

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

**ALINE LIMA DE OLIVEIRA CAMPOS
GABRIELA CAVALCANTI FRANCO
LUANA DA COSTA LOPES DA SILVA**

**RESISTÊNCIA BOTULÍNICA: FATORES DE RISCO E ESTRATÉGIAS PARA
MINIMIZAÇÃO**

**RIO DE JANEIRO
2025**

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”
UNIGRANRIO

**ALINE LIMA DE OLIVEIRA CAMPOS
GABRIELA CAVALCANTI FRANCO
LUANA DA COSTA LOPES DA SILVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Vivianne Araújo França.

RIO DE JANEIRO
2025

**ALINE LIMA DE OLIVEIRA CAMPOS
GABRIELA CAVALCANTI FRANCO
LUANA DA COSTA LOPES DA SILVA**

**RESISTÊNCIA BOTULÍNICA: FATORES DE RISCO E ESTRATÉGIAS PARA
MINIMIZAÇÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Vivianne Araújo França.

Aprovada em:
Rio de Janeiro, 05 de novembro de 2025.

BANCA EXAMINADORA


Prof. Viviane Araújo França (orientador)


Prof. Wallace Pacienza


Prof. Maura Rafaela

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus, por nos conceder força, sabedoria e perseverança durante toda essa jornada.

Aos nossos familiares, pelo amor, compreensão e apoio incondicional em todos os momentos.

Aos nossos professores e orientadores, pela dedicação, paciência pelos valiosos ensinamentos que contribuíram para o nosso crescimento acadêmico e pessoal.

E a todos que, de alguma forma, participaram desta caminhada, o nosso sincero agradecimento.

LISTA DE FIGURA

- Figura 1 - Efeitos da Toxina
- Figura 2 – Músculos da Face
- Figura 3 – Mecanismo de ação
- Figura 4 – Mecanismo de ação da toxina botulínica
- Figura 5 – Antes e depois da aplicação de toxina botulínica em linhas da testa e pés de galinha
- Figura 6 - Fotos de pacientes reais mostrando os resultados estéticos após aplicação de toxina botulínica para eliminação de “pés de galinha” e linhas de testa
- Figura 7 - Resultados clínicos de aplicação de toxina botulínica tipo A em pacientes com assimetria facial (antes e depois)
- Figura 8 – Aumento de procedimentos estéticos
- Figura 9 – Estratégias de prevenção da resistência
- Figura 10 – Fluxograma do processo de formação de anticorpos neutralizantes contra a toxina botulínica e fatores de risco associados

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 METODOLOGIA	13
3 RESULTADOS	13
4 DISCUSSÃO	23
5 CONCLUSÃO	24
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

Resistência botulínica: fatores de risco e estratégias para minimização

Aline Lima de Oliveira Campos¹

Gabriela Cavalcanti Franco¹

Luana da Costa Lopes da Silva¹

Viviane Araújo França²

RESUMO

A toxina botulínica é amplamente empregada em tratamentos terapêuticos e estéticos devido à sua ação no bloqueio da liberação de acetilcolina, promovendo relaxamento muscular temporário. Contudo, o uso repetitivo pode gerar resistência imunológica, caracterizada pela produção de anticorpos neutralizantes (Nabs) que comprometem a eficácia dos tratamentos. Este trabalho teve como objetivo revisar os fatores de risco associados a essa resistência e apresentar estratégias para sua minimização. A metodologia utilizada foi uma revisão integrativa da literatura, com busca em bases científicas renomadas, contemplando artigos publicados nos últimos quinze anos. Os resultados indicaram que doses elevadas, intervalos curtos entre aplicações, formulações com proteínas complexantes, técnicas inadequadas e reaplicações frequentes são fatores que aumentam o risco de resistência. Para minimizar esse problema, destacam-se o uso de formulações purificadas, respeito aos intervalos recomendados, administração da menor dose eficaz e capacitação dos profissionais. A conclusão reforça a importância de protocolos baseados em evidências para otimizar a segurança e a eficácia dos tratamentos, reduzindo a incidência de resistência, melhorando a qualidade dos procedimentos e promovendo a saúde dos pacientes. Este estudo contribui para o aprimoramento das práticas clínicas e para a conscientização sobre o uso racional da toxina botulínica.

Palavras-chave: Toxina Botulínica, Resistência Imunológica, Fatores de Risco, Estratégias de Minimização

ABSTRACT

Botulinum toxin is widely used in therapeutic and aesthetic treatments due to its ability to block the release of acetylcholine, thereby promoting temporary muscle relaxation. However, repeated use can lead to immune resistance, characterized by the production of neutralizing antibodies that compromise treatment efficacy. This study aimed to review the risk factors associated with such resistance and to present strategies for its minimization. The methodology employed was an integrative literature review, drawing from reputable scientific databases and including articles published over the past ten years. The results indicated that high doses, short intervals between applications, formulations containing complexing proteins, inadequate techniques, and frequent reapplications are factors that increase the risk of resistance. To minimize this issue, the use of purified formulations, adherence to recommended intervals, administration of the lowest effective dose, and professional training are emphasized. The conclusion reinforces the importance of evidence-based protocols to optimize the safety and efficacy of treatments, reduce the incidence of resistance, improve the quality of procedures, and promote patient health. This study contributes to the improvement of clinical practices and to raising awareness about the rational use of botulinum toxin.

Keywords: Botulinum Toxin, Immune Resistance, Risk Factors, Minimization Strategies

¹ Graduando(a) do curso de Biomedicina na Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO.

