



ISSN 2674-8169



Qualis B3
2021-2024

Latindex



DOI

Google
Acadêmico

Efeito Vacina da Toxina Botulínica

Luiz Claudio Borges Silva de Oliveira¹, Rosemary da Silva Albino Felix²



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n6p1472-1483>

Artigo recebido em 30 Maio e publicado em 30 de Junho de 2026

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

RESUMO

Este artigo analisou, através de uma revisão de literatura, o efeito vacina relacionado ao uso prolongado da toxina botulínica tipo A (BoNT - A) em procedimentos estéticos, especialmente na harmonização orofacial. É descrito que o organismo desenvolve anticorpos neutralizantes que reduzem ou anulam a eficácia do tratamento. O objetivo deste trabalho consistiu em revisar possíveis fatores clínicos que influenciassem os mecanismos imunológicos associado com essa ocorrência. Com essa visão, as variáveis mais significativas foram com manejo e fator clínico, uso de doses elevadas de toxina, intervalos reduzidos entre aplicações, composição das formulações, manuseio inadequado do produto e características individuais do paciente. A análise bibliográfica, foi baseada numa revisão integrativa da literatura, com abordagem qualitativa e caráter descritivo. Foi feita uma seleção nas bases Google Scholar, PubMed, Research Gate e SciELO, com artigos publicados entre 2007 e 2025, nos idiomas português e inglês e disponíveis na íntegra e relacionados ao tema. As evidências sugerem que a formação de anticorpos neutralizantes é o gatilho do surgimento da não resposta secundária resultando no efeito vacina. Constatou – se assim, que a composição de formulações de baixa imunogenicidade, associada ao respeito de intervalos mínimos de três meses e à utilização da dose mínima eficaz, é essencial para minimizar o surgimento do efeito vacina, preservando a resposta terapêutica no paciente ao longo do tempo. Conclui-se que a escolha de formulações de baixa imunogenicidade, respeito de intervalos mínimos de três meses, utilização da dose mínima eficaz, padronização da reconstituição e manipulação da toxina concomitante a adoção de protocolos clínicos, são práticas essenciais para preservar a resposta terapêutica no paciente ao longo do tempo.

Palavras-chave: Toxina botulínica tipo A; imunorresistência; anticorpos neutralizantes; não resposta secundária; efeito vacina.

Botulinum Toxin Vaccine Effect

ABSTRACT

This article analyzed, through a literature review, the "vaccine effect" associated with the long-term use of botulinum toxin type A (BoNT-A) in aesthetic procedures, particularly in orofacial harmonization. It is documented that the body develops neutralizing antibodies that reduce or negate the treatment's efficacy. The objective of this study was to review potential clinical factors influencing the immunological mechanisms associated with this phenomenon. Key variables identified included clinical management, the use of high toxin doses, short intervals between applications, formulation composition, improper product handling, and individual patient characteristics. The study employed an integrative literature review with a qualitative, descriptive approach. Searches were conducted across Google Scholar, PubMed, Research Gate, and SciELO for full-text articles published between 2007 and 2025 in Portuguese and English that were relevant to the topic. Evidence suggests that the formation of neutralizing antibodies triggers secondary non-responsiveness, resulting in the vaccine effect. Consequently, the study found that using formulations with low immunogenicity—combined with adhering to minimum three-month intervals and utilizing the minimum effective dose—is essential to minimizing the vaccine effect and preserving the patient's therapeutic response over time. It is concluded that selecting low-immunogenicity formulations, observing minimum three-month intervals, using the minimum effective dose, and standardizing toxin reconstitution and handling alongside clinical protocols are essential practices for maintaining the patient's therapeutic response over the long term.

Keywords: Botulinum toxin type A; immuno-resistance; neutralizing antibodies; secondary non-response; vaccine effect.

Instituição afiliada – UNIGAMA – CENTRO UNIVERSITÁRIO GAMA E SOUZA

Autor correspondente: Luiz Claudio Borges Silva de Oliveira - Doutor em Periodontia - UERJ, Especialista em HOF - IOA/RJ; Professor de Odontologia – UNIGAMA – RJ oliveira.lcbs@gmail.com

This work is licensed under a Creative Commons Attribution [email do autor@gmail.com](mailto:email_do_autor@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A busca pelos padrões considerados estéticos tem se tornado um fator cada vez mais importante na vida das pessoas. Em busca de beleza e "rejuvenescimento", muitos pacientes recorrem a Odontologia dentro do conceito de harmonização orofacial com a intenção de obter um equilíbrio entre as proporções, tornando a face mais harmônica¹.

O emprego da toxina botulínica tipo A (BoNT – A) na harmonização orofacial consolidou-se, nas últimas duas décadas, como uma das intervenções estéticas mais procuradas e realizadas na prática odontológica contemporânea. Sua capacidade de promover o relaxamento seletivo da musculatura facial, suavizando rugas dinâmicas de forma previsível, minimamente invasiva e com resultados naturais, transformou o conceito de rejuvenescimento facial em algo acessível e rotineiro nos consultórios de odontologia².

Contudo, o sucesso da BoNT – A trouxe consigo um desafio que se torna cada vez mais evidente na clínica diária. O número crescente de pacientes que iniciam o tratamento ainda na faixa dos 20 a 30 anos, aliado à necessidade de reaplicações periódicas ao longo da vida, resulta em um acúmulo progressivo de doses totais. Esse cenário favorece a observação de um fenômeno conhecido na literatura como “efeito vacina”, no qual o sistema imunológico do paciente passa a reconhecer a proteína da toxina como antígeno estranho. Tal reconhecimento desencadeia a produção de anticorpos neutralizantes que reduzem ou, em casos mais graves, anulam completamente a eficácia das aplicações subsequentes. Transformando um tratamento antes confiável em uma fonte de frustração tanto para o paciente quanto para o profissional³.

