

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

UNIGRANRIO

Uso da Toxina Botulínica na Estética e o Fenômeno da Resistência:
Mitos e Evidências

Samara Sabóia das Neves

RIO DE JANEIRO

2025

Uso da Toxina Botulínica na Estética e o Fenômeno da Resistência:

Mitos e Evidências

Samara Sabóia das Neves¹

Suelen Pereira ²

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

Orientadora: Prof. Ms Suelen Pereira.

RIO DE JANEIRO

2025

Samara Sabóia das Neves

**USO DA TOXINA BOTULÍNICA NA ESTÉTICA E O FENÔMENO DA
RESISTÊNCIA:
MITOS E EVIDÊNCIAS**

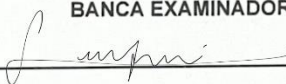
Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade
Unigranrio "Prof. José de
Souza Herdy", como requisito
parcial para a obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof. Ms Suelen Pereira.

Aprovada em:

Rio de Janeiro 17 de NOVEMBRO de 2025.

BANCA EXAMINADORA



Prof. _____ (orientador)



Prof.



Prof.

RESUMO

Esta revisão de literatura integrativa selecionou quatorze artigos científicos por meio dos bancos de dados PUBMED e SCIELO, abordando o uso da toxina botulínica tipo A na estética e o crescente fenômeno da resistência clínica em pacientes submetidos a aplicações repetidas. Foram analisados diferentes protocolos de aplicação, unidades de dose, formulações comerciais e a presença de complexos proteicos imunogênicos. Através da comparação entre os estudos, foi possível observar que, embora a toxina botulínica seja segura e eficaz na suavização de linhas de expressão e rugas dinâmicas, a resistência imunológica pode ocorrer, principalmente em tratamentos prolongados ou mal indicados.

Palavras-chave: Toxina botulínica. Resistência imunológica. Imunogenicidade.

Anticorpos Neutralizantes. Resistência.

ABSTRACT

This integrative literature review selected fourteen scientific articles from the PUBMED and SCIELO databases, addressing the use of botulinum toxin type A in aesthetic procedures and the growing phenomenon of clinical resistance in patients undergoing repeated applications. Different application protocols, dosage units, commercial formulations, and the presence of immunogenic protein complexes were analyzed. Through the comparison of the studies, it was observed that although botulinum toxin is safe and effective in smoothing expression lines and dynamic wrinkles, immunological resistance may occur, especially in prolonged or improperly indicated treatments.

Keywords: Botulinum toxin. Immunological resistance. Immunogenicity.

Neutralizing antibodies. Resistance.

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	6
2. METODOLOGIA.....	9
3.RESULTADOS	9
4.DISSCUSSÃO	17
5.CONCLUSÃO	17
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	18

1. INTRODUÇÃO

A toxina botulínica é uma neurotoxina produzida pela bactéria ***Clostridium botulinum***, um microrganismo anaeróbio. Essa substância atua ao ligar-se aos terminais nervosos colinérgicos, sendo internalizada por endocitose, e posteriormente cliva proteínas do complexo SNARE, entre elas a SNAP-25, impedindo a fusão das vesículas sinápticas e a liberação de acetilcolina, o que resulta em bloqueio temporário da contração muscular. (DRESSLER, 2012; revisão recente: “Botulinum Toxin: A Comprehensive Review” 2023).

Em 1897, o bacteriologista belga Émile van Ermengem isolou pela primeira vez a bactéria ***C. botulinum*** a partir de alimentos contaminados que causaram um surto de botulismo na Bélgica, fornecendo o agente etiológico responsável pela condição (DEBERT; MILLER, 2015). Posteriormente, compreendeu-se que a toxina produzida por esse microrganismo era o componente ativo da paralisia observada nos casos de botulismo.