² Mestre em Odontologia pela Mandic

1 INTRODUÇÃO

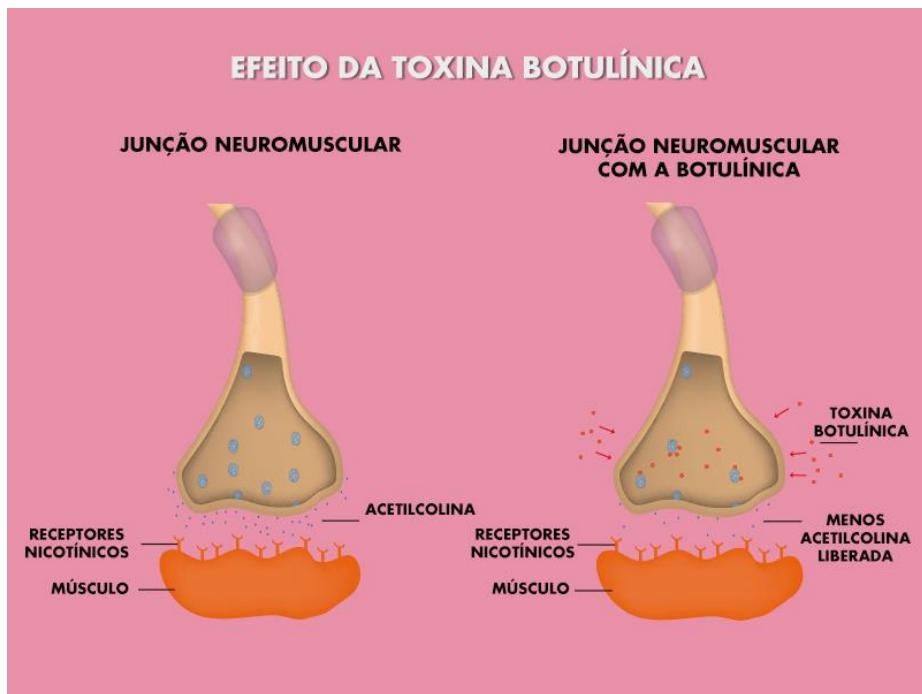
A toxina botulínica, uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* (BoNT-A), é amplamente reconhecida e utilizada em contextos terapêuticos e estéticos devido à sua capacidade de bloquear a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, promovendo relaxamento muscular temporário. Desde sua aprovação para uso clínico, tornou-se uma ferramenta essencial na prática biomédica, sendo empregada no tratamento de condições neuromusculares, como distonia cervical, espasticidade, blefaroespasmus e hiperidrose, além de ter amplo uso em procedimentos estéticos voltados à redução de linhas de expressão facial, marcas de envelhecimento e na melhora da simetria facial. A aplicação da toxina botulínica representa, portanto, não apenas um avanço terapêutico, mas também um importante recurso para a qualidade de vida, autoestima e bem-estar dos pacientes, reforçando seu impacto na dermatologia, biomedicina estética e neurologia clínica. (Jankovic, 2017).

Apesar da eficácia comprovada, o uso repetitivo da toxina botulínica pode induzir o desenvolvimento de resistência imunológica, fenômeno caracterizado pela produção de anticorpos neutralizantes que comprometem a ação da substância sobre os receptores neuromusculares. Este fenômeno tem sido amplamente documentado em estudos clínicos e laboratoriais, indicando que a imunogenicidade é influenciada por múltiplos fatores, incluindo a frequência e a dose das aplicações, a presença de proteínas complexantes e impurezas nas formulações, bem como características individuais do paciente, como predisposição genética e histórico imunológico. Segundo Dressler (2012), a imunogenicidade aumenta em protocolos que utilizam doses elevadas ou intervalos curtos entre sessões, enquanto Humphrey e Jayaraman (2019) destacam que a repetição frequente e a administração de formulações com maior carga antigênica elevam significativamente o risco de resistência. Estima-se que até 15% dos pacientes submetidos a tratamentos prolongados possam desenvolver anticorpos neutralizantes, com consequente redução da eficácia terapêutica e necessidade de estratégias alternativas.

Além dos fatores imunológicos, aspectos genéticos individuais têm influência significativa na suscetibilidade à resistência. Indivíduos com predisposição genética apresentam maior propensão à produção de anticorpos neutralizantes, evidenciando a necessidade de uma abordagem personalizada nos protocolos clínicos (Brin, 2017). A técnica de aplicação também é determinante, uma vez que a administração

inadequada da toxina, seja pela dispersão irregular, aplicação em locais incorretos ou uso de doses excessivas, pode reduzir a eficácia do tratamento, exigindo reaplicações mais frequentes e aumentando o risco de efeitos adversos.

Figura 1 - Efeitos da Toxina



Fonte: DREAM PLASTIC, 2019

As consequências da resistência à toxina botulínica vão além da redução da eficácia terapêutica, gerando impactos clínicos, estéticos e econômicos relevantes. Clinicamente, pacientes podem apresentar falha terapêutica, necessitando de alternativas mais invasivas, complexas ou dispendiosas, como cirurgia corretiva ou uso de outros agentes farmacológicos. (Ramirez-Castaneda; Jankovic, 2013).

Diante desse contexto, diversas estratégias têm sido propostas para minimizar a resistência à toxina botulínica. A literatura recomenda o uso de formulações altamente purificadas, com menor carga antigênica, evitando proteínas complexantes desnecessárias que aumentam a imunogenicidade. A definição de intervalos mínimos entre aplicações, geralmente superiores a três meses, é considerada eficaz na redução da formação de anticorpos neutralizantes, assim como a adoção de técnicas de aplicação precisas e criteriosas, que garantam a correta dispersão e localização da toxina. Além disso, protocolos individualizados, considerando histórico clínico, resposta prévia ao tratamento e fatores genéticos do paciente, são fundamentais para

otimizar os resultados clínicos e prevenir o desenvolvimento de resistência. (Klein; Smith, 2020; Brin, 2017)

O crescente uso da toxina botulínica, especialmente em procedimentos estéticos realizados sem supervisão médica especializada, eleva o risco de uso inadequado, falha terapêutica e efeitos adversos, reforçando a importância de protocolos baseados em evidências científicas. Nesse sentido, profissionais da saúde devem estar atentos às recomendações clínicas, capacitando-se para identificar sinais de resistência, ajustar doses, intervalos e técnicas de aplicação, além de orientar pacientes sobre a necessidade de acompanhamento contínuo e uso racional da substância (Victor Bechara, 2024).