Com esse entendimento, a falta de resposta ou resistência à BoNT – A tornou-se uma preocupação cada vez mais significativa na área da estética, principalmente porque pacientes cada vez mais jovens — que optam precocemente por procedimentos estéticos — acumulam doses totais maiores da toxina ao longo da vida. A resistência tem sido observada mesmo com baixas doses de BoNT - A nestes tratamentos com início precoce e clínica rotineira. A não resposta primária (NRP) à BoNT - A envolve indivíduos que apresentam uma insensibilidade inata à toxina na exposição inicial, sem

tratamentos prévios ou desenvolvimento de anticorpos (Ac). Por outro lado, a não resposta secundária (NRS) ocorre quando a BoNT – A é inicialmente eficaz, com posterior ocorrência de falha clínica no planejamento proposto. Nesta vertente observacional diante do planejamento proposto ao paciente, a NRP é mais comum em aplicações terapêuticas, enquanto a maioria dos casos relatados em tratamentos estéticos envolve NRS⁴.

Diante deste contexto, a não resposta primária é rara, e geralmente associada a fatores congênitos ou técnicos. Por outro lado, a não resposta secundária — que surge após sucessos iniciais — representa o maior desafio clínico enfrentado pelos profissionais que atuam com BoNT – A em tratamentos estéticos. Provavelmente o problema central reside na formação de anticorpos neutralizantes, que comprometem a ligação da toxina às terminações nervosas, resultando na perda gradual da paralisia muscular desejada⁵.

Sob esta perspectiva, o desenvolvimento de uma revisão analítica na literatura na busca da elucidação destas ocorrências clínicas se faz necessário. Com o envelhecimento populacional e a busca precoce por estética facial, impulsionada pela busca do “belo” devido afirmação social, milhares de pacientes acumulam exposições à BoNT - A durante décadas. Essa realidade clínica pode comprometer não apenas os resultados estéticos, mas também a confiança do paciente no tratamento e a própria credibilidade do cirurgião-dentista. Além disso, a imunorresistência pode limitar futuras opções terapêuticas caso o paciente necessite da toxina para condições neurológicas. Assim, compreender o “efeito vacina” torna-se essencial para preservar a segurança e a eficácia da harmonização orofacial como ferramenta rotineira na odontologia.

Diante deste prisma, o presente trabalho tem como objetivo mapear os mecanismos imunológicos envolvidos no desenvolvimento da imunorresistência à BoNT – A nos procedimentos envolvendo seu uso na harmonização orofacial. Os objetivos específicos são identificar os principais fatores de risco modificáveis e não modificáveis, discutir estratégias práticas de prevenção e manejo e oferecer subsídios claros e fundamentados ao profissional que atua na área. Em suma, busca-se viabilizar um tratamento seguro, eficaz e sustentável a longo prazo na rotina clínica odontológica.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, modalidade que permite a síntese crítica e interpretativa de conhecimentos já consolidados sobre um tema específico, sem a rigidez metodológica exigida pelas revisões sistemáticas ou metanálises. Essa abordagem foi escolhida porque o “efeito vacina” da toxina botulínica tipo A BoNT – A ainda é um fenômeno emergente na harmonização orofacial, com evidências dispersas em diferentes áreas do conhecimento — dermatologia, neurologia, imunologia e odontologia estética —, o que torna mais adequado um olhar amplo e integrativo do que uma síntese quantitativa restrita. A revisão narrativa favorece a compreensão contextualizada dos mecanismos imunológicos, dos fatores de risco clínicos e das estratégias de prevenção, permitindo ao pesquisador estabelecer conexões entre achados teóricos e a realidade da prática odontológica diária, onde o profissional necessita tomar decisões imediatas, que impactarão na segurança e na longevidade do tratamento estético proposto.

A busca bibliográfica foi realizada de forma sistemática nas bases de dados PubMed (National Library of Medicine) e Google Scholar, consideradas as mais completas e atualizadas para temas biomédicos e clínicos. Os descritores utilizados, em inglês e português, foram combinados com operadores booleanos: “botulinum toxin” OR “toxina botulínica” AND (“immunoresponse” OR “imunorresistência” OR “secondary nonresponse” OR “não resposta secundária” OR “neutralizing antibodies” OR “anticorpos neutralizantes”) AND (“aesthetic use” OR “uso estético” OR “harmonização orofacial” OR “cosmetic applications”). A pesquisa foi limitada às publicações entre 2007 e 2025, período que abrange o aumento exponencial do uso estético da BoNT - A e o surgimento das primeiras evidências consistentes sobre imunogenicidade em doses cosméticas. Não foram incluídos resumos, cartas ao editor ou artigos de opinião sem revisão por pares, garantindo que apenas produções científicas robustas e validadas integrassem a análise.

Foram adotados como critérios de inclusão: estudos originais, revisões narrativas ou sistemáticas, consensos multidisciplinares e artigos de relato de caso que abordassem especificamente a imunogenicidade da BoNT – A em aplicações estéticas de baixa dose; publicações em inglês, português ou espanhol; e textos com acesso

completo ao conteúdo.

Excluíram-se estudos voltados exclusivamente a indicações terapêuticas de alta dose (ex.: distonias, espasticidade), artigos anteriores a 2007 (quando as formulações modernas ainda não estavam consolidadas) e trabalhos que não diferenciasssem resposta primária da secundária. A qualidade dos artigos foi avaliada por meio de leitura crítica, considerando clareza metodológica, relevância clínica e contribuição para o entendimento do “efeito vacina”, com atenção especial à consistência dos dados sobre fatores de risco e estratégias de manejo.

Os achados foram organizados tematicamente em categorias pré-definidas — prevalência da não resposta secundária, etiologia da imunorresistência, fatores desencadeadores, composição das formulações e imunogenicidade, e estratégias de manejo e prevenção —, permitindo uma síntese coerente e fluida que subsidia diretamente os resultados e a discussão do presente trabalho. Essa organização temática garantiu que cada aspecto do “efeito vacina” fosse explorado de forma profunda e interconectada, respeitando o caráter exploratório da revisão narrativa e a necessidade de contextualização clínica.

Por fim, o processo de análise foi conduzido de forma reflexiva e ética, com o objetivo de evitar viés de seleção e garantir transparência na interpretação dos dados. Essa metodologia, embora flexível, permitiu uma construção sólida e humanizada do conhecimento, alinhada à realidade clínica do cirurgião-dentista que atua na harmonização orofacial e que precisa, diariamente, equilibrar resultados estéticos com a preservação da resposta imunológica do paciente.