Nas décadas seguintes, os estudos experimentais e clínicos passaram a investigar o mecanismo de ação, a segurança e as aplicações terapêuticas da toxina. O oftalmologista Alan B. Scott foi pioneiro no uso da toxina botulínica tipo A em músculos extra-oculares para o tratamento de estrabismo, condição caracterizada pelo desalinhamento ocular, sendo documentado em 1973 o primeiro uso em macacos, e nos anos seguintes em humanos. (SCOTT; ROSENBAUM; COLLINS, 1973; revisão: “Use of botulinum toxin in strabismus”, 2006). Esse avanço levou à aprovação, em 1989, pela Food and Drug Administration (FDA) da toxina tipo A para uso em estrabismo e blefaroespasma nos Estados Unidos. (Histórico: Tremor J., 2015).

Com o reconhecimento terapêutico, a toxina botulínica consolidou-se também como recurso estético e funcional seguro. Seu mecanismo de bloqueio neuromuscular baseia-se na inibição da acetilcolina na junção neuromuscular, resultando em relaxamento muscular e atenuação de linhas de expressão e rugas; essa atuação

está bem documentada nas revisões de mecanismo molecular. (REVISÃO MOLECULAR, 2023).

Segundo dados recentes da International Society of Aesthetic Plastic Surgery (ISAPS, 2023), a toxina botulínica permanece como o procedimento estético não cirúrgico mais realizado no mundo, ultrapassando nove milhões de aplicações em 2022. Esse crescimento expressivo reflete a confiança dos pacientes e a ampla aceitação do tratamento entre os profissionais da estética.

A toxina botulínica tipo A (BoNT/A) é formada por uma cadeia pesada (100 kDa) e uma cadeia leve (50 kDa), ligadas por uma ponte dissulfeto. A cadeia pesada permite a ligação da toxina ao terminal nervoso, enquanto a leve atua como metaloprotease dependente de zinco, clivando a proteína SNAP-25 e bloqueando a liberação de acetilcolina (JANKOVIC; ALBANESE, 2015; DRESSLER, 2012). Além da neurotoxina ativa, algumas formulações contêm proteínas complexantes, que estabilizam a molécula, mas podem aumentar seu potencial imunogênico. (CARRUTHERS; CARRUTHERS, 2009; DRESSLER, 2012).

O fenômeno da resistência à toxina botulínica ocorre quando há redução ou ausência da resposta clínica esperada, mesmo após aplicações conduzidas de forma adequada. Essa resistência está geralmente associada à formação de anticorpos neutralizantes, que reconhecem a toxina como antígeno e impedem sua ligação às terminações nervosas, bloqueando seu efeito terapêutico (DRESSLER, 2012; JANKOVIC; ALBANESE, 2015). A ocorrência desse fenômeno é rara, mas pode ser influenciada por fatores como pureza da formulação, dose total administrada, intervalos entre aplicações e perfil imunológico do paciente, sendo mais comum em preparações de toxina botulínica tipo A com maior teor de proteínas complexantes (MÜLLER et al., 2022). Dessa forma, compreender os aspectos imunológicos e clínicos da resistência é fundamental para otimizar resultados e reduzir riscos de falha terapêutica.

Apesar do perfil de segurança, existe crescente interesse na possibilidade de resistência ao tratamento pela formação de anticorpos neutralizantes. (DRESSLER, 2012). Essa resposta imunológica pode ser influenciada por fatores como da formulação, dose aplicada e intervalos entre sessões. Conceitos esses compatíveis com evidências de imunogenicidade (MÜLLER et al. 2022) e revisões que mostram que formulações mais purificadas e protocolos adequados reduzem o risco. (PARK et al., 2022).

Alguns estudos também relatam que, embora a incidência de falha imunogênica seja baixa, a monitorização é relevante. (MARTIN; TAY; SIEW, 2024).

A compreensão desse fenômeno é essencial para desfazer mitos comuns, como a ideia de que todos os pacientes eventualmente se tornam resistentes e para orientar práticas clínicas baseadas em evidências, personalizadas e seguras.

Dessa forma, a toxina botulínica deve ser compreendida não apenas como um agente estético eficaz, mas também como uma substância que exige conhecimento técnico, conduta criteriosa e acompanhamento profissional. O presente estudo tem como objetivo discutir os principais as evidências científicas relacionadas ao uso estético da toxina botulínica, com ênfase no fenômeno da resistência imunogênica.

