

IMUNOGENICIDADE DA TOXINA BOTULÍNICA: RELATO DE CASO

Immunogenicity of Botulinum Toxin: Case Report

Inmunogenicidad de la toxina botulínica: Relato de caso

Simone Sattler¹, Gabriella Castro de Sousa¹

Objetivo: O objetivo deste trabalho foi avaliar os fatores de risco para imunogenicidade em pacientes que realizam tratamento com toxina botulínica através de uma revisão de literatura e relato de dois casos clínicos, além de discutir a possibilidade de reversão desse quadro. **Revisão Bibliográfica:** A toxina botulínica (TB), produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, apresenta diversos sorotipos, sendo o tipo A o mais eficaz e menos imunogênico. Sua estrutura, composta por cadeias leve e pesada, atua na junção neuromuscular, bloqueando a liberação de acetilcolina e impedindo contrações musculares. No entanto, a repetição de aplicações pode levar ao desenvolvimento de anticorpos, resultando em um efeito imunológico semelhante a uma “vacina”, que reduz a eficácia do tratamento. Estudos indicam que a imunogenicidade é maior em tratamentos com doses elevadas, como em indicações terapêuticas, mas permanece baixa em aplicações estéticas, geralmente realizadas com doses menores. Anticorpos neutralizantes podem se formar, mas não afetam a resposta clínica de todos os pacientes. Embora a prevalência de não respondedores primários seja rara, fatores como técnica de aplicação e dosagem inadequada podem influenciar a resposta. A compreensão da imunogenicidade da TB e a otimização dos intervalos entre aplicações são essenciais para melhorar os resultados clínicos e minimizar riscos. **Conclusão:** A imunogenicidade da toxina botulínica é um tema muito relevante para prática clínica, pois é um procedimento amplamente realizado e pacientes estão começando o tratamento cada vez mais jovens, resultando em uma frequência elevada de aplicação ao longo da vida. Fatores como maior frequência de aplicação, maiores quantidades (como em tratamentos terapêuticos), intervalos menores e questões fisiológicas individuais podem aumentar o risco de desenvolver imunização. Algumas medidas como alterar o plano de tratamento, a marca e/ou subtipo de neurotoxina utilizado podem contornar o quadro. Sendo assim, os profissionais devem ser criteriosos na escolha do tratamento, além de ter cautela no manuseio e aplicação da toxina botulínica, a fim de minimizar os riscos na medida do possível.

Palavras chave: imunogenicidade, toxina botulínica, anticorpos

¹Clínica Simone Sattler – Rio de Janeiro. Email: simonesattlerkob@gmail.com

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the risk factors for immunogenicity in patients undergoing treatment with botulinum toxin by reviewing the literature and reporting two clinical cases, as well as discussing the possibility of reversing this condition. **Bibliographic Review:** Botulinum toxin (BT), produced by the bacterium Clostridium botulinum, has several serotypes, type A being the most effective and least immunogenic. Its structure, made up of light and heavy chains, acts on the neuromuscular junction, blocking the release of acetylcholine and preventing muscle contractions. However, repeated applications can lead to the development of antibodies, resulting in an immunological effect similar to a "vaccine", which reduces the effectiveness of the treatment. Studies indicate that immunogenicity is higher in treatments with high doses, such as for therapeutic indications, but remains low in aesthetic applications, which are generally carried out with lower doses. Neutralizing antibodies can form, but they do not affect the clinical response of all patients. Although the prevalence of primary non-responders is rare, factors such as application technique and inadequate dosage can influence the response. Understanding the immunogenicity of TB and optimizing the intervals between applications are essential for improving clinical results and minimizing risks. **Conclusion:** The immunogenicity of botulinum toxin is a very relevant issue for clinical practice, as it is a widely performed procedure and patients are starting treatment at younger and younger ages, resulting in a high frequency of application throughout life. Factors such as more frequent application, larger quantities (as in therapeutic treatments), shorter intervals and individual physiological issues can increase the risk of developing immunization. Some measures, such as altering the treatment plan, the brand and/or subtype of neurotoxin used, can help. Professionals should therefore be careful when choosing a treatment, as well as being cautious when handling and applying botulinum toxin, in order to minimize the risks as far as possible.

