reconstituído)
<b>Prosigne®</b>	2,5mL de cloreto de sódio estéril a 0,9%	4 (frasco 100 U)	4 horas	Entre 2 e 8° C (lacrado ou reconstituído)
<b>Nabota®</b>	2,5mL de cloreto de sódio estéril a 0,9%	4 (frasco 100 U)	24h	Entre 2 e 8° C (lacrado ou reconstituído)
<b>Botulift®</b>	2** mL de cloreto de sódio estéril a 0,9%	5 (frasco 100 U)	7 dias	Entre 2 e 8° C (lacrado ou reconstituído)

**NEUROTOXINA BOTULÍNICA DO TIPO A NA TERAPÊUTICA DAS LINHAS FACIAIS HIPERCINÉTICAS: EFICIÊNCIA, ASPECTOS MOLECULARES E POSSÍVEIS CAUSAS DE IRRESPONSIVIDADE SECUNDÁRIA**

<b>Botulim®</b>	2,5mL de cloreto de sódio estéril a 0,9%	4 (frasco 100 U)	24h	Entre 2 e 8° C (lacrado ou reconstituído)
-----------------	--	------------------	-----	---

\* Volume indicado em bula para correção de linhas hiperkinéticas.  
 \*\* As informações da bula não são específicas quanto ao volume de salina a ser utilizada em relação à terapêutica específica. Na tabela de diluição, o volume varia de 0,6 a 3mL para frasco de 300U (Dysport®) e de 0,5 a 8mL em frasco de 100U (Botulift®).

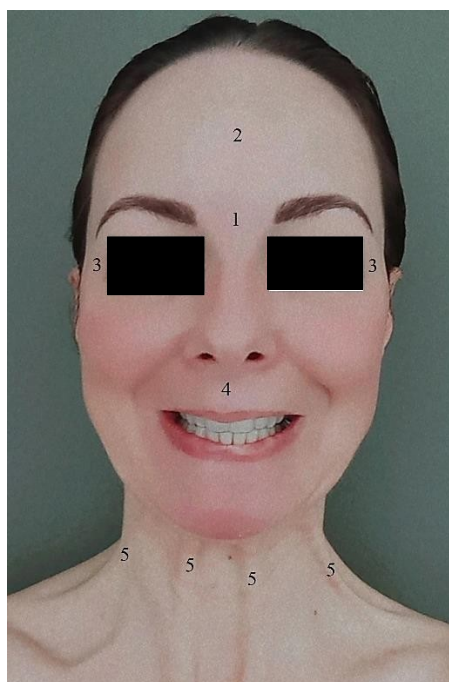
Em relação à correção de linhas hiperkinéticas, os sete produtos disponíveis apresentam variações na indicação quanto à região a ser tratada, segundo informações dos diferentes fabricantes e com base em seus ensaios clínicos (tabela 3). No Brasil, são essas indicações fornecidas em bula que estão devidamente autorizadas pela ANVISA, o que torna o Prosigne® o produto mais

versátil quanto ao número de regiões de aplicação, incluindo, inclusive, uma área extra-facial. Em contrapartida, Botulim® e Nabota® são as formulações mais limitadas, estando apenas autorizadas para tratar região de glabella. Aplicações em regiões diferentes das descritas em bula ou com finalidades não registradas pelo fabricante são denominadas *off-label*.

**Tabela 3: Indicação estética nas diferentes apresentações comerciais**

Neurotoxina botulínica A	Indicação na terapêutica de linhas hiperkinéticas faciais
<b>Botox®</b>	Glabelares, frontais e periorbitais
<b>Dysport®</b>	Glabelares, látero-cantais e frontais
<b>Xeomin®</b>	Glabelares, periorbitais laterais e frontais
<b>Prosigne®</b>	Glabelares, frontais, periorbitais, orais e bandas platísmas
<b>Nabota®</b>	Glabelares
<b>Botulift®</b>	Glabelares, frontais e perioculares
<b>Botulim®</b>	Glabelares

Regiões descritas na figura 2



1. Região de glabella
2. Região de Frontal
3. Região látero cantal ou periocular/periorbicular
4. Periorbicular da boca
5. Bandas platismais

Figura 2 – Regiões de indicação em bula para aplicação de neurotoxina botulínica  
Fonte: acervo pessoal

O intervalo mínimo de três meses entre aplicações para tratamento de linhas hiperfuncionais é praticamente consenso entre os fabricantes dos produtos aqui mencionados. A exceção fica por conta da *Lanzhou*, que estabelece um período mínimo de dois meses para o seu produto. A durabilidade máxima dos efeitos é de até 6 meses para o Prosigne® e até 4 meses para os demais. Alguns laboratórios sugerem que intervalos inferiores aos recomendados possam induzir formação de anticorpos neutralizantes e, conseqüentemente, alterar sua responsividade. A *Lanzhou* é emblemática ao desaconselhar injeções de reforço (LANZHOU, 2021), prática muito comum dentre injetores. A Merz adverte

que injeções muito frequentes podem acarretar em formação de anticorpos e culminar com irresponsividade terapêutica (MERZ, 2021).