A justificativa deste trabalho fundamenta-se na necessidade de fornecer informações confiáveis sobre o uso racional da toxina, auxiliando os profissionais de estética e os pacientes na tomada de decisões seguras e embasadas. Ao abordar fatores que podem interferir na eficácia terapêutica e estratégias para minimizar riscos de resistência, esta investigação contribui para uma prática clínica ética, segura e baseada em evidências.

2. METODOLOGIA

Este trabalho foi desenvolvido a partir de uma revisão integrativa da literatura científica com foco no fenômeno da resistência à toxina botulínica tipo A em procedimentos estéticos. Foram analisados artigos científicos disponíveis na base de dados PUBMED e SCIELO, selecionados com base em critérios de relevância e rigor metodológico.

A busca foi realizada utilizando os descritores: “botulinum toxin A”, “resistance”, “neutralizing antibodies” e “aesthetic use”. Os estudos incluídos abordavam tanto os mecanismos imunológicos envolvidos na formação de anticorpos neutralizantes quanto fatores clínicos que contribuem para a redução da eficácia da toxina. A análise foi qualitativa e consistiu na extração categorização de dados relacionados à imunogenicidade da toxina botulínica tipo A.

Os dados obtidos foram organizados em categorias temáticas, tais como: mecanismos imunológicos de resistência, composição das formulações de toxina botulínica, fatores de risco para falha terapêutica e recomendações clínicas para prevenir a formação de anticorpos. As informações foram interpretadas de forma crítica e integradas à discussão do trabalho, respeitando os princípios da ética científica.

Critérios de exclusão: foram excluídos estudos e trabalhos que fugissem do tema proposto, incluindo pesquisas que abordassem apenas uso terapêutico da toxina botulínica, artigos sobre procedimentos estéticos não relacionados à toxina, e publicações sem análise da resistência ou resposta clínica.

3.RESULTADOS

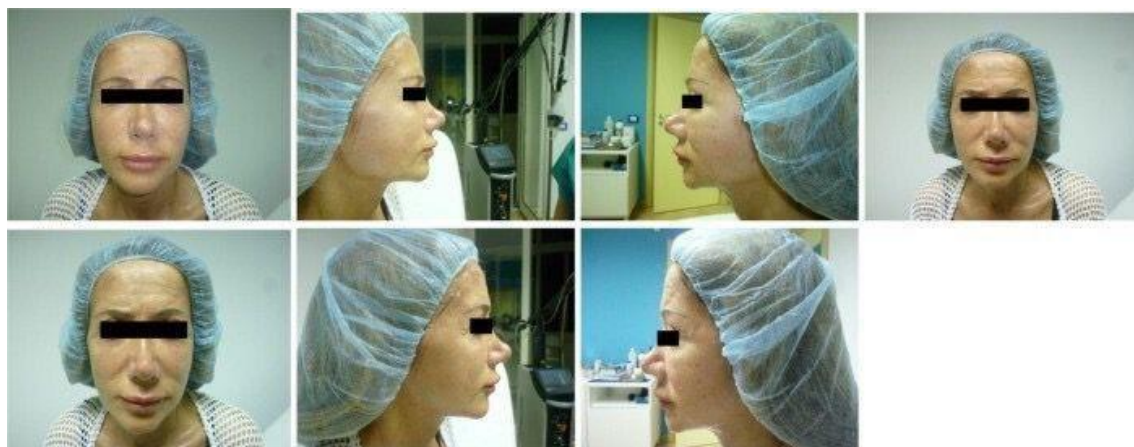
Estudo 1:

No “Caso 1” descrito por Torres et al. (2013), uma mulher caucasiana de 55 anos foi tratada, em setembro de 2011, com 33 unidades de OnabotulinumtoxinA (Vistabel®) aplicadas no terço superior da face distribuídas em 6 U em cada orbicularis, 5 U em cada corrugator, 5 U no procerus e 6 U divididas em três pontos no frontalis. Após essa aplicação, não houve resposta clínica perceptível. No mês seguinte (outubro de 2011), foi realizada nova aplicação com 80 U de