Keywords: immunogenicity, botulinum toxin, antibodies

RESUMEN

Objetivo: El objetivo de este estudio fue evaluar los factores de riesgo de inmunogenicidad en pacientes sometidos a tratamiento con toxina botulínica mediante una revisión bibliográfica y el informe de dos casos clínicos, así como discutir la posibilidad de revertir esta condición. **Revisión bibliográfica:** La toxina botulínica (BT), producida por la bacteria Clostridium botulinum, tiene varios serotipos, siendo el tipo A el más eficaz y menos inmunógeno. Su estructura, formada por cadenas ligeras y pesadas, actúa en la unión neuromuscular, bloqueando la liberación de acetilcolina e impidiendo las contracciones musculares. Sin embargo, las aplicaciones repetidas pueden dar lugar al desarrollo de anticuerpos, lo que produce un efecto inmunológico similar al de una «vacuna», que reduce la eficacia del tratamiento. Los estudios indican que la inmunogenicidad es mayor en los tratamientos con dosis elevadas, como en las indicaciones terapéuticas, pero sigue siendo baja en las aplicaciones estéticas, que suelen realizarse con dosis más bajas. Pueden formarse anticuerpos neutralizantes, pero no afectan a la respuesta clínica de todos los pacientes. Aunque la prevalencia de no respondedores primarios es rara, factores como la técnica de aplicación y una dosificación inadecuada pueden influir en la respuesta. Comprender la inmunogenicidad de la TB y optimizar los intervalos entre aplicaciones son esenciales para mejorar los resultados clínicos y minimizar los riesgos. **Conclusión:** La inmunogenicidad de la toxina botulínica es un tema muy relevante para la práctica clínica, ya que es un procedimiento ampliamente realizado y los pacientes inician el tratamiento a edades cada vez más tempranas, lo que se traduce en una alta frecuencia de aplicación a lo largo de la vida. Factores como una aplicación más frecuente, mayores cantidades (como en los tratamientos terapéuticos), intervalos más cortos y cuestiones fisiológicas individuales pueden aumentar el riesgo de desarrollar inmunización. Algunas medidas, como modificar el plan de tratamiento, la marca y/o el subtipo de neurotoxina utilizada, pueden evitarlo. Por lo tanto, los profesionales deben tener cuidado a la hora de elegir un tratamiento, así como ser precavidos al manipular y aplicar la toxina botulínica, con el fin de minimizar los riesgos en la medida de lo posible.

Palabras clave: inmunogenicidad, toxina botulínica, anticuerpos

INTRODUÇÃO

A fim de prevenir o envelhecimento, a busca pelos tratamentos estéticos tem se tornado cada vez mais frequente. O tratamento com toxina botulínica é um dos procedimentos mais realizados atualmente, por se tratar de um procedimento minimamente invasivo, seguro, eficaz e temporário, que promove efeitos estéticos e terapêuticos.

Por se tratar de um medicamento biológico, a toxina botulínica pode desencadear uma resposta imune do organismo, levando-o à não responsividade clínica, tendo sua eficácia reduzida ou falha do tratamento¹. Embora seja um tratamento muito almejado, pouco se fala sobre seus efeitos a longo prazo e da possibilidade de causar resistência imunológica aos pacientes. A imunização é um risco e alguns fatores relevantes podem desempenhar um papel na indução de anticorpos, dentre eles o intervalo entre aplicações, aplicações no retorno do paciente (“retoque”), a composição do medicamento e a quantidade utilizada são os mais relevantes².

