

Fator de imunogenicidade e intervalo entre aplicações da toxina botulínica tipo A

Immunogenicity factor and interval between botulinum toxin TYPE A injections

Bruna Naiara dos Santos^a, Márcia Robalo Mafra^b, Renata Ruoco Loureiro^c

a: Acadêmica do 8º semestre do curso de Biomedicina da Faculdades Metropolitanas Unidas/FMU, Brasil

b: Acadêmica do 8º semestre do curso de Biomedicina da Faculdades Metropolitanas Unidas/FMU, Brasil

c: Docente do curso de Biomedicina da Faculdades Metropolitanas Unidas/FMU, Brasil

RESUMO

A toxina botulínica (TB) é produzida pela bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum*. A TB pode induzir a formação de anticorpos, reduzindo a duração do seu efeito ou mesmo impedindo sua ação, resultando em ineficácia permanente, também conhecida como "efeito vacina". O sorotipo A é o mais utilizado nos tratamentos estéticos da atualidade, sua resposta clínica e a duração do efeito ocorrem de forma individualizada, pois dependem de diversos fatores, como concentração da dose, intervalo entre as aplicações, formulações, exposição prévia, entre outros. O presente trabalho buscou elucidar os fatores de imunogenicidade da toxina botulínica tipo A (TBA) e evidenciar os achados científicos sobre os intervalos de sua aplicação. Métodos: foram encontrados 122 artigos na base de dados eletrônica *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, utilizando o termo de busca em inglês "*botulinum toxin A facial lines*". No entanto, foram selecionados sete artigos que avaliam presença de anticorpos após a aplicação ou repetição da TBA durante alguns ciclos para o tratamento de linhas faciais. Considerações finais: a TBA demonstra ser eficaz e segura quando utilizada em concentrações e períodos recomendados. No entanto, o presente trabalho evidencia a escassez de dados sobre sua utilização da TBA em intervalos menores e sua possível correlação com a indução da formação de anticorpos neutralizantes.

Descritores: toxina botulínica, imunogenicidade e anticorpos neutralizantes

ABSTRACT

Botulinum toxin (BT) is produced by the anaerobic bacterium *Clostridium botulinum*. TB can induce the formation of antibodies, reducing the duration of its effect or even preventing its action, resulting in permanent ineffectiveness, also known as the "vaccine effect". Serotype A is the most used in aesthetic treatments today, its clinical response and the duration of the effect occur individually, as they depend on several factors, such as dose concentration, interval between applications, formulations, previous exposure, among others. The present work sought to elucidate the immunogenicity factors of botulinum toxin type A (TBA) and to evidence the scientific findings about the intervals of its application. Methods: 122 articles were found in the electronic database *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, using the search term in English "*botulinum toxin A facial lines*". However, 7 articles were selected that evaluated the presence of antibodies after the application or repetition of TBA during some cycles for the treatment of facial lines. Final considerations: TBA proves to be effective and safe when used in recommended concentrations and periods. However, the present work highlights the scarcity of data on its use of TBA in smaller intervals and its possible correlation with the induction of the formation of neutralizing antibodies.

Descriptors: Botulinum toxin, immunogenicity and neutralizing antibodies

INTRODUÇÃO

A toxina botulínica (TB) é uma proteína não humana e atua como um antígeno, podendo desencadear a produção de anticorpos. A neurotoxina produzida pela *Clostridium botulinum* é uma bactéria anaeróbica que necessita de condições adequadas para se reproduzir, crescer e produzir sete sorotipos de toxina (A, B, C, D, E, F e G). Uma das propriedades da TB é inibir substancialmente a liberação de acetilcolina nas terminações nervosas motoras, causando diminuição da contração muscular.¹

