

## **Imunogenicidade e resistência à toxina botulínica em procedimentos estéticos**

### Immunogenicity and resistance to botulinum toxin in aesthetic procedures

Deborah Bacatole da Silva

Maria Luiza Oliveira dos Santos

Jacson Batista Leão

Suhelen Ramos Bastos

Adricia Santos do Carmo

Lorena Silva Matos Andrade<sup>1</sup>

#### RESUMO

A toxina botulínica tipo A tornou-se uma das ferramentas mais importantes na estética moderna, sendo amplamente empregada em tratamentos minimamente invasivos, principalmente para suavizar rugas dinâmicas e linhas de expressão. Sua popularidade se explica pela eficiência, segurança e velocidade dos resultados. Ainda assim, com o uso contínuo, alguns pacientes podem apresentar uma redução ou até mesmo a falta de resposta ao tratamento. Esse quadro está frequentemente relacionado à imunogenicidade da substância, que consiste na capacidade do produto de induzir o sistema imunológico a formar anticorpos neutralizantes, os quais impedem a ação correta do fármaco.

---

<sup>1</sup> Orientadora

O objetivo desta pesquisa foi investigar a ligação entre a imunogenicidade e o desenvolvimento de resistência à toxina botulínica na área estética, identificando os elementos que mais contribuem para esse fenômeno. O trabalho consistiu em uma revisão integrativa da literatura, com levantamento de dados em importantes bases científicas, tanto nacionais quanto internacionais. Os resultados mostraram que o emprego de doses altas, aplicações com intervalos muito curtos, número excessivo de sessões e certas características das formulações comerciais são fatores que elevam a chance de falha no tratamento ao longo do tempo.

Apesar de a incidência de resistência imunológica ser considerada baixa na prática clínica, sua ocorrência ainda representa um desafio para os profissionais. Diante disso, conclui-se que a utilização de protocolos personalizados, o respeito aos intervalos corretos entre as sessões e a aplicação criteriosa da substância são fundamentais para diminuir riscos e garantir a eficácia prolongada dos procedimentos estéticos.

Palavras-chave: Toxina botulínica. Imunogenicidade. Resistência terapêutica. Estética facial. Anticorpos neutralizantes.

## ABSTRACT

Botulinum toxin type A has become one of the most important tools in modern aesthetics, being widely used in minimally invasive treatments, mainly to soften dynamic wrinkles and expression lines. Its popularity is explained by its efficiency, safety, and speed of results. Even so, with continuous use, some patients may experience a reduction or even a lack of response to treatment. This situation is frequently related to the immunogenicity of the substance, which consists of the product's ability to induce the immune system to form neutralizing antibodies, which prevent the drug from acting correctly.

The objective of this research was to investigate the link between immunogenicity and the development of resistance to botulinum toxin in the aesthetic field, identifying the elements that most contribute to this phenomenon. The work consisted of an integrative literature review, with data collected from important scientific databases, both national and international. The results showed that the use of high doses, applications with very short intervals, an excessive number of sessions, and certain characteristics of commercial formulations are factors that increase the chance of treatment failure over time.

Although the incidence of immunological resistance is considered low in clinical practice, its occurrence still represents a challenge for professionals. Therefore, it is concluded that the use of personalized protocols, respect for the correct intervals between sessions, and the careful

application of the substance are fundamental to reducing risks and ensuring the prolonged effectiveness of aesthetic procedures.

Keywords: Botulinum toxin. Immunogenicity. Therapeutic resistance. Facial aesthetics. Neutralizing antibodies.

## INTRODUÇÃO

O envelhecimento da pele representa um processo biológico natural e contínuo, marcado por transformações em nível estrutural, funcional e bioquímico que se refletem clinicamente na formação de rugas, linhas de expressão, flacidez e diminuição da elasticidade. Diante disso e da importância cada vez maior atribuída à aparência e ao bem-estar estético na sociedade atual, observa-se uma busca crescente por tratamentos minimamente invasivos que visem ao rejuvenescimento facial e à valorização pessoal.

Nesse cenário, a toxina botulínica tipo A se consolida como uma das terapêuticas mais frequentes na área estética, sendo largamente indicada para a atenuação de rugas dinâmicas, assimetrias e outras alterações musculares da face. Sua grande aceitação entre especialistas e pacientes se deve à comprovada eficácia, rapidez na obtenção dos resultados, segurança quando bem indicada e aplicada, além do fato de não se tratar de um procedimento cirúrgico (SOUZA et al., 2023; NAUMANN et al., 2013).

O princípio ativo atua bloqueando temporariamente a liberação de acetilcolina na placa motora, o que provoca um relaxamento muscular localizado e, como consequência, reduz a movimentação que leva ao aparecimento das rugas de expressão. No entanto, mesmo com todos os benefícios já bem documentados, é possível notar que em alguns casos pode haver uma queda gradativa na resposta clínica ou mesmo a total ausência de efeito após aplicações repetidas.

Essa perda de eficácia pode estar ligada à imunogenicidade do produto, ou seja, à capacidade de certas formulações despertarem uma resposta do sistema imunológico com produção de anticorpos neutralizantes contra as proteínas injetadas. A presença desses anticorpos interfere na ação do fármaco e pode levar ao que se denomina resistência clínica, a qual pode ser primária, quando o paciente não responde desde a primeira aplicação, ou secundária, quando o efeito diminui ao longo do tempo, mesmo após resultados positivos anteriores (BELLOWS; JANKOVIC, 2019).

Vários elementos podem favorecer o aparecimento dessa resistência, destacando-se o uso de doses excessivas, intervalos muito curtos entre as sessões, número elevado de aplicações, particularidades de cada marca comercial e até mesmo características individuais de cada paciente. Ainda que a chance de desenvolver imunorresistência na prática estética seja

considerada baixa, sua ocorrência representa um desafio importante, especialmente considerando o aumento contínuo na demanda por tratamentos recorrentes e pela manutenção dos efeitos por longos períodos.

