

ESTUDO DA TOXINA BOTULÍNICA E SUA DILUIÇÃO

BOTULINUM TOXIN STUDY AND ITS DILUTION

PABLO MANDELLI **MOSCONI**. Acadêmico do Curso de Odontologia do Centro Universitário Ingá UNINGÁ.

RENATA CRISTINA GOBBI DE **OLIVEIRA**. Professora do Curso de Odontologia do Centro Universitário Ingá UNINGÁ.

Rod. PR 317, 6114, Parque Industrial 200, CEP 87035-510, Maringá-PR. E-mail: recgo@hotmail.com

RESUMO

A Toxina botulínica tipo A, desde 2009 tem sido alvo de muitas discussões no âmbito odontológico. Além das questões relacionadas à sua possível utilização pelo CD, tão debatida e alcançada com a resolução de do CFO de 2016, um dos principais motivos dessa discussão é a quantidade de soro que deve ser incorporada ao pó liofilizado (Toxina botulínica) dentro do frasco, para a sua reconstituição. O objetivo deste trabalho é sugerir um protocolo de reconstituição da Toxina botulínica tipo A, na Odontologia, tanto com finalidade terapêutica quanto estética, a partir da revisão de estudos que mencionam seus métodos de reconstituição.

PALAVRAS-CHAVE: Toxina botulínica. Diluição. Botox.

ABSTRACT

Botulinum toxin type A, since 2009 has been the subject of many discussions in the dental field. In addition to the issues related to its possible use by the CD, so debated and reached with the resolution of the CFO of 2016, one of the main reasons for this discussion is the amount of serum that must be incorporated into the lyophilized powder (botulinum Toxin) inside the bottle, for reconstitution. The aim of this work is to suggest a protocol for the reconstitution of botulinum toxin type A in dentistry, both for therapeutic and aesthetic purposes, from a review of studies that mention its methods of reconstitution.

KEYWORDS: Botulinum toxin. Dilution. Botox.

INTRODUÇÃO

Este trabalho se sugere um protocolo de reconstituição da Toxina botulínica tipo A, para cirurgias dentistas tanto para o protocolo terapêutico de tratamento, quando para o protocolo estético de tratamento, através de um estudo de diversas quantidades de soro 0,9% em frasco-ampola de 100U de toxina.

Neste artigo foi utilizada uma abordagem dedutiva, partindo do resultado das aplicações em pacientes para uma conclusão geral sobre as reconstituições, além de ser realizado através de um procedimento histórico, evidenciando a importância da toxina desde a sua primeira experiência, até os dias atuais nos diversos ramos em que é utilizada. Mediante pesquisa, buscou-

se compreender a visão dos autores com relação à toxina e montar um compilado de informações relevantes para que o leitor possa compreender a importância da utilização desta através dos vários pensamentos sobre o tema.

A natureza desta pesquisa foi à qualitativa, trazendo para o leitor os melhores métodos de diluição observados a partir da experiência com pacientes que foram acompanhados até o fim de seu tratamento, com o intuito de orientar na melhor escolha da quantidade de soro utilizada na reconstituição da toxina nos diversos tipos de tratamento existentes.

LEVANTAMENTO DE LITERATURA

Conceito de toxina botulínica

A toxina botulínica é extremamente conhecida em todo o mundo, visto que é utilizada na medicina para trazer efeitos estéticos e terapêuticos aos seus utilizadores, melhorando a aparência física e trazendo uma harmonia às linhas do rosto, principalmente.

Para Sposito, a Toxina botulínica é “conhecida popularmente como Botox®, Toxina Botulínica do tipo A (TXB-A). É um agente biológico, obtido em laboratório, substância produzida pela bactéria chamada *Clostridium botulinum*, uma bactéria gram-positiva e anaeróbica.” (SPOSITO, 2009, p.102).

No Brasil, este produto vem sendo utilizado no meio estético há poucos anos, em meados de 2000 foi a sua aprovação para a utilização concedida pela ANVISA. Tendo como nome científico *Clostridium botulinum*, ela é uma bactéria que produz sete sorotipos de toxina quando cresce. Temos como referência o sorotipo A, porém, também temos os sorotipos B, C1, D, E, F, e G. A despeito dos sorotipos, Portella diz que “a neurotoxina é produzida pela bactéria em sete sorotipos diferentes denominados de A - G, sendo que a toxina A é considerada a mais potente, específica e com maior duração no uso estético.” (PORTELLA, 2004, p. 254).