#### **4. Imunogenicidade e outras possibilidades de irresponsividade terapêutica secundária**

Como a neurotoxina botulínica configura-se em um complexo de proteína não humana, pode ser percebida como antígeno pelo sistema imune, o que pode vir a desencadear um processo de formação de anticorpos e conseqüente neutralização ou diminuição progressiva dos seus efeitos. Em vista disso, o FDA recomenda que seu uso, assim como o de outros produtos proteicos, não seja dissociado do risco de uma resposta



imunogênica, a fim de se preservar seus benefícios clínicos (SAMADZADEH et al, 2020; CARR et al, 2021; CAR et al 2021; WEE & PARK, 2022).

Imunogenicidade configura-se no potencial de qualquer proteína não humana, tóxica ou não, em desencadear uma reação imune com produção de anticorpos, podendo culminar com diminuição ou ausência completa da resposta terapêutica, sobretudo quando o organismo é submetido a sensibilizações contínuas e por períodos prolongados, como é o caso do uso da neurotoxina para correção de linhas hiperkinéticas (PARK et al, 2020; FREVERT et al, 2018; RAHMAN et al, 2021). A esse comprometimento na resposta terapêutica chamamos de irresponsividade, que pode ser primária ou secundária. A primária evidencia-se pela ausência de resposta à primeira sessão terapêutica, podendo ter correlação com vacinação anterior contra botulismo ou tétano. Quando secundária, a irresponsividade é percebida por pelo menos duas sessões seguidas, depois de, em algum momento, o paciente já ter usufruído de seus benefícios. E essa ausência de resposta inclui tanto os efeitos esperados quanto os adversos (FREVERT et al, 2018; BELLOWS & JANKOVIC, 2019; PARK et al, 2020; SRINOULPRASERT & WANITPHAKDEEDECHA, 2020;

RAHMAN et al, 2021; WEE & PARK, 2022).

Usualmente observa-se maior ocorrência de imunogenicidade em tratamentos que requerem número elevado de unidades de neurotoxina como é o caso da distonia cervical (que pode exigir até 200 unidades por sessão), de outras condições de distonia, blefaroespasma, espasmo hemifacial e espasticidade (BELLOWS & JANKOVIC, 2019; PARK et al, 2020). A menor frequência relatada em tratamentos cosméticos, provavelmente se dá por conta da baixa dosagem preconizada para tal fim. No entanto, como já observado, os usos *off-label* da toxina têm se expandido e são somados às indicações clássicas e para as quais estão regulamentadas, acarretando em doses muito mais altas do que as habituais por sessão e cumulativas. Não por acaso, os artigos mais recentes têm trazido maiores preocupações relacionando irresponsividade secundária à imunogenicidade em decorrência de tratamentos estéticos (PARK et al, 2020; SRINOULPRASERT & WANITPHAKDEEDECHA, 2020). Srinoulprasert e Wanitphakdeedecha mencionam em seu estudo uma meta-análise que detectou que 53,5% dos casos de irresponsividade terapêutica à neurotoxina botulínica deviam-se a anticorpos neutralizantes e, os demais, relacionavam-se a outras causas sem imunomediação

(SRINOULPRASERT & WANITPHAKDEEDECHA, 2020).

A produção de anticorpos aqui se dá à semelhança do processo de imunização produzido pelas vacinas: células dendríticas detectam e capturam as proteínas estranhas, expõem fragmentos na sua superfície via complexo maior de histocompatibilidade e produzindo citocinas. Esses processos ativam células T que, por sua vez, vão estimular células B a inicializarem o processo de expansão clonal de anticorpos tipo IgG correspondentes aos seus epítomos (SRINOULPRASERT & WANITPHAKDEEDECHA, 2020; SAMADZADEH et al, 2020; CARR et al 2021).

A resposta imune pode suscitar tanto a produção de anticorpos neutralizantes quanto anticorpos não neutralizantes. Os anticorpos neutralizantes têm por alvo a cadeia leve da neurotoxina central ou um dos domínios da cadeia pesada – Hc ou Hn –, e podem inibir diretamente sua ação, impedindo a clivagem da SNAP-25. No segundo caso, anticorpos não neutralizantes são dirigidos às proteínas acessórias. E aí, embora não inativem diretamente a ação farmacológica, podem limitá-la, afetando de alguma forma sua ligação com os receptores de membrana. Um dos principais sítios de ligação dos anticorpos não neutralizantes é uma hemaglutinina acessória, a HA-33 que tem

potencial imunogênico muito maior do que as demais hemaglutininas (SAMIZADEH & DE BOULLE, 2018; BELLOWS & JANKOVIC, 2019; SRINOULPRASERT & WANITPHAKDEEDECHA, 2020; PARK et al, 2020; CARR et al, 2021; WEE & PARK, 2022).

