FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE
Especialização em Harmonização Orofacial

Marcela Poppi Coutinho Puglisi

TOXINA BOTULÍNICA NA HARMONIZAÇÃO OROFACIAL: MARCAS, DOSE , DILUIÇÃO E RECONSTITUIÇÃO

Sete Lagoas - MG
2022

Marcela Poppi Coutinho Puglisi

TOXINA BOTULÍNICA NA HARMONIZAÇÃO OROFACIAL: MARCAS, DOSE , DILUIÇÃO E RECONSTITUIÇÃO

Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Morita Cutolo

Sete Lagoas - MG
2022

Monografia intitulada **“Toxina Botulínica na Harmonização Orofacial: Marcas, Dose , Diluição e Reconstituição”** de autoria da aluna **Marcela Poppi Coutinho Puglisi.**

Aprovada em ___/___/___ pela banca constituída dos seguintes professores:

_____

Prof. Dr. Rogério Albuquerque Marques - Faculdade Sete Lagoas FACSETE

_____

Prof. Dr. Alexandre Morita Cutolo - Faculdade Sete Lagoas FACSETE

FACSETE
Faculdade Sete Lagoas
Portaria MEC 278/2016 - D.O.U. 19/04/2016
Portaria MEC 946/2016 - D.O.U. 19/08/2016

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a minha mãe Ana Maria (in memorian) com muito amor e saudade.

FACSETE
Faculdade Sete Lagoas
Portaria MEC 278/2016 - D.O.U. 19/04/2016
Portaria MEC 946/2016 - D.O.U. 19/08/2016

RESUMO

O uso da toxina botulínica tipo A na harmonização orofacial é uma técnica muito indicada, eficaz e com poucos efeitos colaterais. Considerada uma neurotoxina derivada da fermentação da bactéria anaeróbica gram positiva Clostridium Botulinum , é um composto natural muito potente. A TXB-A consiste em 7 tipos de neurotoxínas, no entanto, apenas as toxinas A e B são usadas clinicamente, sendo a tipo A a mais utilizada, e tem como mecanismo de ação a paralisia neuromuscular flácida transitória indicada em procedimentos estéticos e terapêuticos , sendo uma técnica minimamente invasiva. As injeções de TXB-A são os procedimentos não cirúrgico mais popular em todo o mundo. A utilização da TXB-A com fins estético mostra efeitos desejáveis e reversíveis proporcionando aos pacientes satisfação e resultados visíveis, considerada segura quando administrada corretamente, e as complicações são geralmente relacionadas a técnica , pois é um fármaco viável para a odontologia e para a sua aplicação na harmonização orofacial. A dose, a reconstituição, a técnica de injeção e a qualidade individual de cada paciente podem afetar a duração das toxinas botulínica. Este trabalho propõe abordar conhecimentos utilizados na literatura sobre a diluição da toxina botulínica, dose, efeitos desejáveis das marcas comerciais disponíveis dominando a anatomia e considerando a qualidade de tecido da face de cada paciente.

Palavras chave: Toxina botulínica tipo A. Harmonização Orofacial. Odontologia.

FACSETE
Faculdade Sete Lagoas
Portaria MEC 278/2016 - D.O.U. 19/04/2016
Portaria MEC 946/2016 - D.O.U. 19/08/2016

ABSTRACT

The use of botulinum toxin type A in orofacial harmonization is a very indicated, effective technique with few side effects. Considered a neurotoxin derived from the fermentation of the anaerobic gram positive bacterium Clostridium Botulinum, it is a very potent natural compound. TXB-A consists of 7 types of neurotoxins, however, only toxins A and B are used clinically, with type A being the most used, and its mechanism of action is transient flaccid neuromuscular paralysis indicated in aesthetic and therapeutic procedures , being a minimally invasive technique. TXB-A injections are the most popular non-surgical procedures worldwide. The use of TXB-A for aesthetic purposes shows desirable and reversible effects, providing patients with satisfaction and visible results, considered safe when administered correctly, and complications are usually related to the technique, as it is a viable drug for dentistry and for its application. in orofacial harmonization. Dose, reconstitution, injection technique and individual patient quality can affect the duration of botulinum toxins. This work proposes to approach knowledge used in the literature on the dilution of botulinum toxin, dose, desirable effects of commercial brands available dominating the anatomy and considering the quality of tissue of the face of each patient.

