

Análise

Explorando a não resposta à toxina botulínica em estética: revisão narrativa dos principais fatores desencadeantes e estratégias eficazes de manejo.

Jorge Kroumpouzou^{1,2}, MD, PhD; Fernando Silikovich³, MD

¹GK Dermatology PC, South Weymouth, MA, Estados Unidos

²Departamento de Dermatologia, Escola de Medicina Warren Alpert da Universidade Brown, Providence, RI, Estados Unidos

³Clínica Concepto 4 Puntos, Buenos Aires, Argentina

Autor correspondente:

George Kroumpouzou, MD, PhD

GK Dermatology PC

541 Main St, Suite 320 South

Weymouth, MA, 02190 Estados

Unidos

Telefone: 1 617-501-1152

Fax: 1 781-812-2748

E-mail: gk@gkderm.com

Resumo

Fundo: A falta de resposta à toxina botulínica tipo A (BoNT-A) tem sido relatada tanto em aplicações médicas quanto estéticas. A falta de resposta secundária (SNR) ocorre quando a BoNT-A é inicialmente eficaz, mas apresenta falha terapêutica posteriormente. A maioria dos casos relatados envolve SNR na área da estética. Diversos aspectos dessa complicação permanecem obscuros ou controversos.

Objetivo: Nosso objetivo foi abordar questões ainda sem resposta sobre a prevalência e a etiologia da SNR. Além disso, investigamos a imunogenicidade das formulações de BoNT-A, com foco principal no desenvolvimento de anticorpos neutralizantes que inibem os efeitos farmacológicos da toxina. Ademais, buscamos examinar as estratégias de manejo da SNR.

Métodos: As bases de dados PubMed e Google Scholar foram pesquisadas desde a sua criação em busca de artigos sobre a não resposta à terapia com toxina botulínica tipo A (BoNT-A). Os artigos foram avaliados com base na sua contribuição para a área. Opiniões de especialistas e recomendações de painéis sobre o manejo clínico e lacunas de dados também foram incluídas na revisão.

Resultados: Existem dados limitados sobre a prevalência de reações adversas à toxina botulínica tipo A (BoNT-A) em aplicações estéticas em comparação com usos terapêuticos. Os fatores desencadeantes de reações adversas à toxina botulínica tipo A (BoNT-A) incluem o manuseio inadequado da toxina botulínica tipo A (BoNT-A); práticas de injeção incorretas; e impurezas presentes na formulação, como proteínas complexantes de clostrídios que podem aumentar a imunogenicidade. Outros fatores contribuintes incluem infecção; características do paciente; e parâmetros de tratamento que abrangem uma maior frequência de injeções de BoNT-A (ou seja, com intervalo inferior a 3 meses), doses cumulativas mais altas, doses de tratamento elevadas e injeções de reforço (retratamento dentro de 3 semanas da injeção inicial). Anticorpos neutralizantes se desenvolveram com formulações de primeira geração, como onabotulinumtoxina A e abobotulinumtoxina A, que contêm proteínas clostridiais, mas não com BoNT-As de segunda geração, como incobotulinumtoxina A e daxibotulinumtoxina A, que não possuem essas proteínas. Entre os pacientes que desenvolveram reações adversas à toxina botulínica tipo A (BoNT-A) após o uso de BoNT-A de primeira geração para fins estéticos, a troca para a terapia com incobotulinumtoxina A não resultou no desenvolvimento de respostas imunes. A transição para uma formulação de toxina botulínica tipo A (BoNT-A) sem proteínas, como a incobotulinumtoxina A, após o desenvolvimento de neuropatia sensorial residual (NSR), tem sido recomendada. Para o manejo eficaz da NSR, é crucial minimizar os fatores desencadeantes identificados.

Conclusões: A falta de resposta à toxina botulínica tipo A (BoNT-A) está ganhando importância nos tratamentos estéticos. Considerar o potencial de imunogenicidade é essencial na seleção de uma formulação de BoNT-A. Prevenir a não resposta à toxina botulínica tipo A é crucial, dada a falta de dados robustos sobre tratamentos eficazes.

JMIR Dermatol 2025;8:e69960;doi:[10.2196/69960](https://doi.org/10.2196/69960)

Palavras-chave: toxina botulínica; onabotulinumtoxinaA; abobotulinumtoxinaA; incobotulinumtoxinaA; daxibotulinumtoxinaA; estética; cosmético; fator desencadeante; anticorpo neutralizante; não resposta; resistência; resposta imune; prevenção; tratamento; manejo

Introdução

A falta de resposta ou a resistência à toxina botulínica tipo A (BoNT-A) tornou-se uma preocupação cada vez mais significativa na área da estética, particularmente entre os pacientes mais jovens. — que estão cada vez mais optando por procedimentos estéticos acumulam doses totais maiores de toxina ao longo da vida. A resistência foi observada mesmo com baixas doses de BoNT-A em tratamentos estéticos [1]. A não resposta primária (NRP) à toxina botulínica tipo A (BoNT-A) refere-se a indivíduos que apresentam uma insensibilidade inata à toxina na exposição inicial, sem tratamentos prévios ou desenvolvimento de anticorpos (Ac). Por outro lado, a não resposta secundária (NRS) ocorre quando a BoNT-A é inicialmente eficaz, mas a falha terapêutica se inicia posteriormente. A NRP é mais comumente encontrada em aplicações terapêuticas [2], enquanto a maioria dos casos relatados em tratamentos estéticos envolve SNR [3].

Esta revisão tem como objetivo abordar questões ainda sem resposta sobre a prevalência e a etiologia da SNR, com foco particular na imunogenicidade das formulações de BoNT-A e no desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (NAbs) que inibem os efeitos farmacológicos da toxina. Também exploramos estratégias de manejo para a SNR.

Métodos

Uma revisão narrativa foi realizada porque uma revisão sistemática não era viável devido à alta heterogeneidade entre os artigos sobre o tema. As bases de dados PubMed e Google Scholar foram pesquisadas desde sua criação. Os principais termos de busca incluíram “toxina botulínica”, “não resposta OU não responsividade OU resistência OU falha”, “estético OU cosmético”, “prevenção” e “manejo OU tratamento OU intervenção”. Buscas separadas foram realizadas para formulações específicas de BoNT-A utilizando os seguintes termos: “onabotulinum OU onabotulinumtoxinaA” (onaBoNT-A), “abobotulinum OU abobotulinumtoxinaA” (aboBoNT-A), “incobotulinum OU incobotulinumtoxinaA” (incoBoNT-A) e “daxibotulinumtoxinaA” (daxiBoNT-A). Além disso, as listas de referências de artigos relevantes foram revisadas. Opiniões de especialistas e recomendações de painéis sobre manejo e lacunas de dados também foram incluídas na revisão.

Resultados

Principais conclusões

Analizamos as conclusões de publicações relevantes após múltiplos ciclos de injeção [6,17,18]. Na série de prevalência de SNR [4-8], etiologia de Dréssler et al [6], a ausência completa de resposta ocorreu após 3, 5, ausência de resposta à BoNT-A [6,9-18], fatores de gatilho chave - 10 e 13 ciclos de injeção, com períodos de tratamento variando em SNR [2,6,11,14,15,19-26], fórmula BoNT-A - de 16 a 65 meses. No entanto, são necessários mais dados sobre pacientes específicos. composição de ções [4,8,11,23,27-52] e imunogenicidade [1,3-6,10,11,15,17,18,28,31,35-38,44,48,49,53-67], insights sobre mecanismos de SNR [1,3,7,14,15,23,68,69], SNR

gerenciamento [1,3,6,7,14,23,25,26,46,66,70-81], e lacunas e limitações de dados [3-6,10,11,14,15,26,28,40,49,63,82-84].

Prevalência

A prevalência de SNR em aplicações terapêuticas de BoNT-A varia entre as condições tratadas e geralmente está correlacionada com a dose da toxina utilizada. A detecção de NAbs está correlacionada com a não responsividade em aplicações terapêuticas [4], com sua prevalência global estimada em 0,3%-27,6% [5]. Existem poucos dados sobre a sua prevalência na área da estética, o que se deve em parte às diversas abordagens de tratamento utilizadas e às dificuldades em quantificar o efeito cosmético. [6]. Em uma pesquisa recente com 673 profissionais de estética coreanos, 53,9% relataram ter experimentado resistência à toxina botulínica tipo A (BoNT-A). Destes, 59% indicaram uma taxa de resistência inferior a 1%, e 36% relataram uma taxa entre 1% e 25%. [7]. No mesmo estudo, 23,8% dos participantes continuaram usando o mesmo produto, porém em uma dose maior, quando suspeitaram que um paciente poderia estar apresentando resistência à toxina botulínica tipo A (BoNT-A). Portanto, a prevalência de resistência provavelmente está subnotificada, visto que muitos profissionais desconhecem o problema e podem simplesmente aumentar a dose de BoNT-A em sessões subsequentes após uma resposta parcial. [5,8].

Etiologia

Não resposta primária

A PNR pode ser atribuída a variações genéticas que afetam as moléculas-alvo da toxina (receptores neuronais) ou a uma predisposição genética à formação de anticorpos anti-BoNT devido a diferentes tipos de complexo principal de histocompatibilidade [9-11]. Polimorfismos genéticos em genes de resposta imune podem influenciar a forma como o corpo reage à toxina e podem estar envolvidos na imunoresistência. [12]. A PNR também foi atribuída a anticorpos pré-existentes contra BoNT-A, possivelmente devido à imunização prévia contra o botulismo [13,14].