A toxina botulínica é uma proteína bacteriana, sendo estranha ao sistema imune e é um antígeno propriamente dito. Como qualquer outra proteína terapêutica administrada repetidamente, pode provocar a formação de anticorpos dirigidos contra a toxina botulínica. Assim, quando a quantidade de anticorpos for suficientemente elevada, ocorre a não resposta ao tratamento secundário. Ou seja, quando for administrada novamente não dará resultado³. Esse é um assunto relevante, pois os pacientes estão começando o tratamento cada vez mais jovens, resultando em uma frequência elevada de aplicação ao longo da vida.

MÉTODOS

O presente trabalho consiste em relato de caso com revisão da literatura por meio de buscas nas bases de dado Scielo, Pubmed e Google Acadêmico. Foram selecionados artigos dos anos 2007 a 2024 com os descritores: “imunogenicidade”, “toxina botulínica” e “anticorpos”. Ao final da pesquisa, foram selecionados 15 artigos que atenderam a relação com o tema proposto e que corroboraram o embasamento do assunto.

REVISÃO DE LITERATURA

Mecanismo de ação

A toxina botulínica (TB) é um subproduto da fermentação anaeróbia da bactéria *Clostridium Botulinum* e possui diversos sorotipos, devido às diferentes configurações da sua cadeia de aminoácido (A, B, C1, C2, D, E, F, G). O tipo A tem sua maior efetividade e menor resposta imunológica. A TB possui uma cadeia leve e uma pesada ligadas por uma ponte de dissulfeto⁴. As variações nessas cadeias geram os subtipos abo-botulínica, inco-botulínica e ona-botulínica. Todos os sorotipos da toxina são compostos pela mesma estrutura, formada por cadeias leve e pesada (sendo a cadeia leve responsável pela clivagem da SNAP-25 e a cadeia pesada, responsável pelo transporte da molécula 150 kDa para o axônio terminal)⁵.

A acetilcolina, neurotransmissor responsável pela contração muscular, é encapsulada e forma uma vesícula que migra para o final do axônio. A liberação da acetilcolina na fenda sináptica se dá pela proteína SNAP-25 e, a partir disso, ocorrem os impulsos nervosos que geram contrações musculares. Quando a TB é injetada se liga à SNAP-25, bloqueando a ligação dessa proteína com a vesícula de acetilcolina, impedindo, assim, sua liberação. Dessa forma, sua ação ocorre a nível pré-sináptico, bloqueando a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, consequentemente evitando a contração do músculo⁶.

Eventualmente, ao longo do tempo, o organismo continua produzindo a acetilcolina. A função muscular é restabelecida quando os novos brotamentos axonais tornam-se efetivos nas placas terminais bloqueadas. Antes da completa recuperação da terminação nervosa, ocorrem brotamentos neste local, conhecidos como neoinervação. Isso leva a uma antecipação da contração muscular. Essa neoinervação vai se intensificando até o retorno completo da ação muscular. Assim, a durabilidade do tratamento é em torno de 3 a 6 meses, variando de acordo com hábitos e fisiologia de cada indivíduo⁷.

O efeito vacina

A imunogenicidade consiste na capacidade de substâncias proteicas induzirem a formação de anticorpos. Uma vez que a TB é produzida por bactérias, o organismo pode reconhecê-la como antígeno e produzir anticorpos como forma de defesa, reduzindo a duração do neuromodulador ou impedindo sua ação. Esse efeito imunológico também é reconhecido como “efeito vacina”, fazendo com que haja redução ou ineficácia na resposta do tratamento⁵.