Keywords: Botulinum Toxin type A. Orofacial Harmonization. Dentistry.

FACSETE
Faculdade Sete Lagoas
Portaria MEC 278/2016 - D.O.U. 19/04/2016
Portaria MEC 946/2016 - D.O.U. 19/08/2016

ABREVIATURAS

TXB-A - Toxina Botulínica Tipo A

QUADROS

Quadro 1 - Método Reconstituicão Seca 1:1.....24

Quadro 2 - Método Reconstituicão Seca 1:1.....24

Quadro 3 - Método Reconstituicão Seca 1:1.....24

Quadro 4 - Método Reconstituicão Seca 1:1.....25

Quadro 5 - Método Reconstituicão Seca 1:1.....25

Quadro 6 - Método Reconstituição Úmida.....

Regra de 3 - 100 u em 2 ml de soro.....26

Quadro 6 - Método Reconstituição Úmida.....

Regra de 3 - 100 u em 2 ml de soro.....26

FACSETE
Faculdade Sete Lagoas
Portaria MEC 278/2016 - D.O.U. 19/04/2016
Portaria MEC 946/2016 - D.O.U. 19/08/2016



LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Mecanismo de ação da TXB-A. Fonte: Flávio, 2019.....15

Figura 2: Face masculina e feminina. Fonte: Braz; Sakuma, 2017.....16

Figura 3: Fotógrafo. Fonte: Tanajura, 2018.....17

Figura 4: Toxina botulínica tipo A – Botox. Fonte: Allergan Aesthetics, 2022.....18

Figura 5: Toxina botulínica Dysport. Fonte: Ipsen Biopharm, 2022.....18

Figura 6: Toxina botulínica Xeomin. Fonte: Merz Biolab Farmacêutico, 2022.....19

Figura 7: Toxina botulínica Prosigne. Fonte: Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos, 2022.....20

Figura 8: Toxina botulínica Botulift. Fonte: Laboratório Bergamo, 2022.....20

Figura 9: Toxina botulínica Botulim. Fonte: Laboratório Blau, 2021.....21

Figura 10: Toxina botulínica Nabota. Fonte: Rennova, 2021.....21

Figura 11: Reconstituição Unidades Americanas. Fonte: Allergan Aesthetics, 2022.....27

Figura 12: Concentração TXB-A em Unidades. Fonte: Allergan Aesthetics, 2022.....27

Figura 13: (a) Reconstituição seca (Halo de ação maior e Halo de dispersoão menor (b) Reconastituição úmida (Halo de ação menor e Halo de dispersão maior). Fonte: Machado 2022.....29

Figura 14: Reconstituição da TXB-A. Fonte: Revista Face Magazine, 2021.....31

Figura 15: a Seringa capacidade 100 U e agulha de 13 mm. b Seringa capacidade

50 U e agulha fixa de 8 mm. c Seringa capacidade 30 U e agulha fixa de 8 mm. Fonte: Tedesco *et al.,* 2019.....32

FACSETE
Faculdade Sete Lagoas
Portaria MEC 278/2016 - D.O.U. 19/04/2016
Portaria MEC 946/2016 - D.O.U. 19/08/2016