No ramo terapêutico, a toxina utilizada é a do sorotipo A, através de um procedimento em que é purificada e deixada em temperaturas congelantes e estéreis. A forma de produção desta toxina é da cepa Hall, pois com esta modalidade de produção os efeitos da toxina nos músculos são maximizados.

A toxina age – basicamente – como um bloqueador dos neurotransmissores que transmitem os sinais elétricos diretamente do cérebro para os músculos, possibilitando que eles não recebam os estímulos necessários e permaneçam imobilizados, sem condições de se contraírem ou se moverem.

Para Sposito,

A ação da TXB-A no organismo humano, se dá em ações distintas e complementares ligando-se aos receptores terminais nos nervos motores, bloqueando o impulso neuromuscular nos terminais nervosos, inibindo a liberação da acetilcolina quando injetada em dose terapêutica intramuscular, produzindo paralisia muscular localizada por denervação química temporária. (SPOSITO, 2009, p.134).

Histórico da toxina botulínica

Os estudos iniciais a despeito da toxina botulínica aconteceram em meados da década de 60, por intermédio do oftalmologista americano Alan B. Scott que estava pesquisando mecanismos de tratamento do estrabismo sem procedimentos cirúrgicos. Foi então que Edward J. Schantz disponibilizou amostras desta toxina, especificamente do tipo A, considerada a mais eficaz, para que ela fosse aplicada e testada nos músculos oculares de primatas.

Após várias aplicações e estudos, Scott concluiu que a toxina botulínica realmente produzia os efeitos almejados e, então, publicou o seu primeiro estudo referente à nova técnica que estava implementando, no ano de 1973. No estudo ele afirmava que a toxina botulínica do tipo A era de fato eficiente no tratamento sem cirurgias para o estrabismo.

Pelo sucesso e reconhecimento de seus valiosos estudos, Dr. Scott recebeu do Food and Drug Administration (FDA), um órgão que administra todas as autorizações e concessões de licenças para medicamentos e afins, a autorização para aplicar a toxina em seres humanos e constatar o verdadeiro efeito que a toxina tinha no corpo de uma pessoa. Os estudos em seres humanos ocorreram entre os anos de 1977 e 1978, concluindo que, quando aplicada, a toxina produzia um relaxamento dos músculos na área a qual era submetida.

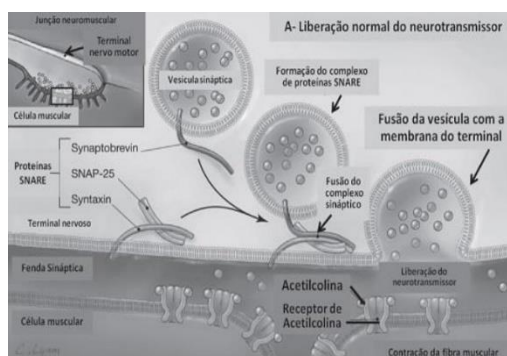


Figura 1 – Liberação normal do neurotransmissor. **Fonte:** Sposito (2009).

Com esse relaxamento comprovado, pôde-se deduzir que quando se aplicava a toxina em determinados músculos, os movimentos anormais destes eram interrompidos, o que gerava em cessação do problema com os movimentos involuntários.

Os diversos tipos de neurotoxina são sintetizados em polipeptídeos singulares inativos, que sofrem liberação após lise da bactéria. Desta forma, as proteases bacterianas clivam a toxina, o que ocasiona a ativação, que se divide em duas: cadeia leve e pesada que são unidas através de um elo dissulfídrico.

O papel desempenhado pela cadeia leve é a atuação como endopeptíase de zinco e a cadeia pesada é especificamente colinérgica, promovendo a mudança de posição da cadeia leve, conduzida pela membrana endossomal do neurotransmissor. (ARAÚJO, 2008, p.12).