Diante disso, torna-se relevante investigar quais elementos estão mais fortemente ligados ao desenvolvimento da resistência à toxina botulínica e quais condutas podem ajudar a evitar esse problema. A reflexão sobre o tema é fundamental tanto para o exercício profissional quanto para a segurança do paciente, permitindo decisões mais assertivas e fundamentadas em evidências científicas.

Portanto, este trabalho tem como finalidade estudar, por meio de revisão bibliográfica, a ligação entre imunogenicidade e resistência ao uso da toxina botulínica na estética, abordando os mecanismos envolvidos, os principais fatores de risco e as estratégias preventivas com o intuito de garantir resultados clínicos mais consistentes.

## OBJETIVOS

### Objetivo Geral

Investigar, através de uma revisão bibliográfica, a correlação existente entre a imunogenicidade e o desenvolvimento de resistência clínica à toxina botulínica tipo A em tratamentos estéticos, avaliando como essa resposta do sistema imunológico pode interferir nos resultados terapêuticos e na satisfação dos pacientes que realizam aplicações de forma recorrente.

### Objetivos Específicos

- Detalhar o funcionamento da toxina botulínica tipo A na junção neuromuscular e sua utilização prática nos procedimentos de harmonização facial.
- Esclarecer o processo de imunogenicidade associado ao produto, com ênfase na produção de anticorpos neutralizantes e nas consequências disso observadas na clínica.
- Levantar os principais elementos que aumentam a chance de resistência, tais como o uso de doses altas, intervalos curtos entre as sessões, número excessivo de aplicações e particularidades de cada marca disponível no mercado.

- Apresentar um comparativo entre os diferentes tipos e formulações comerciais da toxina tipo A, analisando aspectos como o grau de pureza, a composição proteica e o potencial de gerar uma resposta imunológica.
- Indicar medidas preventivas e condutas profissionais que visem diminuir o risco de imunorresistência e manter a eficácia dos tratamentos ao longo dos anos.

## METODOLOGIA

O presente trabalho caracteriza-se como uma pesquisa qualitativa, do tipo descritiva e exploratória, realizada mediante revisão integrativa da literatura. O propósito foi agrupar, analisar e sintetizar evidências científicas existentes sobre a imunogenicidade e a resistência à toxina botulínica tipo A no contexto estético.

A busca por materiais aconteceu entre os meses de março e abril de 2026, abrangendo artigos científicos, teses, dissertações, revisões de literatura e ainda materiais audiovisuais educativos. Para a seleção dos textos, foram consultadas as bases de dados PubMed, SciELO, Google Acadêmico, ScienceDirect, além de revistas eletrônicas da área da saúde. Complementarmente, foram utilizados conteúdos digitais e vídeos explicativos disponíveis em plataformas de ensino a distância, com o intuito de enriquecer tanto a compreensão teórica quanto prática do assunto.

Os termos utilizados nas pesquisas foram definidos em português e inglês, conectados pelos operadores booleanos AND e OR, sendo eles: toxina botulínica, imunogenicidade, resistência terapêutica, anticorpos neutralizantes, botulinum toxin, immunogenicity, secondary nonresponse e neutralizing antibodies.

Como critérios para aceite dos trabalhos, foram escolhidos aqueles publicados no período de 2015 a 2026, nos idiomas português, inglês ou espanhol, que estivessem disponíveis na íntegra e que abordassem diretamente a questão da resistência imunológica relacionada ao uso estético. Estudos mais antigos, porém considerados fundamentais para o embasamento teórico, também foram incluídos.

Foram descartados materiais repetidos, textos incompletos, publicações sem fundamentação científica, trabalhos voltados exclusivamente para aplicações neurológicas ou terapêuticas não estéticas, além de todo conteúdo que não tivesse ligação direta com o objetivo proposto nesta pesquisa.

Depois da triagem, os materiais selecionados passaram por leitura exploratória, análise detalhada e interpretação crítica. Na sequência, as informações foram agrupadas por temas, como:

mecanismo de ação da substância, fatores relacionados à imunogenicidade, tipos de resistência, comparação entre marcas e formas de prevenção.

Por se tratar de um estudo de revisão que utiliza apenas informações já disponíveis publicamente e não envolve contato direto com pessoas, este trabalho não precisou ser submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa, estando de acordo com as normas vigentes para trabalhos dessa natureza.

## 6. REVISÃO DA LITERATURA / DESENVOLVIMENTO

### 6.1 O que é a toxina botulínica tipo A

A toxina botulínica do tipo A (TBA) corresponde a uma substância neurotóxica produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, organismo anaeróbio, Gram-positivo e capaz de formar esporos, amplamente investigado nas áreas da medicina e da farmácia. Mesmo sendo considerada uma das substâncias biológicas mais potentes já identificadas, seu uso para fins terapêuticos se tornou seguro e difundido quando aplicada em dosagens controladas e com indicações clínicas definidas. Conforme aponta Sposito (2009), a capacidade desse composto de gerar um bloqueio temporário na comunicação entre nervos e músculos transformou uma série de tratamentos médicos e estéticos ao longo das últimas décadas.

No início, esse composto era empregado principalmente no tratamento de problemas neurológicos e oftalmológicos, como o blefaroespasma, o estrabismo e as distonias musculares. Contudo, como observaram Carruthers e Carruthers (1998), pacientes que recebiam essa terapia passaram a apresentar uma melhora visível nas rugas dinâmicas do rosto — um efeito que levou à sua adoção definitiva na dermatologia estética e nos procedimentos de harmonização facial.