No estudo transversal monocêntrico e observacional de Albrecht, et al., 596 pacientes foram tratados com TB para diferentes indicações, a fim de detectar anticorpos de ligação ao neuromodulador. A pesquisa concluiu que injeções repetidas inevitavelmente acarretam o desenvolvimento de anticorpos. Assim, a fim de evitar o risco de imunogenicidade, pode-se evitar aplicações no retorno do paciente e dar intervalo maior entre os tratamentos². Além disso, a inco-BoNT/A (Xeomin) pode estar associada a taxas mais baixas de anticorpos neutralizantes^{2,3,8}. No entanto, o estudo foi realizado para tratar hemiespasmo facial, distonia cervical e outras distonias, sendo utilizada uma quantidade maior da substância em relação aos tratamentos estéticos. Aqueles tratados para hemiespasmo facial praticamente não tiveram reação dos anticorpos neutralizantes, pois foram usadas menos unidades de TB. Já aqueles que foram tratados para distonia cervical e outras distonias tiveram uma prevalência maior, já que uma grande quantidade de TB foi utilizada para os tratamentos. A maioria dos estudos referentes à imunização da TB são relacionados a seu uso terapêutico. Sendo assim, a resposta a anticorpos em tratamentos com aproximadamente 50 U é extremamente baixa, e a possibilidade aumenta em tratamentos nos quais utiliza-se mais de 100 U. Nesse sentido, tratamentos associados de TB estética facial com o funcional para “bruxismo”, enxaqueca tensional ou mesmo associado ao tratamento do plátisma têm maiores possibilidades de desenvolver imunogenicidade, embora a taxa seja ínfima.

A toxina botulínica convencional do tipo A é um complexo da neurotoxina de 150 kD e outras proteínas complexantes não tóxicas. Apenas anticorpos dirigidos contra a neurotoxina de 150kDa são neutralizantes, pois é a forma ativa. Todas as outras agregadas são抗ígenos e têm o potencial de induzir uma resposta imune⁹. Ocasionalmente podem-se formar anticorpos contra outras proteínas do complexo, mas estes parecem não afetar a capacidade de resposta clínica. O padrão de reconhecimento dos anticorpos é individual, de modo que nem todos os pacientes desenvolvem anticorpos para a mesma molécula¹⁰. Além disso, alguns pacientes com os anticorpos neutralizantes ainda costumam responder ao tratamento. A frequência de conversão é muito baixa e raramente leva à perda de eficácia¹¹.

A TB é um produto biológico e sua farmacologia clínica depende de muitos fatores, incluindo a estirpe bacteriana utilizada na produção, métodos de isolamento e purificação e a presença ou ausência de proteínas complexantes.³ Alguns autores defendem que uma redução do complexo protéico da TB, ao utilizar formulações mais purificadas como a inco-BoNT/A, pode ser benéfica em pacientes que recebem vários ciclos de tratamento e começam a não apresentar resultados^{2,3,8}.

Para iniciar uma resposta imune, o sistema imune precisa ser ativado. Não só o antígeno tem que estar presente, como também o sinal de ativação. As primeiras células a reconhecerem o antígeno são as células dendríticas. Elas apresentam o antígeno aos linfócitos T e os ativa. Estes ativam os linfócitos B para produzirem os anticorpos³.

Embora haja debate sobre a taxa de prevalência das diferentes formulações de toxina botulínica tipo A, a frequência global do desenvolvimento de anticorpos neutralizantes e a imunogenicidade da abobotulinumtoxinA, incobotulinumtoxinA e onabotulinumtoxinA para tratamentos estéticos permanecem baixas ou insignificantes.¹² Nesses, são utilizadas doses mais baixas de toxina botulínica, mas como o tratamento ao longo do tempo requer injeções repetidas, os indivíduos podem estar em risco de reações imunológicas com possível formação de anticorpos neutralizantes e falha no tratamento secundário. Apesar da baixa prevalência, diversos trabalhos relataram anticorpos neutralizantes nesta população¹³.