Portanto, compreender os fatores de risco associados à resistência à toxina botulínica e identificar estratégias para sua minimização são objetivos essenciais para a prática clínica moderna.

A escolha do tema justifica-se pela crescente utilização da toxina botulínica em diferentes áreas da saúde e da estética, associada ao aumento de relatos de resistência imunológica que comprometem a eficácia terapêutica (Mathevon *et al.*, 2019; Silva; Costa, 2022). Esse fenômeno representa um desafio clínico relevante, pois pode acarretar falha nos tratamentos, elevação de custos, necessidade de alternativas mais invasivas e insatisfação dos pacientes. Assim, investigar os fatores de risco relacionados à resistência e identificar estratégias baseadas em evidências para sua prevenção torna-se essencial para garantir maior segurança, previsibilidade e eficiência nos protocolos clínicos e estéticos.

Figura 2 – Músculos da Face

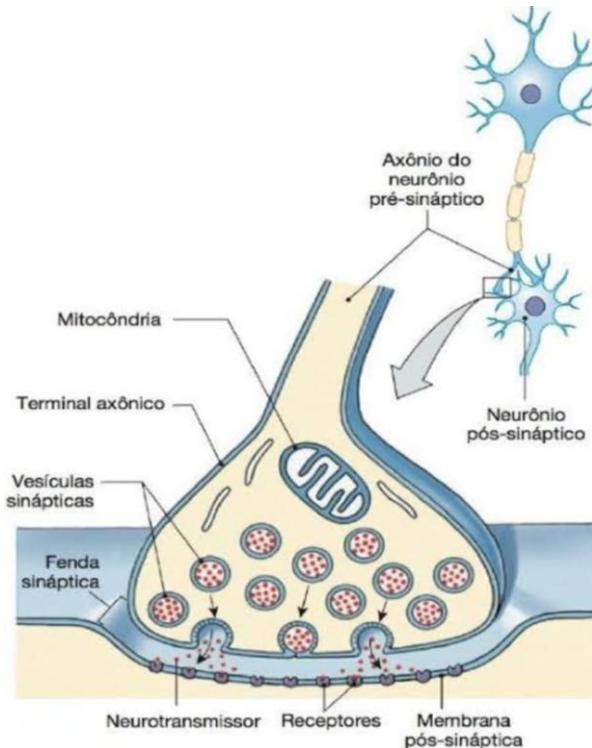


Fonte: Adaptado de Forging Faces (2021).

As áreas de aplicação são amplamente reconhecidas, atuando na suavização e prevenção de rugas e linhas de expressão em diferentes regiões do rosto. Na testa, age sobre o músculo frontal, reduzindo as linhas horizontais; entre as sobrancelhas, atua nos músculos corrugadores e prócer, diminuindo as rugas verticais conhecidas como linhas de preocupação; ao redor dos olhos, age no músculo orbicular, amenizando os “pés de galinha”; no nariz, atua sobre o músculo nasalis, suavizando as chamadas “linhas do coelho”. Já na região da boca, a aplicação no músculo orbicular ajuda a reduzir o chamado código de barras (linhas verticais acima do lábio), enquanto o músculo depressor do ângulo da boca pode ser tratado para elevar discretamente os cantos labiais. Por fim, no queixo, a ação sobre o músculo mentalis diminui o aspecto de “queixo enrugado”, conferindo uma aparência mais lisa e harmoniosa.

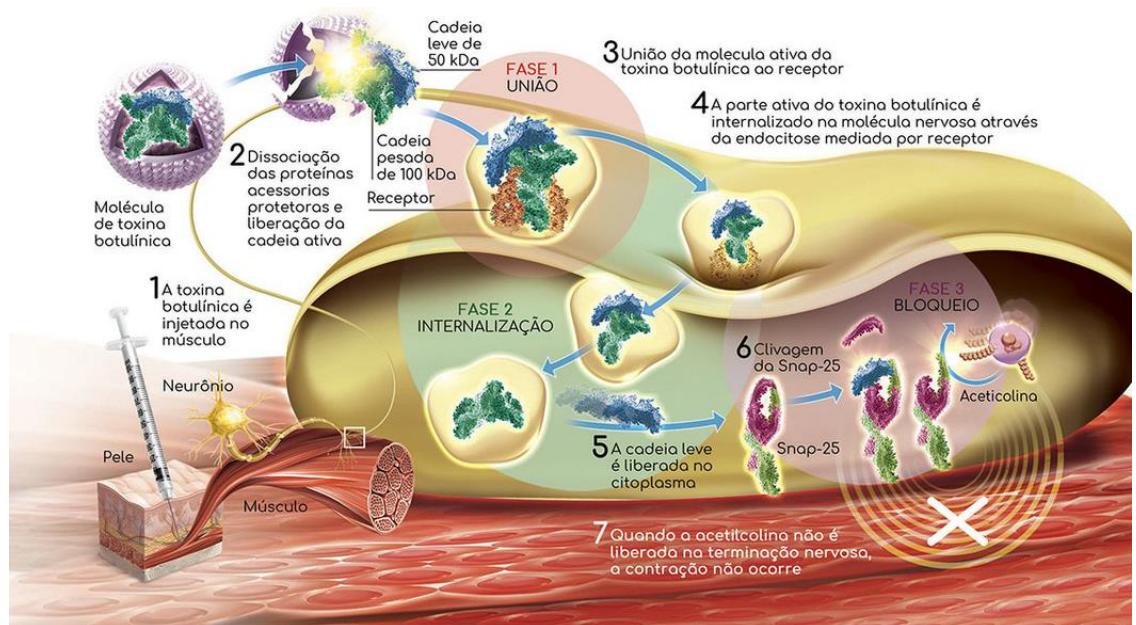
A toxina botulínica atua na junção neuromuscular, bloqueando a liberação do neurotransmissor acetilcolina a partir das vesículas sinápticas do neurônio pré-sináptico. Esse bloqueio ocorre pelo clivamento de proteínas essenciais para a fusão das vesículas com a membrana celular, impedindo a transmissão do impulso nervoso para o músculo. Como consequência, ocorre relaxamento muscular temporário, sendo esse efeito reversível após a regeneração das conexões neuromusculares. Esse mecanismo é a base tanto das aplicações terapêuticas em condições de hiperatividade muscular quanto dos usos estéticos voltados à redução de linhas de expressão (DRESSLER, 2019).