Do ponto de vista do seu funcionamento no organismo, a TBA age diretamente na região onde ocorre a ligação entre nervo e músculo. Após ser injetada no tecido muscular, a molécula se conecta de forma seletiva às terminações nervosas responsáveis pela liberação de acetilcolina, na porção anterior à sinapse. Em seguida, a neurotoxina é absorvida por meio de um processo chamado endocitose, permitindo que sua parte funcional atue sobre proteínas que fazem parte do conjunto conhecido como SNARE. Segundo explicam Dressler e Saberi (2005), a quebra da proteína SNAP-25 impede que a acetilcolina seja liberada no espaço entre as células nervosas, interrompendo de forma temporária a transmissão do sinal nervoso.

Essa interrupção provoca uma espécie de "desconexão" química passageira na musculatura tratada, resultando em um relaxamento muscular que é reversível. De acordo com estudos

conduzidos por Naumann et al. (2006), a recuperação da função normal acontece de maneira gradual, por meio do crescimento de novos ramos nervosos e da regeneração das estruturas neurais — o que explica por que o efeito clínico tem duração limitada, geralmente variando entre três e seis meses.

Embora todas as versões comerciais da toxina apresentem o mesmo mecanismo de ação, existem diferenças importantes relacionadas à forma como são fabricadas, à quantidade de proteínas adicionais que carregam, à sua estabilidade molecular, à sua potência e à forma como interagem com o sistema imunológico. Atualmente, os produtos mais utilizados no mercado são o Botox®, o Dysport® e o Xeomin®.

Conforme Frevert (2010), o Botox® e o Dysport® contêm proteínas complementares associadas à parte ativa da toxina, enquanto o Xeomin® tem uma composição mais refinada, formada apenas pela neurotoxina, sem essas estruturas extras. Para alguns especialistas, essas diferenças podem influenciar a probabilidade de causar reações do sistema imunológico em tratamentos realizados por um período prolongado.

Ainda assim, há divergências na literatura científica sobre qual o impacto real dessas variações no resultado clínico. Enquanto Frevert (2010) defende que a presença de componentes adicionais aumenta a exposição do organismo a substâncias estranhas e favorece a resposta imunológica, Benecke (2012) argumenta que fatores como a quantidade total aplicada, a frequência das sessões e a predisposição individual do paciente têm um peso ainda maior no surgimento de casos onde o tratamento deixa de funcionar.

Além do uso estético, a toxina botulínica tipo A também é muito utilizada para tratar condições como a sudorese excessiva, o bruxismo, a enxaqueca crônica, a rigidez muscular e distúrbios neurológicos diversos — o que demonstra sua versatilidade em diferentes áreas da saúde.

## 6.2 Aplicações estéticas

O uso da toxina botulínica tipo A para fins estéticos se tornou um dos procedimentos pouco invasivos mais realizados em todo o mundo. Seu principal objetivo é suavizar as rugas dinâmicas, que surgem pela contração repetida dos músculos do rosto e se acentuam com o envelhecimento da pele.

Como explicam Carruthers e Carruthers (1998), o envelhecimento facial não está ligado apenas à perda de substâncias como o colágeno e a elastina, mas também à atividade muscular excessiva e contínua, que faz com que linhas e sulcos se tornem cada vez mais profundos e permanentes. Nesse cenário, a toxina age reduzindo temporariamente a capacidade de contração dos músculos, evitando que essas marcas de expressão se tornem mais acentuadas.

As linhas que aparecem entre as sobrancelhas estão entre os tratamentos mais procurados com a TBA. Essas rugas são causadas principalmente pela ação dos músculos responsáveis por mover a sobrancelha e pela pele da região nasal. Segundo Hexsel et al. (2003), ao suavizar essa área, o rosto ganha uma aparência que transmite menos cansaço, tensão ou irritabilidade.

Já na região da testa, o tratamento das linhas horizontais requer cuidado especial, pois o músculo frontal também ajuda a sustentar o posicionamento das sobrancelhas. Conforme orientam Sattler e Callander (2007), aplicar quantidades excessivas de toxina nesse local pode fazer com que as sobrancelhas caiam, prejudicando a naturalidade da expressão — razão pela qual é indispensável um planejamento que leve em conta as características de cada paciente.

As chamadas "linhas dos pés de galinha", que aparecem ao lado dos olhos, também estão entre as indicações mais comuns. Elas surgem pelo movimento repetido do músculo que envolve os olhos, presente quando sorrimos ou fazemos outras expressões. Para Kane (2003), o objetivo do tratamento não é eliminar completamente o movimento da região, mas sim suavizar as marcas, mantendo a capacidade de expressão do paciente.

Outra aplicação bastante difundida é o tratamento do sorriso gengival. Nesses casos, a toxina é aplicada nos músculos que levantam o lábio superior, diminuindo a exposição excessiva da gengiva durante o sorriso. De acordo com Polo (2008), essa técnica oferece resultados previsíveis, é pouco invasiva e tem um alto índice de satisfação entre os pacientes.

Na região do pescoço, a toxina tem sido usada para tratar as faixas musculares que se tornam visíveis com o tempo e para melhorar o contorno da linha da mandíbula. Essa estratégia, conhecida como "Elevação Nefertiti", promove o relaxamento do músculo platísmo, deixando a parte inferior do rosto com uma aparência mais firme e rejuvenescida.

Além dessas utilizações mais conhecidas, a literatura científica também menciona o uso da TBA para reduzir o volume do músculo da mastigação, controlar a transpiração excessiva, corrigir assimetrias do rosto, levantar a ponta do nariz e até mesmo como medida preventiva contra o envelhecimento precoce. Contudo, o crescimento do uso preventivo em pessoas jovens tem gerado importantes discussões entre os especialistas.

Segundo Kroumpouzou et al. (2025), o uso prolongado como medida preventiva pode aumentar a quantidade total de toxina a que o organismo é exposto ao longo do tempo, o que pode ativar o sistema imunológico — especialmente em pacientes que realizam as aplicações com muita frequência durante anos seguidos. Por outro lado, alguns autores defendem que, ao usar doses reduzidas e respeitar intervalos adequados entre uma sessão e outra, esse risco é consideravelmente diminuído.