A imunogenicidade refere-se à capacidade de um produto proteico induzir a formação de anticorpos. Como a TB é produzida por bactérias, o corpo humano pode reconhecê-la como um antígeno e, como forma de defesa, produzir anticorpos, o que reduz a duração da toxina ou impede sua ação, resultando em ineficácia permanente, quando utilizada na área de estética. A imunogenicidade também pode ser adquirida em injeções terapêuticas e estéticas da TB, tal efeito imunológico também é conhecido como "efeito vacina", reduzindo a resposta ao tratamento de forma primária ou secundária a todos os tratamentos subsequentes.^{2,3}

Outros fatores que contribuem para a diminuição do efeito da TB incluem as propriedades de cada sorotipo, como formulação, presença de proteínas acessórias não tóxicas associadas (lactose e albumina), fabricação e armazenamento da toxina. Algumas formulações mais recentes com neurotoxina nuclear purificada, desprovida de proteínas acessórias, podem ter imunogenicidade geral mais baixa.^{3,4}

À medida que novas pesquisas investigam os efeitos imunológicos de longo prazo de diferentes produtos de TB, há necessidade de uma abordagem consistente para o teste de anticorpos e para definir com mais precisão as causas da falha do tratamento.⁵

Ainda não é conhecida a porcentagem de resistência imunológica em indivíduos que utilizaram a TB apenas para a finalidade estética. Os resultados presentes na literatura mostram sua imunogenicidade de forma geral, porém as doses usadas em indicações estéticas, em particular, não parecem resultar em taxas clinicamente significativas de formação de anticorpos.^{6,7}

Dos diferentes sorotipos de toxinas produzidas por *C. botulinum*, o sorotipo A é o mais comum, além de possuir maior taxa de mortalidade devido sua forte toxicidade. A estrutura da toxina botulínica tipo A (TBA) é constituída por duas cadeias, sendo que, uma cadeia leve com atividade catalítica (50kDa) e outra de cadeia pesada (100kDa) que apresenta dois domínios: de ligação (metade C-terminal da cadeia pesada) e de translocação representado por Hn (metade N-terminal da cadeia pesada). Essas duas partes da cadeia são conectadas por

ligação dissulfeto entre os aminoácidos Cys430 e Cys454⁰. A integridade desta ligação dissulfeto é essencial para a atividade biológica da molécula de toxina botulínica.^{8,9,10,11}

A vacina contra o botulismo humano mais comumente usada é a vacina pentavalente inativada com formalina (PBT), que protege contra o sorotipo A, B, C, D e E, mas raramente é usada, porque sua eficácia não foi totalmente avaliada, além de possuir elevado custo, dificuldades de produção e apresentou efeitos colaterais negativos.⁹

Embora o uso da TBA seja considerado seguro, alguns pacientes relatam perda de resposta às injeções de TB, onde ocorre imunorresistência devido à formação de anticorpos, o que pode ser explicado por vários fatores como: menor intervalo entre as doses, doses maiores por aplicação do ciclo, maior quantidade de proteína antigênica, características de cada sorotipo, fabricação, formulação e até vacinação ou exposição prévia à bactéria.⁹

Numerosos estudos foram dedicados a explorar a imunogenicidade da TBA, embora certas tendências de dados tenham se tornado aparentes, como o maior risco de imunogenicidade de formulações mais antigas de TBA contendo uma proporção maior de proteína inativa, muitas questões permanecem.^{9,10}

Desta forma, o presente trabalho busca elucidar os fatores de imunogenicidade e evidenciar os achados científicos sobre os intervalos de aplicação da TBA, bem como sua possível correlação com a indução da formação de anticorpos neutralizantes.

MÉTODOS

Foram encontrados 122 artigos na base de dados eletrônica *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, utilizando o termo de busca em inglês “*botulinum toxin A facial lines*”, no entanto, foram selecionados 7 artigos que avaliam presença de anticorpos após a aplicação ou repetição da TBA durante alguns ciclos para o tratamento de linhas faciais. Como critério de seleção, foram incluídos na revisão estudos publicados nos últimos 5 anos e os que avaliaram a presença de anticorpos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Imunogenicidade

