FACULDADE SETE LAGOAS- FACSETE
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO FACIAL

Tallita Kelly dos Santos

IMUNOGENICIDADE DA TOXINA BOTULÍNICA

Uberlândia
2023

Tallita Kelly dos Santos

IMUNOGENICIDADE DA TOXINA BOTULÍNICA

Monografia apresentada ao curso de pós graduação da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Harmonização Orofacial.

Orientadora: Prof. Me. Rosangêla B. P. Machado

Área de concentração: Odontologia

Uberlândia

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Santos, Tallita Kelly

Imunogenicidade da Toxina Botulínica: Tallita Kelly dos Santos, 2023
23 folhas.

Uberlândia, Minas Gerais, 2023.

Orientador: Prof.ª Me.: Rosângela B. Paniago Machado

Palavras chave:

1-resistência; 2-musculatura; 3-paralisia.

FACULDADE SETE LAGOAS- FACSETE

CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO FACIAL

Tallita Kelly dos Santos

MICROAGULHAMENTO COMO PROCEDIMENTO PARA REJUVENECIMENTO FACIAL

Monografia apresentada ao curso de pós graduação da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Harmonização Orofacial.

Área de concentração: Odontologia

Aprovada em ___/___/___ pela banca constituída dos seguintes professores:

_____

Profa. ----------

_____

Prof. ----------

_____

Profa. ----------

UBERLÂNDIA

2023

RESUMO

O envelhecimento é um conjunto de alterações fisiológicas, químicas e morfológicas. Dentre as alternativas de tratamento eficaz e segura o microagulhamento tem sido estudado e usado em no rejuvenescimento facial como parte da terapia de indução de colágeno e veiculação de princípios ativos. A ação do microagulhamento, também conhecida como indução percutânea de colágeno, consiste na geração de múltiplas micropunturas (microlesões) na pele, que resultam em estímulo inflamatório local e, consequentemente, aumentam a proliferação celular (principalmente dos fibroblastos), fazendo com que o metabolismo celular de derme e epiderme seja ativado, favorecendo a síntese de colágeno, elastina e outras substâncias presentes no tecido, restituindo a integridade da pele. O Objetivo deste trabalho foi uma revisão literária sobre a estrutura da pele, e os efeitos do microagulhamento como forma de tratamento do envelhecimento cutâneo facial. Metodologia: Estudo de revisão integrativa de literatura que apresenta caráter narrativo e descritivo, cuja estruturação teórica foi realizada através da pesquisa e análise de livros, periódicos e artigos publicados em revistas científicas na base de dados Periódicos Scielo, Pubmed e Google Acadêmico em português e inglês. O microagulhamento além do papel bioestimulador de colágeno, facilita o acesso à derme por ingredientes ativos, visto que o processo de envelhecimento está pautado na diminuição na síntese de colágeno principalmente, o procedimento constitui uma das alternativas de tratamento eficazes nesse processo de rejuvenescimento facial.

Palavras-chave: Microagulhamento. Rejuvenescimento. Colágeno.

ABSTRACT

Aging is a set of physiological, chemical and morphological changes. Among the effective and safe treatment alternatives, microneedling has been studied and used in facial rejuvenation as part of collagen induction therapy and delivery of active ingredients. The action of microneedling, also known as percutaneous collagen induction, consists of the generation of multiple micropunctures (microlesions) on the skin, which result in local inflammatory stimulation and, consequently, increase cell proliferation (mainly fibroblasts), causing metabolism dermis and epidermis cell is activated, favoring the synthesis of collagen, elastin and other substances present in the tissue, restoring the integrity of the skin. The objective of this work was a literature review on the structure of the skin, and the effects of microneedling as a way of treating facial skin aging. Methodology: Study of an integrative literature review that presents a narrative and descriptive character, whose theoretical structuring was carried out through the research and analysis of books, periodicals and articles published in scientific journals in the database Periódicos Scielo, Pubmed and Google Scholar in Portuguese and English. Microneedling, in addition to its collagen biostimulating role, facilitates access to the dermis by active ingredients, since the aging process is mainly based on a decrease in collagen synthesis, the procedure is one of the effective treatment alternatives in this process of facial rejuvenation.