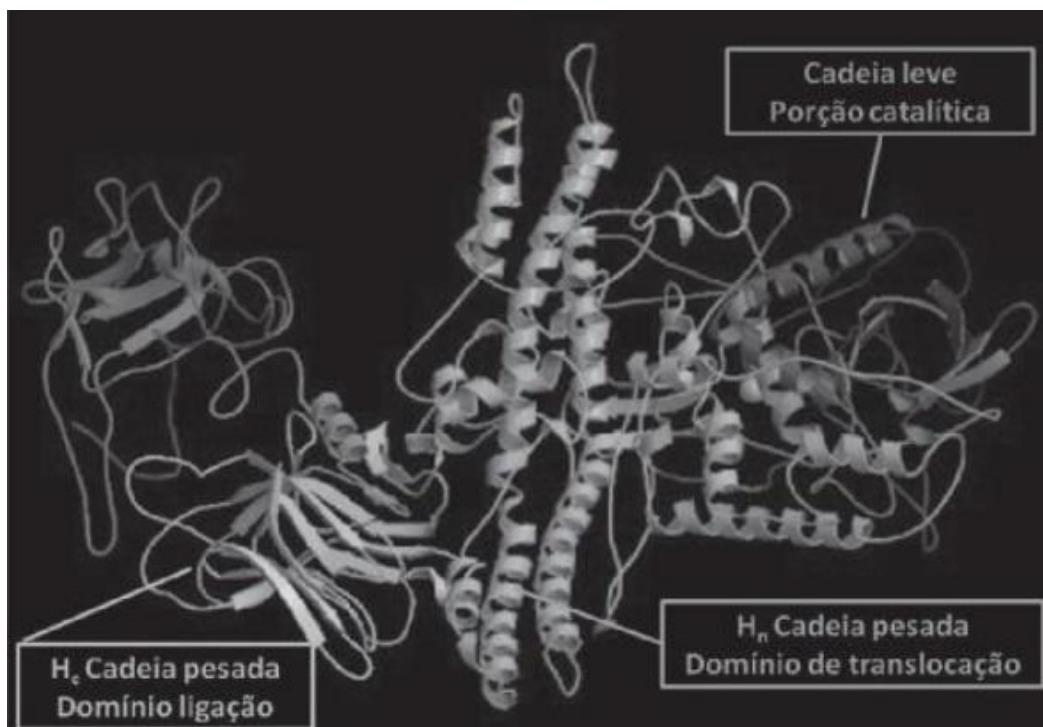


Figura 2 – Representação tridimensional da Toxina Botulínica. **Fonte:** Allergan (2003).

Não somente para o uso do tratamento de anomalias, após alguns anos a toxina botulínica tipo A ganhou espaço e reconhecimento no mercado também no uso cosmético. Os propulsores da técnica cosmética foi um casal de médicos do Canadá Jean e Alastair Carruthers que perceberam na aplicação da toxina uma relativa melhora e suavização das linhas de expressão e rugas de seus pacientes. As primeiras experiências nesta área foram iniciadas para o tratamento do blefarospasmo.

Conforme assevera Silva,

Pouco antes da década de 90 a medicina oftalmológica passou a utilizá-la no tratamento do blefarospasmo, em 1991 os doutores Jean e Alastair Carruther referenciaram seu uso de forma eficaz e segura na cosmética, mais especificamente nas rugas de expressão glabellares. (SILVA, 2009, p.168).

Na odontologia, o uso da toxina botulínica é crescente, ganhando espaço neste ramo principalmente para a correção do sorriso da gengiva e também para o bruxismo. Os resultados são muito satisfatórios e o procedimento muito tranquilo para o paciente. No sorriso da gengiva, a toxina é administrada no músculo que tem a função de elevar o lábio superior que deixa a gengiva muito exposta quando sorri. Já no bruxismo, ela é administrada no músculo masseter, o que ocasiona uma diminuição da potência do músculo e um resultado satisfatório após a aplicação.

Diluição da toxina botulínica

A toxina botulínica é adquirida e armazenada em frasco-ampola que contem 100 unidades (U) de toxina na forma de pó liofilizado. Quando se faz a aplicação, deve-se diluir em solução saline 0,9% estéril sem conservantes.