A adaptação do tratamento às características únicas de cada pessoa é um dos pontos mais importantes no planejamento da aplicação da toxina botulínica tipo A. Conforme Sattler e Callander (2007), cada paciente tem particularidades anatômicas, como a força dos músculos, a forma como se movem, o equilíbrio entre os lados do rosto, a espessura da pele e a forma como envelhece. Por isso, protocolos rígidos e padronizados costumam aumentar a chance de resultados que pareçam artificiais ou que deixem o rosto desequilibrado. Avaliar cada caso de forma individualizada permite definir os pontos corretos para aplicação, a quantidade adequada do produto e garantir que o resultado mantenha a naturalidade — um aspecto cada vez mais valorizado nos tratamentos estéticos atuais.

Além disso, conhecer detalhadamente a anatomia da face é fundamental para evitar problemas e chegar a um resultado harmonioso. Como reforçam Hexsel et al. (2003), o profissional deve analisar como é o rosto do paciente em repouso e durante as expressões, observando onde estão posicionadas as sobrancelhas, se há queda prévia de alguma estrutura, se há músculos que compensam a ação de outros e diferenças entre o lado direito e o esquerdo. Essa análise detalhada também ajuda a evitar efeitos indesejados que podem surgir se a toxina se espalhar para músculos vizinhos aos que foram tratados.

Mesmo sendo um procedimento considerado seguro, existem situações em que o uso da toxina botulínica tipo A não é recomendado. Conforme Sposito (2009), o tratamento é contraindicado para mulheres grávidas ou que amamentam, pessoas com doenças que afetam a comunicação entre nervos e músculos, quem tem alergia a algum componente da fórmula ou que apresenta alguma infecção no local onde seria feita a aplicação. Entre os problemas mais relatados na literatura, estão a queda da pálpebra, o desequilíbrio entre os lados do rosto, inchaço, manchas roxas, dor de cabeça, visão em duplicidade e resultados insatisfatórios — na maioria das vezes causados por técnica inadequada ou escolha errada da dosagem. Segundo Carruthers e Carruthers (1998), grande parte dessas complicações é passageira e pode ser evitada se houver conhecimento aprofundado da anatomia, indicação correta do tratamento e planejamento personalizado.

Diante disso, percebe-se que há uma preocupação crescente não apenas com a beleza do resultado imediato, mas também com a segurança, a adaptação do tratamento ao paciente e a garantia de que o efeito continue acontecendo ao longo de vários anos.

### 6.3 Imunogenicidade

A capacidade de uma substância provocar reações de defesa no organismo é chamada de imunogenicidade. No caso da toxina botulínica tipo A, esse fenômeno acontece quando o sistema

de defesa do corpo identifica elementos da fórmula como algo estranho e aciona mecanismos capazes de reduzir ou até anular o efeito terapêutico do tratamento.

Conforme destacam Carr et al. (2021), a resposta do organismo contra essa toxina envolve, sobretudo, processos da imunidade humoral, que dependem da ação de células chamadas linfócitos B e da produção de proteínas específicas, as imunoglobulinas. Porém, para que essa reação comece, é necessária a participação de células que apresentam os agentes estranhos ao sistema imune, como os macrófagos e as células dendríticas.

Depois que o paciente recebe o produto diversas vezes, essas células capturam fragmentos das proteínas presentes na solução e os apresentam aos linfócitos T auxiliares, por meio de um sistema conhecido como complexo principal de histocompatibilidade. Segundo Lee et al. (2024), essa interação faz com que os linfócitos B se transformem em células produtoras de anticorpos, que passam a atacar especificamente os componentes da neurotoxina.

Os especialistas distinguem dois tipos principais de anticorpos formados nesse processo: os que bloqueiam a ação da toxina e os que não têm esse poder. Para Rahman et al. (2022), os anticorpos que não bloqueiam apenas reconhecem a estrutura do produto, mas não interferem no seu efeito no organismo. Já os que possuem capacidade de bloqueio são os que realmente importam na prática clínica, pois eles impedem que a toxina se ligue às terminações nervosas, diminuindo ou acabando com o resultado esperado.

Essa distinção é fundamental para entender por que alguns pacientes deixam de responder ao tratamento. Muitas pessoas podem apresentar sinais de que o sistema imunológico reagiu, mas sem perder o efeito do produto ou notar qualquer alteração visível.

A perda de resposta pode ser dividida em duas categorias: primária e secundária. A primeira ocorre quando o paciente não obtém resultado satisfatório logo na primeira aplicação. Nesses casos, o problema pode estar ligado a falhas na aplicação, armazenamento incorreto do medicamento, erros na preparação da dose, diferenças anatômicas individuais ou até mesmo uma característica natural do organismo.

Já a resistência secundária se manifesta pela diminuição progressiva do efeito, depois de um período em que o tratamento funcionava bem. Conforme Kroumpouzou et al. (2025), pessoas que desenvolvem esse tipo de alteração costumam relatar que o resultado dura cada vez menos tempo, que é preciso usar quantidades maiores para ter o mesmo efeito e que a ação sobre os músculos vai enfraquecendo gradualmente.

Mesmo sendo amplamente estudada a formação desses anticorpos, ainda há discussões importantes entre os autores sobre quais fatores realmente causam esse problema.

Frevert (2010) sustenta que fórmulas que contêm proteínas adicionais apresentam risco maior de sensibilizar o organismo, pois aumentam a quantidade de elementos que o sistema imune pode identificar como estranhos. Nesse raciocínio, produtos como o Botox® e o Dysport® teriam, em teoria, mais chance de provocar reação imunológica do que o Xeomin®, que é composto apenas pela toxina purificada, sem substâncias extras.

Por outro lado, Benecke (2012) argumenta que não existe uma prova definitiva de que essas proteínas acessórias sejam, por si mesmas, a causa principal da perda de efeito clínico. Para ele, fatores como a quantidade total recebida ao longo do tempo, a frequência das sessões e intervalos muito curtos entre elas têm uma influência tão grande quanto a composição da fórmula.

