

FOTOBIMODULAÇÃO COMO ESTRATÉGIA POTENCIAL PARA REVERTER OS EFEITOS DA TOXINA BOTULÍNICA: MECANISMOS NEUROREGENERATIVOS E APLICAÇÕES CLÍNICAS

Photobiomodulation as a Potential Strategy to Reverse the Effects of Botulinum Toxin:
Neuroregenerative Mechanisms and Clinical Applications

Fotobiomodulación como Estrategia Potencial para Revertir los Efectos de la Toxina
Botulínica: Mecanismos Neuroregenerativos y Aplicaciones Clínicas

Fabrizio dos Santos Cardoso^{1,2,3}, Roberto Fernandes Pacheco⁵ Cristiane Soncino⁴ Carolina Lúcia de Oliveira Pacheco⁵, Sérgio Gomes da Silva^{2,3,6}, Patrícia Sardinha Leonardo³, Rodrigo Álvaro Brandão Lopes-Martins^{2,3,8}

RESUMO

Objetivo: Este artigo propõe a hipótese de que a fotobiomodulação (FBM), modalidade terapêutica não invasiva com reconhecido potencial neuroregenerativo, possa favorecer a reversão dos efeitos da BoNT/A, promovendo a recuperação neuromuscular. **Revisão Bibliográfica:** A toxina botulínica do tipo A (BoNT/A) é amplamente utilizada em procedimentos clínicos e estéticos pela sua capacidade de induzir paralisia neuromuscular temporária, inibindo a liberação de acetilcolina. Apesar de seu uso ser considerado seguro e previsível, efeitos adversos como ptose palpebral iatrogênica e assimetrias faciais podem ocorrer e perdurar por semanas ou meses, sem que haja, até o momento, uma abordagem consolidada para acelerar a recuperação. **Discussão:** A FBM estimula a atividade mitocondrial por meio da ativação da citocromo c oxidase, aumentando a produção de ATP e modulando vias intracelulares relacionadas à neuroplasticidade, sobrevivência celular e sinaptogênese. Estudos pré-clínicos demonstram que a FBM é capaz de induzir a expressão de fatores neurotróficos (como BDNF e NGF), promover o aumento da proteína SNAP-25 e remodelar estruturas neuronais, inclusive em cérebros envelhecidos. Esses mecanismos estão alinhados com os processos necessários à reversão dos efeitos da BoNT/A. Embora ainda não existam ensaios clínicos controlados com essa finalidade, relatos clínicos sugerem que a FBM pode antecipar a recuperação funcional em casos de complicações com toxina botulínica. **Conclusão:** A fotobiomodulação desponta como abordagem promissora e fundamentada do ponto de vista mecanístico para o manejo de efeitos adversos da BoNT/A.

Palavras-chave: Toxina botulínica, fotobiomodulação, recuperação neuromuscular, regeneração sináptica, complicações estéticas, neuroplasticidade.

¹Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), Bom Jesus do Itabapoana, RJ, Brazil.

²Hospital do Câncer de Muriaé, Fundação Cristiano Varela (FCV), Muriaé, MG, Brazil.

³Centro Universitário Redentor Afya (UniREDENTOR Afya), Itaperuna, RJ, Brazil.

⁴Faculdade de Tecnologia em Saúde - FATESA

⁵Instituto Dr. Ellev - Rua Conde de Linhares 112 Bairro: Cidade Jardim, Belo Horizonte, Brazil

⁶Centro Universitário FAMINAS, Muriaé, MG, Brazil.

⁷Faculdade de Tecnologia em Saúde - FATESA

⁸Universidade Brasil. Programa de Pós-Graduação em Bioengenharia.