Keywords: Microneedling. Rejuvenation. Collagen.

Sumário

1 INTRODUÇÃO 11
2 PROPOSIÇÃO 13
3 METODOLOGIA 14
4 REVISÃO DE LITERATURA 15
5 DISCUSSÃO 19
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS 22
REFERÊNCIAS 23

1 INTRODUÇÃO

A toxina botulínica (TB) foi descoberta por Justinius Kerner em 1917, sendo essa produzida por uma bactéria designada *Clostridium botulinum*, um bacilo Gram positivo, anaeróbico, formador de poros, que está presente em legumes, frutas, solos, fezes humanas e no intestino de bovinos e equinos (COSTA et al. 2017) De acordo com Borges (2018), a mesma produz cerca de sete sorotipos (A, B, C, D, E, F, G).

Apenas a toxina do tipo A (TBA) é utilizada no mercado para fins terapêuticos e estéticos. A primeira neurotoxina disposta para uso clínico, foi a TBA em meados de 1989, sendo essa utilizada no tratamento de algumas patologias como: estrabismo, blefarospasmo e espasmos. Nos dias de hoje, essa pode ser comercializada de três formas (Botox®, Dysport® e Xeomin®), usadas em vários procedimentos estéticos. (METELO, 2014)

Estudos apontam que a toxina botulínica do tipo A (TBA) foi utilizada pela primeira vez por Scott e Schantz, no tratamento de estrabismo e atualmente é usada em procedimentos estéticos (CORREA, 2019).

Entretanto, é importante ressaltar que esses procedimentos são contraindicados para alguns grupos específicos, como nos traz Vendramini (2018) gestantes, lactantes, indivíduos que possuem alergia da substância ou componentes da fórmula, doenças neuromusculares, ou aqueles que realizam tratamento que potencializem o efeito da toxina dentre outros.

Além disso, Correa (2019) também afirma que alguns efeitos adversos podem surgir no decorrer do tratamento, podendo estar associados à finalidade, à frequência e à quantidade da dose, relacionado tanto em procedimentos terapêuticos quanto em procedimentos estéticos, sendo o principal a ptose palpebral, embora a aplicação muscular da toxina botulínica possua uma alta margem de segurança.

A toxina botulínica tipo A é uma proteína imunogênica que pode levar à formação de anticorpos circulantes neutralizantes do tipo imunoglobulina G, estando aproximadamente um terço das falhas terapêuticas estão relacionadas à presença destes anticorpos, o desenvolvimento de anticorpos contra a toxina botulínica tipo A está relacionado a aplicações repetidas, dose utilizada a cada aplicação, dose total cumulativa e intervalo entre as aplicações sendo, portanto

mais frequentes em pacientes que receberam altas doses Sequenciais por longos períodos (NETO,2016).

2 PROPOSIÇÃO

O objetivo deste trabalho foi uma revisão literária sobre a imunogenicidade da toxina botulínica.

3 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão integrativa de literatura que apresenta caráter narrativo e descritivo, sua estruturação teórica foi realizada através da pesquisa e análise de livros, periódicos e artigos publicados em revistas científicas na base de dados Periódicos Scielo, Pubmed e Google Acadêmico, em português e inglês. Para a seleção dos artigos foram utilizados os seguintes descritores: “resistência”, “estética facial”, “musculatura”. Dentro do critério de exclusão artigos não relacionados com o assunto abordado, e de inclusão, 42 artigos que discorriam sobre o tema destes foram selecionados 24 artigos utilizados no estudo.

4 REVISÃO DE LITERATURA

De acordo com Ayres, Sandoval (2016) a injeção de TB pode ser considerada uma escolha terapêutica em diversas situações, pois atualmente ela é utilizada amplamente em diferentes vias, sendo elas as viam intramusculares e intradérmicas. Sua aplicação está relacionada a suas indicações, seu alvo de tratamento e seu mecanismo de ação, variando assim onde ocorrerão as injeções.