Em revisão de literatura, Dover e colaboradores verificaram que mesmo responsivos à neurotoxina, alguns pacientes expressavam anticorpos neutralizantes, enquanto outros, irresponsivos à mesma terapia, não apresentavam titulação de anticorpos neutralizantes. Em outro estudo avaliado envolvendo 503 pacientes com irresponsividade secundária, 44,5% da amostra estudada apresentou anticorpos neutralizantes no soro. Além disso, os riscos de imunogenicidade pareceram ser proporcionais ao aumento da dose, o que inclui seu acúmulo ao longo do tempo. Dois grupos foram avaliados. O que recebeu menos de 6000 unidades cumulativas, teve uma representação de 42,9% com anticorpos neutralizantes. Ao passo que, no grupo que ultrapassou estas unidades, 63,7% positivou para anticorpos neutralizantes, sugerindo relação direta entre anticorpos neutralizantes e aumento da dose (DOVER, 2018; PARK et al, 2020).

Apesar de a imunogenicidade induzida pela neurotoxina ser um risco

presumível, estabelecer uma relação causal entre irresponsividade secundária e anticorpos neutralizantes ainda não é uma tarefa simples, mas sua formação parece estar diretamente relacionada principalmente à maior duração terapêutica, doses mais elevadas e intervalos reduzidos entre sessões, onde se incluem as doses de retoque ou reforço (MATHEVON, 2019; PARK et al, 2020).

Os principais fatores desencadeadores de imunogenicidade são atribuídos em diversos estudos a intervalos curtos entre sessões, principalmente às doses de reforço por ocasião da reavaliação do procedimento de 7 a 15 dias após a aplicação, dosagem elevada por sessão, dosagem cumulativa e concentração proteica. Em vista destas evidências, os fabricantes passaram a recomendar em bula períodos mínimos entre aplicações e a desaconselhar doses de reforço (BELLOWS & JANKOVIC, 2019; PARK et al, 2020; SAMADZADEH et al, 2020; MATHEVON, 2019). Outros autores incluem como possíveis desencadeantes de imunogenicidade a menor potência das formulações, excipientes do produto, exposições anteriores à neurotoxina, conformação tridimensional da molécula e fonte da toxina (SAMIZADEH & DE BOULLE, 2018; PARK et al, 2020; WEE & PARK, 2022).

Em revisão sistemática sobre imunogenicidade induzida pela neurotoxina no tratamento para espasticidade dos membros superiores, terapia que usualmente requer doses mais elevadas do que para correção de linhas hipercinéticas no terço superior da face, Mathevon e grupo detectaram prevalência de anticorpos neutralizantes de 1 a 2%, ao passo que na terapêutica da distonia cervical esse número variou entre 5 e 8%. Segundo os autores, o intervalo reduzido entre as sessões, as doses elevadas e tratamentos prolongados são fatores decisivos para produção de anticorpos neutralizantes (MATHEVON et al, 2019). Em outro estudo, Srinoulprasert e Wanitphakdeedecha verificaram que dosagens acima de 50 unidades por sessão ou unidades cumulativas entre 1000 e 1500 estão relacionadas com irresponsividade (SRINOULPRASERT & WANITPHAKDEEDECHA, 2020).

A necessidade de sessões repetidas enquanto se deseja manter os seus efeitos representa outro fator de risco imunogênico, também conhecido como efeito vacina (SRINOULPRASERT & WANITPHAKDEEDECHA, 2020, PARK et al, 2020). Cada vez mais cedo, homens e mulheres têm recorrido à toxina botulínica para preservar a juventude e, ao mesmo tempo, a expectativa de vida tem aumentado, o que, inevitavelmente,

umentará o período de sensibilização, já que se trata de terapia de uso contínuo. Considerando que uma pessoa inicie seu tratamento preventivo aos 25 anos e use apenas até a idade máxima recomendada em bula – 65 anos – (ALLERGAN, 2022), considerando ainda que faça uso aproximado de 50 unidades por sessão e 4 sessões por ano, teremos 8000 unidades cumulativas ao longo desses 40 anos de sensibilização.

Park e colaboradores observam que, no leste asiático, as dosagens máximas de 50 unidades por sessão estética anteriormente preconizadas, hoje chegam a atingir 400 em única consulta. Em vista disso, é esperado um aumento na irresponsividade terapêutica devido à imunogenicidade (PARK et al, 2020).