SUBMETIDO EM: 3/2025

I

ACEITO EM: 04/2025

I

PUBLICADO EM: 06/2025

ABSTRACT

Objective: This article proposes the hypothesis that photobiomodulation (PBM), a non-invasive therapeutic modality with recognized neuroregenerative potential, may favor the reversal of the effects of BoNT/A, promoting neuromuscular recovery. **Literature Review:** Botulinum toxin type A (BoNT/A) is widely used in clinical and aesthetic procedures due to its ability to induce temporary neuromuscular paralysis by inhibiting the release of acetylcholine. Although its use is considered safe and predictable, adverse effects such as iatrogenic eyelid ptosis and facial asymmetries may occur and last for weeks or months, with no consolidated approach to accelerate recovery to date. **Discussion:** PBM stimulates mitochondrial activity through the activation of cytochrome c oxidase, increasing ATP production and modulating intracellular pathways related to neuroplasticity, cell survival and synaptogenesis. Preclinical studies demonstrate that PBM is capable of inducing the expression of neurotrophic factors (such as BDNF and NGF), promoting the increase of SNAP-25 protein and remodeling neuronal structures, including in aged brains. These mechanisms are aligned with the processes necessary to reverse the effects of BoNT/A. Although there are still no controlled clinical trials for this purpose, clinical reports suggest that PBM can accelerate functional recovery in cases of complications with botulinum toxin. **Conclusion:** Photobiomodulation emerges as a promising and mechanistically supported approach for the management of adverse effects of BoNT/A.

Keywords: Botulinum toxin, photobiomodulation, neuromuscular recovery, synaptic regeneration, aesthetic complications, neuroplasticity.

RESUMEN

Objetivo: Este artículo propone la hipótesis de que la fotobiomodulación (PBM), una modalidad terapéutica no invasiva con reconocido potencial neuroregenerativo, puede favorecer la reversión de los efectos de la BoNT/A, promoviendo la recuperación neuromuscular. **Revisión de la literatura:** La toxina botulínica tipo A (BoNT/A) se utiliza ampliamente en procedimientos clínicos y estéticos debido a su capacidad para inducir parálisis neuromuscular temporal al inhibir la liberación de acetilcolina. Si bien su uso se considera seguro y predecible, pueden presentarse efectos adversos como ptosis palpebral iatrogénica y asimetrías faciales, que pueden durar semanas o meses, sin que hasta la fecha se haya establecido un enfoque para acelerar la recuperación. **Discusión:** La PBM estimula la actividad mitocondrial mediante la activación de la citocromo c oxidasa, lo que aumenta la producción de ATP y modula las vías intracelulares relacionadas con la neuroplasticidad, la supervivencia celular y la sinaptogénesis. Estudios preclínicos demuestran que la fotobiomodulación (PBM) es capaz de inducir la expresión de factores neurotróficos (como BDNF y NGF), promover el aumento de la proteína SNAP-25 y remodelar las estructuras neuronales, incluso en cerebros envejecidos. Estos mecanismos están alineados con los procesos necesarios para revertir los efectos de la BoNT/A. Si bien aún no existen ensayos clínicos controlados para este propósito, los informes clínicos sugieren que la PBM puede acelerar la recuperación funcional en casos de complicaciones con la toxina botulínica. **Conclusión:** La fotobiomodulación emerge como un enfoque prometedor y con respaldo mecanístico para el manejo de los efectos adversos de la BoNT/A.

Palabras clave: Toxina botulínica, fotobiomodulación, recuperación neuromuscular, regeneración sináptica, complicaciones estéticas, neuroplasticidad.

INTRODUÇÃO

A toxina botulínica do tipo A (BoNT/A) é amplamente empregada na prática clínica tanto para fins terapêuticos quanto estéticos¹⁻³ neurotransmissor essencial para a contração muscular. O bloqueio resulta em paralisia muscular temporária, que é revertida gradualmente com a regeneração dos terminais nervosos e o restabelecimento das conexões sinápticas⁴⁻⁶.

A fotobiomodulação (FBM), também conhecida como terapia a laser de baixa intensidade⁷, tem ganhado destaque na medicina regenerativa⁸⁻¹⁰. Evidências apontam que a FBM favorece a regeneração nervosa, estimula a produção de ATP, melhora a vascularização e contribui para a neuroplasticidade e

formação de novas sinapses. Esses efeitos decorrem da ativação de vias intracelulares que sustentam o crescimento neuronal e a sobrevivência celular^{11,12}.

Diante desses mecanismos, é plausível considerar que a FBM possa acelerar a reversão dos efeitos da BoNT/A, promovendo uma recuperação mais precoce da função neuromuscular. Tal hipótese é especialmente relevante no contexto estético, em que casos de ptose palpebral iatrogênica e outras complicações demandam uma solução eficaz e segura para antecipar a normalização funcional.

Assim, este artigo tem como objetivo explorar a viabilidade dessa proposta, discutindo os possíveis mecanismos celulares e moleculares envolvidos na regeneração sináptica induzida pela fotobiomodulação e suas aplicações clínicas potenciais.