AbobotulinumtoxinA (Dysport®/Azzalure®) na mesma região de tratamento; observou-se apenas uma resposta leve, com duração de aproximadamente 45 dias. O sangue da paciente foi então testado para a presença de anticorpos neutralizantes contra a toxina botulínica tipo A e o resultado foi positivo. (TORRES et al., 2013)

Imagem 1:

Fotos duas semanas após o tratamento com a toxina botulínica. (TORRES et al., 2013)



Este relato evidencia que, mesmo em doses relativamente moderadas para fins estéticos e com produto comercialmente usado, pode ocorrer falha terapêutica secundária e que a presença de anticorpos neutralizantes foi confirmada por ensaio funcional de hemidiafragma de rato. O estudo alerta para a necessidade da adoção de protocolos terapêuticos que minimizem o risco de imunogenicidade. (TORRES et al., 2013)

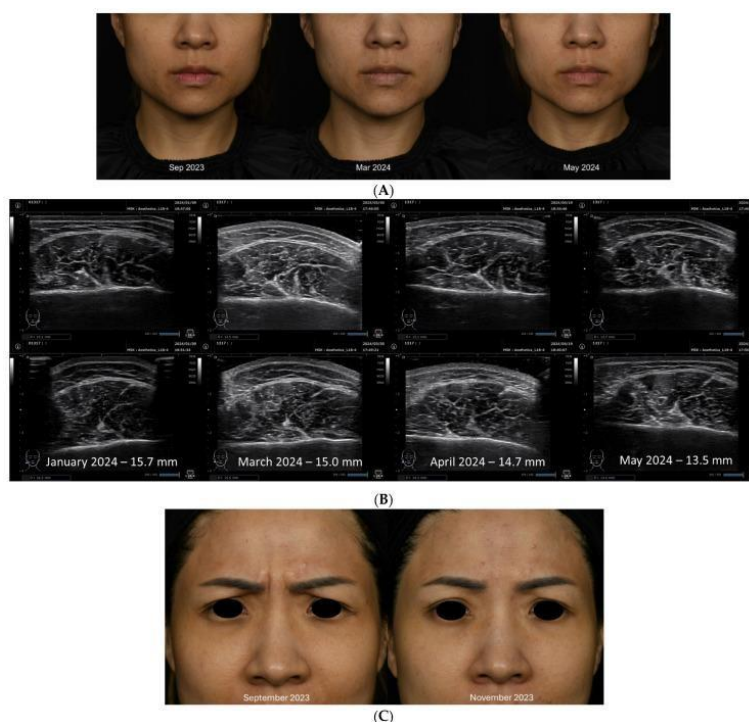
Estudo 2:

O segundo caso analisado foi descrito por Martin, Tay e Siew (2024), envolvendo uma paciente de 47 anos tratada com OnabotulinumtoxinA para redução do músculo masseter. Após cerca de quatro anos de aplicações regulares, a paciente apresentou diminuição gradual da resposta clínica, evoluindo para falha terapêutica. Exames laboratoriais confirmaram a presença de anticorpos neutralizantes contra a

toxina tipo A, caracterizando resistência imunogênica. Apesar disso, o tratamento foi mantido com IncobotulinumtoxinA, uma formulação de menor potencial imunogênico, e observou-se recuperação progressiva da resposta clínica e redução dos títulos de anticorpos após alguns anos de acompanhamento.

Imagem 2:

Avaliação das respostas clínicas do paciente. (A) Demonstração fotográfica de redução de masséter. Antes da injeção de incobotulinumtoxinA em setembro de 2023 e março de 2024; 2 meses após a injeção com INCO em maio de 2024. (B) Medição ultrassônica da redução da espessura do masseter. Após a injeção do INCO em janeiro de 2024, a espessura média do masséter diminuiu de 15,7 mm para 15,0 mm em março de 2024 e de 14,7 mm em abril de 2024 para 13,5 mm em maio de 2024. (C) Demonstração fotográfica da resposta clínica ao tratamento com INCO na glabella na carranca máxima: (esquerda) antes; setembro de 2023 (direita) depois; novembro de 2023). (MARTIN; TAY; SIEW, 2024).