Figura 3 – Mecanismo de ação



FONTE: Universidade de São Paulo, 2022.

Figura 4 – Mecanismo de ação da toxina botulínica



Fonte: Erika Onodera, 2018.

Neste contexto, este estudo se propõe a investigar os fatores de risco associados à resistência à toxina botulínica e identificar estratégias eficazes para

minimizar esse fenômeno, analisando os mecanismos imunológicos envolvidos, identificando os principais fatores de risco como frequência e dosagem de aplicações, revisando estudos clínicos e científicos sobre o tema, e apontando práticas que orientem profissionais da saúde para um uso seguro, eficiente e consciente da substância.

2 METODOLOGIA

Este estudo caracteriza-se como uma pesquisa bibliográfica com abordagem qualitativa, baseada na revisão integrativa da literatura. Esse método possibilita a análise e síntese de dados provenientes de publicações científicas, permitindo a identificação de tendências, lacunas e recomendações acerca da resistência à toxina botulínica.

A busca por referências foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico, utilizando descritores relacionados ao tema, tais como “resistência à toxina botulínica”, “fatores de risco”, “imunogenicidade” e “estratégias de minimização”. Foram considerados para inclusão artigos publicados nos últimos quinze anos, em língua portuguesa e inglesa, que abordassem diretamente os fatores de risco e as estratégias para minimizar a resistência à toxina botulínica.

Foram excluídos estudos que não apresentaram relevância científica comprovada, bem como aqueles cujo acesso ao texto completo não estava disponível. Após a seleção, os dados extraídos foram organizados e analisados de forma qualitativa para subsidiar a discussão e conclusão do estudo.

3 RESULTADOS

A análise dos artigos selecionados permitiu identificar múltiplos fatores de risco e estratégias para minimização da resistência à toxina botulínica, descritos na literatura científica dos últimos quinze anos. Os estudos revisados indicam que a resistência pode estar associada a variáveis clínicas, como a dose cumulativa administrada, a frequência de reaplicações, o tipo de formulação utilizada e o tempo de intervalo entre as aplicações. Além disso, aspectos imunológicos, como a produção de anticorpos neutralizantes, também foram apontados como elementos relevantes no desenvolvimento da resistência (Declemy; Laffont; Perennou, 2020; Jankovic, 2021).

Quanto às estratégias para minimização, a literatura destacou a importância da utilização de doses adequadas, do respeito ao intervalo mínimo recomendado entre aplicações, da escolha criteriosa da formulação e da adoção de técnicas de aplicação que reduzam a estimulação imunológica. Outro ponto recorrente foi a individualização do tratamento, levando em conta o histórico clínico do paciente e a presença de possíveis fatores predisponentes. (Carruthers, 2021; Hexsel; Dal'forno, 2020).

A Tabela 1 apresenta de forma sintetizada os principais fatores de risco e estratégias preventivas, de acordo com a frequência de citação nas publicações analisadas.

Tabela 1 – Principais fatores de risco e estratégias para minimizar a resistência à toxina botulínica

Fatores de Risco	Descrição	Estratégias Preventivas
Dose cumulativa elevada	Administração de doses acima do necessário pode aumentar a resposta imunológica.	Utilizar a menor dose eficaz possível para atingir o resultado desejado.
Intervalos curtos entre aplicações	Aplicações frequentes favorecem a formação de anticorpos neutralizantes.	Respeitar o intervalo mínimo recomendado (geralmente \geq 3 meses)
Formulações com complexos proteicos	Presença de proteínas associadas pode intensificar a resposta imune.	Optar por formulações com menor quantidade de proteínas complexas.
Número elevado de reaplicações ao longo dos anos	Uso prolongado aumenta risco de sensibilização.	Planejar tratamento considerando pausas ou alternância de abordagens terapêuticas.
Técnica de aplicação inadequada	Injeções em locais ou profundidades incorretas podem demandar mais doses.	Utilizar técnica precisa e individualizada para cada paciente.
Histórico prévio de resistência	Pacientes que já apresentaram resposta reduzida têm maior predisposição.	Monitorar resposta clínica e ajustar protocolo conforme necessário.

Fonte: Adaptado de Dressler et al. 2021, Fonfria et al. 2018, Pickett & Perrow, Ramirez-Castaneda et al 2011, Yao et al. 2017.

A resistência à toxina botulínica, embora rara, representa um desafio clínico relevante, especialmente em pacientes submetidos a aplicações repetidas ao longo do tempo. Esse fenômeno pode estar associado à formação de anticorpos neutralizantes, interferências técnicas na aplicação ou até mesmo à utilização inadequada de doses e intervalos entre as sessões. Nesse contexto, estratégias específicas têm sido propostas e validadas em estudos recentes, com o objetivo de reduzir o risco de falhas terapêuticas e preservar a eficácia do tratamento. Entre essas medidas, destacam-se o uso de formulações mais purificadas, a adoção de intervalos adequados entre as aplicações, a utilização da menor dose eficaz, a aplicação com técnicas apropriadas e o manejo criterioso do paciente e do produto. (Dressler, 2019; Humphrey; Jayaraman, 2019; Klein; Smith, 2020).