Não resposta secundária

Acredita-se que a resistência à toxina botulínica (BoNT) se deva principalmente ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (NAbs) que dificultam os efeitos farmacológicos da BoNT [15]. Essa resposta imune pode ser influenciada por alterações epigenéticas que afetam a expressão de genes envolvidos na função imunológica, incluindo aqueles que codificam proteínas que interagem com a BoNT [9,16]. A reatividade geral do sistema imunológico de um paciente individual – especificamente, a capacidade de um antígeno estimular uma resposta imune – pode ser influenciada por fatores exógenos, como alérgenos ambientais. Alguns pesquisadores consideram isso relevante, visto que a maioria dos casos relatados de SNR completa se desenvolveu.

São necessárias características.

Principais fatores desencadeadores na relação sinal-ruído

Práticas de Manuseio e Injeção de Toxinas

Antes de atribuir a SNR aos NAbS, é importante considerar outras causas de não resposta relacionadas ao manuseio da BoNT-A, como diluição inadequada, armazenamento prolongado sob refrigeração e variação entre lotes [19-22]. Além disso, a SNR também pode ocorrer devido a práticas de injeção incorretas, que podem envolver dosagem insuficiente, direcionamento ao músculo errado ou uso de técnica de injeção inadequada [19].

Pureza da toxina

Acredita-se que impurezas presentes nas formulações de BoNT-A, como proteínas complexantes de clostrídios, toxina inativada, flagelina e contaminantes de DNA, aumentam a imunogenicidade relacionada ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (NAbS). [23].

Vacina

A vacinação contra a COVID-19 estimula o sistema imunológico e pode aumentar o risco de desencadear uma resposta imune contra a toxina botulínica tipo A (BoNT-A). [24].

Características do Paciente

Diferenças genéticas no controle das respostas imunes indicam que os pacientes exibem velocidade e magnitude variáveis das reações imunes e padrões de geração de anticorpos neutralizantes [14,25,26]. Alguns pacientes podem ter uma predisposição específica à relação sinal-ruído (SNR);

Em um caso, a relação sinal-ruído completa ocorreu após apenas duas sessões de injeção [6].

Parâmetros de tratamento

Diversos parâmetros de tratamento afetam a imunogenicidade da toxina botulínica tipo A (BoNT-A). Devido ao fato de ser um tratamento potencialmente vitalício, a prevalência de anticorpos neutralizantes (NAbS) aumenta com o uso crônico de BoNT-A. [11] O aumento da frequência das injeções de BoNT-A (ou seja, com intervalo inferior a 3 meses) é um fator desencadeante essencial [14,15]. Outros fatores que contribuem incluem dosagem cumulativa, injeções de reforço (retratamento dentro de 3 semanas da injeção inicial), alta dosagem do tratamento e a resposta imunológica do paciente [2,23]. Notavelmente, aplicações estéticas não aprovadas em bula, como hipertrofia do músculo masseter, lifting intradérmico facial completo e contorno corporal, requerem doses mais elevadas (ou seja, >100 unidades internacionais de onabotulinumatoxina) e injeções mais frequentes. Sua crescente popularidade pode levar ao aumento da prevalência de anticorpos neutralizantes e neutralizantes.

Composição das formulações de BoNT-A

Todas as formulações de BoNT-A contêm a mesma neurotoxina central de 150 kDa derivada de *Clostridium botulinum* Cepa Hall A [11,27,28]. A neurotoxina central de 150 kDa contém uma cadeia pesada de 100 kDa e uma cadeia leve de 50 kDa, ligadas por uma ligação dissulfeto. As formulações de BoNT-A variam em pureza, bioatividade específica, proteínas complexantes e conteúdo de excipientes (Tabela 1), todos os quais podem influenciar seu potencial para desencadear uma resposta imune.

Tabela 1. Características e prevalência de anticorpos neutralizantes, desenvolvimento e falta de resposta clínica das principais toxinas botulínicas A de primeira e segunda geração. [b]

Parâmetro	BoNT-A de primeira geração [c]		BoNT-A de segunda geração [d]	
	Onabotulinumatoxina-Ae	Abobotulinumatoxina-Af	Incobotulinumatoxina-Ag	Daxibotulinumatoxina-Ah, eu
MW [de proteína bacteriana, kDa [29-31]	~900	~300-500 [k]	~150	~150; além disso, um peptídeo estabilizador de 5 kDa (RTP004)
Proteínas acessórias presentes [32-34]	Sim	Sim	Não	Não
Proteína total/frasco [35-37]	5 ng/100 U	4,36 ng/500 U	0,6 ng/100 U	— [l]
Proteína total da neurotoxina central/100 MU [m, ng [33,38]	0,73	0,65	0,44	—
Proteína neurotóxica ativa/100 MU, ng [33,38,39]	0,44	0,44	0,44	0,45
Proteína neurotóxica inativa/100 MU, ng [32,33]	0,29	0,21	0	—
Excipientes [8,28,34,40]	HSA [p], NaCl [q]	HSA, lactose	HSA, sacarose	Peptídeo RTP004, L-histidina, L-histidina-HCl monohidratado, polissorbato 20, trealose di-hidratada
Pacientes com NAbS em ensaios clínicos pivotais, % [41-46]	0,0-1,9	0,0-3,6	0-1,8	0
Pacientes com NAbS em estudos do mundo real, % [4,47]	1,5-7,0	1,7-6,0	0,0-0,5	—
Relatos de não resposta clínica [6,15,48]	Sim	Sim	Não	Não
Notas de formulação [28,33,39,49-51]	Redução da carga proteica em relação à formulação original (ou seja, redução das impurezas proteicas clostridiais e da toxina botulínica A inativa).	Contém flagelina com potenciais propriedades adjuvantes; contém proteínas complexantes.	Sem proteínas complexantes; sem toxoides inativos; sem pacientes com SNR [r]	Sem proteínas complexantes; peptídeo patenteado que supostamente auxilia na estabilidade e administração.

umNAb: anticorpo neutralizante.

bBoNT-A: toxina botulínica tipo A.

cAs formulações de BoNT-A de primeira geração contêm neurotoxinas centrais e proteínas clostridiais acessórias.

dAs formulações de BoNT-A de segunda geração contêm apenas a neurotoxina terapêutica, sem proteínas acessórias ou outras substâncias bacterianas.

eonaBoNT-A: onabotulinumtoxinA.

faboBoNT-A: abobotulinumtoxinA.

gincoBoNT-A: incobotulinumtoxinA.

hdaxiBoNT-A: daxibotulinumtoxinA.

euO fabricante não divulgou detalhes completos sobre a formulação.

jMW: peso molecular.

kA formulação é uma mistura de espécies, sendo as de 300 e 500 kDa as mais comuns.

lNão disponível.

mMU: unidade de rato

nOs valores para a neurotoxina inativa são aproximados e foram estimados por Frevert et al [33], então relatado por Kerscher et al [32].

oA lista de excipientes não é exaustiva; outros peptídeos podem ser incluídos no diluente das formulações de BoNT-A produzidas fora dos Estados Unidos.

pHSA: albumina sérica humana.

qNaCl: cloreto de sódio.

rSNR: não resposta secundária.

Formulações de BoNT-A de primeira geração, como onaBoNT-A e aboBoNT-A, contêm componentes farmacologicamente desnecessários, como proteínas clostridiais acessórias complexantes, neurotoxina inativa, DNA clostridial e excipientes (Tabela 1) que pode aumentar o risco de resposta imune [8,23,28]As proteínas acessórias se organizam em uma estrutura supramolecular que desempenha duas funções principais: proteger a neurotoxina central de condições de baixo pH quando ingerida por via oral e facilitar sua absorção no trato gastrointestinal [27]A função protetora é mediada pela proteína não tóxica não hemaglutinina e a função de absorção pelas proteínas hemaglutininas [11]É importante ressaltar que as proteínas acessórias se dissociam rapidamente da neurotoxina central em pH neutro [27,52].

As Bo-NT-As de segunda geração, como a incoBoNT-A e a daxiBoNT-A, não possuem proteínas acessórias devido à sua remoção durante a purificação [11]O DaxiBoNT-A contém um peptídeo altamente carregado derivado do HIV (RTP004) que, segundo o fabricante, se liga de forma não covalente à molécula de BoNT-A carregada negativamente e a estabiliza, prevenindo a agregação da proteína.[28]Além disso, o peptídeo pode se ligar a superfícies neuronais carregadas negativamente, o que poderia aumentar a internalização da neurotoxina. No entanto, Martin et al [28] relataram que a ligação do RTP004 às superfícies neuronais carregadas negativamente não deve ser considerada seletiva, uma vez que todos os tipos de células são carregados negativamente devido aos resíduos terminais de ácido siálico nas glicoproteínas de superfície.

Imunogenicidade das formulações de BoNT-A

Dados não clínicos

A carga proteica clostridial total — que compreende proteínas acessórias e a neurotoxina central — e sua composição determinam a imunogenicidade de cada formulação de BoNT-A [53]Proteínas acessórias, especialmente a hemaglutinina-1, podem potencializar a resposta imune como adjuvantes [54,55]Os anticorpos (Abs) contra a toxina botulínica (BoNT) podem ser divididos em anticorpos neutralizantes (NAbs), que têm como alvo a neurotoxina central, principalmente o sítio de ligação na cadeia pesada, e anticorpos não neutralizantes (non-NAbs), que geralmente têm como alvo proteínas acessórias ou sítios clinicamente irrelevantes na neurotoxina central. Enquanto os NAbs inibem a eficácia clínica da BoNT, os non-NAbs não afetam sua efetividade clínica. Em estudos com coelhos, a imunização com o complexo BoNT-A completamente inativado gerou anticorpos com um efeito neutralizante mais forte do que os anticorpos induzidos pela imunização com o complexo BoNT-A.

neurotoxina central isolada [54]Proteínas acessórias podem desencadear o aumento da produção de citocinas inflamatórias, como a interleucina-6 e o fator de necrose tumoral alfa, e podem se ligar a vários tipos de células não neuronais [55].