Esse caso demonstrou que a presença de anticorpos neutralizantes não implica necessariamente perda definitiva de eficácia, reforçando a importância da escolha de formulações purificadas e do acompanhamento individualizado (MARTIN; TAY; SIEW, 2024).

Estudo 3:

Neste estudo, Stengel & Bee (2011) relataram o caso de uma mulher de 41 anos que, durante seis anos, foi submetida a aplicações repetidas de toxina botulínica tipo A (BTX-A) para tratamento de linhas glabellares. Inicialmente, a paciente apresentou boa resposta terapêutica. Contudo, com o decorrer dos tratamentos, observou-se diminuição da intensidade e duração do efeito, culminando em uma quase ausência de resposta clínica mesmo com ajustes de dose e formulação.

No protocolo descrito, a paciente recebeu inicialmente uma preparação de BTX-A comercial (abobotulinumtoxinA, “Dysport®”) na região glabellar. Posteriormente, foram utilizados outros produtos de BTX-A para tentar restaurar a eficácia. Durante o acompanhamento, foi realizada avaliação laboratorial para a presença de anticorpos neutralizantes contra a toxina por meio do ensaio de hemidiafragma de rato. O resultado foi positivo para anticorpos neutralizantes em título elevado, sugerindo que a falha terapêutica secundária da paciente estava associada à imunogenicidade da toxina.

Imagem 3:

(A) Antes da injeção de INCO.

(B) Após injeção de INCO.

(C) Cerca de 1 mês após a última injeção. (STENGEL; BEE, 2011).



Os autores destacaram diversos fatores de risco presentes no caso: doses relativamente frequentes e repetidas, uso prolongado da toxina ao longo de vários anos, e potencial exposição a formulações com maior carga proteica. A partir desses dados, Stengel & Bee reforçam que mesmo em uso estético com doses menores que nas indicações terapêuticas pode ocorrer resistência imunológica à BTX-A. Eles concluem que a seleção de formulações com menor carga antigênica, a adoção de intervalos mais largos entre as aplicações e o uso da menor dose eficaz são estratégias importantes para minimizar o risco de desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (STENGEL; BEE, 2011).

Estudo 4:

No estudo conduzido por Hefter et al. (2023), foram avaliados 645 pacientes submetidos a aplicações repetidas de toxina botulínica tipo A (BoNT/A) em diferentes indicações terapêuticas e estéticas, com o objetivo de comparar a antigenicidade, ou seja, a capacidade de induzir anticorpos neutralizantes (NABs) entre distintas formulações comerciais: abobotulinumtoxinA (Dysport®), onabotulinumtoxinA (Botox®) e incobotulinumtoxinA (Xeomin®).

Os pacientes foram divididos em três principais grupos:

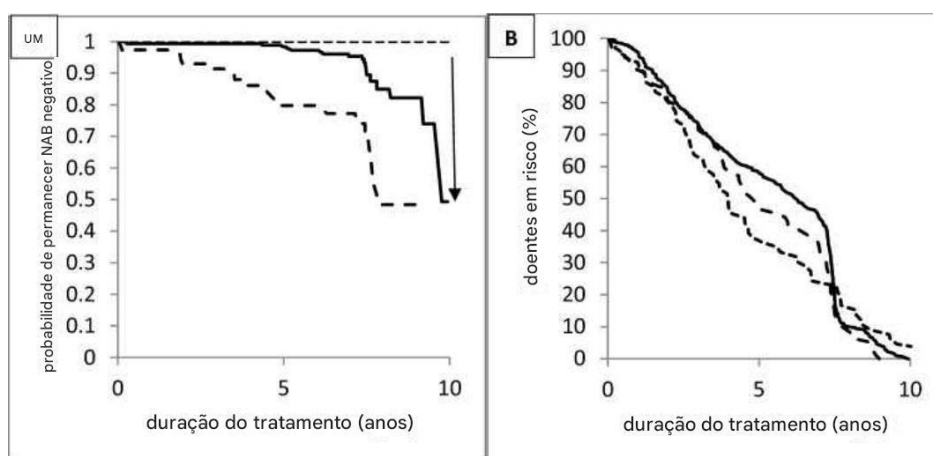
- CF-MON: indivíduos tratados exclusivamente com incobotulinumtoxinA, uma formulação sem proteínas complexantes.
- CC-MON: pacientes que receberam apenas formulações com proteínas complexantes, como abobotulinumtoxinA ou onabotulinumtoxinA.