REVISÃO DE LITERATURA

Prevalência da não resposta secundária

A prevalência de imunorresistência à BoNT – A varia consideravelmente conforme a indicação clínica e, sobretudo, relacionada a dose empregada ao longo do tempo. Em aplicações terapêuticas de alta dose, como distonias cervicais ou espasticidade pós - AVC, os índices de não resposta secundária (NRS) já são bem documentados e podem atingir percentuais expressivos, refletindo o maior volume de proteína antigênica exposta ao sistema imunológico. Entretanto, quando se trata de contextos estéticos — especialmente na harmonização orofacial —, os dados

disponíveis ainda são escassos e fragmentados, dificultando uma estimativa precisa e real da magnitude relacionada a este problema. Essa limitação na literatura decorre, em grande parte, da dificuldade em quantificar objetivamente a perda de efeito cosmético, pois depende subjetivamente de fatores como a percepção do paciente e avaliação clínica do profissional^{6,7}.

Apesar da escassez de estudos populacionais na área estética, levantamentos recentes com injetores que utilizam regularmente a BoNT – A nos seus tratamentos, revelam um cenário preocupante: mais da metade dos clínicos já observou resistência em sua prática. Esses dados sugerem que o 'efeito vacina' não é um evento raro, mas uma complicação progressiva, impulsionada pelo início precoce do tratamento e pelo acúmulo de aplicações ao longo de décadas. A percepção desses profissionais atua, portanto, como um termômetro indireto da prevalência real do fenômeno, visto que muitas ocorrências permanecem subnotificadas na literatura científica⁸.

Com essa visão, em pesquisa realizada com 673 médicos estéticos sul-coreanos, 53,9% relataram ter encontrado resistência à BoNT – A na sua prática clínica. Dentre aqueles que identificaram o problema, 59% estimaram a taxa de resistência em menos de 1% dos pacientes atendidos, enquanto 36% indicaram valores entre 1% e 25%. Embora a maioria dos respondentes considerasse a resistência como um evento de baixa frequência individual, o fato de mais da metade dos profissionais ter relatado experiência pessoal com o fenômeno aponta para uma ocorrência clinicamente relevante, especialmente em contextos de uso estético prolongado⁹.

Muitos profissionais, ao notar uma redução parcial do efeito, optam simplesmente por aumentar a dose ou reduzir o intervalo entre aplicações, sem reconhecer formalmente a não resposta secundária. Essa conduta mascara o problema nos registros clínicos e contribui para a escassez de dados publicados, criando um círculo vicioso que dificulta o avanço do conhecimento e a implementação de medidas preventivas.

A literatura relata que prevalência de resistência ao tratamento com BoNT – A em aplicações terapêuticas varia entre as condições tratadas, sendo correlacionada com a dose da toxina utilizada. A detecção de anticorpos neutralizantes (NAbs) está correlacionada com a não responsividade em aplicações terapêuticas, com sua

prevalência global estimada entre 0,3% e 27,6%^{4,5}.

Etiologia da Imunorresistência

A não resposta secundária a BoNT – A decorre, em sua essência, da ativação de uma resposta imunológica adaptativa que o organismo desenvolve após exposições repetidas ao antígeno. Diferentemente da não resposta primária, que é rara e geralmente ligada a fatores congênitos ou técnicos, a secundária surge após um ou mais ciclos de tratamento bem-sucedidos, quando o paciente começa a apresentar redução progressiva ou completa da paralisia muscular desejada. Esse fenômeno, conhecido clinicamente como “efeito vacina”, não é aleatório: ele resulta de um processo imunológico complexo que culmina na produção de anticorpos neutralizantes (NABs). Esses anticorpos se ligam especificamente à molécula da toxina, impedindo sua fixação nas terminações nervosas e bloqueando a inibição da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular¹⁰.

O mecanismo central da imunorresistência envolve a formação desses anticorpos neutralizantes, que atuam como uma barreira molecular. Uma vez presentes no soro, os NABs reconhecem epítopos na cadeia pesada ou leve da neurotoxina e impedem sua interação com os receptores neuronais específicos, como o SNAP-25. Como consequência, a toxina injetada perde a capacidade de ser internalizada pela célula nervosa, e o efeito clínico — relaxamento muscular e suavização de rugas — diminui de forma acentuada ou desaparece por completo. Esse bloqueio não é imediato; ele se instala gradualmente, após múltiplos ciclos de aplicação, quando o sistema imunológico “aprende” a identificar a proteína da BoNT – A como um elemento estranho que deve ser combatido¹¹.

Além da resposta humoral mediada por anticorpos, fatores genéticos individuais exercem influência significativa na suscetibilidade à imunorresistência. Polimorfismos no complexo de histocompatibilidade principal (MHC), particularmente nos alelos das classes I e II, podem determinar a maior ou menor capacidade do organismo de apresentar epítopos da toxina aos linfócitos T. Pacientes com certos perfis genéticos produzem respostas imunológicas mais vigorosas, aumentando o risco de formação de NABs mesmo com doses estéticas baixas. Essa predisposição genética explica por que alguns indivíduos desenvolvem resistência após poucos ciclos, enquanto outros mantêm

resposta plena por anos¹².

A imunorresistência não depende apenas da dose ou da frequência, mas de uma interação multifatorial que inclui o perfil imunológico individual do paciente. No dia a dia da clínica odontológica, o profissional deve estar atento a esses elementos, pois a não resposta secundária não surge de forma abrupta: ela se manifesta inicialmente como “dose creep” ou “interval creep”, quando o profissional precisa aumentar a quantidade de unidades ou reduzir o tempo entre sessões para obter o mesmo resultado estético¹³.

Compreender a etiologia da imunorresistência permite ao profissional diferenciar a não resposta secundária de outras falhas terapêuticas, como técnica inadequada, armazenamento incorreto do produto ou seleção incorreta dos músculos. Ao reconhecer que a formação de anticorpos neutralizantes (NABs) é o principal mecanismo imunológico envolvido, o cirurgião-dentista pode adotar estratégias preventivas desde a primeira consulta. Essas ações minimizam a exposição antigênica e preservam a eficácia da BoNT – A à longo prazo. Essa abordagem etiológica transforma o “efeito vacina” — antes visto como uma complicação inevitável — em um risco controlável, alinhando a prática clínica às melhores evidências científicas disponíveis.