Como as neurotoxinas botulínicas disponíveis comercialmente são formulações compostas por proteínas não humanas, elas podem ser reconhecidas como antígenos e ativar uma resposta imunológica (formação de anticorpos) quando inoculadas no paciente. Após a

injeção da TB, pode ocorrer a formação de anticorpos neutralizantes e não neutralizantes. No entanto, relata-se que anticorpos neutralizantes se formam principalmente contra a cadeia pesada da TB, sendo que em quantidades suficientes, estes anticorpos podem bloquear sua atividade biológica, provavelmente por impedir a interação com seu receptor neural.⁷

No entanto, Oshima et al. ao analisar as regiões de cadeia leve da neurotoxina botulínica tipo A reconhecidas por células T de pacientes com distonia cervical tratados com toxina, observaram uma correlação positiva entre o nível de respostas de células T à TBA e respostas positivas a peptídeos de cadeia leve. Anticorpos não neutralizantes, geralmente direcionados a proteínas acessórias ou locais clinicamente irrelevantes na neurotoxina central, não afetam a eficácia clínica. Contudo, descobriu-se que alguns anticorpos se ligam à região da cadeia leve da TBA.^{10,11}

Observa-se que a concentração da TBA que é injetada também pode aumentar a probabilidade de uma resposta imunológica. Embora as concentrações terapêuticas e cosméticas de TBA geralmente não sejam suficientes para causar uma resposta imunológica significativa, é importante ressaltar que uma baixa concentração de TBA pode apresentar redução da resposta terapêutica no intervalo de 90 dias.^{8,9}

Intervalo entre as aplicações e concentração de dose

Como as TB são proteínas e são necessários tratamentos repetidos ao longo do tempo, existe um risco teórico de formação de anticorpos que podem bloquear sua função e levar ao fracasso do tratamento. A diminuição de intervalo entre as aplicações pode aumentar a probabilidade de indução da resposta imune, com formação de anticorpos. Dessa forma, a segurança e tolerabilidade da TBA deve ser minuciosamente avaliadas em ensaios clínicos que refletem o uso real na prática clínica.^{12,13}

Quadro 1: Relação de artigos selecionados

Autor e ano	N.º de pacientes	Método	N.º de unidades (U) de TBA	Intervalo de aplicações	Redução da atividade	Anticorpos neutralizantes
Wu Y, et al. ¹³ 2023	520	Randomizado, duplo-cego e aberto	50 U de abobotulinumtoxinA	≥ 84 dias (12 semanas)	16ª e 20ª semana	Ausente
Fischer T, et al. ¹⁵ 2020	140	Prospectivo e aberto	54 U a 64 U de incobotulinumtoxinA	≤ 120 dias	Não relatado	Ausente

Kestemon P, et al. ¹⁶ 2022	595	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e aberto	50 U de abobotulinumtoxinA	≥ 85 dias (12 semanas)	Não relatado	Ausente
Hilton S, et al. ¹⁷ 2022	372	Dados agrupados de dois estudos duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo	50U de abobotulinumtoxinA	Dose única	4,2 meses (127 dias)	Ausente
Joseph J, et al. ¹⁸ 2021	399	Randomizado, duplo-cego e escalonado de dose	50U, 75U, 100U ou 125 U de abobotulinumtoxinA	Dose única	50 U / 20,7 semanas, 75 U / 24,0 semanas, 100 U / 23,3 semanas e 125 U / 27,4 semanas	Ausente
Kawashima M, et al. ¹⁹ 2020	101	Randomizado, duplo-cego e multicêntrico	32 U e 44 U de onabotulinumtoxinA	≥ 84 dias	32 U / 126,0 dias 44 U / 148,0 dias	Ausente
Monheit, GD, et al. ²⁰ 2020	300	Randomizado, duplo-cego e multicêntrico	50U de abobotulinumtoxinA	Dose única	117 dias	Ausente

Quadro 1. Artigos selecionados na base de dados eletrônica *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, utilizando o termo de busca em inglês “*botulinum toxin A facial lines*” e quais avaliaram a formação de anticorpos neutralizantes.