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 10

2 PROPOSIÇÃO 12

3 REVISÃO DA LITERATURA 13

3.1 HISTÓRIA DA TOXINA BOTULÍNICA - TXB-A 13

3.2 MECANISMO DE AÇÃO DA TB 13

3.3 INDICAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA - TXB-A 15

3.4 A FACE DO PACIENTE 16

3.5 REGISTRO FOTOGRÁFICO DO PACIENTE 16

3.6 DIFERENÇAS ENTRE AS TOXINAS BOTULÍNICAS 17

3.6.1 BOTOX 17

3.6.2 DYSPORT 18

3.6.3 XEOMIN 18

3.6.4 PROSIGNE 19

3.6.5 BOTULIFT 20

3.6.6 BOTULIM 20

3.6.7 NABOTA 21

3.7 CONCEITOS DE RECONSTITUIÇÃO E DILUICÃO 22

3.8 RECONSTITUIÇÃO SECA 1:1 23

3.9 RECONSTITUIÇÃO ÚMIDA 1:2 25

3.10 RECONSTITUICÃO-UNIDADES AMERICANAS 26

3.11 CONCENTRAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA EM UNIDADES.....27
3.12 RECONSTITUIÇÃO-UNIDADES SPEYWOOD 28
3.13 EQUIVALÊNCIA 28
3.14 HALO DE ACÃO E HALO DE DISPERSAO 28
3.15 PASSO A PASSO RECONSTITUIÇÃO DA TXB-A 29
3.16 SERINGA PARA INJEÇÃO DA TXB-A.....31
3.17 IMUNOGENICIDADE.....32
3.18 O TRIPÉ DE FATORES QUE AFETAM A DURAÇÃO DA TXB-A 33
3.18.1 DOSE 33
3.18.2 AVALIAÇÃO DO PACIENTE.....33
3.18.3 TÉCNICA 34
3.19 DURAÇÃO DOS EFEITOS DA TOXINA BOTULÍNICA - TB 35
4 DISCUSSÃO 36
5 CONCLUSÃO 39
REFERÊNCIAS.....41

1 INTRODUÇÃO

A utilização da Toxina Botulínica – TB na Odontologia vem ganhando maiores indicações, compondo o arsenal terapêutico e estético do cirurgião dentista no tratamento de diversas patologias e condições do sistema estomatognático (PEDRON, 2014).

A toxina botulinica ganhou popularidade como "veneno" causador de doenças do ano de 1822. Décadas mais tarde tornou-se um dos mais populares medicamentos utilizados na prática estética e importante ferramenta no processo de reabilitacão de pacientes (TEDESCO, 2019).

O uso clinico da toxina botulínica tipo A foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 1989, para tratamento de estrabismo e blefaroespasmo somente 22 anos após os resultados do estudo clínico realizado em 1977. Em 2004 foi liberado para tratamentos de distonia cervical e hiperhidrose axilar primária. A toxina botulínica para fins cosméticos foi descrita pela primeira vez pelos médicos canadenses Jean e Alastair Carruthers, que também foram pioneiros em fornecer evidências clínicas iniciais da eficácia da toxina botulínica tipo A no tratamento das rugas faciais. A aplicacão da toxina botulínica tipo A tornou-se muito popular e as complicações geralmente estão relacionadas à tecnica (HEXSEL *et al.,* 2008).

Os diversos produtos disponíveis no mercado são únicos e variam em termos de unidades, propriedades químicas, atividades biológicas e peso, não sendo, portanto, intercambiáveis. Para uma prática clínica segura e para alcançar os melhores resultados, os profissionais precisam entender as questões clínicas de potência, taxa de conversão e questões de segurança, disseminação de toxinas e imunogenicidade (SAMIZADEH; DE BOULLE, 2018).

A aplicação da Toxina Botulínica - TXB-A variando seu ponto de aplicação para fins de harmonização orofacial apresenta-se como um procedimento seguro e eficaz, atuando no relaxamento dos músculos onde é injetada a substância, conforme o planejamento realizado pelo profissional responsável (RIBEIRO, 2014).

O tempo para o início da resposta e a duração da atividade também são marcadores importantes de eficácia da TXB-A e podem estar relacionados à genética individual do paciente, massa muscular individual, unidades absolutas injetadas e técnica de injeção (NESTOR; ABLON; PICKETT, 2017).

A toxina botulínica é utilizada por quase todas as subespecialidades da medicina para uma ampla variedade de indicações terapêuticas, e também amplamente utilizada para fins cosméticos. Além de um conhecimento detalhado do distúrbio que está sendo tratado, o uso adequado e ideal da toxina, botulínica requer um conhecimento abrangente de seus mecanismos de ação, propriedades biológicas, característica de distribuição, ação terapêutica, efeitos adversos, e anatomia da área onde vai ser injetada (TEDESCO, 2019).

Acredita-se que a maioria das complicações locais e remotas das injeções de toxina botulínica se deva à difusão indesejada da atividade biológica da toxina nos músculos adjacentes (TEDESCO, 2019).

2 PROPOSIÇÃO

O objetivo deste presente estudo foi realizar uma revisão da literatura relacionada ao uso da toxina botulínica tipo A na clínica de harmonização orofacial, com ênfase na dinâmica da farmacologia como a dose, a reconstituição, as variadas aplicações clínicas faciais, a difusão e migracão da toxina botulínica, demonstrando a sua importância e eficácia contribuindo para o sucesso clínico e satisfação do paciente.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 HISTÓRIA DA TOXINA BOTULÍNICA - TXB-A

A toxina botulinica é um extrato purificado representado por um complexo proteico de origem biológica, sintetizada a partir da bactéria anaeróbia Clostridium botulinum ,que em condições apropriadas à sua reprodução cresce e gera nove sorotipos diferentes,conhecidos como A,B,C1,C2,D,E,F,G,H e l.