Fatores Desencadeadores

Os fatores desencadeadores da não resposta secundária à BoNT – A representam o conjunto de variáveis que, quando presentes de forma isolada ou combinada, aceleram o processo de sensibilização imunológica e culminam no “efeito vacina”. Diferentemente dos aspectos genéticos ou epigenéticos, que são intrínsecos ao paciente e pouco modificáveis, a maioria desses fatores é passível de controle pelo cirurgião-dentista, o que torna seu reconhecimento e manejo uma das principais estratégias de prevenção na harmonização orofacial¹⁴.

Esses elementos atuam como verdadeiros adjuvantes imunológicos, aumentando a carga antigênica exposta ao sistema imune e favorecendo a produção de anticorpos neutralizantes. Na prática clínica, ignorá-los significa comprometer não apenas o resultado estético imediato, mas também a viabilidade do tratamento a longo prazo, especialmente em pacientes que iniciam reaplicações precoces e mantêm o hábito por décadas¹⁵.

Entre os fatores modificáveis mais relevantes destacam-se os parâmetros relacionados ao esquema terapêutico. Destacam – se na literatura gatilhos, como intervalo curto entre aplicações — inferior a três meses — é um dos principais determinantes, pois não permite que o sistema imunológico “esqueça” o antígeno, favorecendo a maturação da resposta humoral. Da mesma forma, o uso de doses elevadas por sessão ou o acúmulo progressivo de unidades ao longo dos ciclos eleva a quantidade de proteína exposta, intensificando a probabilidade de reconhecimento como corpo estranho. Ainda mais crítica é a prática dos “booster injections”, ou reaplicações dentro de três semanas da dose inicial, que representam um estímulo imunológico intenso e concentrado. Esses padrões de tratamento, embora muitas vezes adotados para compensar uma resposta parcial, acabam por agravar o problema que pretendem resolver, criando um ciclo vicioso de escalada de dose e perda de eficácia¹⁶.

A composição das formulações disponíveis no mercado também exerce influência direta sobre a imunogenicidade. As preparações de primeira geração, que contêm proteínas complexantes clostridiais e outras impurezas, funcionam como adjuvantes potentes, facilitando a apresentação antigênica aos linfócitos. Em contrapartida, formulações altamente purificadas e desprovidas dessas proteínas complexantes demonstram menor potencial de induzir anticorpos neutralizantes. No contexto da harmonização orofacial, onde as doses são baixas, mas repetidas, a escolha da formulação deixa de ser uma mera preferência técnica e passa a ser uma decisão estratégica de prevenção imunológica. O manuseio incorreto da toxina — reconstituição inadequada, armazenamento em temperatura inadequada ou uso de lotes com impurezas — representa outro fator frequentemente subestimado que pode aumentar a carga proteica antigênica e precipitar a não resposta secundária¹⁷.

Outros elementos clínicos e do paciente também contribuem para o desencadeamento da imunorresistência. Infecções locais ou sistêmicas no período periprocedimento podem ativar o sistema imunológico de forma inespecífica, ampliando a resposta contra a BoNT – A. Características individuais, como histórico de atopia, alergias ambientais ou mesmo predisposição genética já mencionada, atuam como cofatores que potencializam os efeitos dos fatores modificáveis. No dia a dia da clínica odontológica, o profissional deve, portanto, realizar uma anamnese detalhada que inclua não apenas o histórico estético, mas também o estado imunológico geral do

paciente, a fim de identificar aqueles em maior risco de desenvolver o “efeito vacina”¹⁸.

Na harmonização orofacial, onde o objetivo é manter resultados naturais e previsíveis ao longo dos anos, a identificação precoce desses fatores permite a adoção de protocolos personalizados — como pode citar intervalos mínimos de três meses, doses mínimas eficazes, escolha de formulações de baixa imunogenicidade e rigoroso controle de técnica e armazenamento. Ao transformar esses conhecimentos em prática rotineira, o profissional de estética poderá prevenir a imunorresistência, preservando a BoNT - A como ferramenta confiável, segura e sustentável, de forma a preservar o rejuvenescimento facial no tratamento dos seus pacientes¹⁹.

Composição das formulações e imunogenicidade

A composição das diferentes formulações da BoNT – A disponíveis no mercado pode exercer influência direta e decisiva sobre o potencial imunogênico do produto utilizado. Consequentemente, o risco de desenvolvimento do “efeito vacina” na prática da harmonização orofacial passa a existir clinicamente de forma palpável. Cada preparação comercial não é apenas uma solução de neurotoxina pura; ela carrega variações importantes no que diz respeito à presença ou ausência de proteínas acessórias, impurezas de fabricação e excipientes que podem atuar como adjuvantes imunológicos. Essa diferença estrutural explica por que alguns pacientes respondem bem por anos, enquanto outros começam a perder eficácia após poucos ciclos, mesmo com doses estéticas consideradas baixas. O cirurgião-dentista que atua nessa área precisa compreender essas nuances para fazer escolhas que preservem a resposta terapêutica a longo prazo⁶.

As formulações de primeira geração, representadas principalmente pelo onabotulinumtoxinA e pelo abobotulinumtoxinA, ainda são as mais utilizadas em muitos consultórios, mas carregam características que elevam significativamente o risco imunogênico. Essas preparações contêm, além da neurotoxina ativa de 150 kDa, um complexo de proteínas clostridiais não necessárias do ponto de vista farmacológico. Essas proteínas complexantes funcionam como verdadeiros adjuvantes, facilitando a apresentação antigênica aos linfócitos T e B e favorecendo a formação de anticorpos neutralizantes. Na rotina clínica de harmonização orofacial, onde as reaplicações são frequentes e cumulativas, esse detalhe aparentemente técnico torna-se um fator crítico

de risco²⁰.

Em contraste, as formulações de segunda geração, como o incobotulinumtoxinA, são obtidas por um processo de purificação que remove completamente as proteínas complexantes clostridiais. O resultado é uma neurotoxina praticamente pura, com menor carga antigênica total. Essa diferença não é meramente laboratorial; ela se reflete em menor taxa de formação de anticorpos neutralizantes, mesmo após anos de uso contínuo. O profissional que opta por essa modalidade desde o início do tratamento está, na prática, investindo na sustentabilidade da resposta estética do paciente²¹.