A administração da toxina está limitada a músculos específicos em doses controladas, que se recomenda a injeção intramuscular em cada músculo comprometido com a espasticidade e injeções subcutâneas podem ser indicadas em situações especiais. (BORGES, 2018)

Para Torres et al. 2013, a quantidade de dose a ser aplicada depende da intensidade da espasticidade do indivíduo, do seu peso, tamanho e número de músculos que receberão a toxina. Recomenda-se que a aplicação deve ser por meio da menor dose eficaz estimada e que se respeite o intervalo mínimo de tempo (3 a 4 meses) entre as aplicações, prolongando o máximo possível de intervalo entre as aplicações.

Metelo (2014) subdividi a toxina em cinco subtipos: A1, A2, A3, A4 e A5. Essa diferenciação ocorre por conta das desigualdades nas sequências de aminoácidos encontradas, essas dessemelhanças podem designar propriedades imunológicas e biológicas desta toxina. Os subtipos A1, A2 e A5 foram purificados e, logo em seguida, analisados por um nível de sequências de aminoácidos para definir suas diferenças funcionais. A maior desigualdade que ocasiona seu efeito é a afinidade para a Proteína Associada Sinaptossomal **(**SNAP 25) responsável pela fusão da membrana, formando o complexo de SNARE *(soluble NSF attachment receptor)* que engloba a vesícula sináptica e as membranas plasmáticas, de modo que, a toxina botulínica do tipo A1 e A2 é mais eficaz de degradar do que a A3 e A4.

A TBA é utilizada em procedimentos estéticos provisórios, considerados não cirúrgicos e minimamente invasivos, eficazes na restauração, correção e amenizações das imperfeições faciais, proporcionando resultados satisfatórios aos pacientes. (CORREA, 2019)

Diante dos sete sorotipos de toxina botulínica existentes, apenas a toxina do tipo A é utilizada no mercado para fins terapêuticos e estéticos. A primeira neurotoxina disposta para uso clínico, foi a TBA em meados de 1989, sendo essa utilizada no tratamento de algumas patologias como: estrabismo, blefarospasmo e espasmos. Nos dias de hoje, essa pode ser comercializada e usadas em vários procedimentos estéticos. (METELO, 2014)

A TBA em estética é empregada no tratamento de assimetrias faciais, marcas de expressões, hiperidrose nas mãos, pés, axilas, face e região inguinal e em tratamento de sorriso gengival. No rejuvenescimento, a TBA pode atenuar rugas frontais, rugas peribucais, rugas mentuais, rugas glabeláres, rugas periorbitais, rugas nasais, rugas encontradas no colo, estabilizar a ponta nasal, lábios caídos, elevação de sobrancelhas e bandas platismais. (DUARTE, 2015)

A toxina botulínica tipo A, possui contraindicações, classificadas em: absolutas e relativas. As contraindicações relativas são aquelas caracterizadas por alergia por conta do medicamento ou de seus componentes, infecção no sítio de bloqueio, gravidez e aleitamento, expectativa irreal do paciente e instabilidade emocional. Por outro lado, as contraindicações absolutas são as doenças neuromusculares associadas (síndrome pós-pólio, miastenia gravis e esclerose lateral amiotrófica), pacientes que precisam da expressão facial, coagulopatia associada ou descompensada, doença autoimune em atividade, falta de colaboração do paciente para o procedimento global, o uso de potencializadores, como aminoglicosídeos, uso de aspirina e anti-inflamatórios não esteroides em até quatro semanas antes do tratamento. (NETO, 2016)

Apesar disso, Silva (2013) acrescenta que deve se levar em consideração as restrições particulares para cada tipo de tratamento. Outro ponto a ser destacado é que cada formulação farmacêutica desse produto apresenta características e componentes específicos que devem ser observados e analisados antes da utilização do mesmo.