A quantidade total de proteína por frasco de BoNT-As comuns é mostrada emTabela 1 [35–37, 56e57]A IncoBoNT-A não contém nenhuma neurotoxina inativa. Estudos in vivo indicam que injeções de onaBoNT-A geram anticorpos anti-BoNT-A, sendo que doses mais frequentes levam a níveis mais elevados de anticorpos.[56]Em coelhos que receberam nove injeções de onaBoNT-A ou incoBoNT-A (em intervalos de 2 a 8 semanas), anticorpos neutralizantes foram detectados em 20% dos animais tratados com onaBoNT-A, enquanto nenhum foi detectado naqueles tratados com a formulação incoBoNT-A sem proteína acessória [37]AboBoNT-A contém menos proteína clostridial do que onaBoNT-A, mas suas proteínas acessórias compreendem até 30% do conteúdo total de proteína clostridial [11]É importante ressaltar que a formulação aboBoNT-A também contém flagelina, que ativa o receptor toll-like 5, desencadeando assim uma resposta imune inata [49].

A formulação daxiBoNT-A contém um peptídeo estabilizador proprietário de 5 kDa derivado do HIV (RTP004) e polissorbato 20 [44]Este novo peptídeo derivado do HIV é considerado imunogênico [28]Como o RTP004 se liga a áreas carregadas negativamente na superfície da BoNT-A, ele pode criar novas estruturas nas cadeias pesadas ou leves da toxina central que o sistema imunológico pode reconhecer como neoepítomos. O polissorbato 20 pode gerar radicais livres por meio de auto-oxidação e pode interagir com outras proteínas na formulação.[28].

Formação de anticorpos neutralizantes em estudos clínicos

O tratamento com BoNT-A pode desencadear uma resposta imune adaptativa, especialmente com injeções repetidas, o que pode levar à formação de anticorpos neutralizantes ao longo do tempo.[11,57,58]A taxa de desenvolvimento de anticorpos neutralizantes e a ocorrência de resistência clínica variam significativamente de acordo com a formulação de BoNT-A, particularmente seu teor proteico [59].Tabela 1A figura mostra as taxas de prevalência de anticorpos neutralizantes (NAbs) em estudos pivotais com toxina botulínica tipo A (BoNT-A) que embasaram a aprovação pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA. Os estudos pivotais com onaBoNT-A e aboBoNT-A utilizaram o ensaio de proteção em camundongos (MPA), enquanto os estudos com incoBoNT-A utilizaram o ensaio de hemidiafragma de camundongo (MHDA), que é pelo menos cinco vezes mais sensível que o MPA. Apesar de sua maior sensibilidade, o MHDA revelou consistentemente as menores taxas de formação de NAbs.

[10,59] A análise dos ensaios de fase 3 com daxiBoNT-A mostrou baixas taxas de formação de anticorpos tanto para daxiBoNT-A quanto para o excipiente RTP004 [45] Anticorpos de ligação anti-daxiBoNT-A e anti-RTP004 relacionados ao tratamento foram detectados em 0,8% e 1,3% dos indivíduos, respectivamente. Nenhum indivíduo desenvolveu anticorpos neutralizantes (NABs). Os anticorpos de ligação foram geralmente transitórios, de baixo título (<1:200), e nenhum indivíduo apresentou anticorpos de ligação tanto para daxiBoNT-A quanto para RTP004. Todos os indivíduos com anticorpos de ligação induzidos pelo tratamento para daxiBoNT-A ou RTP004 apresentaram resposta clínica na 4ª semana após cada ciclo de tratamento, indicando que não houve impacto na eficácia do tratamento. No entanto, dos 2786 pacientes, 882 receberam dois tratamentos e apenas 568 receberam três tratamentos. Portanto, a exposição cumulativa e o período total para o desenvolvimento de SNR induzida por NABs podem ter sido muito curtos para permitir conclusões robustas.

As taxas de incidência de anticorpos neutralizantes (NABs) relatadas nas bulas dos produtos são derivadas de ensaios clínicos de curto prazo e podem não refletir dados do mundo real, uma vez que o uso repetido de toxina botulínica tipo A (BoNT-A) pode ter efeitos cumulativos ao longo do tempo.⁵⁹ Estudos no mundo real com acompanhamento de longo prazo demonstraram uma redução nos anticorpos neutralizantes em pacientes tratados com incoBoNT-A [4,60,61] Uma meta-análise descobriu que a prevalência de NABs em todas as indicações é maior em pacientes tratados com onaBoNT-A (cerca de 1,5%) ou aboBoNT-A (cerca de 1,7%) em comparação com aqueles que recebem incoBoNT-A (0,5%) [4] Embora a prevalência geral de NABs tenha sido baixa, houve uma taxa significativamente maior de desenvolvimento de NABs entre pacientes que apresentam SNR [5] Especificamente, entre os pacientes com SNR, os NABs foram observados em 32,5% dos pacientes tratados com onaBoNT-A e em 56,7% com aboBoNT-A. Notavelmente, nenhum dos pacientes que receberam incoBoNT-A desenvolveu SNR [4].

Em um estudo baseado em MHDA, nenhum dos pacientes sem exposição prévia à toxina que receberam tratamento com incoBoNT-A desenvolveu NABs [62].

Caixa de texto 1. Principais observações em relatórios que detalham a não resposta secundária (NRS) ao tratamento estético com toxina botulínica tipo A (BoNT-A).

- Sete relatórios detalhando um total de 13 casos [1,3,6,15,18,65,66]
- Os pacientes receberam inicialmente ou exclusivamente onabotulinumtoxina A (onaBoNT-A) ou aboBoNT-A (aboBoNT-A)
 - A relação sinal-ruído (SNR) foi desenvolvida mesmo após baixas doses de toxina botulínica tipo A [1,6,65]
- Tratamentos regulares e repetidos antes do desenvolvimento de SNR, com sinais claros de aumento das doses e redução dos intervalos entre os tratamentos.
- Relação sinal-ruído parcial observada já no 2º ciclo de injeção [6] e SNR completo já no 1º ciclo [15]; SNR parcial geralmente precedia SNR completo [6]
- Duração da terapia antes da detecção de anticorpos naturais (NAB) variável (2 a 72 meses) [15,65]
 - Os testes sistemáticos para detecção da formação de anticorpos neutralizantes (NAB) foram pouco frequentes e, na maioria dos casos, não ficou claro quando a formação de NAB ocorreu pela primeira vez.
- Não foram relatados casos de SNR relacionados a NAB com o uso exclusivo de incobotulinumtoxina A (incoBoNT-A).
- Quatro pacientes foram transferidos para incoBoNT-A após SNR parcial ou completa [1,6,15,65]; essa mudança não apresentou nenhum efeito de tratamento
- A mudança para incoBoNT-A está associada a uma tendência de queda no título de NAB [66]
- Após a SNR, a injeção de toxina botulínica tipo B (BoNT-B) apresentou efeito terapêutico normal [1,6]

Após a transição da toxina botulínica A (BoNT-A) para a toxina botulínica B (BoNT-B), podem surgir anticorpos neutralizantes (NABs) contra esta última, uma vez que as cadeias pesadas da BoNT-A e da BoNT-B apresentam 30% de homologia estrutural [26] Pacientes que inicialmente respondem à toxina botulínica tipo B (BoNT-B) após desenvolverem resposta imune sistêmica (SNR) à toxina botulínica tipo A (BoNT-A) provavelmente também desenvolverão SNR à BoNT-B posteriormente.^{67,68}

Além disso, não foram relatados casos de não resposta clínica entre indivíduos que não haviam sido expostos à toxina no momento em que receberam incoBoNT-A [10,62] A formação de NABs foi rara em ensaios clínicos fundamentais, com apenas 9 dos mais de 2600 pacientes tratados com incoBoNT-A desenvolvendo-os [43] Uma análise conjunta de dados de estudos clínicos fundamentais sobre o uso estético do incoBoNT-A não indicou diminuição da resposta ao tratamento devido à formação de NABs [63] Outro estudo mostrou que a mudança para incoBoNT-A após SNR com outra formulação de BoNT-A permitiu que os pacientes recuperassem a responsividade ao tratamento, com desenvolvimento de NABs apenas em dois pacientes previamente tratados com aboBoNT-A [62].

SNR e NAB em estudos estéticos

Estudos de caso do uso de BoNT-A para fins estéticos demonstraram o desenvolvimento tanto da relação sinal-ruído (SNR) quanto da concentração de anticorpos neutralizantes (NAB) ao longo do tempo com onaBoNT-A e aboBoNT-A [6,15,48,63] Em geral, a prevalência do desenvolvimento de NAB e a relação sinal-ruído são menores em indicações estéticas (taxa geral de NAB estimada em 0,2% a 0,4%) [5], o que pode refletir as doses mais baixas utilizadas e os dados mínimos de longo prazo [15,49,64] Treze casos de SNR relacionados a NAB surgindo durante tratamentos estéticos com BoNT-A [1,3,6,15,18,65,66] foram identificados em relatos ou séries de casos. As principais observações desta revisão são apresentadas em [Caixa de texto 1](#) A relação sinal-ruído completa geralmente é precedida por uma relação sinal-ruído parcial no paciente [6,17,18] A relação sinal-ruído completa geralmente ocorre após mais de duas séries de injeção.^{6,17} Pode ocorrer até mesmo após 5 anos de tratamento [6,17] Em um estudo com uma pequena amostra, 30% dos pacientes que não responderam aos tratamentos cosméticos com onaBoNT-A responderam quando foram transferidos para a terapia com incoBoNT-A, que não provocou respostas imunes [69].