Figura 5 – Antes e depois da aplicação de toxina botulínica em linhas da testa e pés de galinha



Fonte: BOTOX® Cosmetic, 2025

Os resultados demonstraram que a prevalência global de NABs foi de apenas 1%, uma taxa considerada extremamente baixa em comparação a outras condições tratadas com a toxina, como as distonias cervicais. De acordo com os autores, “a

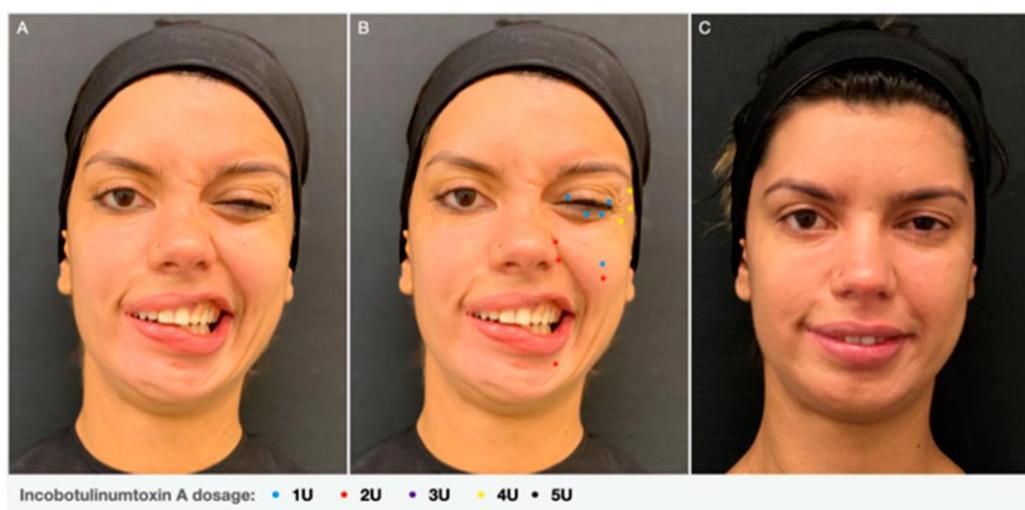
imunogenicidade não deve ser considerada a principal causa de falha terapêutica, pois a maioria dos casos de perda de resposta clínica ocorre na ausência de anticorpos detectáveis" (MATHÉVON et al., 2019, p. 5). Essa observação reforça que a resistência botulínica é um fenômeno multifatorial, no qual a imunogenicidade é apenas um dos possíveis mecanismos.

Figura 6 - Fotos de pacientes reais mostrando os resultados estéticos após aplicação de toxina botulínica para eliminação de “pés de galinha” e linhas de testa



FONTE: The American Society of Plastic Surgeons, 2025

Figura 7 - Resultados clínicos de aplicação de toxina botulínica tipo A em pacientes com assimetria facial (antes e depois).



FONTE: PECORA et al, 2021.

A Tabela 2 apresenta um resumo dessas estratégias e seus respectivos resultados esperados, com base em evidências publicadas nos últimos quinze anos.

Tabela 2 – Estratégias para minimizar a resistência à toxina botulínica

Estratégia	Descrição/ Resultado Esperado
Uso de formulações purificadas (ex.: incobotulinumtoxinA)	Redução significativa na taxa de formação de anticorpos neutralizantes
Aumento do intervalo entre aplicações (≥ 3 meses)	Reduz estimulação imunológica e soroconversão
Uso da menor dose eficaz	Minimiza exposição antigênica sem comprometer eficácia clínica
Aplicação correta e manuseio adequado	Técnicas precisas e condições corretas protegem contra falhas relacionadas à técnica
Educação de pacientes e profissionais	Conscientização sobre riscos e práticas corretas melhora adesão e segurança

Fonte: Adaptado de Dressler et al. 2021, Humphrey & Jayaraman, Klein & Smith, Yao et a 2019.

A toxina botulínica apresenta uma ampla gama de aplicações, abrangendo tanto a estética quanto a terapia, atuando no relaxamento localizado da musculatura e na correção de determinadas disfunções. Os locais de aplicação variam conforme o objetivo do procedimento. A escolha dos pontos de aplicação é feita de forma criteriosa pelo profissional, levando em conta a anatomia, a dose e o resultado almejado, assegurando eficácia e segurança.

O estudo realiza uma revisão sistemática e meta-análise com o objetivo de avaliar a incidência de STF e a presença de NAbs após o tratamento com diferentes formulações de BONT-A: abobotulinumtoxina A (abo), onabotulinumtoxina A (ona) e incobotulinumtoxina A (inco).

O estudo revisou 29 publicações envolvendo pacientes tratados para CD, espasticidade e blefarospasmo, investigando as taxas de STF e a presença de NAbs. A análise mostrou que as taxas de STF foram mais altas em pacientes tratados com

abobotulinumtoxina A e onabotulinumtoxina A, em comparação com aqueles tratados com incobotulinumtoxina A. Este resultado foi particularmente significativo para pacientes com CD e espasticidade. De acordo com Walter et al. (2025), a formação de NAbs também foi mais frequente nas duas primeiras formulações, o que sugere um risco maior de imunogenicidade.

O estudo revelou que, em contraste com as formulações abobotulinumtoxina A e onabotulinumtoxina A, nenhum paciente tratado exclusivamente com incobotulinumtoxina A desenvolveu STF ou NAbs persistentes, o que sugere que esta formulação tem um risco muito menor de falha de tratamento e formação de anticorpos. O estudo também indicou que o risco de desenvolvimento de NAbs é maior quando são administradas doses mais altas de abobotulinumtoxina A (Dysport) e onabotulinumtoxina A (Botox). Como observado na tabela na tabela 3, a incobotulinumtoxina A apresentou um perfil de segurança superior, sendo a única formulação que não apresentou STF imunogênica ou NAbs persistentes, independentemente da dose administrada (Walter et al., 2025).

Então, a escolha da formulação de BoNT-A deve ser baseada no risco de STF e na formação de NAbs. Quando a eficácia e a segurança das diferentes formulações são comparáveis, a incobotulinumtoxina A (Xeomin) é recomendada como a melhor opção, principalmente para pacientes que precisam de tratamentos mais frequentes ou de doses mais altas.