Cada formulação disponível à base de neurotoxina botulínica A é um produto único, reservando potências, início de ação, duração de efeitos, perfis de difusão e potenciais imunogênicos diferentes (MATHEVON, 2019, PARK et al, 2020; SHOME, 2019; FREVERT et al, 2018). Formulações com maior porcentagem de toxina inativa têm mais chances de induzir a formação de anticorpos, o que pode ser demonstrado com a reformulação original de Botox®, antes com até 90% de proteína inativa, o que elevava em seis vezes sua probabilidade para desencadear produção de anticorpos

(BELLOWS & JANKOVIC, 2019; PARK, 2020; RAHMAN et al 2021).

Além disso, a quantidade de proteína inativa não se restringe apenas aos diferentes produtos, mas também às variações no seu processo produtivo que podem acarretar em mudanças na conformação molecular ou a armazenamento precário capaz de inativá-la (BELLOWS & JANKOVIC, 2019).

Frevert e colaboradores mediram a quantidade de proteína em apresentações comerciais disponíveis na Ásia e compararam com Xeomin®, que é a única formulação atualmente desprovida de proteínas acessórias, através de ensaios imunoenzimáticos (ELISA sanduíche), com a utilização de anti-soros específicos para a neurotoxina central. Encontraram 844pg de toxina em Botulim®, 754pg em Nabota® e 575pg em Botulift®, em frascos contendo 100 unidades cada um. Com estes resultados calcularam a proporção de proteína inativa em relação ao Xeomin®, que apresentou 416pg de toxina, chegando aos seguintes resultados: 103% para Botulim®, 81% para Nabota® e 38% para Botulift®. Tais dados permitiram chegar à potência de cada produto por pg de toxina, que foi de 0,118U(Botulim®), 0,122U(Nabota®), 0,174U(Botulift®) e 0,240U(Xeomin®) (FREVERT et al, 2018).

O estudo de Frevert demonstrou que a potência das formulações é inversamente proporcional à quantidade de proteína inativa das formulações. Ou seja, quanto menos proteína inativa, mais potente é a droga. Ao mesmo tempo, essa maior quantidade de proteína inativa constitui-se em impureza imunogênica, o que, além de não melhorar a resposta clínica, pode aumentar o potencial de imunogenicidade (FREVERT et al, 2018; MATHEVON, 2019).

A carga de proteína estranha é definida pelo somatório entre neurotoxina central e as proteínas acessórias. Qualquer que seja a porção proteica da molécula, pode ser identificada pelas células de defesa como antígeno e desencadear uma reação imune. Quanto maior for a concentração proteica, maior será o risco de formação de anticorpos neutralizantes. Foi pensando na minimização desse risco que a Merz idealizou o Xeomin®, purificando a molécula por cromatografia, deixando apenas a neurotoxina central. (PARK et al, 2020; SHOME et al, 2019). As características dos produtos quanto à carga proteica já foram vistas desde a reformulação do BOTOX®, que, reduzindo a concentração total de proteínas, ofereceu menor risco imunogênico. Hoje Botox® e Dysport® têm teor proteico semelhante, em torno de 5ng por frasco de 100 Unidades, enquanto o de

Xeomin® é de 0,44ng também por frasco com a mesma quantidade. Em diversas pesquisas, observou-se que, ainda que submetidos a tratamentos longos, nenhum paciente tratado exclusivamente com Xeomin® desenvolveu anticorpos neutralizantes a níveis detectáveis (SAMADZADEH et al, 2020; PARK et al, 2020). Portanto, o que parece é que quanto maior a concentração total de proteínas, maior a probabilidade de irresponsividade secundária imunomediada (SAMADZADEH et al, 2020).

A imunogenicidade não é a única causa de irresponsividade à neurotoxina. Há outras mais comuns e que, ao contrário dela, têm menor gravidade e são relativamente mais simples de serem resolvidas com ajustes de dose e procedimentos adequados. Algumas delas constituem-se praticamente em consenso entre autores e incluem dose insuficiente, alvo muscular errado, manuseio do frasco e reconstituição inadequados, técnica de aplicação imprecisa e armazenamento fora dos padrões estabelecidos pelo fabricante no que tange ao tempo e temperatura, sobretudo quando reconstituído (SAMADZADEH & DE BOULLE, 2018; MATHEVON et al, 2019; PARK et al, 2020; BELLOWS & JANKOVIC, 2018; SRINOULPRASERT & WANITPHAKDEEDECHA, 2020; RAHMAN

et al, 2021; BELLOWS & JANKOVIC, 2020).