Como observado em um estudo, as mudanças históricas na composição do Botox® e a quantidade de proteína antigênica por frasco foram fatores determinantes no aumento da antigenidade observada em aplicações repetidas no mesmo paciente. Segundo os resultados disposto nesse trabalho, a redução progressiva da carga proteica nas formulações mais recentes demonstrou ser uma estratégia eficaz para minimizar o risco imunológico, especialmente em pacientes que acumulam doses ao longo da vida²².

As proteínas complexantes, presente nas formulações de primeira geração não são inertes do ponto de vista imunológico. Elas incluem hemaglutinina e outras proteínas não tóxicas produzidas pela *Clostridium botulinum* que, embora não contribuam para o efeito neuromuscular, são altamente imunogênicas²². Essa presença eleva o risco de sensibilização mesmo quando a dose total de neurotoxina ativa é baixa, como ocorre nas aplicações estéticas faciais. No contexto da odontologia estética, onde o paciente jovem busca manutenção contínua, esse detalhe pode determinar a diferença entre um tratamento que dura décadas e outro que perde eficácia em poucos anos.

Conforme descrito neste estudo⁴, as formulações de primeira geração, como onabotulinumtoxinA e abobotulinumtoxinA, contêm proteínas complexantes clostridiais que aumentam a imunogenicidade – pois elevam o perfil imunogênico do paciente –, enquanto as de segunda geração, como incobotulinumtoxinA e daxibotulinumtoxinA, são desprovidas dessas proteínas e apresentam menor risco de desenvolvimento de anticorpos neutralizantes.

O incobotulinumtoxinA destaca-se por ser a única formulação amplamente disponível que combina ausência completa de proteínas complexantes com excipientes

imunologicamente inertes, como albumina humana e sacarose. Essa pureza resulta em menor incidência de não resposta secundária, mesmo em pacientes que já apresentaram sinais iniciais de resistência a outras marcas. Essa característica torna o produto especialmente indicado para pacientes que planejam tratamento por longo tempo²³.

A daxibotulinumtoxinA, embora também seja considerada de segunda geração por não conter proteínas complexantes, apresenta excipientes como polissorbato-20 e o peptídeo RTP004. Teoricamente estes poderiam exercer efeito adjuvante, embora os dados clínicos ainda sejam limitados. A literatura sugere cautela no uso prolongado dessa formulação em pacientes com maior predisposição imunológica ao efeito vacina²⁴.

Neste recente estudo foi descrito que a maioria das formulações disponíveis contém componentes farmacologicamente desnecessários, como proteínas complexantes, neurotoxina inativa e DNA clostridial. Neste contexto foi observado um aumento referente ao risco de resposta imune, enquanto o incobotulinumtoxinA permanece como a única opção livre desses elementos e com excipientes inertes²⁵.

Em face da antigenidade associada as formulações, este dado não perfaz um dado estático. Este fator pode variar conforme o lote, o tempo de armazenamento e método de reconstituição, utilizado pelo profissional. Falhas técnicas, como agitação excessiva e/ou reconstituição inadequada, podem aumentar a exposição a epítomos imunogênicos, acelerando o processo de sensibilização. Neste sentido, a literatura discorre sobre o manuseio da toxina, que deve ser realizado de forma técnica, como um protocolo integrante da prevenção imunológica associada ao efeito vacina²⁶.

Revisões sistemáticas sugerem a recomendação de priorizar formulações de alta pureza, quando o plano terapêutico prevê um tratamento prolongado. Essa diretriz ganha robustez diante da precocidade no início de tratamento em pacientes jovens. Provavelmente estes indivíduos acumularão maior carga total de toxina, diante da longevidade etária e precocidade no início do tratamento, desenvolvendo, portanto, um provável risco cumulativo devido a imunorresistência^{27,28,29}.

Nesta pesquisa os autores discorrem que a imunogenicidade associada ao tratamento com BoNT – A pode estar relacionada à presença de proteínas acessórias e

da quantidade total de antígeno exposto. Neste contexto, é sugerido que formulações mais puras demonstram menor taxa de formação de anticorpos neutralizantes em pacientes com uso repetido³⁰.

Nesse sentido, a expansão do uso estético e consequentemente com aumento das doses cumulativas, a seleção de formulações com menor potencial imunogênico utilizados no início do tratamento torna-se uma medida essencial para preservar as opções futuras de terapia com BoNT – A^{5,31}.

Diante desta perspectiva clínica e científica, o profissional deve compreender as diferenças de composição, de forma a permitir o cirurgião-dentista não apenas tratar, mas também prevenir, mediante protocolos estabelecidos. Ao optar por formulações de segunda geração em pacientes com maior risco ou com histórico de múltiplas aplicações, o profissional está exercendo uma medicina preditiva que valoriza a previsibilidade e longevidade do resultado estético proposto.

Estratégias de manejo e prevenção

A prevenção da não resposta secundária à BoNT – A estabelece o pilar fundamental diante da manutenção e eficácia do tratamento longitudinal na harmonização orofacial. Em vez de aguardar o surgimento do “efeito vacina”, o cirurgião-dentista deve atuar de forma preventiva, identificando e protocolando os fatores de risco, desde a primeira consulta com o paciente. Essa cautela visa transformar uma imprevisibilidade clínica limitante em um risco previsível e controlável, preservando a relação entre o paciente e o profissional. Ao reconhecer possíveis fatores de risco, o cirurgião – dentista tem a propriedade de minimizar sistematicamente possíveis gatilhos imunológicos, como intervalo entre sessões, dose cumulativa, escolha da formulação e técnica de aplicação. Isto representará um protocolo e estratégia profissional eficaz, acessível, disponível e replicável na prática diária envolvendo estética clínica^{32,33}.