Alguns estudos relataram pacientes que nunca responderam ao tratamento com a TB, classificando-os como não respondedores primários. São casos muito raros na rotina clínica e com a etiologia desconhecida. Há de se levar em conta a possibilidade de predisposição por alguma questão genética ou

individual ainda não identificada nos estudos. No entanto, alguns casos podem ser erroneamente interpretados como não responsivo, como nos casos de alteração do próprio produto (armazenamento, diluição), baixas doses de injeção, erro na aplicação ou técnica de injeção inadequada, entre outros fatores⁸. Por isso, é importante ainda realizar outras tentativas com o paciente, respeitando o tempo de aplicação (intervalo mínimo de três meses)¹⁴.

Imunologicamente, os anticorpos neutralizantes de IgM atingem o pico em 2-3 semanas, sugerindo que os procedimentos de retoque são idealmente realizados em 1 semana. No entanto, faltam diretrizes claras baseadas em evidências para esse período. O uso de toxina botulínica de 150 KDa sem proteínas complexas pode aliviar as preocupações sobre os intervalos de procedimento. Ainda assim, há necessidade de melhorar a compreensão imunológica dos intervalos de procedimento apropriados para a prevenção da resistência¹⁵.

RELATO DE CASO

Casos clínicos

Caso 1

Paciente AM, 52 anos, sexo feminino, chegou pela primeira vez no consultório em dezembro de 2019 para realização de tratamento com TB. Ao retorno, verificou-se a ineficácia da mesma para surpresa do injetor. Foi reaplicado tratamento com maiores dosagens, o que também se mostrou ineficaz. Nesse momento, a paciente relatou que já havia feito vários tratamentos e que somente da primeira vez havia conquistado resultado com relação à diminuição da contração muscular nas áreas tratadas. A profissional injetora propôs intervalo de dois anos para nova tentativa.

Em maio de 2023, após um grande período sem realizar aplicações da TB (**Figura 1**), realizamos aplicação nos corrugadores (7U em cada). Ainda assim, não houve resultado (**Figura 2**). Optamos por tratar das suas rugas com fios de PDO (**Figura 3 e 4**) e outros bioestimuladores.



Figura 1. Paciente antes da aplicação da toxina, em maio de 2023, com a contração da glabela.



Figura 2 – Paciente após a aplicação de toxina botulínica realizando a contração. Percebe-se que não houve alteração nas rugas.



Figura 3 – Planejamento dos fios lisos de PDO da paciente.



Figura 4 – Inserção dos fios para tratar rugas do frontal e da glabela. Já que a paciente não tinha mais resposta com o tratamento com a TB, optamos por fazer o planejamento com fios de PDO.

Caso 2

Paciente HH, 67 anos, sexo feminino, chegou ao consultório em maio de 2021 para tratamento com toxina botulínica (**Figura 5 e 6**). Foi realizada a aplicação e não houve sucesso no resultado (**Figura 6**). Paciente após a aplicação de TB, não houve alteração na contração muscular e nas rugas (**Figura 7**).



Figura 5 – Paciente antes da aplicação realizando contração do músculo frontal, com anestésico tópico.



Figura 6 – Paciente antes da aplicação realizando a contração da glabella.



Figura 7 – Paciente após aplicação de TB contraindo o músculo frontal. Observamos que o músculo ainda, encontra-se hipercinético e com rugas dinâmicas.

Em abril de 2023, após dois anos sem nenhuma aplicação, foi realizada a tentativa no músculo mental (2U) para teste. Houve uma melhora e fizemos o restante da aplicação no rosto após quinze dias (**Figura 8 e 9**).