Alguns estudos já relataram estabilidade e eficiência de algumas formulações reconstituídas em períodos que variaram de duas a seis semanas quando mantidas sob refrigeração adequada. No entanto, os fabricantes recomendam rigor tanto em relação à temperatura de conservação quanto ao período máximo de armazenamento pós-reconstituição, não garantindo eficácia quando tais orientações são desrespeitadas (SAMIZADEH & DE BOULLE, 2018).

Outros interferentes na responsividade incluem uma má avaliação da anatomia e função muscular do paciente, pouca compreensão anatômica do injetor (SAMIZADEH & DE BOULLE, 2018; RAHMAN et al, 2021) e baixa potência do produto (SRINOULPRASERT & WANITPHAKDEEDECHA, 2020). Uma boa avaliação anatômica precisa considerar as variações individuais e as alterações musculares relativas ao envelhecimento e que são favorecidas pela atrofia induzida pela própria toxina, o que pode desencadear fibrose e, esta, reduzir a eficiência do tratamento (MATHEVON et al, 2019).

Srinoulprasert e Wanitphakdeedecha mencionam ainda que doenças subjacentes e certas condições clínicas desreguladas como, por exemplo, doenças auto-

imunes e hiperatividade da tireoide, também podem contribuir para uma resposta subótima do produto (SRINOULPRASERT & WANITPHAKDEEDECHA, 2020), assim como a senescência do sistema imune (PARK et al, 2020).

É importante que o injetor consiga identificar as causas da irresponsividade à neurotoxina, para manejo adequado. O primeiro indício de irresponsividade terapêutica secundária por imunogenicidade é a constatação da perda paulatina da durabilidade do produto, sendo perceptível a necessidade por aumento de dose ou intervalos mais curtos para manutenção dos resultados (SAMIZADEH et al, 2020; PARK et al, 2020).

Srinoulprasert e Wanitphakdeedecha propõem um fluxograma clínico para descartar ou endossar a imunogenicidade como causa de irresponsividade secundária: Descartar irresponsividade primária, reavaliar técnica usada e músculo injetado, verificar análise hematológica e descartar alterações hormonais, condições auto-imunes, medicação em uso e histórico de hipersensibilidade. Descartadas todas estas possibilidades, deve-se pensar em imunogenicidade e então avaliar o paciente no que concerne ao tempo de terapia, dose usada por sessão, intervalo entre elas, dose cumulativa e, finalmente, a titulação de anticorpos

(SRINOULPRASERT & WANITPHAKDEEDECHA, 2020).

Embora estudos sugiram redução na taxa de anticorpos em até 6 anos, as autoras observaram que em muitos pacientes irresponsivos o número de anticorpos pode baixar entre 90 e 180 dias a depender do produto usado. Em vista disso, desenvolveram dois testes Elisa. Um de inibição, para detectar anticorpos contra todos os sítios da neurotoxina central e um de absorção, para detectar anticorpos dirigidos contra as proteínas complexantes e contra a neurotoxina central. Sugerem o uso do Elisa de inibição no início do período de irresponsividade. Assim que for negativo, recomendam reintrodução da terapia com qualquer um dos produtos disponíveis. Sendo ainda positivo após seis meses, indicam o Elisa de absorção, pois o mais provável é que os anticorpos contra as proteínas acessórias sejam os responsáveis pela irresponsividade. Neste caso, a via terapêutica seria o uso de um produto puro. No Brasil, a opção é o Xeomin®. Havendo resposta, retomam-se os ciclos. No entanto, recomendam que, nos dois casos de prosseguimento terapêutico, o número de unidades não deve passar 50, com intervalo mínimo de 3 meses (SRINOULPRASERT & WANITPHAKDEEDECHA, 2020). A titulação de anticorpos neutralizantes pode reduzir espontaneamente em até

seis anos, mas pode ser reativada com tratamentos subsequentes. Nestes casos, as alternativas são aumentar significativamente a dosagem, trocar a toxina por uma potencialmente menos imunogênica, remover anticorpos neutralizantes por plasmaférese ou utilizar outro sorotipo de toxina, já que os anticorpos são soro-específicos (BELLOWS & JANKOVIC, 2019; RAHMAN et al, 2021; WEE & PARK, 2022). No entanto, desconhece-se o uso da plasmaférese para esta finalidade no Brasil e a neurotoxina tipo B não pode ser utilizada para fins estéticos até o momento. A opção no Brasil seria aguardar pela negatificação dos anticorpos neutralizantes e reiniciar a terapia com Xeomin®, produto menos imunogênico (BELLOWS & JANKOVIC, 2019).