Kerscher et al.¹⁴ evidencia que a duração do efeito varia de acordo com a quantidade da dose no tratamento de linhas glabellares de 241 pacientes, divididos em 4 grupos por concentração de dose. Para o grupo de 20U (unidades), a duração do efeito foi de 175 dias (25 semanas), para o grupo de 50U, foram de 185 dias (26 semanas), para o grupo de 75U, cerca de 210 dias (30 semanas) e por fim, para o grupo de 100U foram 215 dias (31 semanas). Embora não tenha quantificado a presença de anticorpos, não observaram eventos adversos graves relacionados ao tratamento, já a incidência de eventos adversos leve a moderada relacionados ao tratamento foi baixa em todas as doses (20U:7 [11,3%], 50U:6 [10,0%], 75U:8 [13,1%] e 100U:7 [12,1%]).¹⁴

Conforme demonstrado no quadro 1, mesmo com variações da concentração entre as doses, não foi observada formação de anticorpos neutralizantes, o que evidencia que a TBA em concentrações conhecidas possui baixa indução de uma resposta imune no tratamento de linhas faciais. Dessa forma, pode ser considerada segura e bem tolerada com um perfil de segurança estável, bem como em casos de repetição de doses.¹⁵

Em relação aos intervalos de aplicação entre as doses da TBA, observa-se que variam entre 84 dias e 120 dias. No entanto, é importante destacar que os intervalos de aplicações foram inferiores ao período de permanência do efeito da TBA.^{13,15,16,17,18,19,20} Como descrito por Joseph et al.¹⁸; Kawashima et al.¹⁹; e Monheit et al.²⁰ ao analisar a dose única da TBA em diferentes concentrações, doses mais altas tendem a demonstrar taxas de resposta elevadas e maior duração do efeito.^{18, 19,20}

O intervalo de aplicação do retoque ou reforço da TB sugerido em bula BOTOX® é igual ou superior a 3 meses.²¹ No presente trabalho, não foram encontrados estudos que correlacionam a utilização da TBA em intervalos menores ao sugerido em bula e com a formação de anticorpos neutralizantes. Portanto, é essencial que novos estudos sejam descritos na literatura, para que tais questionamentos sejam elucidados, para uma maior tolerabilidade e um perfil de segurança estável, assim como proporcionar o melhor tratamento possível ao paciente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A TBA demonstra ser eficaz e segura quando utilizada em concentrações e períodos recomendados, sendo considerada uma excelente forma de tratamentos estéticos e terapêuticos na atualidade.

Contudo, o presente estudo também evidencia a escassez de dados sobre a utilização da TBA em intervalos menores e sua possível correlação com a indução de uma resposta imune na formação de anticorpos neutralizantes “efeito vacina”. Tais questionamentos devem ser elucidados e podem abrir caminhos para o desenvolvimento de novos protocolos terapêuticos, a fim de contribuir com maior duração do efeito desejado, tolerabilidade e qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. Panova EA, et al. A entrega de anticorpo de domínio único usando uma plataforma de mRNA protege contra doses letais de neurotoxina botulínica A. *Frontiers in Immunology*, v. 14, p. 551, 2023.