REVISÃO DE LITERATURA

Mecanismo de Ação da Toxina Botulínica - BoNT/A

A toxina botulínica tipo A (BoNT/A) é uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, amplamente utilizada na medicina por sua capacidade de bloquear temporariamente a transmissão neuromuscular¹³. Seu mecanismo de ação é altamente específico e envolve quatro etapas principais: ligação, internalização, translocação e clivagem proteolítica da maquinaria de exocitose sináptica^{14,15}.

Inicialmente, a toxina se liga a receptores específicos localizados na membrana pré-sináptica dos neurônios colinérgicos, principalmente na placa motora terminal. Essa ligação depende da presença de gangliosídeos e proteínas de membrana como a glicoproteína vesicular sináptica 2 (SV2), permitindo que a toxina seja internalizada por endocitose mediada por receptores⁴. Uma vez no interior das vesículas endossomais, o ambiente ácido induz uma mudança conformacional que favorece a translocação da cadeia leve da toxina para o citoplasma. Essa cadeia leve, dependente de zinco, cliva componentes do complexo SNARE (Soluble NSF Attachment Protein Receptor), essencial para a fusão de vesículas sinápticas com a membrana plasmática¹⁴.

Especificamente, a BoNT/A atua sobre a proteína SNAP-25, bloqueando a liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares. O resultado é uma paralisia muscular flácida¹³.

Embora os efeitos clínicos sejam reversíveis, a recuperação funcional ocorre de forma lenta e gradual. Envolve brotamento axonal, formação de novas sinapses e reconexão com a placa motora original. Esse processo pode se estender por várias semanas ou até meses, dependendo de fatores como dose aplicada, local de injeção e características individuais dos tecidos¹⁶.

Além de suas aplicações estéticas, a BoNT/A é empregada no tratamento de distonias, espasticidade, enxaqueca crônica, hiperidrose e outras condições neuromusculares¹⁵. Sua ação precisa e temporária a torna uma ferramenta clínica valiosa, ao mesmo tempo em que levanta questionamentos sobre como modular sua duração, especialmente em situações de efeitos indesejáveis.

Mechanisms of Photobiomodulation in Neuromuscular Regeneration

A fotobiomodulação (FBM) utiliza comprimentos de onda específicos de luz, predominantemente na faixa do vermelho ao infravermelho próximo, para induzir respostas biológicas sem aquecer os tecidos. Seus efeitos são amplamente descritos em contextos de regeneração celular, neuroproteção e plasticidade sináptica, mediados por mecanismos moleculares e bioenergéticos bem caracterizados¹⁷⁻¹⁸.

O principal alvo intracelular da FBM é a enzima citocromo c oxidase, essencial da cadeia respiratória mitocondrial. A absorção da luz por essa enzima aumenta a produção de ATP, intensifica o metabolismo celular e regula o potencial redox, ativando vias de sinalização intracelular associadas à sobrevivência celular, crescimento axonal e neuroplasticidade, como as vias PI3K/Akt, MAPK/ERK e NF-κB^{19,20}.

No contexto da regeneração neuromuscular, a FBM estimula a produção de fatores neurotróficos como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e o fator de crescimento nervoso (NGF), fundamentais para o brotamento axonal e a formação de novas conexões sinápticas^{21,22}. Além disso, aumenta a expressão

de proteínas relacionadas à função mitocondrial, à plasticidade sináptica e ao metabolismo energético, promovendo maior eficiência neuroenergética e favorecendo a sobrevivência neuronal, inclusive em cérebros envelhecidos.

Estudos experimentais com FBM transcraniana revelaram alterações morfológicas em neurônios corticais, como aumento do número de dendritos e da densidade sináptica, indicando papel direto na remodelação neuroestrutural²². Esses achados são compatíveis com modelos de Alzheimer, nos quais a FBM reverteu atrofia dendrítica e aumentou a expressão de BDNF²³. Ainda, a FBM demonstrou melhorar a memória espacial e reduzir neuroinflamação em animais idosos, reforçando seu potencial neuromodulador²².

A técnica também está associada à elevação da expressão de proteínas sinápticas, como SNAP-25 e sinapsina I — essenciais para restaurar a conectividade funcional nas junções neuromusculares^{9, 24}. Adicionalmente, a FBM promove angiogênese local e modula o ambiente inflamatório, criando condições mais favoráveis à regeneração tecidual por meio da melhora na oxigenação e no suprimento de nutrientes^{17,25}.