A prevenção à imunogenicidade é mais simples do que seu manejo. Assim, a fim de se mitigar seus riscos, deve-se considerar o uso da menor dose eficaz, guardar intervalo mínimo de três meses entre sessões terapêuticas e evitar ao máximo as doses de reforço (BELLOWS & JANKOVIC, 2019; BELLOWS & JANKOVIC, 2020; SAMIZADEH & DE BOULLE, 2018; PARK et al, 2020; SRINOULPRASERT & WANITPHAKDEEDECHA, 2020; CAR et al, 2021; RAHMAN et al, 2021). Park e colaboradores sugerem reavaliação do uso dos

biossimilares asiáticos em vista da escassez de estudos acerca da eficácia e segurança dos mesmos (PARK et al, 2020), além de se priorizar produtos menos imunogênicos (ANIDO et al, 2017; PARK et al, 2020; WEE & PARK, 2022).

Para o futuro, pode-se considerar a fabricação de uma nova geração de toxina botulínica menos imunogênica, desenhada com análise *in silico*, usando algoritmos para detectar resíduos de aminoácidos com maior potencial imunogênico para serem removidos, de modo que a molécula consiga evadir o sistema imune sem, tampouco, perder suas propriedades funcionais (TJOA et al, 2019).

### **Conclusão:**

A neurotoxina botulínica do tipo A é um recurso cosmético para correção de linhas hiperkinéticas do terço superior da face, utilizado há mais de 20 anos em todo o mundo com segurança e eficácia comprovadas. A boa resposta clínica ao seu uso depende de protocolos personalizados que demandam amplo conhecimento anatômico e da dinâmica muscular por parte do injetor, bom planejamento e seleção de dose, alinhados com os objetivos estéticos do paciente.

Há sete formulações disponíveis no mercado brasileiro que agem de forma

semelhante ao induzir parestesia muscular por inibir a secreção de acetilcolina. No entanto, diferem entre si quanto à massa de neurotoxina ativa, tamanho do complexo, peso molecular, potência, propriedades químicas, atividade biológica, indicação clínica e risco imunogênico.

Como sua terapêutica exige ciclos vitalícios para manutenção de resposta e novas indicações surgem somando-se doses, a imunogenicidade mostra-se como um limitante, podendo acarretar em irresponsividade secundária. Para prevenir a perda de resposta é necessária a adoção de medidas que visem mitigar seus riscos, o que inclui adoção de práticas que combinem menor dose eficaz com maior intervalo entre sessões (onde se inclui a não normalização das doses de reforço), sem comprometer o resultado e eleição de produtos menos imunogênicos. A imunogenicidade não é a única causa de irresponsividade terapêutica e o diagnóstico correto faz-se necessário para o manejo clínico adequado.

Além da imunogenicidade, outras causas de irresponsividade secundária podem incluir baixa dosagem do produto, seleção incorreta do músculo-alvo, armazenamento fora das condições preconizadas pelo fabricante – sobretudo quando reconstituído –, reconstituição inadequada, baixa potência do produto,



doenças subjacentes e senescência do sistema imune.

Mais estudos de longo prazo que avaliem o uso estético da neurotoxina botulínica. A considerando dosagens elevadas pela combinação de técnicas *off-label* são necessários, assim como o desenvolvimento de moléculas que possam evadir o sistema imunológico, sem deixar de desempenhar sua função farmacológica.

## REFERÊNCIAS:

ANIDO, J. et al. Tailored botulinum toxin type A injections in aesthetic medicine: consensus panel recommendations for treating the forehead based on individual facial anatomy and muscle tone. **Clinical, cosmetic and investigational dermatology**, v. 10, p. 413–421, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5655032/>. Acesso em: 28/06/2022.

BELLOWS, S.; JANKOVIC, J. Immunogenicity associated with botulinum toxin treatment. **Toxins**, [s. l.], v. 11, n. 9, p. 491, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/toxins11090491>. Acesso em: 12.01.22.

BELLOWS, S.; JANKOVIC, J. Reply to comment on re-visiting immunogenicity associated with botulinum toxin treatment. **Toxins** 2019, 11, 491. **Toxins**, v. 12, n. 2, p. 72, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7076880/>. Acesso em: 13.07.2022.

**BOTOX. Bula do Medicamento a Base OnabotulinumtoxinA.** Versão Profissional da Saúde. Dublin: Allergan Pharmaceuticals Ireland Westport. Disponível

em Bulário Eletrônico ANVISA: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Botox>. 03.3.2022. Acesso em: 13. 03.22.

**BOTULIFT®. Medicamento a Base de Toxina Botulínica A.** Versão para o Profissional da Saúde. Cheongwon-gu: Medytox. Disponível em bulário eletrônico da Anvisa: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Botulift>. 09.12.21. Acesso em: 13. 03.22.