Dentre os vários sorotipos existentes, o mais potente e que proporciona maior duração de efeitos é o sorotipo A, sendo,portanto, a toxina botulínica indicada e utilizada clinicamente. Atualmente estão disponíveis para uso sete tipos de de TXB-A no mercado brasileiro: Botox (Allergan), Dysport (Ipsen), Xeomin (Merz), Botulift (Medytox), Prosigne (Lanzhou Institute of Biological Products), Botulim (Hugel,Inc) e Nabota (Daewoong Pharmaceutical Co). O sorotipo B também está aprovado e disponível para uso clínici,sendo comercializado apenas nos Estados Unidos e no Reino Unido sob os respectivos nomes: Myobloc (Solstice Neuroscience) e NeuroBloc (Elsai) para tratamento de distonia cervical.

Independente do uso, seja para fins de tratamentos funcionais ou estéticos, o mecanismo de ação do medicamento se dá por bloqueio da liberação da acetilcolina (neurotransmissor responsável pela contração muscular), causando o relaxamento da musculatura na qual é aplicada.

3.2 MECANISMO DE AÇÃO DA TB

As neurotoxinas, de modo geral, atuam interrompendo a transmissão do impulso nervoso da célula neuronal à sua estrutura efetora correspondente. Devido à sua alta toxicidade, a toxina botulínica é considerada uma das mais potentes neurotoxinas naturais. Por outro lado, sua alta especificidade lhe confere grandes vantagens sobre as outras neurotoxinas por ampliar as suas possibilidades de utilização terapêutica, fato que vem sendo largamente estudado nas últimas décadas. (BARBOSA *et al.,* 2017).

A TXB, à semelhança de outras neurotoxinas, exerce o seu principal efeitona junção neuromuscular, afetando o processo de exocitose das vesículas sinápticas e produzindo um bloqueio na liberação de acetilcolina, gerando, assim, uma debilidade

muscular prolongada. Este efeito torna útil seu uso em diferentes condições nas quais se observa uma contração muscular excessiva ou inapropriada (DOLLY; AOKI, 2006).

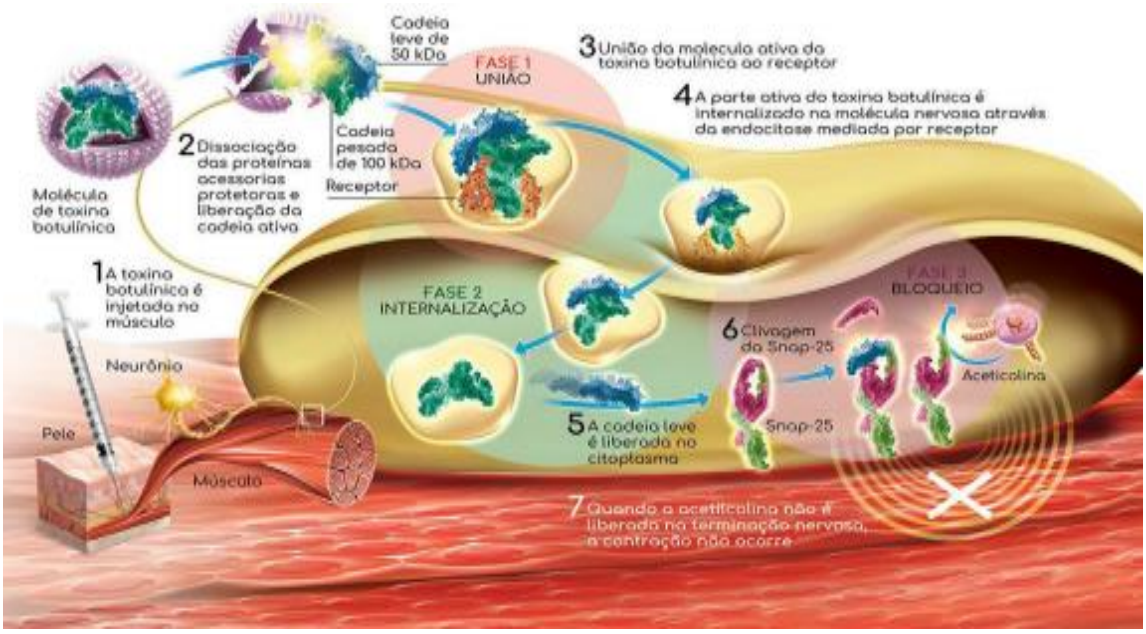
A TXB-A quando aplicada via intramuscular, se liga aosreceptores terminais que são encontrados nos nervos motores, onde ao entrar nos terminais nervosos gera um bloqueio na condição neuromuscular, promovendo a inibição da acetilcolina, causando uma paralisia muscular localizada, através da degeneração química temporária e inibição competitiva de forma dose dependente. (RIBEIRO *et al.,* 2014).