Tabela 3 – Quadro comparativo

FORMULAÇÃO	FALHA SECUNDÁRIA DE TRATAMENTO (STF)	IMUNOGENICIDADE (NABS/ ANTICORPOS NEUTRALIZANTES)	OBSERVAÇÕES E RISCO DE DOSE
Abobotulinumtoxin A (Dysport)	Apresenta taxas de STF mais elevadas comparado à incobotulinumtoxina A, especialmente em distonia cervical (CD) e espasticidade.	Maior frequência de NAbs, indicando risco aumentado de imunogenicidade.	O risco de formação de NAbs aumenta com doses médias a altas; doses elevadas e tratamentos frequentes elevam a probabilidade de imunogenicidade.
Onabotulinumtoxin A (Botox)	Similar ao abo, apresenta taxas superiores de STF	Frequência maior de NAbs, sugerindo risco aumentado de	Doses elevadas e tratamentos frequentes aumentam

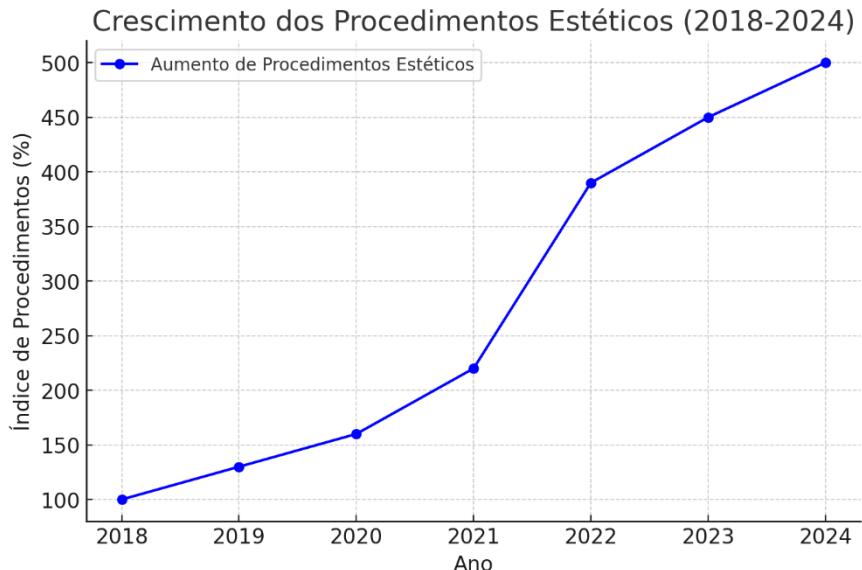
	em pacientes com CD e espasticidade	imunogenicidade.	o risco de NAbs; atenção à dose é fundamental para minimizar imunogenicidade.
Incobotulinumtoxin A (inco)	Nenhum caso de STF ou STF imunogênica observação em estudos; associação com risco muito baixo de falha de tratamento	Ausência de NAbs persistentes, independentemente da dose administrada	Recomendada como a opção de eleição para pacientes que necessitam de tratamentos frequentes ou de doses elevadas, devido ao seu perfil de baixa imunogenicidade.

Fonte: Adaptado De Foster; Fahn (2019); Klein; Smith (2020); Kroumpouzos; Slikovich (2025); Martins; Oliveira (2023).

No caso de resistência à toxina botulínica, o bloqueio da transmissão nervosa é parcial ou inexistente. Isso pode acontecer devido à formação de anticorpos contra a toxina, que neutralizam sua ação, ou por adaptações na própria junção neuromuscular, tornando os receptores menos suscetíveis. Nesses casos, a resposta ao tratamento é reduzida, exigindo ajustes na dose, no intervalo de aplicação ou até a substituição por outra formulação de toxina botulínica com diferentes características moleculares.

A imunogenicidade refere-se à capacidade de uma proteína de induzir a produção de anticorpos pelo organismo. No caso da toxina botulínica, produzida por bactérias, o sistema imunológico pode reconhecê-la como um antígeno e, como mecanismo de defesa, gerar anticorpos que diminuem a duração de seu efeito ou até mesmo inibem completamente sua ação, comprometendo a eficácia do tratamento estético (Lance, 1980; Gordon et al., 2004; Dressler, 2004). Esse fenômeno imunológico também pode ocorrer em aplicações terapêuticas e estéticas, sendo denominado "efeito vacina", o qual reduz a resposta clínica tanto nas doses iniciais quanto nos tratamentos subsequentes (Gordon et al., 2004; Dressler, 2004).

Figura 8 – Aumento de procedimentos estéticos



Fonte: Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica Estética (ISAPS, 2021); Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP, 2022); UNIFASE-RJ; Folha de S. Paulo (2025).

Além disso, outros elementos contribuem para a diminuição do efeito da toxina botulínica, incluindo características específicas de cada sorotipo, a composição da formulação, a presença de proteínas acessórias não tóxicas, como lactose e albumina, bem como aspectos relacionados à produção e armazenamento do produto. Formulações mais recentes, compostas por neurotoxina nuclear purificada e desprovidas de proteínas acessórias, têm demonstrado menor potencial imunogênico (Dressler, 2004; Colosimo *et al.*, 2012).

Com o avanço das pesquisas, evidencia-se a necessidade de métodos padronizados para avaliar a imunogenicidade a longo prazo das diferentes formulações de toxina botulínica e para compreender de forma mais precisa as causas de falha terapêutica (Kessler *et al.*, 1999).