Portanto, os efeitos moleculares, bioquímicos e morfológicos da FBM são altamente relevantes frente ao bloqueio neuromuscular induzido por agentes farmacológicos como a toxina botulínica. A recuperação depende da reorganização sináptica e do crescimento axonal, e a FBM surge como uma estratégia potencialmente eficaz para acelerar esse processo.

DISCUSSÕES

Hipótese e Fundamentação Biológica

A toxina botulínica tipo A (BoNT/A) exerce seus efeitos farmacológicos ao clivar seletivamente a proteína SNAP-25, um componente essencial do complexo SNARE responsável pela fusão de vesículas contendo acetilcolina com a membrana pré-sináptica. Essa clivagem enzimática bloqueia temporariamente a transmissão neuromuscular, resultando em paralisia muscular flácida. A recuperação funcional ocorre de maneira gradual, por meio do brotamento axonal, remodelação sináptica e reconexão com a placa motora — um processo que pode durar semanas ou meses, dependendo da dose administrada, do local de aplicação e de características biológicas individuais.

A fotobiomodulação (FBM), técnica não invasiva baseada no uso de luz vermelha ou infravermelha próxima para ativar a atividade mitocondrial, tem demonstrado de forma consistente sua capacidade de estimular o metabolismo neuronal e favorecer a regeneração tecidual. Por meio da ativação da citocromo c oxidase, a FBM promove o aumento da síntese de ATP e regula vias de sinalização sensíveis ao estado redox celular, como PI3K/Akt e MAPK/ERK, diretamente associadas à sobrevivência celular e à neuroplasticidade.

Diversos estudos demonstram que a FBM está associada à elevação na expressão de fatores neurotróficos como o BDNF e o NGF, ao aumento da expressão de proteínas sinápticas, incluindo a própria SNAP-25, além de promover maior arborização dendrítica e acelerar o crescimento axonal. Tais efeitos foram observados em cérebros jovens e envelhecidos, e em diferentes modelos de lesão neural e degeneração.

Com base nesses fundamentos biológicos, é plausível a hipótese de que a FBM possa antecipar a reversão do bloqueio neuromuscular induzido pela BoNT/A, ao potencializar os processos regenerativos intrínsecos necessários à restauração sináptica. Em especial, o aumento da expressão de SNAP-25 e o suporte neurotrófico promovido pela FBM poderiam atenuar o silenciamento sináptico causado pela toxina. Além disso, a maior vascularização local e o controle da inflamação criariam um ambiente mais propício à regeneração (**Figura 1**).

Embora essa hipótese ainda não tenha sido validada em estudos experimentais controlados, relatos clínicos sugerem que a FBM pode reduzir o tempo de duração de efeitos indesejados da BoNT/A, como a ptose palpebral iatrogênica ou assimetrias faciais. Considerando seu bom perfil de segurança e coerência mecanística, a FBM se apresenta como uma alternativa terapêutica promissora no manejo de complicações associadas à toxina botulínica, merecendo investigação sistemática.