Como a ação da toxina não atinge o Sistema Nervoso Central, não ocorre o bloqueio da liberação da acetilcolina, o que torna o processo temporário, pois posteriormente novos receptores para acetilcolina são repostos de forma fisiológica. O que traz grande segurança a todo o processo, e permite a replicação, a quantidade de vezes necessária, desde que sejam respeitados os protocolos de seis em seis meses de acordo com o perfil do paciente (SPOSITO, 2009).

Observa-se atrofia e alteração das fibras durante os dois primeiros meses, que é o período de efeito mais intenso. Após isso, em média de 2 a 3 meses, a ação da toxina começa a se degradar gradativamente. A paralisação se torna reversível através de dois mecanismos, o brotamento axonal lateral com o surgimento de uma novajunção neuromuscular e recuperação da junção neuromuscular onde a toxina botulínica foi aplicada (COUTO, 2018).

Embora o objetivo original do tratamento com TXB-A fosse paralisar os músculos-alvo, o entendimento atual é que o resultado mais desejável é a modulação da atividade muscular. O painel Consenso Global de Estética 2016 observou tendências na prática diária em direção à diminuição das dosagens e aumento dos intervalos de injeção (SUNDARAM *et al.,* 2016).

Figura 1: Mecanismo de ação da TXB-A



Fonte: Flávio, 2019

3.3 INDICAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA – TXB-A

A toxina botulínica – TXB-A usada com sucesso em indicações cosméticas e não cosméticas. As indicações cosméticas como sobrancelhas, pés de galinha, linhas de expressão glabelares, rugas no queixo, sorriso gingival, rítides do lábio superior, sulco nasolabial, tratamento de cicatrizes (WU, FABI; GOLDMAN, 2015; BAUMEISTER; PAPA; FORONI, 2016; NESTOR, ABLON, PICKETT, 2017).

As indicações não cosméticas são Estrabismo, blefaroespasmo, distoniacervical, espasmo hemifacial, espasticidade muscular, linhas faciais hipercinéticas, hiperidrose focal, palmar e axillar, incontinência urinária, bexiga hiperativa, enxaquecas crônicas e refratárias (CHARLES, 2004; AWAN, 2017; VIKELIS et al., 2018).

3.4 A FACE DO PACIENTE

Para cada paciente, uma avaliacao, pontos fixos e iguais para todos os pacientes podem provocar resultados não plenamente satisfatórios e necessidade de reaplicação, provocando dúvidas quanto à eficácia da toxina e até a insatisfacão dos pacientes. Para melhores resultados é necessário observar a variação individual na massa muscular, anatomia e funcão para determinar a dose, número e localizacão apropriada das injecões (ALMEIDA *et al.,* 2010; BRAZ; SAKUMA, 2010; TAMURA; BHERTHA; MARINA, 2011; MONHEIT *et al.* 2012; MICHAEL *et al.* 2015; SUNDARAM *et al.* 2016; BULA BOTOX, 2021).