Discussão

Análises sobre os mecanismos da relação sinal-ruído

Estudos retrospectivos sugerem uma associação entre maior exposição a proteínas e aumento do risco de formação de anticorpos [14,70,71]. Os mecanismos precisos que levam à resistência ainda são desconhecidos, visto que a neurotoxina pura de 150 kDa apresenta baixa imunogenicidade, sem nenhum receptor de reconhecimento de padrões ou receptor tipo Toll associado conhecido em células dendríticas. Park et al [23] sugeriram que, quando adjuvantes na formulação de BoNT são injetados juntamente com a neurotoxina de 150 kDa, eles podem ativar células dendríticas que podem internalizar a neurotoxina e apresentá-la aos linfócitos T auxiliares, resultando na formação de NABs. Fatores exógenos, como alérgenos ambientais (por exemplo, a vacina contra COVID-19), podem preparar a produção de NABs [72,73]. A ativação específica do sistema imunológico por uma picada de vespa foi proposta como um fator que contribui para a formação de anticorpos anti-BoNT-A [74].

Outras explicações para a resistência à toxina botulínica tipo A (BoNT-A) incluem fibrose por injeção muscular, regulação negativa do receptor de BoNT, piora dinâmica da profundidade da linha e interações com medicamentos como aminoglicosídeos e quinolonas. Acredita-se que as injeções intradérmicas apresentem um risco maior de desenvolvimento de resistência à toxina botulínica tipo A (BoNT-A) em comparação com as injeções intramusculares, uma vez que a derme é rica em células dendríticas apresentadoras de antígenos. Um fenômeno de diminuição da responsividade após muitos anos de terapia com BoNT-A, conhecido como taquifilaxia, foi relatado [1]. Nesses casos, o efeito clínico é atenuado apesar da ausência de anticorpos neutralizantes. No entanto, ainda não se sabe ao certo se esse fenômeno tem uma base imunológica e se anticorpos de baixo título ou com baixa afinidade de ligação podem desempenhar um papel.

Gestão da relação sinal-ruído: diagnóstico precoce

O diagnóstico precoce é crucial, principalmente porque o aumento na formação de anticorpos neutralizantes (NABs) deve ser tratado prontamente. A trajetória estética do paciente, especialmente a necessidade de doses crescentes de toxina botulínica tipo A (BoNT-A) e tratamentos mais frequentes, deve alertar o profissional de saúde para a possível síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SNR). A detecção e quantificação precisas de NABs auxiliam no diagnóstico. Ensaios estruturais, como ELISA e imunoprecipitação, são sensíveis para detectar anticorpos anti-BoNT, mas não diferenciam entre NABs e anticorpos não neutralizantes. Bioensaios como o MPA ou o MHDA utilizam modelos animais para identificar anticorpos neutralizantes (NABs). O MHDA, o único ensaio aprovado pelo FDA, utiliza testes ex vivo para NABs [14].

A maioria dos médicos não tem acesso aos ensaios acima mencionados e utiliza testes de resistência clínica para confirmar o diagnóstico de SNR [1,14]. Um desses testes é a injeção unilateral na sobrancelha, que consiste em injetar uma quantidade padrão de BoNT-A, como 20 UI de onaBoNT-A, na sobrancelha medial direita (por convenção) [14]. Após um período suficiente para que a toxina faça efeito (normalmente de 1 a 3 semanas), a expressão facial de franzir a testa é avaliada. Como quase todos os indivíduos franzem a testa simetricamente, o franzir assimétrico indica resposta à toxina botulínica tipo A (BoNT-A) injetada, que enfraqueceu os músculos corrugador ou próceros direitos. Em contraste, o franzir simétrico

A expressão de franzir a testa indica que os músculos injetados não foram enfraquecidos; portanto, é provável que o paciente seja resistente a esse tipo específico de toxina botulínica tipo A (BoNT-A).

Medidas preventivas

Diversos autores têm defendido o uso de uma toxina altamente purificada que demonstre a menor imunogenicidade, como a incoBoNT-A [15,23]. Isso é especialmente importante em injeções de altas doses e no tratamento de pacientes mais jovens que acumularão doses mais elevadas ao longo da vida. A maioria dos especialistas recomenda usar a menor dose de BoNT-A que produza o efeito clínico desejado, evitando injeções de reforço e aguardando pelo menos 3 meses entre os tratamentos. Em relação à dose máxima, 56,5% dos profissionais de estética responderam que a dose de BoNT-A deve ser limitada a <100 UI por dia, e 97,3% relataram usar <300 UI no total [7]. Doses totais como essas são improváveis para a redução de rugas, mas são possíveis em algumas indicações não aprovadas em bula, como a redução do volume muscular. Em indicações corporais, doses mais altas de toxina botulínica tipo A (BoNT-A) são injetadas, aumentando a exposição do paciente a proteínas estranhas e o risco de formação de anticorpos neutralizantes (NAB). Consequentemente, é aconselhável usar BoNT-A altamente purificada ao tratar indicações corporais.

Aumentar a eficácia e a duração dos resultados dos tratamentos com BoNT-A leva a uma menor frequência desses tratamentos, o que pode ajudar a prevenir a resistência. Vários autores recomendam o uso de toxinas que oferecem maior durabilidade para resultados estéticos, como o daxiBoNT-A [46]. Em dois de três ensaios clínicos randomizados controlados, a coadministração com suplementação oral de zinco aumentou a longevidade dos resultados da toxina botulínica tipo A [75-77]; no entanto, os dados disponíveis são limitados. A hialuronidase é um modificador conhecido da permeabilidade tecidual que aumenta a dispersão de fármacos [78]. Em um pequeno estudo piloto sobre hiperidrose axilar, a coadministração de BoNT-A com hialuronidase permitiu uma redução na dose de BoNT-A necessária para atingir um efeito semelhante em comparação com as injeções de BoNT-A administradas isoladamente [79]. Notavelmente, em um paciente, o lado direito da testa – tratado com toxina botulínica tipo A (BoNT-A) e hialuronidase – apresentou uma área de efeito maior do que o lado esquerdo, que recebeu apenas BoNT-A, em todas as avaliações pós-injeção. Os autores sugeriram que a dose reduzida de BoNT-A necessária quando usada em conjunto com hialuronidase pode ser atribuída à maior dispersão da toxina facilitada pela hialuronidase. Essa abordagem poderia ajudar a evitar o uso de altas doses de toxina, que podem levar à perda de resposta ao longo do tempo. No entanto, mais dados são necessários para confirmar esses achados.

Tratamento

A mudança para uma toxina altamente purificada, como a incoBoNT-A, assim que se observa uma relação sinal-ruído parcial, tem sido defendida [14,23,66], especialmente porque isso foi associado a uma tendência de queda nos títulos de NAB [66,80]. Essa mudança foi associada à resposta clínica em um estudo de pacientes com distonia cervical [81,82] e outro envolvendo tratamentos cosméticos com onaBoNT-A [69]. No entanto, em nossa revisão de tratamentos estéticos (Caixa de texto 1), essa mudança não estava associada à resolução de SNR de curto prazo [3,6,15,65]. Um acompanhamento mais longo é

necessário para aplicações estéticas em pacientes com SNR que mudam para incoBoNT-A. Uma mudança para daxiBoNT-A também pode ser considerada devido à sua baixa imunogenicidade em estudos limitados [46], mas são necessários mais dados. O primeiro autor utilizou com sucesso um curto ciclo de metotrexato oral em baixa dose imediatamente antes da injeção de BoNT-A para mitigar uma resposta imune que levou a uma maior redução da eficácia clínica em pacientes que apresentaram resposta parcial ao tratamento. Pacientes com resposta completa ou parcial prévia ao onaboNT-A podem se beneficiar da terapia com anticorpos monoclonais anti-peptídeo relacionado ao gene da calcitonina [83].

Em casos de ausência completa de resposta, muitos especialistas recomendam um período de "pausa no tratamento" de 12 a 18 meses, seguido da retomada com uma toxina altamente purificada. Essa sugestão baseia-se nas aplicações médicas da toxina botulínica tipo A (BoNT-A) [67,84] e visa normalizar os níveis de NAb antes de administrar BoNT-A novamente. A duração da "pausa no tratamento" deve ser determinada pela medição dos níveis de NAb. No entanto, outros especialistas argumentam contra a oferta de uma "pausa no tratamento", observando que a mudança para incoBoNT-A resulta na volta dos títulos de NAb da maioria dos pacientes a níveis negativos, semelhante ao que ocorre com aqueles que interromperam completamente o tratamento com BoNT-A [80]. Além disso, a mudança para incoBoNT-A pode ser a única opção para pacientes cujos títulos de anticorpos neutralizantes demoram mais para se tornarem negativos [67,80].