**BOTULIM®. Medicamento a Base de Toxina Botulínica A.** Versão para o Profissional da Saúde. Chuncheon: Hugel. Disponível em bulário eletrônico da Anvisa: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Botulim> 19.09.19. Acesso em: 13. 03.22.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consultas. Botox.** Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/250000055089118/>, 2000. Acesso em 15 03. 2022.

BROWN, L.; TAYLOR, D.; WEISS, E. Predictive techniques for neurotoxin outcomes. **Dermatologic surgery**, v. 44, n. 5, p. 721–725, 2018. doi: 10.1097/DSS.0000000000001439. PMID: 29315143. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29315143/>. Acesso em 02.07.2022.

CAR, H. et al. Botulinum toxin type-A preparations are not the same medications - basic science (Part 1). **Neurologia i neurochirurgia polska**, v. 55, n. 2, p. 133–140, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33797747/>. Acesso em 13.07.2022.

CARR, W. W., JAIN, N., & SUBLET, J. W. Immunogenicity of Botulinum Toxin Formulations: Potential Therapeutic Implications. In: **Advances in therapy**, 38(10), 5046–5064. Set. 2021. Doi:10.1007/s12325-021-01882-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34515975>. Acesso em: 12.01.22.

COTOFANA, S. et al. The bidirectional movement of the frontalis muscle: Introducing the line of convergence and its potential clinical relevance. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 145, n. 5, p. 1155–1162, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32332530/>. Acesso em 28.06.2022.

DOVER, J. S. et al. Botulinum toxin in aesthetic medicine: Myths and realities. **Dermatologic surgery**, v. 44, n. 2, p. 249–260, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5821482/>. Acesso em: 06.07.2022.

DYSPOORT. **Bula do Medicamento a Base de AbobotulinumtoxinA**. Versão para o Profissional da Saúde. Paris: IPSEN. Disponível em bulário eletrônico da Anvisa: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=DYSPOORT>. 17.11.2021. Acesso em: 13. 03.22.

FREVERT, J. et al. Comparison of botulinum neurotoxin type A formulations in Asia. **Clinical, cosmetic and investigational dermatology**, v. 11, p. 327–331, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6039073/>. Acesso em 20.06.2022.

ISASP. **International Survey on Aesthetic/Cosmetic Procedures**. New Hampshire: ISASP, 2021. Disponível em: [\[content/uploads/2022/01/ISAPS-Global-Survey\\\_2020.pdf\]\(content/uploads/2022/01/ISAPS-Global-Survey\_2020.pdf\). Acesso em 22.03.2022.](https://www.isaps.org/wp-</a></p></div><div data-bbox=)

JABBOUR, S. F. et al. The impact of upper face botulinum toxin injections on eyebrow height and forehead lines: A randomized controlled trial and an algorithmic approach to forehead injection: A randomized controlled trial and an algorithmic approach to forehead injection. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 142, n. 5, p. 1212–1217, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30102667/>. Acesso em: 22.06.2022.

HUMPHREY, S.; JACKY, B.; GALLAGHER, C. J. Preventive, cumulative effects of botulinum toxin Type A in facial aesthetics. **Dermatologic surgery**, v. 43 Suppl 3, p. S244–S251, 2017. Doi: 10.1097/DSS.0000000000001404. PMID: 33065950. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33065950/>. Acesso: 02.07.2022

KATTIMANI, V.; TIWARI, R. V. C.; GUFRAN, K.; WASAN, B.; SHILPA, P. H.; KHADER, A. A. Botulinum toxin application in facial esthetics and recent treatment indications (2013-2018). **Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry**, [s. l.], v. 9, n. 2, p. 99–105, 2019. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD\\_430\\_18](http://dx.doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_430_18). Acesso em 04.04.2022.

KIM, Y. S.; HONG, E. S.; KIM, H. S. Botulinum toxin in the field of dermatology: Novel indications. **Toxins**, v. 9, n. 12, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5744123/>. Acesso em 25.06.2022.

KROUMPOUZOS, G. et al. Complications of Botulinum toxin A: An update

review. **Journal of cosmetic dermatology**, v. 20, n. 6, p. 1585–1590, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33864431/>. Acesso em: 08.05.22.

LIU, F.-J. et al. Immunological characterisation and immunoprotective efficacy of functional domain antigens of botulinum neurotoxin serotype A. **Vaccine**, v. 38, n. 14, p. 2978–2983, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32113807/>. Acesso em 11.07.2022.

MATHEVON, L. et al. Immunogenicity induced by botulinum toxin injections for limb spasticity: A systematic review. **Annals of physical and rehabilitation medicine**, v. 62, n. 4, p. 241–251, 2019. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1877065719300417?to-ken=9CA88666BBE8E6E2E79C7BBD8F3CA45887A48DE4FA8D68F823E804B90068C4AC5B124A441633E9827A6C41EB81C342EA&originRegion=us-east-1&originCreation=20220707130912> Acesso em: 07.07.2022.