Figura 2: Face masculina e feminina



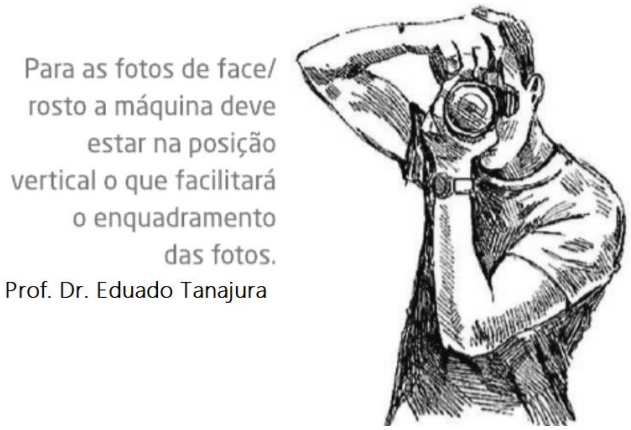
Fonte: Braz; Sakuma, 2017

3.5 REGISTRO FOTOGRÁFICO DO PACIENTE

Uma fotografia padronizada dos pacientes auxilia na expectativa do paciente em relacão à duracão e resultados; oportunidade de ter o histórico do paciente; mostra ao paciente,através de fotos,que o retorno de movimentacão da musculatura não significa perda de efeito; facilita o acompanhamento da evolução e mensuracão do

tratamento e seus resultados; auxilia a identificar as áreas de oportunidade para outros tratamentos; oportunidade de valorizar o tratamento, a arte médica e os resultados alcancados mostrando os registros aos pacientes (ALLERGAN AESTHETICS, 2021).

Figura 3: Fotógrafo



Fonte: Tanajura, 2018

3.6 DIFERENÇAS ENTRE AS TOXINAS BOTULÍNICAS

Devido às diferencas no desempenho clínico como tempo de duração do efeito, dose necessária, eficácia e imunogenicidade, as formulações de TXB não podem ser consideradas intercambiáveis, essas diferencas clínicas são resultantes de alteracões que ocorrem nos processos básicos de fabricação, formulação e métodos de teste de potência, que se convertem em diferentes unidades de potência e curvas de dose-resposta para cada produto.

3.6.1 BOTOX

A mais famosa marca de toxina botulínica do mundo, uma vez que, comercializada pela Allergan Pharma empresa de medicamentos e dispositivos médicos, disponibilizado em frascos de 50U, 100U ou 200U, sempre na forma congelada á vácuo. Botox é a unica marca que na pré-reconstituicão pode ser congelada ou armazenada na geladeira entre 2C e 8C, origem USA (CONTOX, 2019).

Figura 4: Toxina botulínica tipo A - Botox



Fonte: Allergan Aesthetics, 2022

3.6.2 DYSPORT

Dysport é uma marca de toxina botulínica - TB aprovada em 69 países e tem 25 anos de experiência clínica em todo o mundo. Comercializada pela IPSEN Biopharm Ltda, disponibilizado em frascos de 300 U ou 500 U na forma liofilizada (CONTOX, 2019*).*

Figura 5: Toxina botulínica Dysport



Fonte: Ipsen Biopharm, 2022

3.6.3 XEOMIN

O Xeomin é a primeira toxina botulínica - TB que não precisa ser refrigerado antes do uso, o que pode simplificar a distribuição, fabricado pela Merz Pharmaceuticals, é aprovado pelo FDA dos EUA. Comercializada no Brasil pela Biolab

Sanus Pharma, é disponibilizado em frascos de 100 U, na forma liofilizada (CONTOX, 2019).

Figura 6: Toxina botulínica Xeomin



Fonte: Merz Biolab Farmacêutico, 2022

3.6.4 PROSIGNE

Prosigne é feito pelo laboratório Lanzhou Biological Products Institute na China e está disponível para uso clínico lá desde outubro de 1993. No Brasil é comercializada pela Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos disponibilizado em frascos de 50U e 100U, na forma liofilizada. A forma chinesa da toxina botulínica A - TB (Prosigne ou CBTX-A) é semelhante em eficácia clínica e tolerabilidade ao Botox (CONTOX, 2019).

Figura 7: Toxina botulínica Prosigne



Fonte: Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos, 2022

3.6.5 BOTULIFT

A marca de toxina botulínica que dominou a odontologia brasileira, pois facilitou o acesso de compra. Comercializada pelo Laboratório Bergamo, disponibilizado em frascos de 50U, 100U e 200U, na forma liofilizada (CONTOX, 2019).

Figura 8: Toxina botulínica Botulift



Fonte: Laboratório Bergamo, 2022

3.6.6 BOTULIM

Lançada em 2018 pelo Laboratório Blau, com excelentes resultados e preço, disponibilizado em frascos de 50U, 100U e 200 (CONTOX, 2019).