- CC-SWI: pacientes que migraram de uma formulação com proteínas complexantes para outra, ou mudaram entre preparações distintas ao longo do tratamento.

Um subgrupo adicional, denominado CC-MON-10, incluiu pacientes do grupo CC-MON tratados por menos de dez anos, a fim de comparar a incidência de anticorpos em períodos equivalentes de uso.

Gráfico 1:

Uma análise Kaplan-Meier do MHDA-negativo restante no grupo CF-MON (linha eclodida clara), grupo CC-MON-10 (linha completa) e grupo CC-SWI-10 (linha eclodida pesada). A seta indica uma diferença significativa ($p < 0,035$). B O desenvolvimento temporal dos pacientes em risco no grupo CF-MON (linha ecomeada leve), no grupo CC-MON-10 (linha completa) e no grupo CC-SWI-10 (linha ecotada pesada) é semelhante em todos os três grupos de pacientes (HEFTER et al., 2023). (Adaptado)



A análise estatística demonstrou diferença significativa entre os grupos CF-MON e CC-MON-10 na probabilidade de permanecer livre de anticorpos ($p < 0,035$), indicando que a presença de proteínas complexantes eleva o risco de resposta imunogênica. Os autores concluíram que a incobotulinumtoxinA (Xeomin®) apresenta antigenicidade significativamente menor que as formulações tradicionais, sendo

preferível em tratamentos prolongados para reduzir o risco de resistência (HEFTER et al., 2023).

Estudo 5:

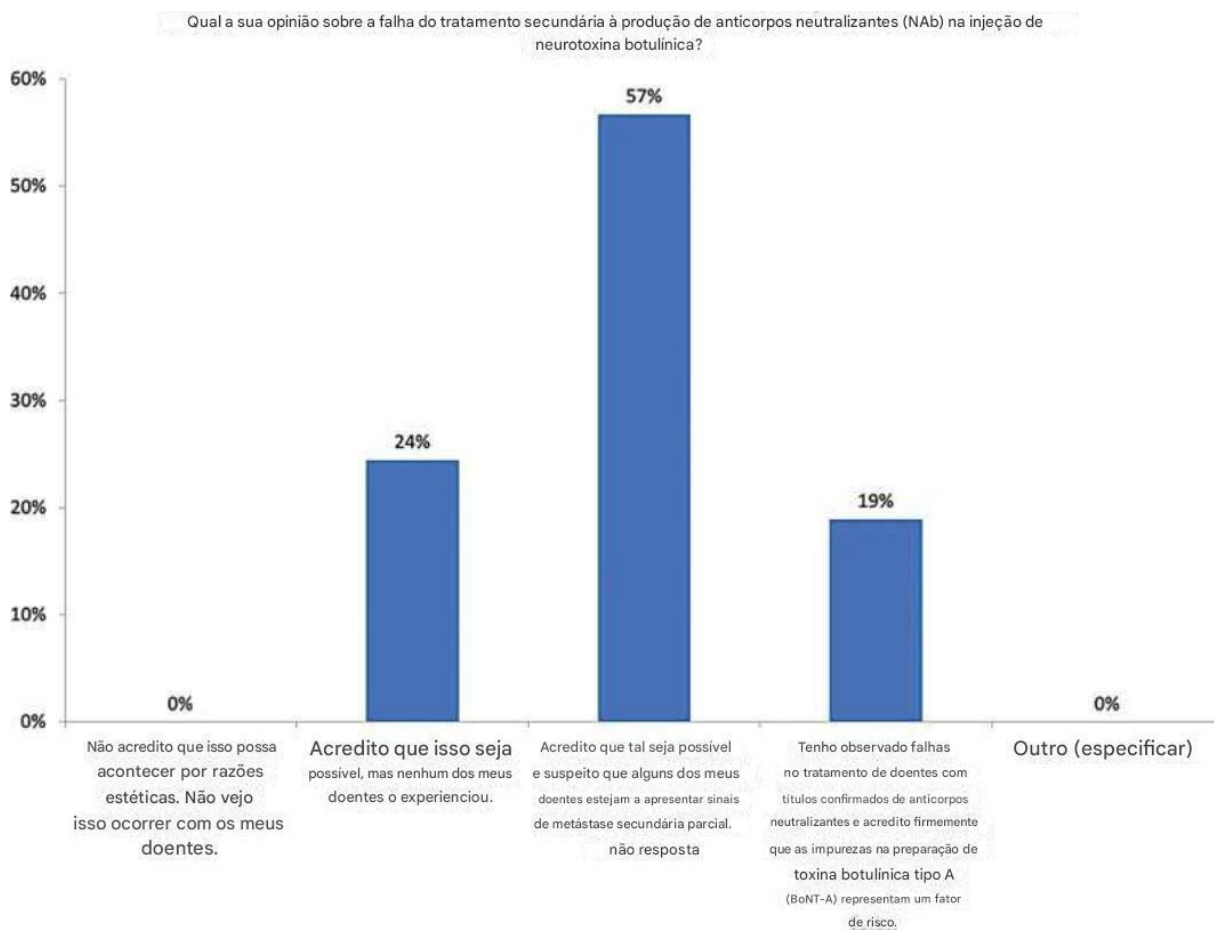
Park et al. (2022) conduziram uma revisão da literatura sobre imunogenicidade da BoNT/A e complementaram essa revisão com uma pesquisa aplicada a 128 médicos da região Ásia-Pacífico (injectors regulares de toxina) para mapear práticas clínicas, experiências reais e percepções sobre falha secundária ao tratamento (STF). Além disso, os autores organizaram uma reunião virtual regional (24 de julho de 2020) para discutir lacunas de conhecimento e formular recomendações práticas para manejo da resistência.

Metodologia e achados principais:

- A análise combinada mostrou que a maioria dos médicos entrevistados já havia observado casos suspeitos de falha secundária ao tratamento (STF) na prática estética.
- Os participantes relataram percepções de que técnicas como microinjections/intradermal (microtoxin), intervalos curtos entre aplicações e uso repetido em baixas doses intradérmicas poderiam estar associadas a maior risco de imunogenicidade.
- Foi relatado consenso clínico de que impurezas e proteínas complexantes nas formulações podem aumentar o risco de formação de anticorpos neutralizantes, e que formulações mais purificadas e o emprego da menor dose eficaz são estratégias preferíveis para reduzir esse risco.

Gráfico 2 :

Percepção de falha do tratamento secundária ao nAb. (PARK et al., 2022). (Adaptado).



Conclusão do artigo: Park et al. reforçam que, embora STF seja percebido na prática clínica, a sua confirmação exige investigação laboratorial; e que estratégias de prevenção (escolha de formulação, intervalos adequados, dosagem racional) são fundamentais para minimizar o risco de imunogenicidade em tratamentos estéticos. (PARK et al., 2022).

4.DISCUSSÃO

Os resultados indicam que a resistência imunogênica à BoNT/A é real, embora seja raro. Relatos clínicos demonstram falha secundária com confirmação laboratorial (Torres et al., 2013; Stengel & Bee, 2011), enquanto um caso mais recente mostra que, mesmo com anticorpos detectáveis, a continuidade do tratamento com uma formulação de baixa antigenicidade pode reduzir títulos e restaurar resposta clínica (Martin et al., 2024). Evidência populacional aponta diferença entre produtos: formulações sem proteínas complexantes (incobotulinumtoxinA) associam-se a taxa significativamente menor de anticorpos do que preparações com proteínas acessórias (Hefter et al., 2023), e pesquisa com praticantes reforça que percepção clínica, recomendações, escolha de produto, dose e intervalo são medidas-chave para prevenção (Park et al., 2022). Em conjunto, os achados sustentam priorizar formulações de menor antigenicidade e adotar manejo clínico conservador.