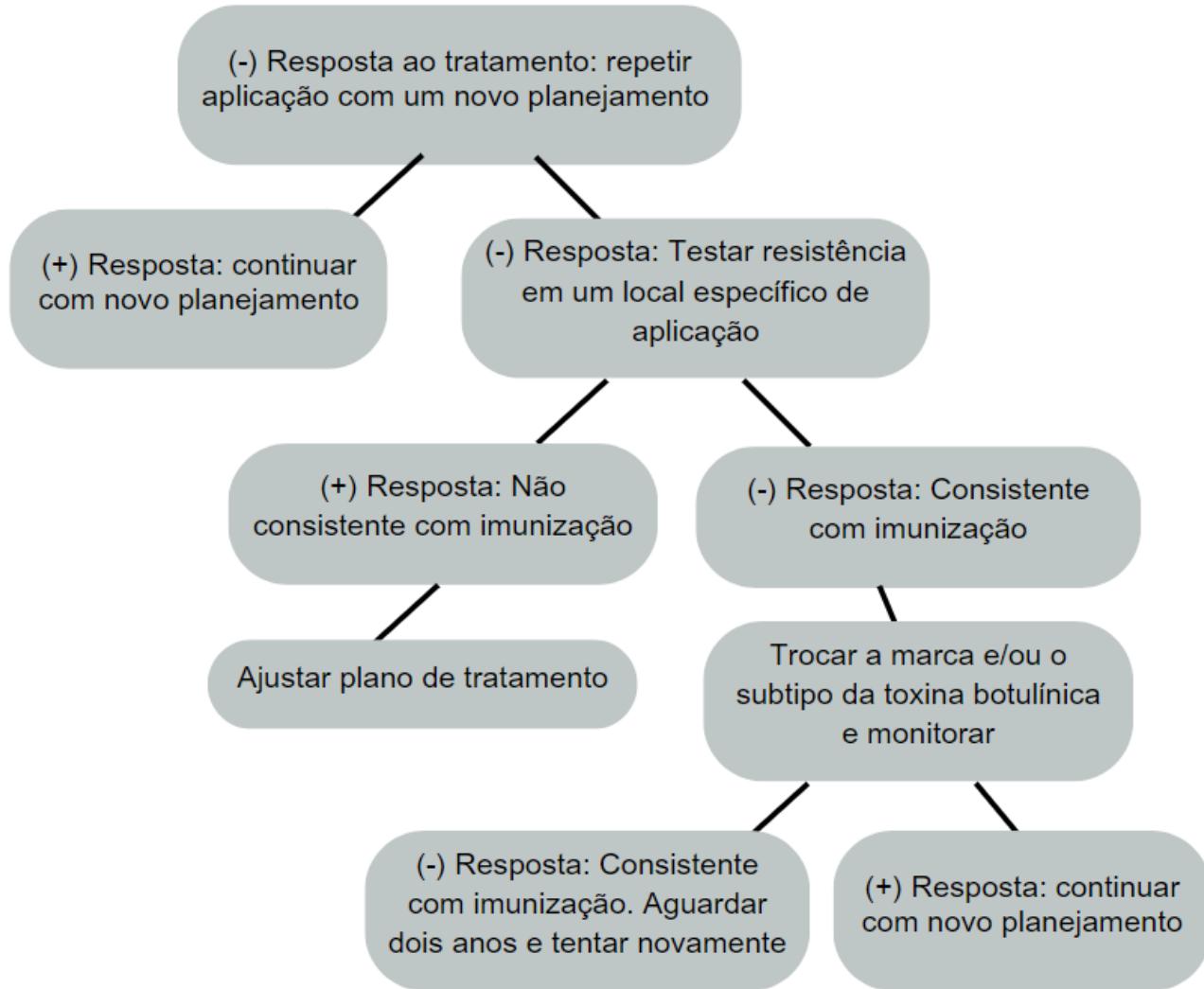
Figura 8 – Paciente no retorno da aplicação. Já é possível perceber uma alteração no padrão de contração muscular e uma atenuação das rugas.



Figura 9 – Resultado da aplicação no músculo frontal. Paciente voltou satisfeita na revisão, sendo assim, sua imunidade foi revertida e ela pode voltar a fazer aplicações normalmente. Nesse caso, a paciente passou a retornar a cada cinco meses para manter o tratamento, e na sequência foi elevado o número de unidades na glabela para maior efetividade.