Figura 9: Toxina botulínica Botulim



Fonte: Laboratório Blau, 2021

3.6.7 NABOTA

Nabota é a marca do toxina botulínica do laboratório Daewoong Pharmaceutical Co. da Coréia do Sul, recentemente, foi anunciada sua venda no Brasil pela Rennova. Possui também aprovação pela FDA e em recente pesquisa demonstrou potência acima da média (CONTOX, 2019).

Figura 10: Toxina botulínica Nabota



Fonte: Rennova, 2021

A utilizacão dos diferentes tipos comerciais de TXB-A fora das indicacoes descritas em bula é considerada uso off label e sem respaldo científico e legal (CONTOX, 2019).

3.7 CONCEITOS DE RECONSTITUIÇÃO E DILUICÃO

O comeco de um bom tratamento estético facial inicia-se com o adequado preparo do material a ser utilizado para esse fim. Garantir um bom preparo é fundamental para se obter resultados finais consistentes e otimizados. Por isso, é importante se atentar as técnicas de diluicão e reconstituicão da TXB-A (ALLERGAN AESTHETICS, 2021).

É comum encontrar na literatura e escutar de profissionais o termo diluicão da toxina, e outros profissionais utilizando o termo reconstituição. A reconstituição consiste em retornar um medicamento da forma de pó para sua forma líquida. Para isso, adiciona-se diluentes, como água estéril e cloreto de sódio 0,9%, ao recipiente com o pó, seguindo as instruções do fabricante até que se obtenha o medicamento recomendado para uso (MACHADO, 2022).

A diluicão é a ação ou o efeito de diluir um líquido concentrado ou uma substância. Significa diminuir a concentracão do soluto de uma solução medicamentosa adicionando uma certa quantidade de solvente. A toxina comercializada se encontra em formato de um pó liofilizado e que devemos adicionar soro fisiológico estéril e injetável, o termo correto a ser utilizado é reconstituição. A diluicão pode ser realizada após a reconstituicão em casos que queira diminuir a concentracão de toxina por UN aplicada em uma determinada região (MACHADO, 2022).

Embora as toxinas mais diluídas possam parecer produzir uma contração melhor e mais rápida, na realidade elas proporcionam dosagens totais mais baixas, reduzindo a eficácia da toxina e a longevidade na prática clínica. Sendo assim, a injeção de um volume maior de TXB-A reconstituída permite um efeito de propagação mais amplo, atingindo a junção neuromuscular (NMJs) mais distante – e o inverso também é verdadeiro. Resumindo, aumentar a quantidade de solução salina normal usada para reconstituir pode variar estrategicamente a sua propagação dentro de um músculo-alvo; ou seja, ao modificar a reconstituição, é possível maximizar ou minimizar o efeito da TXB-A a em NMJs. Os fatores de tamanho muscular e anatomia podem orientar a decisão do injetor de alterar a reconstituição de TXB-A (FERREIRA, 2021).

A reconstituicão da TXB-A deve ser realizada com o paciente na cadeira, com os pontos marcados e com efeito do anestésico tópico,para que ela fique o menor tempo possível fora da geladeira e preserve ao máximo a sua eficácia e durabilidade (MACHADO, 2022).

3.8 RECONSTITUIÇÃO SECA 1:1

Tratando-se de aplicações estéticas na face, o conceito de diluição seca, está muito bem descrito na literatura e nos últimos consensos de estética global (MACHADO, 2022).

A diluição seca consiste no método de 1:1. Para uma toxina de unidades americanas de 50 U, por exemplo, usaremos 0,5 ml de soro fisiológico estéril. Isso irá representar 1 UN de toxina a cada traço da seringa de 30 cc ou 50 cc com um volume equivalente a 0,01 ml (MACHADO, 2022).

Utilizando o conceito de reconstituicão seca, usa o método 1:1. Para uma toxina de 50 unidades americanas, reconstitui com 0,5 ml de soro fisiológico estéril e injetável. Para uma toxina de 100 unidades americanas, utiliza 1,0 ml de soro fisiológico estéril e injetável. Para toxina de 150 unidades americanas, utiliza 1,5ml de soro estéril e injetável. Para toxina de 200 unidades americanas, utiliza 2,0 ml de soro estéril injetável. A reconstituição seca tem como objetivo um volume menor e uma concentração maior de toxina por unidade aplicada, diminuir o risco de atingir um músculo não alvo. A concentração e o volume de diluente interferem diretamente segurança da toxina, sendo a reconstituicão seca o método mais indicado. Dessa maneira, tendo um halo de ação maior e um halo de dispersão menor (MACHADO, 2022).