A observância profissional rigorosa, relativa ao lapso temporal trimestral entre as aplicações, significa uma das medidas protocolares mais impactantes na prevenção deste efeito indesejável. Clinicamente e imunologicamente, aplicações mais frequentes mantêm o sistema imunológico em constante exposição ao antígeno. Isto favorece a maturação da resposta humoral do paciente, além da produção de anticorpos

neutralizantes. Na rotina de harmonização orofacial, onde os pacientes precocemente buscam manutenção contínua, o profissional deve instruir o paciente sobre a importância desse intervalo. A “recarga” precoce não traz benefício estético adicional, mas sim um risco imunológico desnecessário, principalmente sob a ótica longitudinal associado ao tempo cronológico³³.

A utilização da dose mínima eficaz constitui outro fator fundamental nessa estratégia preventiva. Diante desse entendimento, empregar doses elevadas na tentativa de obter resultados mais intensos ou duradouros, provavelmente não seja o protocolo ideal. Desta forma, o cirurgião-dentista deve buscar o equilíbrio entre o efeito desejado e a menor exposição antigênica possível, minimizando o gatilho para o “efeito vacina”. Tal prática clínica visa reduzir a carga proteica total ao longo dos ciclos, diminuindo significativamente o risco de sensibilização. No exercício clínico, isso se traduz no ajuste criterioso de unidades aplicadas no paciente, evitando a “dose creep”, que muitas vezes mascara o início de uma NRS³⁴.

Sob esta perspectiva, a escolha da formulação, desde a primeira aplicação é, a decisão clínica mais estratégica, dentro de um raciocínio terapêutico de longo prazo. Protocolarmente, optar por preparações purificadas e desprovidas de proteínas complexantes clostridiais, como o incobotulinumtoxinA de segunda geração, representa uma medida clínica preventiva de alto impacto minimizando o “efeito vacina”³⁵.

Face a possibilidade do acometimento da NRS no paciente, o manejo desta condição clínica deverá ser preciso e assertivo. O primeiro passo é confirmar clinicamente a perda de eficácia, diferenciando-a de problemas técnicos. Dentre eles podemos citar dose insuficiente, escolha de músculos errados na aplicação ou armazenamento inadequado da toxina. Uma vez estabelecido o diagnóstico de imunorresistência mediada por anticorpos neutralizantes, a estratégia mais eficaz e amplamente recomendada é a substituição por uma formulação livre de proteínas complexantes³⁶.

Embora muitos clínicos relatem ter vivenciado casos de resistência, ainda existe uma lacuna entre o conhecimento teórico e a adoção efetiva de medidas preventivas, apesar de relatos na literatura alertarem para o fato há pelo menos 20 anos^{9,22}.

O monitoramento da ocorrência de “dose creep” – aumentar a dose para ocorrer

o efeito desejado - e/ou “*interval creep*” – redução do intervalo de aplicação da BoNT – A para obter o efeito esperado -, é essencial na detecção precoce da NRS. Tal fato clínico deve ser interpretado pelo profissional como um importante alerta do início desta resposta pelo paciente³⁷.

Clinicamente a técnica de aplicação também influencia a resposta imunológica do paciente diante da aplicação da toxina botulínica. Injeções precisas, com agulhas finas e volumes mínimos, minimizam o trauma tecidual e mitigam a liberação local de citocinas inflamatórias, proporcionando a diminuição da resposta imune. O protocolo relacionado ao manuseio correto da toxina — reconstituição adequada, armazenamento refrigerado e uso imediato após diluição — evita a degradação proteica que poderia resultar no aumento da imunogenicidade³⁸.

Em casos mais complexos, quando a troca de formulação não é suficiente, ou quando clinicamente o paciente apresenta quadro de imunocompetência ativa relativa à toxina botulínica, o profissional deve considerar uma pausa no tratamento com BoNT – A, aguardando a diminuição natural dos títulos de anticorpos neutralizantes³⁹.

Em suma, o manejo e a prevenção da imunorresistência à toxina botulínica — o 'efeito vacina' — transcendem o protocolo técnico, consolidando uma conduta ética focada no paciente. Minimizar os riscos, e agir estrategicamente diante da resistência biológica, é dever primaz do cirurgião-dentista visando preservar a saúde sistêmica e a estética facial do indivíduo. Essa abordagem assegura a longevidade, a segurança e a eficácia do tratamento na prática da harmonização orofacial.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os achados reunidos ao longo desta revisão confirmam que a ocorrência do “efeito vacina” da toxina botulínica BoNT – A já não perfaz raridade ser um evento raro na prática clínica de HOF. Sua ocorrência deve ser encarada pelo profissional como uma consequência previsível e evitável, desde que sejam adotados protocolos clínicos com a finalidade de minimizar esta ocorrência, mesmo diante do uso prolongado da substância na HOF.

Mesmo com relatos na literatura desta ocorrência há duas décadas, muitos profissionais encaram tal ocorrência como uma complicação eventual, restrita a pacientes com histórico de aplicações terapêuticas de longo tempo e com altas doses.

Contudo, tal fenômeno representa um risco concreto na prática clínica envolvendo estética facial. Nessa área, o cirurgião-dentista lida constantemente com indivíduos que buscam resultados harmônicos e com uma previsibilidade de longa duração^{4,5,8,9}.

Evidências científicas convergem consensualmente no sentido de que a imunogenicidade relacionada a BoNT – A dependem de alguns fatores, como quantidade de unidades na dose injetada por sessão, frequência de exposição ao antígeno e da pureza da formulação escolhida. Essa compreensão multifatorial permite ao profissional passar de uma postura reativa — que se limita a aumentar doses ou reduzir intervalos quando o efeito diminui — para uma abordagem verdadeiramente preventiva – pautada na previsibilidade da resposta clínica diante do seu início precoce e continuidade por décadas de tratamento^{18,20,22,25}.