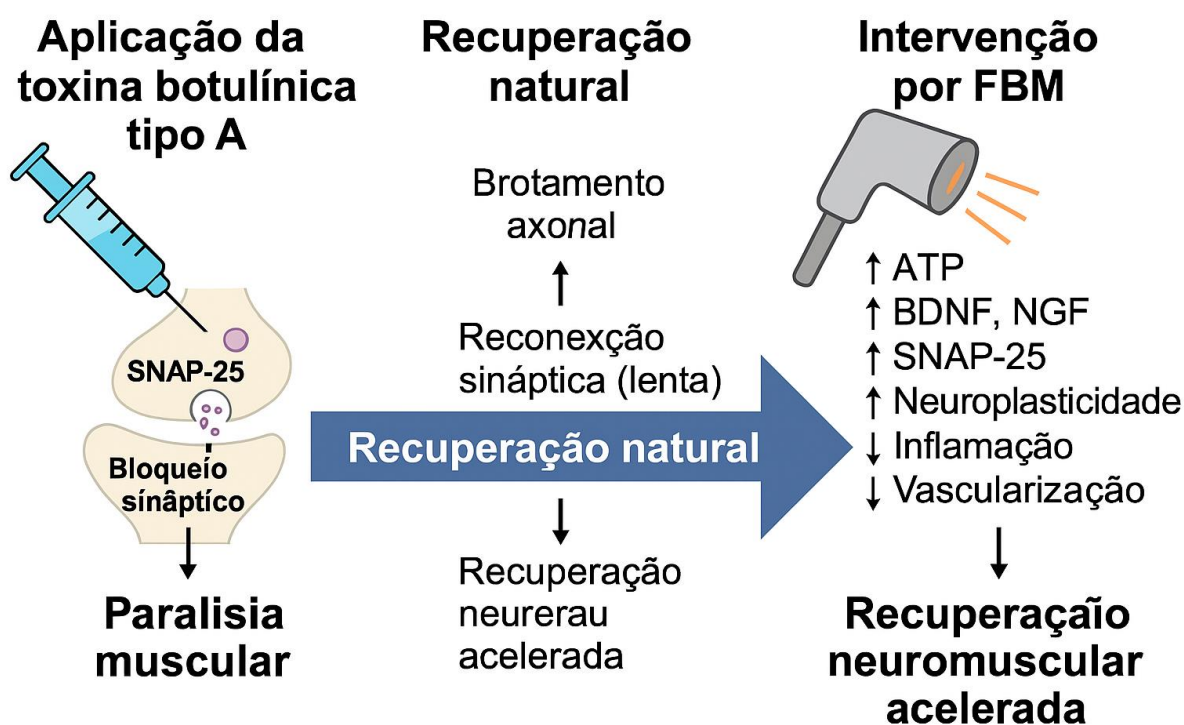


Figura 1. Representação esquemática dos efeitos da toxina botulínica tipo A (BoNT/A) sobre a junção neuromuscular e do potencial modulador da fotobiomodulação (FBM) na recuperação funcional. A aplicação de BoNT/A leva à clivagem da proteína SNAP-25, bloqueando a liberação de acetilcolina e resultando em paralisia muscular. A recuperação natural ocorre de forma lenta, por meio de brotamento axonal e reconexão sináptica espontânea. A intervenção com FBM pode acelerar esse processo ao estimular a atividade mitocondrial, aumentar a produção de ATP, favorecer a expressão de fatores neurotróficos (BDNF, NGF) e de proteínas sinápticas (como SNAP-25), além de modular a neuroplasticidade, reduzir a inflamação e promover a vascularização local. Esses mecanismos contribuem para uma recuperação neuromuscular mais rápida e eficaz

A toxina botulínica tipo A (BoNT/A) consolidou-se como ferramenta essencial na medicina terapêutica e estética, oferecendo um bloqueio neuromuscular previsível e reversível. No entanto, efeitos indesejáveis como ptose palpebral iatrogênica ou assimetrias faciais ainda representam um desafio clínico, especialmente diante da ausência de estratégias efetivas que acelerem o retorno funcional. Nesse cenário, a fotobiomodulação (FBM) surge como uma abordagem biologicamente plausível e promissora. Evidências experimentais demonstram sua capacidade de potencializar funções mitocondriais, aumentar o suporte neurotrófico e restaurar proteínas sinápticas como a SNAP-25 — precisamente o alvo inativado pela BoNT/A.

Essa hipótese, apesar de ainda não testada em modelos controlados, abre novas perspectivas para a pesquisa translacional e pode se tornar ferramenta valiosa no manejo das complicações associadas ao uso de toxina botulínica. Estudos pré-clínicos e clínicos adicionais são imprescindíveis para validar essa aplicação, otimizar os protocolos de irradiação e garantir segurança e eficácia em diferentes contextos de uso.

Conclusões

Embora ainda não existam ensaios clínicos randomizados aplicando FBM para reverter os efeitos adversos da toxina botulínica, observações clínicas preliminares, aliadas a um sólido embasamento teórico, sustentam a hipótese de que essa modalidade terapêutica pode abreviar a recuperação neuromuscular em situações que demandam resolução precoce.