Figura 3 – Frasco-ampola de toxina botulínica liofilizada recebendo o soro 0,9% estéril. **Fonte:** Workshop (2017).

O procedimento para se diluir/reconstituir a toxina botulínica não é muito complexo. Porém, necessita de muito cuidado na execução da diluição, para que não forme bolhas no momento da introdução do soro, pois as moléculas da toxina são grandes e se as bolhas se formarem, as moléculas quebram e a toxina se tornará inativa, quebrando as pontes dissulfídicas, tanto a leve, quanto à pesada.

Especificações da diluição da toxina botulínica

Pelo fato de a toxina ser comercializada em pó, é necessário a sua diluição. O melhor diluidor da toxina é o soro 0,9% salina estéril. A utilização de solução salina que contem conservantes pode não ser tão eficaz quanto deveria pelo fato de o pH da solução ser alterado com o uso de tal diluidor.

A diluição do produto pode ser em qualquer quantidade, ficando a critério do profissional injetor o quanto quer diluir. Porém, a dose que será aplicada é mensurada de acordo com a necessidade que o paciente apresentar, de acordo com a avaliação do profissional.

Quadro 1 – Tabela de diluição da toxina botulínica.

Tabela de diluição

Diluyente adicionado (cloreto de sódio injetável 0,9%)	Dose resultante (U/0,1 mL)		
	Botulift® 50 U	Botulift® 100 U	Botulift® 200 U
0,5 mL	10,0 U	---	---
1,0 mL	5,0 U	10,0 U	20,0 U
2,0 mL	2,5 U	5,0 U	10,0 U
4,0 mL	1,25 U	2,5 U	5,0 U
8,0 mL	---	1,25 U	2,5 U

Fonte: PRV (2017).

O quadro 1 mostra alguns exemplos de possíveis diluições que são mais utilizadas na toxina botulínica A, variando de caso a caso.

MATERIAIS E MÉTODOS

Na elaboração de um protocolo de reconstituição de toxina botulínica tipo A, os resultados abordados foram objeto de análise de documentos fotográficos obtidos através de pacientes que foram submetidos a tratamento estético e terapêutico com a referida toxina da marca Botulift do laboratório Medytox.



Figura 4 – Caixas com 100U de toxina botulínica tipo A Bolulift. **Fonte:** Google images (2017).

Os pacientes que foram submetidos aos procedimentos eram de diferentes idades e sem critérios de escolha. Eles compareceram aos cursos de harmonização e estética orofacial no Faculdade Ingá – UNINGÁ Paraná entre os anos de 2014 a 2017.

Realizada a aplicação, os pacientes compareceram novamente à instituição para a avaliação dos resultados dos procedimentos que foram realizados, resultados estes que serão explanados seções.

Para o referido estudo foram analisados três tipos de diluições na toxina botulínica tipo A. Diluições de 1ml de soro, 2 ml de soro e 3ml de soro para cada frasco-ampola de 100U de Botulift®.

Na reconstituição foram utilizados os seguintes materiais:

- Soro fisiológico 0,9% estéril previamente gelado;

- Seringas para insulina de calibre 0,8 mm de 30 unidades;
- Seringa hipodérmica de 5ml para a aplicação do soro no frasco-ampola;
- Toxina botulínica Botulift® 100U;



Figura 5 – Materiais utilizados para a diluição da toxina botulínica com soro 0,9% estéril.
Fonte: Youtube (2017).

Após aplicada a toxina, segundo o protocolo de tratamento, os pacientes foram chamados para a devida avaliação dos resultados obtidos.

O método passo a passo para diluição da toxina segue o modelo abaixo:

O primeiro passo é a remoção do vácuo contido no frasco para que quando a seringa injetar o soro, não haja uma rápida introdução da solução que prejudica as moléculas. Deve-se inserir uma agulha no frasco para a remoção do vácuo e permanecer com ela até a total introdução do soro no frasco.



Figura 6 – Inserção da agulha para retirada do vácuo do frasco de toxina botulínica. **Fonte:** Youtube (2017).

Ao introduzir a seringa com a quantidade de soro – no caso, entre 1ml, 2ml e 3ml – é importante deixar o bisel da agulha encostado no vidro, fazendo uma introdução lenta.