A NRS se correlaciona intimamente com a etiologia da imunorresistência associada a BoNT – A. Tal entendimento é pautado na formação de anticorpos neutralizantes (NAbs), que reforça a necessidade de uma visão integrada considerando aspectos genéticos quanto ambientais. Variáveis como polimorfismos no complexo de histocompatibilidade principal, alterações epigenéticas e influência de alérgenos externos proporcionam um ambiente imunológico propício para que o organismo reconheça a neurotoxina como um elemento estranho. Esta percepção imunológica proporciona a compreensão do papel na interação desses fatores com as variáveis modificáveis sob controle do profissional. A literatura demonstra que a NRS não surge repentinamente; esta reação é gradual, apresentando clinicamente uma contínua diminuição na duração do efeito, resultando na aplicação de doses maiores da neurotoxina associada ao encurtamento dos intervalos entre sessões. Desta maneira, é primordial o profissional reconhecer esses fatores e sinais precoces da não reação secundária, para que se desenvolva uma estratégia clínica evitando que esta se torne completa e potencialmente irreversível^{6,9,10,16}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O 'efeito vacina' da toxina botulínica tipo A representa um desafio real e crescente na harmonização orofacial, especialmente em um cenário onde indivíduos cada vez mais jovens iniciam tratamentos precoces, acumulando aplicações de BoNT – A ao longo de décadas. Longe de constituir um fato atípico, esse fenômeno surge como

consequência previsível do uso prolongado — e, por vezes, inadequado — desta toxina. Tal dinâmica profissional, transforma um procedimento antes sinônimo de previsibilidade em fonte de frustração para o paciente e para o cirurgião-dentista. Essa realidade exige uma reflexão profunda sobre a responsabilidade profissional, na busca do equilíbrio a busca por resultados imediatos com a preservação da eficácia terapêutica futura. Portanto, compreender a imunorresistência transcendeu a escolha, tornando-se uma exigência ética e científica na odontologia estética. Negligenciar a possibilidade de ocorrer tal resposta biológica no paciente pode comprometer não apenas o padrão estético facial, como toda referência de previsibilidade no trabalho clínico.

Desta forma, em face dos achados na literatura, o profissional deve adotar protocolos padronizados nos procedimentos terapêuticos, mitigando a possibilidade do início da imunorresistência. Na execução desta normativa, o cirurgião – dentista deverá obedecer às seguintes diretrizes: escolha preferencial de formulações purificadas, respeito rigoroso ao intervalo mínimo de três meses, utilização da dose mínima eficaz, monitoramento sistemático dos sinais de “*dose creep*” ou “*interval creep*” e orientação contínua ao paciente sobre os riscos imunológicos envolvidos. Essa conduta profilática, integrada de forma sistemática à rotina clínica, provavelmente reduzirá a carga antigênica de forma significativa, preservando a responsividade terapêutica do paciente ao longo do tempo. Essas medidas, quando implementadas de forma consistente, não apenas reduzem a incidência do “efeito vacina”, mas também elevam o entendimento científico na prática com excelência da harmonização orofacial como especialidade odontológica.

REFERÊNCIAS

1. Cavalcanti, Andrea Nóbrega; Azevedo, Juliana Felippi; Mathias, Paula. Harmonização Orofacial: a Odontologia além do sorriso. *Journal of Dentistry & Public Health*, v. 8, n. 2, p. 35-36, 2017.
2. De Freitas Júnior, William José Lopes et al. Toxina botulínica e Odontologia: revisão integrativa. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 11, p. e561111134081-e561111134081, 2022.
3. Fernandes, Beatriz Mendes; Santiago, Camila Regina Fonseca; da Silva, Fernanda

- Gonçalves. TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DE PARALISIA FACIAL: A importância do profissional de odontologia. *Scientia Generalis*, v. 5, n. 2, p. 528-539, 2024.
4. Kroumpouzou, George; Silikovich, Fernando. Exploring Nonresponse to Botulinum Toxin in Aesthetics: Narrative Review of Key Trigger Factors and Effective Management Strategies. *JMIR dermatology*, v. 8, p. e69960, 2025.
 5. Ho Wws, Albrecht P, Calderon PE, Corduff N, Loh D, Martin MU, Park JY, Suseno LS, Tseng FW, Vachiramou V, Wanitphakdeedecha R, Won CH, Yu JNT, Dingley M. Emerging Trends in Botulinum Neurotoxin A Resistance: An International Multidisciplinary Review and Consensus. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2022 Jun 20;10(6):e4407. doi: 10.1097/GOX.0000000000004407. PMID: 35747253; PMCID: PMC9208887.
 6. Sattler, Simone; de Sousa, Gabriella Castro. Imunogenicidade da toxina botulínica: relato de caso. *Aesthetic Orofacial Science*, v. 6, n. 4, p. 61-72, 2025.
 7. Dolimbek BZ, Aoki KR, Steward LE, Jankovic J, Atassi MZ. Mapping of the regions on the heavy chain of botulinum neurotoxin A (BoNT/A) recognized by antibodies of cervical dystonia patients with immunoresistance to BoNT/A. *Mol Immunol*. Feb 2007;44(5):1029-1041.
 8. Santos, Bruna Naiara dos; Mafrá, Márcia Robalo; Loureiro, Renata Ruoco. Fator de imunogenicidade e intervalo entre aplicações da toxina botulínica tipo A: immunogenicity factor and interval between botulinum toxin type A injections. *Atas de Ciências da Saúde, São Paulo*, v. 11, n. 6, 2023.
 9. Oh, Seung Min et al. Aesthetic doctors' perception and attitudes toward tolerance in botulinum toxin. *Skin Research and Technology*, v. 30, n. 4, e13691, 2024. DOI: 10.1111/srt.13691.
 10. Fujita, Rita Lilian Rodrigues; Hurtado, Carola Catalina Navarro. Aspectos relevantes do uso da toxina botulínica no tratamento estético e seus diversos mecanismos de ação. *Saber Científico (1982-792X)*, v. 8, n. 1, p. 120-133, 2019.
 11. De Oliveira, Christopher Anderson; Kirschner, Roger; Angeletti, Pierangelo. Reconstituição da toxina botulínica: Impacto da temperatura sobre a eficiência e interação com a proteína snap-25-revisão de literatura. *E – Acadêmica*, v. 2, pág. e0962646-e0962646, 2025.
 12. Bellows, Steven; Jankovic, Joseph. Immunogenicity associated with botulinum toxin treatment. *Toxins, Houston*, v. 11, n. 9, p. 491, 2019.
 13. Koc, Dilara et al. A fosforilação de SNAP-25 em Ser187 é intensificada após sua clivagem