References

1. Nigam PK, Nigam A. Botulinum toxin. **Indian J Dermatol**. 2010;55(1):8-14.
2. Witmanowski H, Blochowiak K. The whole truth about botulinum toxin—a review. **Adv Dermatol Allergol**. 2020;37(6):853-861.
3. Padda IS, Tadi P. Botulinum toxin. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2023.
4. Dolly JO, Aoki KR. The structure and mode of action of different botulinum toxins. **Eur J Neurol**. 2006; 13:1-9.
5. Stanley EF, Drachman DB. Botulinum toxin blocks quantal but not non-quantal release of ACh at the neuromuscular junction. **Brain Res**. 1983;261(1):172-175.
6. Dolly O. Synaptic transmission: inhibition of neurotransmitter release by botulinum toxins. **Headache**. 2003; 43:16-24.
7. Baskaran P, Thyagarajan B. Acute and chronic effects of botulinum neurotoxin A on the mammalian neuromuscular junction. **Muscle Nerve**. 2014; 50(2):206-215.
8. Anders JJ, Lanzafame RJ, Arany PR. Low-level light/laser therapy versus photobiomodulation therapy. **Photomed Laser Surg**. 2015;33(4):183.
9. Anders JJ, Moges H, Wu X, Erbele ID, Alberico SL, Saidu EK, et al. In vitro and in vivo optimization of infrared laser treatment for injured peripheral nerves. **Lasers Surg Med**. 2014;46(1):34-45.
10. Fekrazad R, Asefi S, Allahdadi M, Kalhori KA. Effect of photobiomodulation on mesenchymal stem cells. **Photomed Laser Surg**. 2016; 34(11):533-542.
11. Rojas JC, Gonzalez-Lima F. Low-level light therapy of the eye and brain. **Eye Brain**. 2011:49-67.
12. Cardoso FDS, Mansur FCB, Lopes-Martins RAB, Gonzalez-Lima F, Gomes da Silva S. Transcranial laser photobiomodulation improves intracellular signaling linked to cell survival, memory and glucose metabolism in the aged brain: a preliminary study. **Front Cell Neurosci**. 2021; 15:683127.
13. Cardoso FDS, Serra FT, Coimbra NC, Gonzalez-Lima F, Gomes da Silva S. Transcranial photobiomodulation changes neuronal morphology in the cerebral cortex of rats. **Neurosci Lett**. 2022; 781:136681.
14. Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, Montecucco C. Botulinum neurotoxins: biology, pharmacology, and toxicology. **Pharmacol Rev**. 2017; 69(2):200-235.
15. Rossetto O, Pirazzini M, Montecucco C. Botulinum neurotoxins: genetic, structural and mechanistic insights. **Nat Rev Microbiol**. 2014;12(8):535-549.
16. Jankovic J. Botulinum toxin in clinical practice. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 2004;75(7):951-957.
17. Caleo M, Restani L. Exploiting botulinum neurotoxins for the study of brain physiology and pathology. **Toxins**. 2018;10(5):175.
18. Chung H, Dai T, Sharma SK, Huang YY, Carroll JD, Hamblin MR. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. **Ann Biomed Eng**. 2012; 40:516-533.
19. Hamblin MR. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. **AIMS Biophys**. 2017;4(3):337.
20. De Freitas LF, Hamblin MR. Proposed mechanisms of photobiomodulation or low-level light therapy. **IEEE J Sel Top Quantum Electron**. 2016;22(3):348-364.
21. Cardoso FDS, Mansur FCB, Araújo BHS, Gonzalez-Lima F, Gomes da Silva S. Photobiomodulation improves the inflammatory response and intracellular signaling proteins linked to vascular function and cell survival in the brain of aged rats. **Mol Neurobiol**. 2022;59(1):420-428.
22. Salehpour F, Farajdokht F, Cassano P, Sadigh-Eteghad S, Erfani M, Hamblin MR, et al. Near-infrared photobiomodulation combined with coenzyme Q10 for depression in a mouse model of restraint stress: reduction in oxidative stress, neuroinflammation, and apoptosis. **Brain Res Bull**. 2019; 144:213-222.
23. Xuan W, Agrawal T, Huang L, Gupta GK, Hamblin MR. Low-level laser therapy for traumatic brain injury in mice increases brain derived neurotrophic factor (BDNF) and synaptogenesis. **J Biophotonics**. 2015;8(6):502-511.
24. Meng C, He Z, Xing D. Low-level laser therapy rescues dendrite atrophy via upregulating BDNF expression: implications for Alzheimer's disease. **J Neurosci**. 2013;33(33):13505-13517.
25. Wang CZ, Chen YJ, Wang YH, Yeh ML, Huang MH, Ho ML, et al. Low-level laser irradiation improves functional recovery and nerve regeneration in sciatic nerve crush rat injury model. **PLoS One**. 2014;9(8): e103348.