Além disso, os mitos em torno da resistência muitas vezes levam a interpretações equivocadas da perda de efeito, que pode estar associada a fatores como dose inadequada e intervalos curtos entre aplicações. Estratégias clínicas que envolvem a utilização da menor dose eficaz, espaçamento correto entre as aplicações e monitoramento constante são essenciais para prevenir a resistência e garantir resultados duradouros e seguros.

5.CONCLUSÃO

A compreensão das diferenças entre as formulações de toxina botulínica tipo A e dos mecanismos envolvidos na resistência imunológica é fundamental para otimizar a prática clínica. A adoção de estratégias preventivas baseadas em evidências, aliada à educação do paciente, contribui para a redução da incidência de anticorpos neutralizantes e para a manutenção da eficácia terapêutica. Dessa forma, é possível aprimorar os resultados estéticos e minimizar complicações, promovendo uma abordagem segura e eficaz no uso da toxina botulínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CARRUTHERS, A.; CARRUTHERS, J. Botulinum toxin: mechanisms and clinical uses, 2009.

DEBERT, C.; MILLER, J. Clostridium botulinum and the history of botulism. Clin Microbiol Rev., v. 28, n. 2, p. 345-367, 2015.

DRESSLER, D. Botulinum toxin: mechanisms of action and clinical applications. J Neural Transm., v. 119, n. 2, p. 221-231, 2012.

HEFTER, H.; ROSENTHAL, D.; SAMADZADEH, S. “Pseudo”-Secondary Treatment Failure Explained via Disease Progression and Effective Botulinum Toxin Therapy: A Pilot Simulation Study. Toxins, v. 15, n. 10, p. 618, out. 2023. DOI: 10.3390/toxins15100618.

ISAPS – International Society of Aesthetic Plastic Surgery. ISAPS global statistics 2023. [S.l.]: s.n., 2023.

JANKOVIC, J.; ALBANESE, A. Botulinum toxin in clinical practice: immunogenicity and resistance. Mov Disord., v. 30, n. 8, p. 1001-1011, 2015.

MARTIN, M. U.; TAY, C. M.; SIEW, T. W. Continuous treatment with incobotulinumtoxinA despite presence of BoNT/A neutralizing antibodies: immunological hypothesis and a case report. Toxins, v. 16, n. 10, p. 422, 2024. DOI: 10.3390/toxins16100422.

MÜLLER, M. et al. Immunogenicity of botulinum toxin type A: factors influencing antibody formation. Toxicon, v. 212, p. 1-10, 2022.

PARK, J.-Y. et al. Immunogenicity associated with aesthetic botulinum toxin A: most botulinum toxin A (BoNT/A) products contain unnecessary bacterial components. Plast Reconstr Surg Glob Open, v. 10, p. e4407, 2022. DOI: 10.1097/GOX.00000000000004407.

REVISÃO MOLECULAR. Botulinum toxin: molecular mechanisms and clinical effects, 2023.

SCOTT, A. B.; ROSENBAUM, A.; COLLINS, C. Use of botulinum toxin in strabismus: experimental and clinical studies. Arch Ophthalmol., v. 90, n. 6, p. 676-681, 1973.

STENGEL, G.; BEE, E. K. Antibody-induced secondary treatment failure in a patient treated with botulinum toxin type A for glabellar frown lines. Clin Interv Aging, v. 6, p. 281-284, 2011. DOI: 10.2147/CI.A.S18997.

TORRES, S. et al. Neutralizing antibodies to botulinum neurotoxin type A in aesthetic medicine: five case reports. Clin Cosmet Investig Dermatol., v. 6, p. 11-17, 2013.
DOI: 10.2147/CCID.S51938.

TREMOR, J. History of botulinum toxin in therapeutic use, 2015.