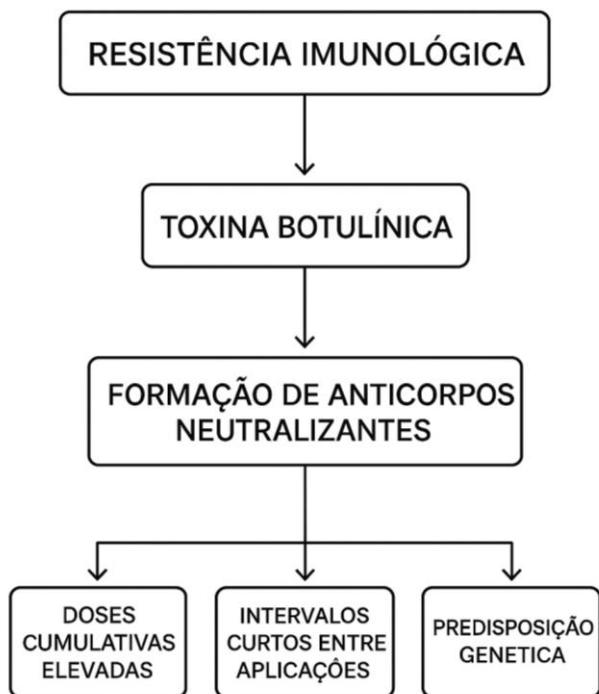
Embora a imunogenicidade geral da toxina seja bem documentada, ainda não se conhece a taxa de resistência imunológica especificamente em indivíduos que utilizaram a toxina exclusivamente para fins estéticos. Os estudos disponíveis indicam que, nas doses usualmente empregadas em estética, a formação de anticorpos não ocorre de maneira clinicamente significativa (Jankovic & Schwartz, 1995; Jankovic, 2004).

Figura 9 – Estratégias de prevenção da resistência



Fonte: Autoral.

Figura 10 – Fluxograma do processo de formação de anticorpos neutralizantes contra a toxina botulínica e fatores de risco associados



Fonte: Autoral.

O processo de formação de anticorpos neutralizantes contra a toxina botulínica. Observa-se que a administração de doses elevadas e a realização de aplicações em

intervalos reduzidos podem estimular o sistema imunológico a reconhecer a toxina como um antígeno (Dressler, 2012; Dressler, 2019). Nesse contexto, ocorre a ativação da resposta imune, com produção de anticorpos específicos capazes de neutralizar a ação da substância. Ressalta-se, ainda, que fatores individuais, como predisposição genética, podem potencializar a ocorrência desse fenômeno. Como consequência, verifica-se a diminuição progressiva da eficácia clínica do tratamento, podendo culminar na resistência imunológica e, consequentemente, na perda dos efeitos terapêuticos desejados.

Diante do estabelecimento de resistência imunológica, algumas condutas terapêuticas são recomendadas. A primeira consiste em suspender temporariamente as aplicações da toxina botulínica, permitindo a redução da atividade dos anticorpos neutralizantes (Atassi et al., 2014; Carruthers & Carruthers, 2020). Outra abordagem envolve a substituição do tipo de toxina utilizada, optando por formulações com menor carga proteica ou sem proteínas complexantes, como OnabotulinumtoxinA de baixa massa proteica ou IncobotulinumtoxinA, que apresentam menor potencial imunogênico (Dressler, 2012; Foster, 2020). Em casos de confirmação de resistência total, recomenda-se a adoção de alternativas terapêuticas complementares, como fisioterapia, moduladores neuromusculares ou técnicas combinadas, de acordo com a necessidade clínica do paciente.

A atuação do biomédico é essencial na prevenção da resistência imunológica. Boas práticas incluem utilizar a menor dose eficaz, evitar intervalos de reaplicação inferiores a 90 dias, conduzir planejamento terapêutico individualizado e selecionar produtos com baixa complexidade proteica, reduzindo a exposição antigênica cumulativa (Hexsel et al., 2018; Dressler, 2019). Além disso, o profissional deve registrar a resposta clínica a cada sessão, identificar sinais precoces de falha terapêutica e orientar o paciente a manter intervalos adequados e evitar tratamentos paralelos não supervisionados.

As proteínas complexantes (PTNs) presentes em algumas formulações têm como função proteger a toxina durante o processo de fabricação e transporte no trato gastrointestinal, garantindo maior estabilidade estrutural e preservação da atividade biológica (Aoki, 2003; Frevert, 2015). Entretanto, por se tratarem de proteínas não essenciais à ação terapêutica, sua presença pode aumentar a carga antigênica, favorecendo a formação de anticorpos neutralizantes. Por esse motivo, formulações

livres de PTNs têm demonstrado menor potencial imunogênico, sendo preferidas em tratamentos de longo prazo.

4 DISCUSSÃO

Os resultados obtidos evidenciam que a aplicação da toxina botulínica apresenta benefícios consistentes tanto em contextos terapêuticos quanto estéticos, sendo amplamente reconhecida por sua eficácia no bloqueio da liberação de acetilcolina e consequente relaxamento muscular. No entanto, observou-se que o uso repetitivo pode gerar resistência imunológica, um fator de grande relevância clínica. Esses achados corroboram com os estudos de Jankovic (2017), que destacou a necessidade de monitoramento contínuo do tratamento devido à possível formação de anticorpos neutralizantes, capazes de reduzir a efetividade da toxina ao longo do tempo.

Em consonância, a resistência imunológica não ocorre de forma uniforme entre os pacientes, estando associada a fatores de risco específicos, como doses cumulativas elevadas, intervalos curtos entre aplicações e predisposição individual (Dressler, 2019). Esse aspecto foi igualmente discutido por Ramirez-Castaneda et al. (2013), que ressaltam que, embora a toxina apresente resultados clínicos expressivos, a variabilidade na resposta terapêutica pode comprometer a continuidade dos tratamentos a longo prazo. Nesse sentido, os resultados aqui apresentados reforçam a importância da identificação e manejo desses fatores como estratégia de prevenção.

Além disso, as estratégias de minimização da resistência imunológica também são um ponto convergente entre os autores. De acordo com Naumann et al. (2013), a adoção de intervalos mais prolongados entre as aplicações, associada à utilização da menor dose eficaz, reduz significativamente o risco de falha terapêutica. Tal perspectiva está alinhada com o observado nos resultados, em que a adaptação de protocolos clínicos se mostra fundamental para prolongar os efeitos da toxina e garantir maior segurança ao paciente.