A troca para um sorotipo diferente de BoNT, como o tipo B (BoNT-B), foi tentada. Para distonia cervical, a troca para BoNT-B (rimabotulinumtoxina B) foi benéfica [62]. Em dois pacientes analisados neste estudo, após o desenvolvimento de SNR, a injeção de BoNT-B apresentou efeito terapêutico normal [1,6]. Entretanto, pacientes que trocaram a toxina botulínica tipo A (BoNT-A) pela toxina botulínica tipo B (BoNT-B) após desenvolverem anticorpos neutralizantes (NABs) e resistência a anti-BoNT-B (SNR) podem posteriormente desenvolver NABs contra a BoNT-B devido à homologia estrutural de 30% nas cadeias pesadas da BoNT-A e da BoNT-B [26]. Diversos estudos demonstraram que pacientes que inicialmente respondem à toxina botulínica tipo B (BoNT-B) após desenvolverem resposta imune sistêmica (SNR) à toxina botulínica tipo A (BoNT-A) provavelmente também desenvolverão SNR à BoNT-B posteriormente [67,68]. Além disso, a injeção de BoNT-B, uma toxina não aprovada para uso em estética, apresenta desafios, incluindo longevidade subótima e efeitos adversos, como uma intensa sensação de ardência no local da injeção [85,86].

Lacunas e limitações de dados

Estudos estéticos sobre a formação de NAB e SNR têm sido limitados e se concentraram principalmente em indicações aprovadas [4,6,63,87], enquanto aplicações não aprovadas envolvendo doses mais elevadas de BoNT-A não foram investigadas. Além disso, os períodos de acompanhamento nesses estudos foram relativamente curtos (4 a 16 meses), embora os NABs geralmente se desenvolvam ao longo de um período mais extenso, muitas vezes abrangendo vários anos [5,40]. A frequência de formação de NAB e SNR na estética do mundo real.

Disponibilidade de dados

Todos os dados gerados ou analisados durante este estudo estão incluídos neste artigo publicado.

Contribuições dos autores

Conceitualização: GK

Curadoria de dados: GK

Análise formal: FS, GK

Metodologia: GK

Na prática, os valores podem ser superiores às estimativas publicadas [5], provavelmente devido ao uso extensivo fora das indicações aprovadas e à falta de um teste comercialmente disponível para medir os níveis de NAB [11].

A detecção de NABs depende do ensaio específico utilizado, pois pode haver variabilidade significativa na sensibilidade e especificidade [10,11]. Também depende da metodologia do ensaio, do manuseio e do momento da coleta das amostras, bem como do uso concomitante de medicamentos. Embora o MHDA seja o bioensaio mais sensível, ele é semiquantitativo e não está amplamente disponível. No entanto, esse ensaio tem gerado preocupações quanto a resultados falso-positivos e pode detectar títulos de anticorpos subclínicos que não resultam em falha do tratamento [1,14,15]. É necessário um ensaio quantitativo, aprovado pela FDA e disponível comercialmente para medir anticorpos neutralizantes (NABs) para estudar as variações temporais nos títulos de anticorpos [11]. Essa limitação impede conclusões robustas sobre a relação entre os anticorpos neutralizantes (NABs) e a não responsividade. A falta de estudos que comparem formulações de toxina botulínica tipo A (BoNT-A) com um ensaio padronizado de NABs dificulta comparações confiáveis. Por fim, permanece incerto até que ponto as proteínas acessórias, a neurotoxina inativa e os excipientes podem ativar o sistema imunológico, especialmente porque o período para o desenvolvimento da resposta imune mediada por anticorpos foi curto na maioria dos estudos (ou seja, até três ciclos de injeção) [28]. Isso dificulta nossa capacidade de tirar conclusões definitivas sobre o impacto dos excipientes na imunogenicidade da formulação de BoNT-A.

Uma incerteza fundamental envolve a relação entre NABs e SNR [14]. Alguns pacientes com NABs detectáveis mantêm sua responsividade clínica, enquanto outros sem NABs detectáveis não respondem aos BoNT-A [14,49]. Isso indica que não há correlação absoluta entre a detecção de NAB e a não resposta [88], e nenhum limiar estabelecido para o título de NAB prevê de forma confiável a resistência clínica à BoNT-A [3]. No entanto, foi proposta uma correlação entre a responsividade e os títulos de NAB [6,89]. Para complicar ainda mais as respostas dos pacientes, variações no sítio de ligação ao alvo e na afinidade de ligação resultam em anticorpos anti-BoNT-A com efeitos neutralizantes variáveis [10,26]. Essas observações destacam a complexidade da imunogenicidade da toxina botulínica tipo A (BoNT-A) e a variabilidade nas respostas individuais dos pacientes [14].

Conclusões

A falta de resposta à toxina botulínica tipo A (BoNT-A) está se tornando cada vez mais importante na área da estética, principalmente porque muitos pacientes se submetem a tratamentos ao longo da vida. Prevenir a falta de resposta é crucial, dada a escassez de dados robustos sobre tratamentos eficazes. Ao escolher uma formulação de BoNT-A, é essencial considerar o potencial de imunogenicidade. Os profissionais da área estética devem realizar avaliações clínicas abrangentes, informar os pacientes sobre os riscos associados e desenvolver estratégias para minimizar a imunogenicidade em seus protocolos de tratamento.

Redação – rascunho original: GK

Redação – revisão e edição: FS

Conflitos de interesse

Nenhuma declaração.

Referências

1. Borodic G. Toxina botulínica, considerações imunológicas com o uso repetido a longo prazo, com ênfase em aplicações cosméticas. *Facial Plast Surg Clin North Am.* Fev 2007;15(1):11-16. [doi:[10.1016/j.fsc.2006.10.001](https://doi.org/10.1016/j.fsc.2006.10.001)] [Medline:[17317551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17317551/)]
2. Ford B, Louis ED, Greene P, Fahn S. Resultado da ramisectomia seletiva para torcicolo resistente à toxina botulínica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Outubro de 1998;65(4):472-478. [doi:[10.1136/jnnp.65.4.472](https://doi.org/10.1136/jnnp.65.4.472)] [Medline:[9771768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9771768/)]
3. Stephan F, Habre M, Tomb R. Resistência clínica a três tipos de toxina botulínica tipo A em medicina estética. *J Cosmet Dermatol.* Dez 2014;13(4):346-348. [doi:[10.1111/jocd.12108](https://doi.org/10.1111/jocd.12108)] [Medline:[25399628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25399628/)]
4. Fabbri M, Leodori G, Fernandes RM, et al. Anticorpo neutralizante e terapia com toxina botulínica: uma revisão sistemática e meta-análise. *Neurotox Res.* Jan 2016;29(1):105-117. [doi:[10.1007/s12640-015-9565-5](https://doi.org/10.1007/s12640-015-9565-5)] [Medline:[26467676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26467676/)]
5. Ho WWS, Albrecht P, Calderon PE, et al. Tendências emergentes na resistência à neurotoxina botulínica A: uma revisão multidisciplinar internacional e consenso. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* Jun 2022;10(6):e4407. [doi:[10.1097/GOX.0000000000004407](https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000004407)] [Medline:[35747253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35747253/)]
6. Dressler D, Wohlfahrt K, Meyer-Rogge E, Wiest L, Bigalke H. Falha da terapia com toxina botulínica A induzida por anticorpos em indicações cosméticas. *Dermatol Surg.* Dez 2010;36 Supl 4:2182-2187. [doi:[10.1111/j.1524-4725.2010.01710.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2010.01710.x)] [Medline:[21134050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21134050/)]
7. Oh SM, Kim HM, Ahn TH, Park MS, Ree YS, Park ES. Percepção e atitudes de médicos estéticos em relação à tolerância à toxina botulínica. *Skin Res Technol.* Abr 2024;30(4):e413691. [doi:[10.1111/srt.13691](https://doi.org/10.1111/srt.13691)] [Medline:[38576226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38576226/)]
8. Corduff N, Park JY, Calderon PE, et al. Implicações práticas da imunorresistência à neurotoxina botulínica A para consumidores e profissionais de estética: perspectivas do painel multidisciplinar do ASCEND. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* Jun 2024;12(6):e5892. [doi:[10.1097/GOX.0000000000005892](https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000005892)] [Medline:[38903135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38903135/)]
9. Atassi MZ, Dolimbek BZ, Jankovic J, Steward LE, Aoki KR. Reconhecimento molecular da cadeia pesada da neurotoxina botulínica B por anticorpos humanos de pacientes com distonia cervical que desenvolvem imunorresistência ao tratamento com toxina. *Mol Immunol.* Set 2008;45(15):3878-3888. [doi:[10.1016/j.molimm.2008.06.031](https://doi.org/10.1016/j.molimm.2008.06.031)] [Medline:[18676021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18676021/)]
10. Frevert J, Dressler D. Relevância clínica da imunorresistência à terapia com toxina botulínica. In: *Manual de Terapia com Toxina Botulínica para Distonia e Espasticidade.* Intech; 2016:33-49. [doi:[10.5772/64566](https://doi.org/10.5772/64566)]
11. Carr WW, Jain N, Sublett JW. Imunogenicidade de formulações de toxina botulínica: potenciais implicações terapêuticas. *Adv Ther.* Outubro de 2021;38(10):5046-5064. [doi:[10.1007/s12325-021-01882-9](https://doi.org/10.1007/s12325-021-01882-9)] [Medline:[34515975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34515975/)]
12. Anyanwu B, Hanna PA, Jankovic J. Toxina botulínica: resistência primária e secundária. Em: Ward AB, Barnes MP, editores. *Usos clínicos das toxinas botulínicas.* Cambridge University Press; 2007:45-57. [doi:[10.1017/CBO9780511544842.004](https://doi.org/10.1017/CBO9780511544842.004)]
13. Thompson JA, Glasgow LA, Warpinski JR, Olson C. Botulismo infantil: espectro clínico e epidemiologia. *Pediatrics.* Dez 1980;66(6):936-942. [doi:[10.1542/peds.66.6.936](https://doi.org/10.1542/peds.66.6.936)] [Medline:[7005856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7005856/)]
14. Bellows S, Jankovic J. Imunogenicidade associada ao tratamento com toxina botulínica. *Toxins (Basel).* 26 de agosto de 2019;11(9):491. [doi:[10.3390/toxinas11090491](https://doi.org/10.3390/toxinas11090491)] [Medline:[31454941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31454941/)]
15. Torres S, Hamilton M, Sanches E, Starovatova P, Gubanova E, Reshetnikova T. Anticorpos neutralizantes contra a neurotoxina botulínica tipo A em medicina estética: relato de cinco casos. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2014;7:11-17. [doi:[10.2147/CCID.S51938](https://doi.org/10.2147/CCID.S51938)] [Medline:[24379687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24379687/)]
16. Dobryansky M, Korsh J, Shen AE, Aliano K. Resistência primária às toxinas botulínicas dos tipos A e B. *Aesthet Surg J.* Fev 2015;35(2):NP28-NP30. [doi:[10.1093/asi/sju027](https://doi.org/10.1093/asi/sju027)] [Medline:[25653242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25653242/)]
17. Dressler D. Características clínicas da falha secundária completa induzida por anticorpos na terapia com toxina botulínica. *Eur Neurol.* 2002;48(1):26-29. [doi:[10.1159/000064953](https://doi.org/10.1159/000064953)]
18. Lee SK. Falha da terapia com toxina botulínica tipo A induzida por anticorpos em um paciente com hipertrofia do músculo masseter. *Dermatol Surg.* Jan 2007;33(1 Spec No):S105-S110. [doi:[10.1111/j.1524-4725.2006.32340.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2006.32340.x)] [Medline:[17278332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17278332/)]
19. Jinnah HA, Goodman E, Rosen AR, Evatt M, Freeman A, Factor S. Falhas no tratamento com toxina botulínica na distonia cervical: causas, manejo e resultados. *J Neurol.* Jun 2016;263(6):1188-1194. [doi:[10.1007/s00415-016-8136-x](https://doi.org/10.1007/s00415-016-8136-x)]
20. Carey WD. A reconstituição incorreta da incobotulinumtoxina A leva à perda da neurotoxina. *J Drugs Dermatol.* Jun 2014;13(6):735-738. [Medline:[24918566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24918566/)]