2. de Mello SMM. Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação. *Acta fisiátrica*, v. 16, n. 1, p. 25-37, 2009.
3. Costa ID. Sorriso e face em harmonia: uso de toxina botulínica e preenchedores dérmicos como complemento dos tratamentos reabilitadores na medicina dentária [tese]. Almada: Instituto Universitário Egas Moniz; 2022.
4. Vasconcellos L, Silva, I, Marques, A. Toxina botulínica na estética: Imunogenicidade e sorotipos A e B. *Revista FT, ciências da saúde*, ed. 216, 2022.
5. Liu F, et al. Caracterização imunológica e eficácia imunoprotetora de antígenos de domínio funcional da neurotoxina botulínica sorotipo A. *Vaccine*, v. 38, n. 14, pág. 2978-2983, 2020.
6. Lacroix-Desmazes S, et al. Análise sistemática da imunogenicidade da neurotoxina botulínica tipo A em estudos clínicos. *Gânglios da Base*, v. 9, p. 12-17, 2017.
7. Naumann M, et al. Immunogenicity of botulinum toxins. *Journal of neural transmission*, v. 120, p. 275-290, 2013.
8. Bellows S, Jankovic J. Imunogenicidade associada ao tratamento com toxina botulínica. *Toxinas*, v. 11, n. 9, pág. 491, 2019.
9. Muller K, et al.. Prevalência de anticorpos neutralizantes em pacientes tratados com toxina botulínica tipo A para espasticidade. *Jornal de transmissão neural*, v. 116, p. 579-585, 2009.
10. Oshima M, et al. As regiões na cadeia leve da neurotoxina botulínica tipo A reconhecidas por células T de pacientes com distonia cervical tratados com toxina. O mapa completo de reconhecimento de células T humanas da molécula de toxina. *Investigações imunológicas*, v. 47, n. 1, pág. 18-39, 2018.
11. Dolimbek BZ, et al. Mapeamento das regiões da cadeia pesada da neurotoxina botulínica A (BoNT/A) reconhecidas por anticorpos de pacientes com distonia cervical com imunorresistência à BoNT/A. *Imunologia molecular*, v. 44, n. 5, pág. 1029-1041, 2007.
12. Lowe NJ, et al. Comparação bilateral, duplo-cega e randomizada de 3 doses de toxina botulínica tipo A e placebo em pacientes com pés de galinha. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 47, n. 6, pág. 834-840, 2002.
13. Wu Y, et al. Eficácia e Segurança da AbobotulinumtoxinA para o Tratamento de Linhas Glabellares em Pacientes Chineses: Um Estudo de Fase Pivotal, Fase 3, Randomizado, Duplo-Cego e Aberto. *Cirurgia Plástica Estética*, v. 47, n. 1, pág. 351-364, 2023.
14. Kerscher M, et al. IncobotulinumtoxinA demonstra segurança e duração prolongada do efeito em um estudo de variação de dose para linhas glabellares. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*, v. 20, n. 10, pág. 1052-1060, 2021.
15. Fischer T, et al. Segurança, Tolerabilidade e Eficácia de Injeções de Dose Repetida de IncobotulinumtoxinA no Tratamento de Linhas Faciais Superiores: Resultados de um Estudo Prospectivo, Aberto, de Fase III. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*, v. 19, n. 5, pág. 461-469, 2020.
16. Kestemont P, et al. Eficácia e segurança a longo prazo da formulação líquida de AbobotulinumtoxinA para linhas glabellares moderadas a graves: um estudo de Fase III, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e aberto. *Revista de Cirurgia Estética*, v. 42, n. 3, pág. 301-313, 2022.
17. Hilton S, et al. Liquid AbobotulinumtoxinA: dados agrupados de dois estudos de fase III duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo sobre o tratamento da linha glabellar. *Cirurgia Dermatológica*, pág. 10.1097, 2022.

18. Joseph J, et al. AbobotulinumtoxinA para o tratamento de linhas glabellares moderadas a graves: um estudo randomizado, escalonado de dose, duplo-cego. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*, v. 20, n. 9, pág. 980-987, 2021
19. Kawashima M, et al. Segurança, eficácia e satisfação do paciente com onabotulinumtoxinA para o tratamento de linhas faciais superiores em japoneses. *Cirurgia Dermatológica*, v. 46, n. 4, pág. 483-490, 2020.
20. Monheit GD, et al. Eficácia, segurança e satisfação do sujeito após o tratamento com abobotulinumtoxinA para linhas glabellares moderadas a graves. *Cirurgia Dermatológica*, v. 46, n. 1, pág. 61-69, 2020.
21. BOTOX [OnabotulinumtoxinA]. São Paulo: Allergan produtos farmacêuticos LTDA; 2020.

CONTATO

Bruna Naiara Dos Santos: brunanaiara12@gmail.com