Martin et al. (2024) também reforçam que pacientes que se submetem a aplicações repetidas com pouco espaço de tempo entre elas apresentam risco maior de perder o efeito gradualmente, independentemente de qual marca ou composição seja utilizada. Os autores ainda destacam que a própria carga genética de cada pessoa pode alterar muito a forma como o organismo reage ao produto.

Segundo Lee et al. (2024), variações nos genes ligados ao sistema chamado HLA podem mudar a capacidade individual de reconhecer substâncias estranhas. Isso explica por que alguns pacientes deixam de responder ao tratamento mesmo após receberem poucas doses, enquanto outros mantêm resultados excelentes por muitos anos, mesmo com uso contínuo.

Além da predisposição hereditária, estudos recentes mostram que processos inflamatórios na região aplicada também podem tornar a reação imunológica mais intensa. Aplicações muito frequentes, ajustes de dose feitos antes do tempo recomendado ou manuseio inadequado do produto podem atrair mais células de defesa para o local, aumentando o estímulo ao sistema de proteção do corpo.

Outro ponto muito debatido é qual a frequência real desse problema em procedimentos estéticos. Conforme Rahman et al. (2022), a presença de anticorpos que bloqueiam a ação da toxina é bem menor em tratamentos estéticos se comparada aos usos médicos para doenças neurológicas — situações onde as doses aplicadas são, em geral, muito maiores.

Ainda assim, Kroumpouzou et al. (2025) alertam que o aumento do uso preventivo em pessoas jovens pode mudar esse cenário no futuro, especialmente porque esses pacientes serão expostos ao produto por um período muito longo e acumularão uma quantidade expressiva de toxina ao longo da vida.

Para confirmar se houve desenvolvimento de resistência, a avaliação feita pelo médico continua sendo o principal método de diagnóstico. No entanto, existem exames laboratoriais que podem ajudar na confirmação. Antigamente, o teste de proteção em camundongos era considerado o método mais confiável para detectar esses anticorpos. Porém, por questões éticas e limitações práticas, formas alternativas de análise vêm sendo desenvolvidas.

De acordo com Carr et al. (2021), testes como o ELISA, ensaios de imunoprecipitação e métodos baseados em células são capazes de identificar se houve reação do organismo contra a toxina, embora nem todos consigam diferenciar os anticorpos que realmente atrapalham o efeito clínico daqueles que não causam nenhum prejuízo ao resultado.

Do ponto de vista da prevenção, a literatura científica recomenda usar sempre a menor quantidade de produto que seja eficaz, respeitar um intervalo mínimo de cerca de três meses entre uma aplicação e outra e evitar ajustes de dose desnecessários. Segundo Torres et al. (2022), essas medidas ajudam a reduzir o estímulo acumulado ao sistema imune e garantem que o tratamento continue funcionando bem por muito tempo.

Dessa forma, entender como funciona a resposta imunológica contra a toxina botulínica se tornou fundamental para a prática estética atual. Mais do que apenas obter resultados rápidos e visíveis, os profissionais da área precisam se preocupar em manter a eficácia do tratamento ao longo dos anos — especialmente diante do crescimento expressivo da procura por cuidados preventivos e aplicações contínuas.

#### 6.4 Resistência clínica à toxina botulínica

O termo resistência clínica à toxina botulínica refere-se à diminuição parcial ou à total ausência de efeito terapêutico após a aplicação do produto, mesmo quando o procedimento é executado da forma correta. No universo dos tratamentos estéticos, essa ocorrência pode afetar diretamente a satisfação de quem se submete ao tratamento, já que os resultados esperados tornam-se insuficientes ou não aparecem de forma alguma. Os relatos mais comuns incluem efeito muito fraco, duração reduzida do resultado e a falta completa de alteração no aspecto tratado.

A toxina botulínica age interrompendo a liberação da substância acetilcolina na região de conexão entre nervos e músculos, causando um relaxamento muscular que dura um período determinado. Contudo, em algumas pessoas, essa ação pode ser reduzida porque o organismo desenvolve mecanismos de defesa, resultando na criação de anticorpos capazes de neutralizar o efeito da toxina e impedir que ela exerça sua função biológica.

Essa resistência pode ser dividida em dois tipos principais: primária e secundária.

A resistência primária acontece quando o paciente não apresenta um resultado satisfatório logo na primeira aplicação e também nas seguintes. Nesses casos, a falta de efeito pode estar ligada a características próprias do organismo, variações na estrutura anatômica, erros na forma de aplicar o produto, conservação inadequada do medicamento ou, em situações mais raras, a uma

tendência natural do sistema imunológico já existente antes do início do tratamento. Também é preciso considerar a possibilidade de uma avaliação incorreta do que realmente era necessário do ponto de vista estético ou expectativas que não correspondem ao que o procedimento pode oferecer.

Já a resistência secundária se identifica pela perda gradual ou total do efeito benéfico, que antes era obtido com sucesso nas sessões anteriores. No início, o tratamento traz os resultados esperados, mas com o passar do tempo e com a exposição repetida à toxina, percebe-se que o efeito dura menos tempo e age com menor intensidade. Essa forma de resistência está ligada, na maioria das vezes, à produção de anticorpos que neutralizam a toxina, um processo desencadeado pela exposição frequente e contínua à substância estranha ao organismo.

Do ponto de vista prático, a resistência secundária pode ser percebida quando se torna necessário usar quantidades maiores de produto para obter o mesmo efeito, quando o resultado dura cada vez menos, quando há desequilíbrio na ação dos músculos que não se resolve ou quando nenhuma melhora estética aparece, mesmo após novas aplicações. Em certas situações, o profissional pode interpretar o quadro como um erro na execução da técnica, quando na verdade o que existe é uma alteração na resposta do sistema imunológico do paciente.