21. Sibar S, Findikcioglu K, Zinnuroglu M, Cenetoglu S. O efeito da toxina botulínica A suplementada com albumina e plasma pobre em plaquetas na biodisponibilidade: um modelo experimental em coelhos. *Ann Plast Surg*. Abr 2017;78(4):436-442. [doi:[10.1097/SAP.0000000000000957](https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000957)] [Medline:[28079531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28079531/)]
22. Wohlfarth K, Sycha T, Ranoux D, Naver H, Caird D. Equivalência de dose de duas preparações comerciais de neurotoxina botulínica tipo A: hora de uma reavaliação? *Curr Med Res Opin*. Jul 2009;25(7):1573-1584. [doi:[10.1185/03007990903028203](https://doi.org/10.1185/03007990903028203)] [Medline:[19463043](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19463043/)]
23. Park JY, Corduff N, Frevert J, Wanitphakdeedecha R, Chao YYY. Imunogenicidade associada à toxina botulínica A para fins estéticos: um levantamento das experiências e recomendações de médicos da região Ásia-Pacífico. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. Abr 2022;10(4):e4217. [doi:[10.1097/GOX.00000000000004217](https://doi.org/10.1097/GOX.00000000000004217)] [Medline:[35450268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35450268/)]
24. Mehta D, Wildman H. Resistência ao Botox e vacinas contra a COVID-19: o Botox tipo B é uma solução viável? *J Cosmet Dermatol*. Fev 2024;23(2):368-369. [doi:[10.1111/jocd.15987](https://doi.org/10.1111/jocd.15987)] [Medline:[37658662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37658662/)]
25. Atassi MZ. Base molecular da imunogenicidade às neurotoxinas botulínicas e usos das regiões antigênicas definidas. *Toxicon*. 1 de dezembro de 2015;107(Pt A):50-58. [doi:[10.1016/j.toxicon.2015.06.003](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2015.06.003)] [Medline:[26086358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26086358/)]
26. Dolimbek BZ, Aoki KR, Steward LE, Jankovic J, Atassi MZ. Mapeamento das regiões na cadeia pesada da neurotoxina botulínica A (BoNT/A) reconhecidas por anticorpos de pacientes com distonia cervical com imunorresistência à BoNT/A. *Mol Immunol*. Fev 2007;44(5):1029-1041. [doi:[10.1016/j.molimm.2006.03.011](https://doi.org/10.1016/j.molimm.2006.03.011)]
27. Kutschenko A, Bigalke H, Wegner F, Wohlfarth K. O papel da albumina sérica humana e das proteínas associadas à neurotoxina na formulação de produtos BoNT/A. *Toxicon*. Outubro de 2019;168:158-163. [doi:[10.1016/j.toxicon.2019.07.005](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2019.07.005)] [Medline:[31323228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31323228/)]
28. Martin MU, Frevert J, Tay CM. Complexação de formulações de neurotoxina botulínica A sem proteínas: implicações dos excipientes para a imunogenicidade. *Toxins (Basel)*. 10 de fevereiro de 2024;16(2):101. [doi:[10.3390/toxinas16020101](https://doi.org/10.3390/toxinas16020101)] [Medline:[38393178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38393178/)]
29. Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, Montecucco C. Neurotoxinas botulínicas: biologia, farmacologia e toxicologia. *Pharmacol Rev*. Abr 2017;69(2):200-235. [doi:[10.1124/pr.116.012658](https://doi.org/10.1124/pr.116.012658)] [Medline:[28356439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28356439/)]
30. Dressler D, Benecke R. Farmacologia de preparações terapêuticas de toxina botulínica. *Disabil Rehabil*. Jan 2007;29(23):1761-1768. [doi:[10.1080/09638280701568296](https://doi.org/10.1080/09638280701568296)]
31. Ferrari A, Manca M, Tugnoli V, Alberto L. Diferenças farmacológicas e implicações clínicas de várias preparações de toxina botulínica: uma avaliação crítica. *Funct Neurol*. 2018;33(1):7-18. [doi:[10.11138/fneur/2018.33.1.007](https://doi.org/10.11138/fneur/2018.33.1.007)] [Medline:[29633692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29633692/)]
32. Kerscher M, Wanitphakdeedecha R, Trindade de Almeida A, Maas C, Frevert J. IncobotulinumtoxinA: uma neurotoxina botulínica tipo A altamente purificada e fabricada com precisão. *J Drugs Dermatol*. 1 de janeiro de 2019;18(1):52-57. [Medline:[30681794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30681794/)]
33. Frevert J. Conteúdo de neurotoxina botulínica em Botox®/Vistabel®, Dysport®/Azzalure® e Xeomin®/Bocouture®. *Drugs R D*. 2010;10(2):67-73. [doi:[10.2165/11584780-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11584780-000000000-00000)] [Medline:[20698714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20698714/)]
34. Carruthers J, Solish N, Humphrey S, et al. Daxibotulinumtoxina A injetável para o tratamento de linhas glabellares: uma comparação multicêntrica, randomizada, de dose variável e duplo-cega de fase 2 com onabotulinumtoxina A e placebo. *Dermatol Surg*. Novembro de 2017;43(11):1321-1331. [faça:[10.1097/DSS.0000000000001206](https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001206)] [Medline:[28614091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28614091/)]
35. Informações de prescrição: Botox®. Allergan, Inc. URL:https://www.allergan.com/assets/pdf/botox_pi.pdf [Acessado em 09/10/2018]
36. Panjwani N, O'Keeffe R, Pickett A. Características bioquímicas, funcionais e de potência da toxina botulínica tipo A em uso clínico. *TBJ*. 2008;1(1):153. [doi:[10.1504/TBJ.2008.018956](https://doi.org/10.1504/TBJ.2008.018956)]
37. Jost WH, Blümel J, Grafe S. Neurotoxina botulínica tipo A livre de proteínas complexantes (XEOMIN) na distonia focal. *Drugs (Abingdon Engl)*. 2007;67(5):669-683. [doi:[10.2165/00003495-200767050-00003](https://doi.org/10.2165/00003495-200767050-00003)] [Medline:[17385940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17385940/)]
38. Dressler D, Mander G, Fink K. Medição da potência de marcação da onabotulinumtoxina A (Botox®) e da incobotulinumtoxina A (Xeomin®) em um ensaio de LD50. *J Neural Transm*. Jan 2012;119(1):13-15. [doi:[10.1007/s00702-011-0719-1](https://doi.org/10.1007/s00702-011-0719-1)]
39. Formulação inovadora. Revance. URL:<https://hcp.daxxify.com/daxxify-difference> [Acessado em 10/12/2024]
40. Field M, Splevins A, Picaut P, et al. Conteúdo de neurotoxina da abobotulinumtoxina A (Dysport®), onabotulinumtoxina A (Botox®) e incobotulinumtoxina A (Xeomin®) e potenciais implicações na duração da resposta em pacientes. *Toxins (Basel)*. 2018;10(12):535. [doi:[10.3390/toxinas10120535](https://doi.org/10.3390/toxinas10120535)]
41. Botox - informações importantes sobre a prescrição. AbbVie Inc; 2024. URL:https://www.rxabbvie.com/pdf/botox_pi.pdf [Acessado em 12/10/2024]
42. Dysport - informações importantes sobre a prescrição. Ipsen Biopharm Ltd; 2016. URL:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125274s107lbl.pdf [Acessado em 10/12/2024]