DISCUSSÃO

Quadro sugestivo de conduta em casos de imunização⁴



CONCLUSÃO

Este tema é muito relevante para a prática clínica, pois a toxina botulínica é um dos procedimentos estéticos mais realizados no mundo e um dos mais procurados pelos pacientes, que começam o tratamento cada vez mais jovens. A literatura sugere que uma frequência maior de aplicação, com intervalos menores e grandes quantidades (como em tratamentos terapêuticos) aumentam o risco do desenvolvimento da imunização. Questões fisiológicas individuais ainda não identificadas nos estudos precisam ser pesquisadas mais profundamente no grupo imunizado. Portanto, respeitar o intervalo das aplicações e as doses indicadas para cada caso é de extrema importância. Em casos de suspeita de imunogenicidade, é possível alterar o plano de tratamento e trocar a marca e/ou o subtipo do neuromodulador utilizado. Os profissionais devem ser criteriosos e utilizar sua experiência clínica para minimizar tais riscos no tratamento, sendo cautelosos também no manuseio da toxina, técnica de aplicação e evitar intercorrências.

REFERÊNCIAS

1. Satter S. TOTAL HOF e planejamento global. São Paulo: Editora Napoleão, 2024.
2. Albrecht P, Jansen A, Lee JI, Moll M, Ringelstein M, Rosenthal D, Bigalke H, Aktas O, Hartung HP, Heftner H. High prevalence of neutralizing antibodies after long-term botulinum neurotoxin therapy. *Neurology*. 2019; 92(1):e48-e54.
3. Frevert J. Pharmacology and Immunology of non-complexed botulinum toxin. Botulinum toxins in clinical aesthetic practice 3ed. 2018:e20-29.
4. Barbosa CMR, Barbosa JRA. Toxina botulínica em odontologia. 1. ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.
5. de Mello SMM. Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação. *Acta fisiátrica*, 2009; 16(1): 25-37.
6. Martins-R R, et al. Toxina botulínica tipo A no tratamento de rugas: uma revisão de literatura. *Anais da Mostra Científica da Farmácia*. v.3. n.1. (2016).
7. Nigam P K, Nigam A. Botulinum toxin. *Indian Journal of Dermatology*, Indian, 2010; 55(1): 8-14.
8. Bellows S, Jankovic J. Immunogenicity Associated with Botulinum Toxin Treatment. *Toxins (Basel)*. 2019; 26(11):491.
9. Torres S, Hamilton M, Sanches E, Starovatova P, Gubanova E, Reshetnikova T. Neutralizing antibodies to botulinum neurotoxin type A in aesthetic medicine: five case reports. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013; 18(7): 11-7.
10. Dolimbek BZ, Aoki KR, Steward LE, Jankovic J, Atassi MZ. Mapping of the regions on the heavy chain of botulinum neuro-toxin A (BoNT/A) recognized by antibodies of cervical dystonia patients with immuno-resistance to BoNT/A. *Mol Immunol* 2007; 44(5): 1029-41.
11. Naumann M, Carruthers A, Carruthers J et al. Meta-analysis of neutralizing antibody conversion with onabotulinumtoxinA (BOTOX) across multiple indications. *Mov Disord* 2010; 25(13):2211-8.
12. 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; 149(4):837-848.
13. Stengel G, Bee EK. Antibody-induced secondary treatment failure in a patient treated with botulinum toxin type A for glabellar frown lines. *Clin Interv Aging*. 2011; 6:281-4.
14. Dashtipour K, Pedouim F. Botulinum Toxin: Preparations for Clinical Use, Immunogenicity, Side Effects, and Safety Profile. *Semin Neurol*. 2016; 36(1):29-33.
15. Oh SM, Kim HM, Ahn TH, Park MS, Ree YS, Park ES. Aesthetic doctors' perception and attitudes toward tolerance in botulinum toxin. *Skin Res Technol*. 2024; 30(4):e413691