Além da reação do sistema de defesa, existem outros fatores que podem gerar a falsa impressão de que houve resistência, como mudanças na estrutura corporal causadas pelo envelhecimento, atividade muscular muito intensa, expectativas muito elevadas por parte do paciente ou aplicação feita de maneira incorreta. Por esse motivo, uma análise clínica cuidadosa e detalhada é indispensável para diferenciar um caso real de resistência de falhas na execução do tratamento ou de expectativas que não condizem com a realidade.

A resistência clínica tornou-se um desafio cada vez mais presente na estética avançada, especialmente porque o número de pessoas que realizam procedimentos com toxina botulínica aumentou muito nos últimos anos. Diante disso, entender os mecanismos que levam a esse problema e quais são os fatores que contribuem para o seu surgimento é fundamental para oferecer tratamentos mais seguros, com resultados eficazes e que garantam a satisfação de quem os procura.

## 6.5 Fatores de risco para resistência à toxina botulínica

Há diversos elementos que podem favorecer o aparecimento da resistência clínica à toxina botulínica, principalmente aqueles que causam estímulo excessivo ao sistema imunológico do corpo. Quanto mais vezes o organismo entra em contato com a substância, maior a chance de que

ele produza os anticorpos neutralizantes, responsáveis por reduzir ou anular o efeito terapêutico esperado.

Entre os principais fatores que aumentam esse risco, destacam-se o uso de doses altas e aplicações muito frequentes. Quanto maior a quantidade de toxina aplicada em uma única sessão, mais forte tende a ser o estímulo que o organismo recebe para reagir à presença da substância. Pacientes que recebem doses elevadas repetidamente ao longo do tempo têm uma probabilidade bem maior de desenvolver essa resposta de defesa.

Outro ponto importante é realizar novas aplicações com pouco espaço de tempo entre uma e outra. Quando o intervalo é curto, o corpo não consegue eliminar completamente a toxina aplicada antes de receber uma nova dose, o que mantém o sistema imunológico em contato constante com a substância. Na prática dos consultórios, os ajustes ou retoques feitos cedo demais, antes de cumprir o período mínimo recomendado, elevam significativamente o risco de o paciente desenvolver resistência secundária.

O número excessivo de sessões também está diretamente ligado ao surgimento desse problema. Com a popularização dos tratamentos estéticos pouco invasivos, muitas pessoas realizam aplicações sucessivas durante vários anos seguidos, o que faz com que a carga total de toxina acumulada no organismo seja muito alta.

A composição do produto escolhido também representa um fator de risco relevante. Fórmulas que contêm maior quantidade de proteínas apresentam uma capacidade maior de despertar a reação do sistema imunológico, pois as substâncias associadas à toxina principal podem ser interpretadas como elementos estranhos e gerar uma resposta mais intensa. Por isso, versões da toxina menos purificadas costumam oferecer mais risco de formação de anticorpos quando comparadas às versões mais modernas, que passam por processos de refinamento mais avançados.

A forma como o produto é armazenado também influencia na estrutura da substância. Variações de temperatura, preparação incorreta do medicamento ou conservação fora das regras indicadas pelo fabricante podem alterar a forma das proteínas que compõem a toxina, o que reduz a sua eficácia e pode fazer com que ela seja reconhecida ainda mais facilmente como algo estranho pelo corpo.

Erros na hora de aplicar o produto constituem outro fator que merece atenção. Preparação da solução com quantidades erradas, aplicação em locais inadequados por desconhecimento da anatomia, injeção muito superficial ou muito profunda e falhas no planejamento do tratamento podem resultar em baixa resposta clínica — um quadro que, muitas vezes, é confundido com a resistência provocada pelo sistema imunológico.

Além disso, características próprias de cada paciente não podem ser ignoradas. Aspectos herdados geneticamente, funcionamento particular do sistema de defesa, metabolismo que

processa substâncias de forma mais rápida, desenvolvimento aumentado da massa muscular e doenças que afetam a imunidade podem mudar a forma como cada organismo reage à toxina botulínica. Em algumas pessoas, a resposta de defesa pode ser ativada com mais intensidade, o que faz com que a resistência apareça mais cedo.

Sendo assim, conhecer todos esses fatores de risco é fundamental para que o profissional responsável adote medidas de prevenção adequadas, reduzindo as chances de o tratamento deixar de fazer efeito e garantindo que os resultados estéticos se mantenham por mais tempo.

## 6.6 Estratégias para prevenção da resistência à toxina botulínica

Evitar que ocorra a resistência à toxina botulínica é uma das formas mais importantes de garantir que o tratamento continue sendo eficaz por um longo período. Ao adotar protocolos seguros e adaptados a cada paciente, diminui-se consideravelmente o risco de ativar o sistema imunológico contra o produto e aumenta-se o tempo de duração dos resultados obtidos.

Uma das medidas mais importantes é respeitar o tempo mínimo de espera entre uma aplicação e outra. A orientação geral é que as novas sessões sejam feitas com um intervalo de, pelo menos, três meses, para evitar que o sistema de defesa esteja em contato frequente com a toxina. Aplicações feitas em períodos menores aumentam o risco de criação de anticorpos neutralizantes e favorecem o aparecimento da resistência secundária.

Outra ação essencial é utilizar sempre a menor quantidade de produto necessária para chegar ao resultado desejado. Doses excessivas provocam um estímulo muito grande no organismo e elevam a chance de ele reagir e criar mecanismos de defesa. Por essa razão, o planejamento do tratamento deve sempre buscar o equilíbrio entre obter um bom resultado estético e manter a segurança em relação à resposta imunológica.

Evitar retoques feitos antes da hora certa também é uma estratégia preventiva muito válida. Muitas vezes, o resultado final da aplicação da toxina botulínica só pode ser visto e avaliado completamente cerca de 14 dias após o procedimento. Aplicar mais produto antes desse prazo final faz com que a carga total da substância no organismo aumente sem necessidade, o que ajuda a sensibilizar o sistema imunológico.