43. Xeomin - informações importantes para prescrição. Merz Pharmaceuticals GmbH; 2020. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125360s0781bl.pdf [Acessado em 10/12/2024]
44. Carruthers JD, Fagien S, Joseph JH, et al. Daxibotulinumtoxina A para injeção no tratamento de linhas glabellares: resultados de dois estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, de fase 3 (SAKURA 1 e SAKURA 2). *Plast Reconstr Surg.* Jan 2020;145(1):45-58. [doi:[10.1097/PRS.00000000000006327](https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000006327)] [Medline:[31609882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31609882/)]
45. Gallagher CJ, Bowsher RR, Clancy A, et al. Imunogenicidade clínica da daxibotulinumtoxina A para injeção em linhas glabellares: dados agrupados dos ensaios de fase 3 SAKURA. *Toxins (Basel).* 10 de janeiro de 2023;15(1):60. [doi:[10.3390/toxinas15010060](https://doi.org/10.3390/toxinas15010060)] [Medline:[36668880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36668880/)]
46. Humphrey S, Dover JS, Bowsher RR, et al. Imunogenicidade da daxibotulinumtoxina A para injeção em linhas glabellares. *Aesthet Surg J.* 14 de setembro de 2023;43(10):1189-1193. [doi:[10.1093/asj/sjad101](https://doi.org/10.1093/asj/sjad101)] [Medline:[37051886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37051886/)]
47. Albrecht P, Jansen A, Lee JI, et al. Alta prevalência de anticorpos neutralizantes após terapia prolongada com neurotoxina botulínica. *Neurology (ECRicon).* 1 de janeiro de 2019;92(1):e48-e54. [doi:[10.1212/WNL.0000000000000688](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000688)] [Medline:[30464031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30464031/)]
48. Cohen JL, Scuderi N. Segurança e satisfação do paciente com abobotulinumtoxina A para uso estético: uma revisão sistemática. *Aesthet Surg J.* 1 de maio de 2017;37(supl_1):S32-S44. [doi:[10.1093/asj/sjx010](https://doi.org/10.1093/asj/sjx010)] [Medline:[28388721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28388721/)]
49. Naumann M, Boo LM, Ackerman AH, Gallagher CJ. Imunogenicidade das toxinas botulínicas. *J Neural Transm (Viena).* Fev 2013;120(2):275-290. [doi:[10.1007/s00702-012-0893-9](https://doi.org/10.1007/s00702-012-0893-9)] [Medline:[23008029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23008029/)]
50. Mizel SB, Bates JT. Flagelina como adjuvante: mecanismos celulares e potencial. *J Immunol.* 15 de novembro de 2010;185(10):5677-5682. [doi:[10.4049/jimmunol.1002156](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002156)] [Medline:[21048152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21048152/)]
51. Dover JS, Monheit G, Greener M, Pickett A. Toxina botulínica na medicina estética: mitos e realidades. *Dermatol Surg.* Fev 2018;44(2):249-260. [doi:[10.1097/DSS.0000000000001277](https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001277)] [Medline:[29016535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29016535/)]
52. Eisele KH, Fink K, Vey M, Taylor HV. Estudos sobre a dissociação de complexos de neurotoxina botulínica tipo A. *Toxicon.* 15 de março de 2011;57(4):555-565. [doi:[10.1016/j.toxicon.2010.12.019](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2010.12.019)] [Medline:[21195107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21195107/)]
53. Frevert J. Propriedades farmacêuticas, biológicas e clínicas de produtos da neurotoxina botulínica tipo A. *Drugs R D.* Mar 2015;15(1):1-9. [doi:[10.1007/s40268-014-0077-1](https://doi.org/10.1007/s40268-014-0077-1)] [Medline:[25559581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25559581/)]
54. Kukreja R, Chang TW, Cai S, et al. Caracterização imunológica das subunidades da neurotoxina botulínica tipo A e diferentes componentes de suas proteínas associadas. *Toxicon.* Maio de 2009;53(6):616-624. [doi:[10.1016/j.toxicon.2009.01.017](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2009.01.017)] [Medline:[19673075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19673075/)]
55. Wang L, Sun Y, Yang W, Lindo P, Singh BR. Proteínas do complexo da neurotoxina botulínica tipo A modulam diferencialmente a resposta do hospedeiro em células neuronais. *Toxicon.* Maio de 2014;82:52-60. [doi:[10.1016/j.toxicon.2014.02.004](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2014.02.004)]
56. Sutphin DD, Chun J, Hill W, et al. Produção de anticorpos induzida pela toxina botulínica tipo A: um modelo murino de resposta de anticorpos. *Aesthet Surg J.* 2009;29(5):414-418. [doi:[10.1016/j.asj.2009.08.004](https://doi.org/10.1016/j.asj.2009.08.004)] [Medline:[19825472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19825472/)]
57. Mathevon L, Declémy A, Laffont I, Perennou D. Imunogenicidade induzida por injeções de toxina botulínica para espasticidade dos membros: uma revisão sistemática. *Ann Phys Rehabil Med.* Jul 2019;62(4):241-251. [doi:[10.1016/j.rehab.2019.03.004](https://doi.org/10.1016/j.rehab.2019.03.004)] [Medline:[30980953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30980953/)]
58. Benecke R. Relevância clínica da imunogenicidade da toxina botulínica. *BioDrugs.* 1 de abril de 2012;26(2):e1-e9. [doi:[10.2165/11599840-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11599840-000000000-00000)] [Medline:[22385408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22385408/)]
59. Samadzadeh S, Ürer B, Brauns R, et al. Implicações clínicas da diferença na antigenicidade de diferentes preparações de neurotoxina botulínica tipo A: principais conclusões clínicas de nossa pesquisa e da literatura. *Toxins (Basel).* 4 de agosto de 2020;12(8):499. [doi:[10.3390/toxinas12080499](https://doi.org/10.3390/toxinas12080499)] [Medline:[32759685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32759685/)]
60. Walter U, Mühlenhoff C, Benecke R, et al. Frequência e fatores de risco da falha secundária induzida por anticorpos na terapia com neurotoxina botulínica. *Neurology (ECRicon).* 19 de maio de 2020;94(20):e2109-e2120. [doi:[10.1212/WNL.0000000000000944](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000944)]
61. Rahman E, Alhitmi HK, Mosahebi A. Imunogenicidade da toxina botulínica tipo A: uma revisão sistemática com metanálise em todas as indicações terapêuticas. *Aesthet Surg J.* 1 de janeiro de 2022;42(1):106-120. [doi:[10.1093/asj/sjab058](https://doi.org/10.1093/asj/sjab058)] [Medline:[33528495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33528495/)]
62. Hefter H, Samadzadeh S, Moll M. Melhora transitória após a mudança para baixas doses de rimabotulinumtoxina B em pacientes resistentes à abobotulinumtoxina A. *Toxinas (Basel).* 27 de outubro de 2020;12(11):677. [doi:[10.3390/toxinas12110677](https://doi.org/10.3390/toxinas12110677)] [Medline:[33121133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33121133/)]
63. Coleman WP III, Sattler G, Weissenberger P, Hast MA, Hanschmann A. Segurança da incobotulinumtoxina A no tratamento de rugas faciais: resultados de uma análise conjunta de estudos clínicos randomizados, prospectivos e controlados. *Dermatol Surg.* Dez 2017;43 Supl 3(3):S293-S303. [doi:[10.1097/DSS.0000000000001409](https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001409)] [Medline:[33065955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33065955/)]
64. Ianhez M, Peres G, Miot HA. Anticorpos neutralizantes contra a toxina botulínica tipo A são raros após procedimentos estéticos. *Aesthet Surg J.* 15 de outubro de 2021;41(11):NP1800-NP1801. [doi:[10.1093/asj/sjab289](https://doi.org/10.1093/asj/sjab289)] [Medline:[34302452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34302452/)]