Após o uso da toxina, alguns efeitos colaterais podem ser evidenciados, como: ardor, dor, edema, irritação nos locais aplicados, hipersensibilidade, anafilaxia em casos extremos, visão turva, boca seca, raramente insuficiência respiratória e fraqueza muscular. (RIBEIRO et al. 2014)

No entanto, com a grande utilização e procura pela toxina botulínica para finalidades estéticas, várias complicações surgiram, como por exemplo: dores

nas regiões onde foram injetadas, tumor seroso e manchas de sangue sob a pele. (SOUZA; CAVALCANTI, 2016)

No uso da toxina, algumas possíveis complicações ocorrem e elas são divididas em três tipos: relativas, raras e descritivas. As complicações relativas são: dores, hematomas, sensação da perda de força, sintomas gripais e gastrintestinais, e, infeção local. Essas complicações podem ser evitadas ou solucionadas facilmente. Já as complicações raras são aquelas em que ocorrem: alergia, anafilaxia não descrita, atrofia focal, diplopia, dificuldade de acomodação visual, formação de anticorpos e sudoração alterada. Nessas complicações raras, há um acontecimento de incidência muito baixo, ainda assim, um efeito prejudicial que demanda cuidado especial pelo médico é a formação de anticorpos. (SANTOS, 2013)

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

O desenvolvimento de anticorpos contra a toxina botulínica tipo A está relacionado a aplicações repetidas, dose utilizada a cada aplicação, dose total cumulativa e intervalo entre as aplicações. Sendo, portanto, mais frequentes em pacientes que receberam altas doses Sequenciais por longos períodos (NETO, 2016)

NAUMANN et al. (2010) afirmaram que não há estudos diretos comparativos que avaliem a formação de anticorpos com os diferentes produtos quando usados em doses terapêuticas ou estéticas. Os dados sugerem que a imunogenicidade da toxina botulínica em geral, e nas doses usadas em indicações estéticas em particular, não parecem resultar em taxas clinicamente significativas de formação de anticorpos.

Embora a probabilidade de desenvolver anticorpos não pareça depender do produto, os riscos aumentaram com o aumento da dose. Os pesquisadores sugeriram vários fatores que podem influenciar a produção de anticorpo,

incluindo: dose única administrada e cumulativa; tempo de coleta de soro; tratamento prévio com toxina botulínica; processos de fabricação de produtos; predisposição genética; presença de proteínas complexantes; e frequência e duração do tratamento (incluindo a administração das chamadas “doses de reforço” um curto intervalo após a primeira injeção) (LANGE et al. 2009).

5 DISCUSSÃO

Muitos estudos exploraram a imunogenicidade da toxina botulínica. Embora tenha se tornado aparente a ligação do fator de imunogenicidade da toxina botulínica com proporções mais altas de proteínas, relacionado à quantidade de toxina aplicada e o tempo de intervalo entre as aplicações, ainda restam algumas incertezas. Isto é parcialmente devido à falta de ensaios quantitativos, específicos e sensíveis para verificação do poder de imunogenicidade da toxina botulínica A. (CRISTO,2020)

Não existe consenso da dose máxima a ser utilizada para que se evite a formação de anticorpos, porém um estudo conduzido por Biglan e colaboradores (1986) revelou a ausência da formação de anticorpos em pacientes que receberam dose menor que 50 U por sessão. Estatisticamente, a formação de anticorpos ocorre mais em aplicações com doses superiores a 200 U, em intervalos inferiores ou iguais a um mês e injeções endovenosas acidentais (BORODIC, 1995).

PARK et. al. (2020) orientou cuidado com toxinas originadas da Ásia, que estão sendo introduzidas no mercado. Ele cita que as informações sobre a pureza das toxinas asiáticas são limitadas, mas que se essas impurezas estiverem presente na toxina botulínica, podem afetar sua imunogenicidade e potencial associado, levando a possíveis falhas no tratamento. Podemos observar que diversos fatores parecem contribuir com o poder de imunogenicidade da toxina botulínica A, mais predominantemente a relação do tamanho de carga protéica, induzindo à necessidade de desenvolvimento de formulações de produtos associados a uma carga mínima de proteína, mas nada concreto foi constatado perante os estudos realizados.