NABOTA. **Medicamento a Base de PrabotulinumtoxinA**. Versão para o Profissional da Saúde. Seul: Daewoong Pharmaceutical Co. Disponível em bulário eletrônico da Anvisa: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=NABOTA> 23.04.21. Acesso em: 13. 03.22.

PARK, J.-Y. et al. Neurotoxin impurities: A review of threats to efficacy. **Plastic and reconstructive surgery**. Global open, v. 8, n. 1, p. e2627, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7015620/>. Acesso em 12.01.2022.

PARK, M. Y.; AHN, K. Y. Scientific review of the aesthetic uses of botulinum toxin type A. **Archives of craniofacial surgery**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 1–10, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.7181/acfs.2021.00003>. Acesso em 04.04.2022.

PROSIGNE®. **Medicamento a Base de IanbotulinumtoxinA**. Versão para o Profissional da Saúde. Lanzhou: Lanzhou Biotechnique Development. Disponível em bulário eletrônico da Anvisa: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Prosigne®>. 25.04.2021. Acesso em: 13. 03.22.

NESTOR, M. S.; HAN, H.; GADE, A.; FISCHER, D.; SABAN, Y.; POLSELLI, R. Botulinum toxin-induced blepharoptosis: Anatomy, etiology, prevention, and therapeutic options. **Journal of cosmetic dermatology**, [s. l.], v. 20, n. 10, p. 3133–3146, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/jocd.14361>. Acesso em: 15.03.22.

RAHMAN, E.; ALHITMI, H. K.; MO-SAHEBI, A. Immunogenicity to botulinum toxin type A: A systematic review with meta-analysis across therapeutic indications. **Aesthetic surgery journal**, v. 42, n. 1, p. 106–120, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33528495/>. Acesso em: 13.07.2022.

RASETTI-ESCARGUEIL, C.; POPOFF, M. R. Antibodies and vaccines against botulinum toxins: Available measures and novel approaches. **Toxins**, [s. l.], v. 11, n. 9, p. 528, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/toxins11090528>. Acesso em: 04.04.2022.

SAMADZADEH, S. et al. Clinical implications of difference in antigenicity of different botulinum neurotoxin type A preparations: Clinical take-home

messages from our research pool and literature. **Toxins**, v. 12, n. 8, p. 499, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7472361/>. Acesso em 11.07.2022.

SAMIZADEH, S.; DE BOULLE, K. Botulinum neurotoxin formulations: overcoming the confusion. **Clinical, cosmetic and investigational dermatology**, v. 11, p. 273–287, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5988049/pdf/ccid-11-273.pdf>. Acesso em: 06.07.2022.

SHOME, D.; KAPOOR, R.; KHARE, S. Two different types of botulinum toxins: Is there a difference in efficacy and longevity? **Journal of cosmetic dermatology**, v. 18, n. 6, p. 1635–1641, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31135088/>. Acesso em 09.07.2022.

SMIT, R. et al. Patient satisfaction with AbobotulinumtoxinA for aesthetic use in the upper face: A systematic literature review and post-hoc analysis of the AP-PEAL study. **The Journal of clinical and aesthetic dermatology**, v. 14, n. 2, p. E69–E88, 2021. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8211347/pdf/jcad\\_14\\_2\\_E69.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8211347/pdf/jcad_14_2_E69.pdf). Acesso em: 04.07.2022.

SRINOULPRASERT, Y.; WANITPHAKDEEDECHA, R. Antibody-induced botulinum toxin treatment failure: A review and novel management approach. **Journal of cosmetic dermatology**, v. 19, n. 10, p. 2491–2496, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32702171/>. Acesso em: 10.07.2022.

TJOA, S. E. E.; VIANNEY, Y. M.; PUTRA, S. E. D. In silico mutagenesis: decreasing the immunogenicity of

botulinum toxin type A. **Journal of biomolecular structure & dynamics**, v. 37, n. 18, p. 4767–4778, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30558486/>. Acesso em 09.07.2022.

WEE, S. Y.; PARK, E. S. Immunogenicity of botulinum toxin. **Archives of plastic surgery**, v. 49, n. 1, p. 12–18, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8795657/>. Acesso em: 11.07.2022.

XEOMIN. **Bula do Medicamento a Base de IncobotulinumtoxinA**. Versão para o Profissional da Saúde. Frankfurt: MERZ Farmacêutica Comercial LTDA. Disponível em bulário eletrônico da Anvisa: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=XeominFigura>. 17.03.2021. Acesso em: 13.03.22.