65. Stengel G, Bee EK. Falha secundária do tratamento induzida por anticorpos em um paciente tratado com toxina botulínica tipo A para rugas glabellares. *Clin Interv Aging*. 2011;6:281-284. [doi:[10.2147/CIA.S18997](https://doi.org/10.2147/CIA.S18997)] [Medline:[22162643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22162643/)]
66. Martin MU, Tay CM, Siew TW. Tratamento contínuo com incobotulinumtoxina A apesar da presença de anticorpos neutralizantes de BoNT/A: hipótese imunológica e relato de caso. *Toxinas (Basel)*. 1 de outubro de 2024;16(10):422. [doi:[10.3390/toxinas16100422](https://doi.org/10.3390/toxinas16100422)] [Medline:[39453199](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39453199/)]
67. Dressler D. Apresentação clínica e tratamento da falha da terapia com toxina botulínica induzida por anticorpos. *Mov Disord*. Mar 2004;19 Supl 8:S92-S100. [doi:[10.1002/mds.20022](https://doi.org/10.1002/mds.20022)] [Medline:[15027060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15027060/)]
68. Dressler D, Bigalke H, Benecke R. Toxina botulínica tipo B na falha da terapia com toxina botulínica tipo A induzida por anticorpos. *J Neurol*. Ago 2003;250(8):967-969. [doi:[10.1007/s00415-003-1129-6](https://doi.org/10.1007/s00415-003-1129-6)] [Medline:[12928917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12928917/)]
69. Wanitphakdeedecha R, Kantaviro W, Suphatsathienkul P, et al. Associação entre falha secundária do tratamento com toxina botulínica A em indicação cosmética e produção de anticorpos anti-proteína complexante. *Dermatol Ther (Heidelb)*. Ago 2020;10(4):707-720. [doi:[10.1007/s13555-020-00397-5](https://doi.org/10.1007/s13555-020-00397-5)] [Medline:[32445175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32445175/)]
70. Greene P, Fahn S, Diamond B. Desenvolvimento de resistência à toxina botulínica tipo A em pacientes com torcicolo. *Mov Disord*. Mar 1994;9(2):213-217. [doi:[10.1002/mds.870090216](https://doi.org/10.1002/mds.870090216)] [Medline:[8196686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8196686/)]
71. Jankovic J, Schwartz K. Resposta e imunoresistência às injeções de toxina botulínica. *Neurology (ECRicon)*. Setembro de 1995;45(9):1743-1746. [doi:[10.1212/wnl.45.9.1743](https://doi.org/10.1212/wnl.45.9.1743)] [Medline:[7675238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7675238/)]
72. Dressler D, Hallett M. Aspectos imunológicos do Botox, Dysport e Myobloc/NeuroBloc. *Eur J Neurol*. Fev 2006;13 Supl 1:11-15. [doi:[10.1111/j.1468-1331.2006.01439.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01439.x)] [Medline:[16417592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16417592/)]
73. Dressler D, Bigalke H, Frevert J. A imunologia da terapia com toxina botulínica: um breve resumo. *Toxicologia*. Nov 2022;481:153341. [doi:[10.1016/j.tox.2022.153341](https://doi.org/10.1016/j.tox.2022.153341)] [Medline:[36191878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36191878/)]
74. Paus S, Bigalke H, Klockgether T. Anticorpos neutralizantes contra a toxina botulínica A após picada de vespa. *Arch Neurol*. Dez 2006;63(12):1808-1809. [doi:[10.1001/archneur.63.12.1808](https://doi.org/10.1001/archneur.63.12.1808)] [Medline:[17172626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17172626/)]
75. Shemais N, Elarab AE, ElNahass H. O efeito da toxina botulínica A em pacientes com exposição gengival excessiva com e sem suplementação de zinco: ensaio clínico randomizado. *Clin Oral Investig*. Nov 2021;25(11):6403-6417. [doi:[10.1007/s00784-021-03944-2](https://doi.org/10.1007/s00784-021-03944-2)] [Medline:[33950373](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33950373/)]
76. Koshy JC, Sharabi SE, Feldman EM, Hollier LH Jr, Patrinely JR, Soparkar CNS. Efeito da suplementação dietética de zinco e fitase em tratamentos com toxina botulínica. *J Drugs Dermatol*. Abr 2012;11(4):507-512. [Medline:[22453589](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22453589/)]
77. Xing Y, O'Suilleabhain P. A suplementação oral de zinco aumenta o efeito da neurotoxina botulínica na distonia? (P4.330). *Neurology (ECRicon)*. 6 de abril de 2015;84(14_suplemento). [doi:[10.1212/WNL.84.14_suplemento.P4.330](https://doi.org/10.1212/WNL.84.14_suplemento.P4.330)]
78. Kroumpouzou G, Treacy P. Hialuronidase para complicações de preenchimento dérmico: revisão de aplicações e recomendações de dosagem. *JMIR Dermatol*. 17 de janeiro de 2024;7:e50403. [doi:[10.2196/50403](https://doi.org/10.2196/50403)] [Medline:[38231537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38231537/)]
79. Goodman G. Difusão e eficácia a curto prazo da toxina botulínica A após a adição de hialuronidase e sua possível aplicação no tratamento da hiperidrose axilar. *Dermatol Surg*. maio de 2003;29(5):533-538. [doi:[10.1046/j.1524-4725.2003.29126.x](https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2003.29126.x)] [Medline:[12752524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12752524/)]
80. Hefter H, Hartmann C, Kahlen U, Moll M, Bigalke H. Análise prospectiva dos títulos de anticorpos neutralizantes em pacientes com resposta secundária ao tratamento contínuo com uma preparação de toxina botulínica tipo A livre de proteínas complexantes — um estudo de coorte única com acompanhamento de 4 anos. *BMJ Open*. 2012;2(4):e000646. [doi:[10.1136/bmjopen-2011-000646](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000646)]
81. Hefter H, Hartmann CJ, Kahlen U, Samadzadeh S, Rosenthal D, Moll M. Melhora clínica após tratamento com IncobotulinumtoxinA (XEOMIN®) em pacientes com distonia cervical resistente a preparações de toxina botulínica contendo proteínas complexantes. *Front Neurol*. 2021;12:636590. [doi:[10.3389/fneur.2021.636590](https://doi.org/10.3389/fneur.2021.636590)]
82. Hefter H, Brauns R, Ürer B, Rosenthal D, Albrecht P. Tratamento eficaz a longo prazo com incobotulinumtoxina (Xeomin®) sem indução de anticorpos neutralizantes: um estudo transversal monocêntrico. *J Neurol*. maio de 2020;267(5):1340-1347. [doi:[10.1007/s00415-019-09681-7](https://doi.org/10.1007/s00415-019-09681-7)]
83. Alpuente A, Gallardo VJ, Caronna E, Torres-Ferrús M, Pozo-Rosich P. Parciais e não respondedores à onabotulinumtoxinA podem se beneficiar do tratamento preventivo com anticorpos monoclonais anti-CGRP: um estudo de evidências do mundo real. *Eur J Neurol*. Julho 2021;28(7):2378-2382. [doi:[10.1111/ene.14828](https://doi.org/10.1111/ene.14828)] [Medline:[33730441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33730441/)]
84. Marion MH, Humberstone M, Grunewald R, Wimalaratna S. Recomendações da Rede Britânica de Neurotoxinas para o manejo da distonia cervical em pacientes com resposta inadequada à toxina botulínica. *Pract Neurol*. Ago 2016;16(4):288-295. [doi:[10.1136/practneurol-2015-001335](https://doi.org/10.1136/practneurol-2015-001335)] [Medline:[26976927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26976927/)]
85. Carruthers A, Carruthers J. Visão geral dos produtos de toxina botulínica. *Skin Therapy Lett*. 2008;13(6):1-4. [Medline:[18806905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18806905/)]
86. Flynn TC. Toxina botulínica: examinando a duração do efeito em aplicações estéticas faciais. *Am J Clin Dermatol*. 2010;11(3):183-199. [doi:[10.2165/11530110-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11530110-000000000-00000)] [Medline:[20369902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20369902/)]

87. Naumann M, Carruthers A, Carruthers J, et al. Meta-análise da conversão de anticorpos neutralizantes com onabotulinumtoxina A (BOTOX®) em múltiplas indicações. *Mov Disord.* 15 de outubro de 2010;25(13):2211-2218. [doi:[10.1002/mds.23254](https://doi.org/10.1002/mds.23254)] [Medline:[20737546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20737546/)]
88. Foster K, Beard M. Comentários sobre a imunogenicidade associada ao tratamento com toxina botulínica. *Toxins* 2019, 11, 491. *Toxins* (Basel). 23 de janeiro de 2020;12(2):71. [doi:[10.3390/toxinas12020071](https://doi.org/10.3390/toxinas12020071)] [Medline:[31979238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31979238/)]
89. Göschel H, Wohlfarth K, Frevert J, Dengler R, Bigalke H. Terapia com toxina botulínica A: anticorpos neutralizantes e não neutralizantes - consequências terapêuticas. *Exp Neurol.* Set 1997;147(1):96-102. [doi:[10.1006/exnr.1997.6580](https://doi.org/10.1006/exnr.1997.6580)] [Medline:[9294406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9294406/)]

ABREVIATURAS

Ab:anticorpo

AboBoNT-A:abobotulinumtoxinaA **BoNT-A:**

toxina botulínica tipo A **BoNT-B:**toxina

botulínica tipo B **DaxiBoNT-A:**

daxibotulinumtoxinaA **FDA:**Administração

de Alimentos e Medicamentos **IncoBoNT-A:**

incobotulinumtoxinaA **MHDA:**ensaio de

hemidiafragma de camundongo **MPA:**

ensaio de proteção em camundongos **NAb:**

anticorpos neutralizantes **OnaBoNT-A:**

onabotulinumtoxinaA **PNR:**não resposta

primária **SNR:**não resposta secundária

Editado por John Meisenheimer; revisado por pares por Clifton Ming Tay, Giancarlo De La Torre Canales, JN Yu; submetido em 11/12/2024; versão final revisada recebida em 14/03/2025; aceito em 15/03/2025; publicado em 24/04/2025.

Por favor, cite como:

Kroumpouzou G, Silikovich F

Explorando a não resposta à toxina botulínica em estética: revisão narrativa dos principais fatores desencadeantes e estratégias eficazes de manejo.

JMIR Dermatol 2025;8:e69960

URL:<https://derma.jmir.org/2025/1/e69960>

doi:[10.2196/69960](https://doi.org/10.2196/69960)

© George Kroumpouzou, Fernando Silikovich. Publicado originalmente em JMIR Dermatology (<http://derma.jmir.org>), 24.04.2025. Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença de Atribuição Creative Commons (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite o uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que a obra original, publicada primeiramente no JMIR Dermatology, seja devidamente citada. As informações bibliográficas completas, incluindo um link para a publicação original, estão disponíveis em <http://derma.jmir.org> Além disso, as informações sobre direitos autorais e licença também devem ser incluídas.