- pela neurotoxina botulínica do sorotipo A, promovendo o efeito dominante-negativo do fragmento resultante. *PLoS pathogens*, v. 21, n. 10, p. e1013604, 2025.
14. Da Silva, Daniela Moreira; da Cunha, Tulio Nakazato. Análise dos fatores de imunorresistência a toxina botulínica tipo A em procedimentos estéticos. *Aurum Revista Multidisciplinar*, v. 1, n. 9, p. 84-93, 2025.
 15. Field, Malgorzata et al. AbobotulinumtoxinA (Dysport®), OnabotulinumtoxinA (Botox®), and IncobotulinumtoxinA (Xeomin®) neurotoxin content and potential implications for duration of response in patients. *Toxins*, v. 10, n. 12, p. 535, 2018.
 16. Freitas, Hannae Coelho Damasceno; de Oliveira, Kelly Terra Pinheiro. Uso da toxina botulínica na estética facial: benefícios e complicações. *Medicus*, v. 3, n. 1, p. 14-19, 2021.
 17. Kestemont P, et al. Eficácia e segurança a longo prazo da formulação líquida de AbobotulinumtoxinA para linhas glabulares moderadas a graves: um estudo de Fase III, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e aberto. *Revista de Cirurgia Estética*, v. 42, n. 3, pág. 301-313, 2022.
 18. Naumann M, et al. Immunogenicity of botulinum toxins. *Journal of neural transmission*, v. 120, p. 275-290, 2013.
 19. Fabbri M, Leodori G, Fernandes RM, et al. Neutralizing antibody and botulinum toxin therapy: a systematic review and meta-analysis. *Neurotox Res*. Jan 2016;29(1):105-117.
 20. Carr WW, Jain N, Sublett JW. Immunogenicity of botulinum toxin formulations: potential therapeutic implications. *Adv Ther*. Oct 2021;38(10):5046-5064.
 21. Dressler D, Wohlfahrt K, Meyer-Rogge E, Wiest L, Bigalke H. Antibody-induced failure of botulinum toxin a therapy in cosmetic indications. *Dermatol Surg*. Dec 2010;36 Suppl 4:2182-2187.
 22. Borodic, Gary. Botulinum toxin, immunologic considerations with long-term repeated use, with emphasis on cosmetic applications. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, v. 15, n. 1, p. 11-16, 2007.
 23. Martin, Michael Uwe; Tay, Clifton Ming; Siew, Tuck Wah. 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.
 24. Gallagher, Conor J. et al. Clinical immunogenicity of daxibotulinumtoxinA for injection in glabellar lines: pooled data from the SAKURA phase 3 trials. *Toxins*, v. 15, n. 1, p. 60, 2023.

25. Corduff, Niamh et al. Real-world implications of botulinum neurotoxin A immunoresistance for consumers and aesthetic practitioners: insights from ASCEND multidisciplinary panel. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*, v. 12, e5892, 2024.
26. Berwanger, Fernanda Yvone Giro; Martins, Wesley. Toxina botulínica em procedimentos estéticos: Uma revisão integrativa da literatura. *Research, Society and Development*, v. 12, n. 6, p. e27612642271-e27612642271, 2023.
27. Penna, Camila Borelli; Suguihara, Roberto Teruo; Muknicka, Daniella Pilon. A toxina botulínica na harmonização orofacial. *Research, Society and Development*, v. 12, n. 7, p. e4312742506-e4312742506, 2023.
28. de Sousa, Ana Leticia Arlindo et al. Duração da ação e frequência de aplicações da toxina botulínica na hiperidrose axilar primária: uma revisão sistemática. *Revista Tópicos*, v. 4, n. 33, p. 1-20, 2026.
29. Lee, Kar Wai Alvin et al. Immunogenicity of botulinum toxin type A in different clinical and cosmetic treatment, a literature review. *Life*, v. 14, n. 10, p. 1217, 2024.
30. Naumann, M.; Boo, L.M.; Ackerman, A.H.; Gallagher, C.J. Immunogenicity of Botulinum Toxins. *J. Neural Transm.* 2013, 120, 275–290.
31. Baizabal-Carvallo, J.F.; Jankovic, J.; Feld, J. Flu-like Symptoms and Associated Immunological Response Following Therapy with Botulinum Toxins. *Neurotox. Res.* 2013, 24, 298–306.
32. Rahman E, Banerjee PS, Asghar A, Gupta NK, Mosahebi A. Botulinum Toxin Type A Immunogenicity across Multiple Indications: An Overview Systematic Review. *Plast Reconstr Surg.* 2022 Apr 1;149(4):837-848. doi: 10.1097/PRS.0000000000008904. PMID: 35139064.
33. Machado, Sarah Eloísa Zanardo et al. Aplicações da Toxina Botulínica Tipo A em Procedimentos Estéticos no Terço Superior da Face: Applications of Botulinum Toxin Type A in Aesthetic Procedures of the Upper Facial Third. *RCMOS-Revista Científica Multidisciplinar O Saber*, v. 1, n. 2, 2025.
34. Almeida, T. C. M.; Couto, N. C. Intercurrences caused by botulinum toxin in aesthetics. *Research, Society and Development*, v. 12, n. 3, 2023.
35. Azam, Muhammad Tayyab et al. Efficacy and Safety of IncobotulinumtoxinA for the Simultaneous Treatment of Upper Facial Lines: A GRADE Assessed Systematic Review and Meta-analysis. In: *Aesthetic Surgery Journal Open Forum*. Oxford University Press,

2026. p. oja085.
36. Filho, R. T. S.; Sughihara, J. M.; Muknicka, L. V. Efeito da toxina botulínica tipo A na prevenção de rugas estáticas e no envelhecimento facial em adultos jovens: uma revisão de literatura. *Revista Foco*, v. 18, n. 5, p. e8637, 2023.
37. Santis, Érico Pampado Di et al. Efeitos adversos no uso estético da toxina botulínica e de preenchedores na face: uma revisão narrativa. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 100, n. 1, p. 87-103, 2025.
38. Bombonato, Lorena Moran et al. Erros e consequências na aplicação da toxina botulínica: uma revisão abrangente. Editora Impacto Científico, 2025.
39. Zhang, W. et al. Meta-analysis of adverse reactions of botulinum toxin A in facial rejuvenation treatment. *Aesthetic Plastic Surgery*, 2025.