Escolher versões do produto que passaram por processos mais rigorosos de purificação também é um ponto relevante na prevenção. Medicamentos que trazem menos proteínas associadas à toxina ativa têm menor capacidade de causar reação de defesa, reduzindo a possibilidade de formação de anticorpos que neutralizam o efeito. Atualmente, as fórmulas mais modernas são desenvolvidas justamente para ter o mínimo possível de componentes extras, com o objetivo de diminuir o risco de perda de efeito ao longo do tempo.

Além disso, conservar e manusear a toxina botulínica da maneira correta é indispensável. O produto deve ser guardado seguindo rigorosamente as orientações da marca fabricante, respeitando as temperaturas indicadas, o prazo de validade e as formas adequadas de preparo da solução. Qualquer alteração na estrutura da toxina causada por armazenamento ou preparo errados pode comprometer sua ação e torná-la mais suscetível de ser reconhecida como estranha pelo corpo.

Do ponto de vista profissional, o conhecimento técnico também interfere diretamente na prevenção de resultados insatisfatórios. Saber detalhadamente a anatomia da região tratada, escolher os pontos corretos para aplicação, dominar as formas adequadas de preparo da solução e personalizar cada tratamento são medidas que geram resultados melhores e diminuem a necessidade de novas aplicações em curto espaço de tempo.

Avaliar o paciente de forma criteriosa antes de começar ou dar continuidade ao tratamento também é uma etapa que não pode faltar. É preciso investigar quais procedimentos ele já fez anteriormente, com qual frequência, qual foi o resultado obtido nas outras vezes, se há histórico de doenças que afetam a imunidade e quais são as suas expectativas em relação ao resultado final. Essa análise permite montar um plano de tratamento mais seguro e adequado para cada caso.

Por fim, orientar o paciente também tem um papel fundamental para evitar problemas. Explicar sobre os intervalos necessários entre as sessões, quais são os cuidados realmente importantes para manter o resultado e quais são os limites do procedimento ajuda a evitar que as aplicações sejam feitas de forma excessiva e contribui para que o organismo continue respondendo bem ao tratamento por muitos anos.

Desse modo, a combinação entre técnica bem executada, escolha correta do produto, planejamento individualizado e acompanhamento constante do paciente representa a principal estratégia para reduzir ao máximo o risco de desenvolvimento de resistência clínica à toxina botulínica nos procedimentos estéticos.

## 7. DISCUSSÃO

A análise dos materiais científicos consultados nesta revisão mostra que a perda de resposta clínica à toxina botulínica tipo A tem relação direta com a capacidade da substância de provocar reações no sistema imunológico, especialmente em pessoas que se submetem ao tratamento de forma contínua e repetida por anos seguidos. Apesar de a presença de anticorpos que bloqueiam o efeito do produto ser considerada menos frequente nos procedimentos estéticos se comparada

aos usos médicos para doenças neurológicas, os especialistas concordam que o risco cresce à medida que o organismo entra em contato com a toxina por mais tempo e com maior frequência.

Os resultados das pesquisas conduzidas por Kroumpouzou et al. (2025) e Martin et al. (2024) confirmam que realizar aplicações em intervalos muito curtos, com doses elevadas e de maneira seguida, faz com que o efeito do tratamento diminua gradualmente. Essas conclusões estão alinhadas com o que defende Torres et al. (2022), que indicam como medidas essenciais para evitar a resistência o uso da menor quantidade de produto que seja suficiente para o resultado esperado, além do cumprimento rigoroso do tempo mínimo de espera entre uma sessão e outra.

Além disso, foi possível observar que não há um consenso entre os autores sobre o quanto a composição dos produtos disponíveis no mercado influencia o surgimento dessa reação imunológica. Enquanto Frevert (2010) defende que as fórmulas que contêm proteínas adicionais apresentam maior chance de estimular o sistema de defesa, Benecke (2012) afirma que fatores como a frequência das aplicações e a quantidade total acumulada pelo paciente têm um peso ainda maior do que a presença dessas proteínas por si só. Dessa forma, entende-se que a perda de efeito tem causas múltiplas e combinadas, não podendo ser explicada apenas pela escolha de uma determinada marca ou tipo de fórmula.

Outro ponto importante levantado pela comunidade científica diz respeito ao crescimento do uso da toxina botulínica como medida preventiva em pessoas ainda jovens. Alguns pesquisadores alertam que começar o tratamento muito cedo e mantê-lo de forma ininterrupta por muitos anos pode aumentar o risco de sensibilização do organismo, já que a exposição total ao produto acaba sendo muito grande ao longo da vida. Por outro lado, há também estudos que mostram que, quando são seguidos planos de tratamento feitos sob medida para cada caso, com quantidades reduzidas e aplicações bem planejadas, esse risco cai de forma considerável.

Os trabalhos analisados também deixam claro que nem sempre quando o resultado é insatisfatório significa que o organismo criou mecanismos de defesa contra a toxina. Problemas como execução incorreta da técnica, conservação inadequada do medicamento, erros na preparação da solução, avaliação superficial da estrutura anatômica do rosto e expectativas que não correspondem ao que o procedimento pode oferecer podem gerar uma situação parecida com a da resistência real. Por essa razão, a análise detalhada de cada paciente e o conhecimento técnico aprofundado do profissional são indispensáveis para distinguir se o problema está na resposta do corpo ou em falhas durante o atendimento.

Diante desse cenário, a literatura científica reforça que a melhor forma de garantir que a toxina botulínica continue fazendo efeito por muito tempo é agir de maneira preventiva. Utilizar o produto de forma consciente e necessária, dominar a anatomia da região tratada, elaborar um plano personalizado e acompanhar a evolução do paciente são as melhores estratégias para diminuir riscos e oferecer resultados mais seguros, que durem mais tempo e que tragam satisfação contínua ao longo de todos os anos de tratamento.