Também há na literatura, diversos estudos que relataram que alguns pacientes nunca responderam à toxina botulínica, portanto, eles foram categorizados como não respondedores primários. Por exemplo, HSIUNG et. al (2002) realizaram um estudo, onde, em uma série de 235 pacientes recebendo toxina botulínica para várias indicações, 9,1% deles foram considerados como tendo “resistência primária” e 7,5% “resistência secundária”. A resistência primária, foi definida como uma resposta (NAUMANN et. al. 2013).

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

A proteína presente na toxina botulínica é estranha ao organismo e capaz de atuar como um antígeno, a formação de anticorpos tem sido uma grande preocupação desde a introdução dessa terapia na década de 1980. No entanto, a imunogenicidade devido à formação de anticorpos não é a única nem mesmo a principal causa de não resposta ao tratamento com toxina botulínica. A resposta fraca ou nenhuma resposta 14 é mais frequentemente devido a uma dose insuficiente, seleção muscular inadequada ou técnica de injeção ou direcionamento impróprio (JINNAH et. al 2016).

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

Vários estudos relataram taxas mais altas de imunogenicidade em condições que requerem doses terapêuticas maiores de toxina botulínica. Em um estudo com 616 pacientes que receberam toxina botulínica, KESSLER et al. (1999), relataram 17 não responsivos, nove dos quais tinham anticorpos contra toxina botulínica A. Aqueles com anticorpos receberam doses significativamente mais altas por sessão de tratamento, tiveram intervalos de tratamento mais curtos e receberam mais injeções de "reforço" (reinjeção em 6 semanas) do que os pacientes que continuaram a responder. Em 22 pacientes com distonia oromandibular que desenvolveram não resposta e foram encontrados com

anticorpos, a dose média por visita e a dose cumulativa total de toxina botulínica foram significativamente maiores do que aqueles sem anticorpos. Uma vez que as injeções de "reforço" e intervalos mais curtos entre tratamentos foram associadas a taxas aumentadas de formação de anticorpos, intervalos mais longos entre as injeções (normalmente 12 semanas ou mais) foram recomendados e integrados nas bulas das várias marcas de toxina botulínica. (CRISTO, 2020)

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não há evidências concretas que comprovem os fatores causais da imunogenicidade da toxina botulínica, embora aplicações repetidas, a dose utilizada a cada aplicação, a dose total cumulativa e intervalo entre as aplicações sejam citadas. O desenvolvimento de anticorpos neutralizantes contra a neurotoxina botulínica pode ser a razão da falha do tratamento secundário, como também a presença de proteínas complexantes dentro dos agentes de neurotoxina botulínica aumentando a carga de proteínas e podendo exacerbar uma resposta imune, porém ainda se faz necessário estudo investigativo sobre os efeitos imunológicos de longo prazo de diferentes produtos da toxina botulínica. Uma melhor compreensão da possível influência imunológica das técnicas de fabricação e constituintes usados em diferentes formulações de toxina botulínica também é necessária. Desta forma, os profissionais devem ser cautelosos e utilizar sua experiência clínica para decidir como e quando tratar seus pacientes, a fim de minimizar o risco de imunoresistência.

REFERÊNCIAS

AYRES, E.L.; SANDOVAL, M.H.L. **Toxina botulínica na dermatologia**. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2016.

NETO, Pedro Gonçalves da Silva. **Toxina botulínica tipo A: ações farmacológicas e riscos do uso nos procedimentos estéticos faciais**. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) - Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa Centro de Capacitação Educacional, Recife, 2016.

FIN, T.C. et al. Estética e Expectativas Sociais: o posicionamento da mulher idosa sobre os recursos estéticos**. Revista Kair Gerontologia**, v. 18, n. 4, p. 133-149, 2015.

COSTA, C.; KORDESTANI, R. Advances and Refinement in Hyaluronic Acid Facial Fillers. **Plast Reconstr Surg**, v. 138, n. 2, p. 233e–6e, 2016.