Figura 7 – Introdução do soro no frasco com o bisel da agulha encostando-se ao vidro. **Fonte:** Youtube (2017).

Após a total introdução do soro dentro do frasco, é necessário realizar movimentos circulares e em velocidade baixa para que a solução possa ser totalmente diluída pelo período de dois minutos, que servirá para hidratá-la.



Figura 8 – Realização de movimentos circulares por dois minutos para hidratar a toxina. **Fonte:** Youtube (2017).

Terminado esse processo, a seringa que retirou o vácuo pode ser removida do frasco e a toxina está pronta para aplicação.

Realizada a diluição, leve a toxina hidratada para ambiente refrigerado na temperatura de 8°C por dois minutos. Faz-se necessário ressaltar que a toxina após ser hidratada, não pode ser congelada por perder o seu efeito.



Figura 9 – Colocação do frasco em refrigeração na temperatura de 8°C. **Fonte:** Youtube (2017).

Realizados todos esses procedimentos, a toxina está pronta para ser aspirada na quantidade necessária para ser aplicada no paciente. Então, para aspirar, utilize uma seringa de insulina e aspire a quantidade necessária para aplicação do frasco.



Figura 10 – Aspiração da toxina botulínica tipo A do frasco com agulha de insulina. **Fonte:** Youtube (2017).

Os métodos para diluição da toxina em 1 ml, 2 ml e 3 ml são os mesmos, o que se deve considerar é a quantidade de soro 0,9% estéril que é inserido dentro do frasco. O restante dos passos são os mesmos para a correta diluição.

RESULTADOS

Após a aplicação dos três tipos de reconstituição da toxina botulínica tipo A, pode-se observar que os melhores resultados obtidos e com a menor taxa de risco aconteceram na reconstituição da toxina botulínica com 1ml de soro para cada 100U, embora a reconstituição com 2ml também tenha apresentado resultados satisfatórios.

A reconstituição realizada com 3 ml de soro para 100U de toxina botulínica A apresentou resultados insatisfatórios para protocolo estético, sendo que esta não amenizou as rugas dos pacientes que foram submetidos à administração da toxina, entendendo-se que, quanto maior quantidade de soro na solução, menor é a concentração de toxina, resultando em uma menor eficácia de sua aplicabilidade. Este resultado já era esperado nos pacientes, pois a concentração baixa de toxina não poderia chegar a resultados satisfatórios.

Com relação à reconstituição com 2 ml e 1ml de soro para cada 100U de toxina, estes apresentaram resultados satisfatórias, porém, não foi possível observar grandes dicotomias na aplicação e resultado destas reconstituições,

ou seja, não foi possível observar qualquer diferença significativa nos resultados estéticos dos pacientes.

Quando falamos do protocolo terapêutico para a reconstituição da toxina botulínica tipo A, de acordo com as aplicações realizadas, a que foi obtido um resultado mais satisfatório foi a de 1 ml para cada 100U de toxina. Isto se observou pela possibilidade de difusão do produto, pois no protocolo estético são utilizadas, em média, 2U por ponto. Enquanto no protocolo terapêutico são utilizados, somente no músculo masseter, 30U de toxina, e no músculo temporal, 20U de toxina, o que significa que devido à quantidade de unidades, é utilizado quase um frasco-ampola inteiro, somente para os dois músculos mencionados.

Devido à quantidade de toxina administrada ser grande, se for reconstituída com muito soro, ou seja, 2 ou 3 ml, há o risco de difusão da toxina para uma outra musculatura que, na verdade, não deveria recebe-la, ou seja, a musculatura de interesse no procedimento. Caso a toxina se difunda em algum músculo que não seja o de interesse, há a possibilidade de se atingir músculos importantes da mimica facial, por exemplo. Já que não está sendo tratada a estética, mas sim a função, estes músculos não participam da eleição de músculos que serão tratados.

O ideal é que a toxina administrada fique estabilizada somente no músculo o qual precisa ser tratado, ou seja, no músculo que está envolvido na função do paciente. Quando é colocado em grande quantidade na reconstituição, por ele ser um meio de veiculação, ele acaba carregando a toxina para uma área diversa da de interesse.