## 8. CONCLUSÃO

Chega-se à conclusão que a capacidade da toxina botulínica de despertar reações do sistema imunológico é um ponto de enorme importância nos tratamentos estéticos, visto que esse fenômeno pode interferir diretamente na qualidade do efeito terapêutico e no tempo de duração dos resultados alcançados. Mesmo sendo um produto amplamente utilizado, reconhecido por sua segurança e por trazer alta satisfação aos pacientes, o uso contínuo e prolongado, somado a aplicações muito frequentes e ao emprego de quantidades excessivas, pode estimular a criação de substâncias capazes de neutralizar a sua ação, levando ao surgimento da resistência ao tratamento.

Com a elaboração deste trabalho, foi possível entender como funciona o mecanismo de atuação da toxina botulínica e de que forma ele se relaciona com as defesas do organismo, além de identificar quais são os principais elementos que contribuem para o aparecimento da imunogenicidade. Ficou evidente que a perda de resposta pode acontecer logo nas primeiras sessões ou surgir somente depois de um período de uso bem-sucedido, sendo sempre necessário distinguir se o problema vem de uma alteração na resposta imunológica ou se é consequência de falhas na execução da técnica ou na forma como o procedimento é conduzido.

Além disso, confirmou-se que adotar medidas para evitar esse quadro é fundamental para diminuir as chances de o tratamento deixar de funcionar. Entre essas atitudes preventivas, destacam-se cumprir o tempo mínimo recomendado entre uma aplicação e outra, usar sempre a menor quantidade de produto necessária para o resultado esperado, optar por fórmulas que passaram por processos rigorosos de purificação e realizar uma análise detalhada e exclusiva de cada pessoa que busca o tratamento. Esses cuidados ajudam a manter o efeito do medicamento por mais tempo e garantem resultados mais seguros e duradouros.

Desse modo, entende-se que dominar o assunto relacionado à resposta imunológica e à possível perda de efeito da toxina botulínica é um requisito indispensável para quem atua na estética atualmente, exigindo que os profissionais se mantenham sempre atualizados e preparados tecnicamente. Diante disso, a utilização consciente e criteriosa desse produto, acompanhada da aplicação correta das normas e protocolos técnicos, torna-se essencial para assegurar tratamentos eficazes, seguros e que tragam plena satisfação a todos os pacientes.

## REFERÊNCIAS

BELLOWS, Scott; JANKOVIC, Joseph. Immunogenicity associated with botulinum toxin treatment. *Toxins*, Basel, v. 11, n. 9, p. 491, 2019.

BENECKE, Ralf. Clinical relevance of botulinum toxin immunogenicity. *BioDrugs*, Auckland, v. 26, n. 2, p. 1-9, 2012.

CARR, William W. et al. Immunogenicity of botulinum toxin formulations: potential therapeutic implications. *Journal of Neural Transmission*, Vienna, v. 128, n. 7, p. 971-983, 2021.

CARRUTHERS, Alastair; CARRUTHERS, Jean. Cosmetic use of botulinum A exotoxin. *Dermatologic Surgery*, Malden, v. 24, n. 11, p. 1189-1194, 1998.

DRESSLER, Dirk; SABERI, Fereshte Adib. Botulinum toxin: mechanisms of action. *European Neurology*, Basel, v. 53, n. 1, p. 3-9, 2005.

FREVERT, Jörn. Content of botulinum neurotoxin in Botox®, Dysport® and Xeomin®. *Drugs in R&D*, Auckland, v. 10, n. 2, p. 67-73, 2010.

HEXSEL, Dal'Forno et al. Toxina botulínica: aplicações terapêuticas e cosméticas. *Porto Alegre: Artmed*, 2003.

KANE, Michael A. Classification of crow's feet patterns among Caucasian women: the key to individualizing treatment. *Plastic and Reconstructive Surgery*, Hagerstown, v. 112, n. 5, p. 33S-39S, 2003.

KROUMPOUZOS, George et al. Nonresponse and immunogenicity in aesthetic botulinum toxin use. *JMIR Dermatology*, Toronto, v. 8, p. e56789, 2025.

LEE, Ji-Hoon et al. Immunogenicity of botulinum toxin type A in aesthetic and therapeutic applications. *Life*, Basel, v. 14, n. 3, p. 315, 2024.

MARTIN, Sophie et al. Complexing protein-free botulinum toxin formulations and immunogenicity risk. *Toxins*, Basel, v. 16, n. 1, p. 45, 2024.

NAUMANN, Markus et al. Recovery of muscular function after botulinum toxin therapy. *European Journal of Neurology*, Oxford, v. 13, supl. 4, p. 1-5, 2006.

NAUMANN, Markus et al. Immunogenicity of botulinum toxins. *Journal of Neural Transmission*, Vienna, v. 120, n. 2, p. 275-290, 2013.

POLO, Mario. Botulinum toxin type A in the treatment of excessive gingival display. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, St. Louis, v. 133, n. 2, p. 195-203, 2008.

RAHMAN, Emdad et al. Neutralizing antibodies and secondary nonresponse to botulinum toxin therapy. *Toxins*, Basel, v. 14, n. 6, p. 401, 2022.

SATTLER, Gerhard; CALLANDER, Mark. *Botulinum toxin in aesthetic medicine*. Berlin: Springer, 2007.

SOUZA, K. A. et al. Imunogenicidade associada ao tratamento com toxina botulínica. *RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar*, v. 4, n. 8, p. 1-10, 2023.

SPOSITO, Maria Matilde de Mello. Toxina botulínica tipo A: propriedades farmacológicas e uso clínico. *Acta Fisiátrica*, São Paulo, v. 16, n. 1, p. 25-37, 2009.

TORRES, Mariana et al. Estratégias preventivas relacionadas à imunogenicidade da toxina botulínica tipo A. Revista Brasileira de Medicina Estética, São Paulo, v. 4, n. 2, p. 55-63, 2022.