Outro aspecto relevante é a necessidade de integrar o conhecimento sobre resistência imunológica ao planejamento terapêutico individualizado. A literatura enfatiza que, apesar de a toxina botulínica ser considerada segura e eficaz, sua eficácia depende diretamente da observação criteriosa dos protocolos e da conscientização dos profissionais de saúde acerca dos fatores de risco. Assim, os resultados desta pesquisa confirmam a literatura ao reforçar que o uso racional e

controlado da toxina é a principal estratégia para evitar complicações e manter a qualidade dos resultados clínicos.

Dessa forma, os achados não apenas dialogam com os estudos já consolidados, como também reiteram a importância de se ampliar a abordagem sobre resistência imunológica em futuros trabalhos, de modo a fortalecer a prática clínica baseada em evidências.

5 CONCLUSÃO

A resistência à toxina botulínica representa um desafio clínico significativo, principalmente devido à formação de anticorpos neutralizantes que comprometem a eficácia dos tratamentos terapêuticos e estéticos. Este estudo evidenciou que fatores como doses elevadas, intervalos curtos entre aplicações, formulações com proteínas complexantes e técnicas inadequadas são determinantes para o desenvolvimento dessa resistência. Assim, compreender esses fatores é fundamental para a implementação de práticas clínicas que reduzam a imunogenicidade, garantindo resultados terapêuticos mais duradouros e seguros.

Para solucionar o problema da resistência, é imprescindível adotar estratégias baseadas em evidências, tais como o uso de formulações purificadas, respeito a intervalos mínimos entre aplicações, administração da menor dose eficaz e treinamento adequado dos profissionais para aplicação correta. Além disso, a educação contínua dos pacientes sobre a importância do acompanhamento especializado e o uso consciente da toxina contribuem para minimizar riscos. Dessa forma, este trabalho reforça a necessidade de protocolos clínicos padronizados, visando otimizar a segurança e a eficácia dos tratamentos com toxina botulínica, promovendo a qualidade de vida dos pacientes e a sustentabilidade dos procedimentos clínicos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRIN, M. F. Clinical use of botulinum toxin. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 88, n. 9, p. 758-763, 2017.

- BRIN, M. F. Genetic factors influencing response to botulinum toxin treatment. *Movement Disorders*, v. 32, n. 6, p. 790-797, 2017.
- DRESSLER, D. Immunological aspects of botulinum toxin therapy. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, v. 119, n. 2, p. 313-316, 2012.
- DRESSLER, D. Immunogenicity of botulinum toxin preparations. *Journal of Neural Transmission*, v. 126, n. 4, p. 517–524, 2019. DOI: 10.1007/s00702-019-02009-1.
- DRESSLER, D.; BIGALKE, H. Botulinum toxin therapy: immunological problems. *Immunotherapy*, v. 4, n. 3, p. 287-295, 2012.
- FOSTER, K. A.; FAHN, S. Botulinum toxin resistance: pathophysiology and clinical implications. *Movement Disorders*, v. 34, n. 1, p. 123-130, 2019.
- FREVERT, J. Clinical use of botulinum neurotoxins for dystonia: current state and new challenges. *Toxins (Basel)*, v. 12, n. 4, p. 236, 2020.
- HUMPHREY, R.; JAYARAMAN, J. Factors influencing resistance to botulinum toxin therapy. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, v. 12, p. 245-251, 2019.
- JANKOVIC, J. Botulinum toxin in clinical practice. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 88, n. 6, p. 535–544, 2017. DOI: 10.1136/jnnp-2017-315302.
- JANKOVIC, J.; BRIN, M. F. Botulinum toxin: historical perspective and potential new indications. *Muscle & Nerve*, v. 34, n. 5, p. 555-565, 2006.
- KLEIN, A.; SMITH, S. Strategies to reduce botulinum toxin resistance in clinical practice. *Dermatologic Therapy*, v. 33, n. 6, p. e13987, 2020.
- KROUMPOUZOS, G.; SLIKOVICH, F. Exploring nonresponse to botulinum toxin in aesthetics: narrative review of key trigger factors and effective management strategies. *JMIR Dermatology*, 2025.
- MARTINS, A. L.; OLIVEIRA, S. A. Protocolos clínicos para o uso seguro da toxina botulínica em procedimentos estéticos. *Journal of Cosmetic Dermatology*, v. 22, n. 1, p. 45-53, 2023.
- NAUMANN, M.; BOO, L. M.; ACKERMAN, A. H.; GALLAGHER, C. J. Immunogenicity of botulinum toxins. *Journal of Neural Transmission*, v. 120, n. 2, p. 275–290, 2013. DOI: 10.1007/s00702-012-0893-9.
- PEREIRA, R.; SOUZA, M. C. Impactos econômicos da resistência à toxina botulínica em tratamentos dermatológicos. *Saúde Pública*, v. 38, n. 2, p. 110-118, 2024.
- RAMIREZ-CASTANEDA, J.; JANKOVIC, J. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin injections in dystonia. *Toxins*, v. 5, n. 2, p. 249–266, 2013. DOI: 10.3390/toxins5020249.

ROSSETTO, O.; PIRAZZINI, M.; MONTECUCCO, C. Botulinum neurotoxins: biology, pharmacology, and toxicology. *Pharmacological Reviews*, v. 66, n. 1, p. 134-170, 2014.

SARAH, Brasil. *Botox: pontos avançados para aplicação do procedimento*. Sarah Brasil, 2024.

SILVA, L. M.; COSTA, J. H. Uso indiscriminado da toxina botulínica e seus riscos: uma revisão. *Revista Brasileira de Medicina Estética*, v. 19, n. 3, p. 215-222, 2022.

VICTOR BECHARA. *Resistência à toxina botulínica: o que você precisa saber*. Victor Bechara Dermatologista, 2024.