BORGES, M.J. **Efeito da toxina botulínica tipo A no tratamento de espasticidade de pacientes com sequelas de AVC e sua influência na funcionalidade: meta-análise** [dissertação]. Jataí: Universidade Federal de Goiás Regional Jataí, 2018.

TORRES, S. et al. Neutralizing antibodies to botulinum neurotoxin type A in aesthetic medicine: five case reports. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 7, n. 1, 2013.

SILVA, M.R. et al. Anti-aging Cosmetics: Facts and controversies. **Clin in Derma**, v. 6, n. 31, p. 750-758, 2013.

DUARTE, M.J.S. **Toxina Botulínica para além da Cosmética** [dissertação]. Portugal: Faculdade de Ciências e Tecnologia do Algarve, 2015.

SOUZA, A.O.; CAVALCANTI, D.S.P. Toxina Botulínica tipo A: Aplicação e particularidades no tratamento da espasticidade, do estrabismo, do blefaroespasmo e de rugas faciais. **Saúde e Ciência em Ação**, v. 3, n. 1, 2016.

SANTOS, T.J**. Aplicação da toxina botulínica em dermatologia e estética e suas complicações: Revisão de Literatura** [monografia]. Alfenas: Faculdade Unidas do Norte de Minas, 2013. 38p.

ELOVIC, E.P. et al. Repeated Treatments with Botulinum Toxin Type A Produce Sustained Reductions in Limitations Associated with Post-Stroke Focal Spasticity of the Upper Limb for Caregivers and Patients. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 89, p. 799–806, 2008.

MATARASSO, S.L. Complications of botulinum A exotoxin for hyperfunctional lines. **Dermatol Surg**, v. 24, p. 1249, 1998.

SANKHLA, C.; JANKOVIC, J.; DUANE, D. Variability of the immunologic and clinical response in dystonic patients immunoresistant to botulinum toxin injections. **Mov Disord**, v. 13, n. 1, p. 150-154, 1998.

RIBEIRO, I.N.S. et al. O uso da toxina botulínica tipo A nas rugas dinâmicas do terço superior da face. **Revista da Universidade Ibirapuera**, v. 7, p. 31-37, 2014.

BRIN, M.F. et al. Long-term treatment with botulinum toxin type A in cervical dystonia has low immunogenicity by mouse protection assay. **Movimento e Desordens**, v. 23, p. 1353-1360, 2008.

VENDRAMINI, R. **Terapias utilizadas em procedimentos do profissional de farmácia estética** [pós-graduação]. Lajeado: Universidade do Vale do Taquari, 2018.

CORREA, G.K.A.S. et al. Utilização da toxina botulínica tipo A para fins terapêuticos. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 26, n. 3, p. 61-65, 2019.

METELO, C.S. **Aplicações Terapêuticas da Toxina Botulínica** [dissertação]. Portugal: Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, 2014.

BORODIC, G. et al. Botulinum toxin therapy, immunologic resistance, and problems with available materials. **Neurology**, v. 46, n. 1, p. 26-29, 1996.

CRISTO, Juscielen. **Fator de imunogenicidade da toxina botulínica A: uma revisão de literatura**. São Paulo, 2020.

BAIZABAL-CARVALLO, J.F.; JANKOVIC, J.; FELD, J. Flu-like Symptoms and Associated Immunological Response After Therapy with Botulinum Toxins. **Neurotoxicity Research**, v. 24, p. 298-306, 2013.

JINNAH, HA. et al. Botulinum Toxin Treatment Failures in Cervical Dystonia: Causes, Management, and Outcomes. **Journal of Neurology**, v. 263, p. 1188-1194, 2016.

PIRAZZINI, M. et al. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology and Toxicology. **Pharmacological Reviews**, v. 69, p. 200-235, 2017.

LANGE, O. et al. Neutralizing antibodies and failure of secondary therapy after treatment with botulinum toxin type A: much ado about nothing? **Clinical Neuropharmacology**, v. 32, p. 213-218, 2009.