Desta feita, o protocolo que merece ser seguido é o da reconstituição com 1 ml, pois é uma diluição mais segura e que vai trazer maior exatidão na sua aplicação no músculo do paciente e garantindo uma efetividade do procedimento sem que haja grande risco de a solução ser carregada para músculos que, na verdade, não deveriam receber a toxina e serem prejudicados em suas funções.

DISCUSSÃO

No desenvolvimento deste artigo, pôde-se ressaltar a importância do manuseio, escolha de materiais e todo o processo de reconstituição da toxina botulínica A. Além disso, ficou evidente como um experimento em primatas, que pretendia tratar certos distúrbios musculares em crianças passou a ser uma das maiores técnicas estéticas no mundo para as marcas de expressão.

Na pesquisa que foi realizada com as aplicações em diversas concentrações de soro na reconstituição da toxina botulínica tipo A em pacientes, pôde-se destacar que a diluição é de extrema importância na aplicação, dependendo de sua finalidade e que a diluição de 3 ml de soro para cada 100U de toxina é inadequada para o tratamento estético, tampouco para o tratamento terapêutico.

Diante dos resultados apresentados, vale ressaltar que os protocolos terapêuticos e estéticos são diferentes. O protocolo terapêutico exige uma maior quantidade de unidades de toxina em uma menor quantidade de soro, para evitar que o soro transporte toxina para músculos que não deveriam recebê-la. Já no protocolo estético, é recomendado uma quantidade média de soro, no caso 1 ou 2ml, para a sua devida aplicação, pois a quantidade de

toxina administrada é evidentemente menor neste protocolo do que no terapêutico.

Sendo assim, é notório que o profissional que for administrar a toxina tenha o conhecimento das quantidades de soro que serão utilizadas para reconstituição, bem como, quais serão os materiais a serem utilizados para o procedimento, e ainda a quantidade de toxina que será aplicada, mediante a anamnese e indicação do procedimento sendo ele estético ou terapêutico, proporcionando ao seu paciente a harmonização facial adequada.

Dos estudos que foram realizados para abordar a diluição, os métodos empregados e tantos outros fatores que englobam a utilização e armazenagem da Toxina Botulínica tipo A, faz-se necessário ressaltar a importância de uma capacitação que possibilite o profissional iniciar seus procedimentos utilizando tal substância.

A toxina botulínica tipo A tem sido muito utilizada em protocolos, terapêuticos e estéticos de harmonização facial, sendo administrada por odontólogos e médicos, possibilitando ao paciente melhor qualidade de vida, seja por disfunções musculares ou ainda por marcas de expressão. Tal substância quando utilizada seguindo os critérios adequados de sua aplicabilidade proporcionam aos pacientes excelentes resultados.

CONCLUSÃO

A toxina botulínica é extremamente conhecida na Odontologia moderna, trazendo inúmeros benefícios aos pacientes com sintomatologia dolorosa e também na área estética, melhorando assim de maneira geral a qualidade de vida dos pacientes.

O cirurgião-dentista precise estar ciente e capacitado de sua ação segura sobre as diversas estruturas anátomo-funcionais envolvidas, sabendo qual a melhora a forma de diluição da toxina e qual a dose ideal para cada região a ser aplicada dentro de cada protocolo.

Os melhores resultados obtidos e com menor taxa de risco aconteceram na reconstituição da toxina botulínica com 1ml de soro para cada 100 unidades, embora a reconstituição com 2ml também tenha apresentado resultados satisfatórios.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, S.F. **Uma revisão sobre a toxina botulínica**. Disponível em: Acesso em: 3 ago. 2012.

PORTELLA L.V. Os efeitos da toxina botulínica no tratamento da espasticidade: uma revisão de literatura. **Rev Fisioter. USP**: 2004.

SILVA, J.F.N. **A aplicação da toxina botulínica e suas complicações: revisão bibliográfica**. 2009. 134f. [Dissertação]. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto, 2009.

SPOSITO, M.M.M. Toxina Botulínica do Tipo A: propriedades farmacológicas e uso clínico. **Acta Fisiátrica** 2009.