Quadro 1 **MÉTODO RECONSTITUICÃO SECA 1:1**

TXB-A 50 U - reconstitui com 0,5 ml de soro fisiológico estéril e injetável.
TXB-A 100 U - reconstitui com 1,0 ml de soro fisiológico estéril e injetável.
TXB-A 150 U - reconstitui com 1,5ml de soro fisaiológico estéril e injetável.
TXB-A 200 U – reconstitui com 2,0 ml de soro fisiológico estéril e injetável.

PREPARO DAS TBX-A MEDIDAS EM UNIDADES AMERICANAS

Quadro 2 **MÉTODO RECONSTITUIÇÃO SECA 1:1**

TXB-A 50 U - 0,5ml soro - cada traço seringa 30 U e 50 U = 0,01ml (1U)
TXB-A 100 U - 1,0ml soro - cada traço seringa 30 U e 50 U = 0,01ml (1U)
TXB-A 200 U - 2,0ml soro - cada traço seringa 30 U e 50U = 0,01ml (1U)
cada traço seringa 100 U = 0,02ml (2 U)

PREPARO DA TBX-A MEDIDAS EM UNIDADES SPEYWOOD

Quadro 3 **MÉTODO RECONSTITUIÇÃO SECA 1:1**

DYSPORT 300U - 1,2ml soro - cada traço seringa 30 e 50U = 0,01ml (1UN)
cada traço seringa 100U = 0,02ml (2UN)
DYSPORT 500U - 2,0ml soro - cada traço seringa 30 e 50U = 0,01ml (1UN)
cada traço seringa 100U = 0,02ml (2UN)

MÉTODO RECONSTITUIÇÃO SECA - REGRA DE 3

Quadro 4 **100 U EM 1 ML DE SORO**

PROBLEMA 1: Ao diluir um frasco de 100U de toxina botulínica (Botox® ou Xeomin®) em 1,0ml de soro, para injetar 10U de toxina em um determinado músculo, pode-se fazer uma regra de 3 para saber o volume a ser injetado:

DADOS: 1,0 ml = 100U

PROBLEMA: X mL = 10U **SOLUÇÃO: X = 0,1 ml de volume a ser injetado**

Quadro 5

PROBLEMA 2: Ao utilizar uma seringa de 30U, é possível visualizar na base da seringa que sua capacidade máxima de unidades é 30U e seu volume máximo é 0,3ml, assim pode-se utilizar a regra de 3 para saber quantas unidades representariam 0,1ml nesta reconstituição:

DADOS: 0,3ML = 30U

PROBLEMA: 0,1ML = XU **SOLUÇÃO: XU = 10 U a ser injetado**

3.9 RECONSTITUIÇÃO ÚMIDA 1:2

A reconstituicão úmida é quando é utilizada uma dose maior de volume para a reconstituicão. Por exemplo, uma toxina de 50 UN americanas, sendo reconstituída com 1 ml de soro, vai representar nas seringas de 30 cc e 50 cc dois tracos da seringa 1 UN um volume maior de líquido, representando 0,02 ml para se obter a mesma concentração de toxina.

MÉTODO RECONSTITUIÇÃO ÚMIDA - REGRA DE 3

Quadro 6 **100 U EM 2 ML DE SORO**

PROBLEMA 1: Para saber o volume a ser injetado ao diluir um frasco de 100 U de toxina botulínica (Botox® ou Xeomin®) em 2,0 ml de soro, para injetar 10 U de toxina em um determinado músculo:

DADOS: 2,0 ml = 100 U

PROBLEMA: X ml = 10 U **SOLUÇÃO: X = 0,2 ml de volume a ser injetado**

Quadro 7

PROBLEMA 2: Calcular o número de unidades que 0,2ml representará nesta reconstituição, utilizando a seringa de 30U:

DADOS: 0,3 ml = 30 U

PROBLEMA: 0,2 ml = XU **SOLUÇÃO: X = 20 U a ser injetado**

3.10 RECONSTITUICÃO-UNIDADES AMERICANAS

A grande maioria das marcas disponíveis de toxina utiliza as toxinas medidas em unidades americanas, derivadas do mesmo método utilizado pelo Botox® para ser medida a toxicidade. 1U de TXB-A é a dose necessária para causar a morte em um rato de 20 g. Foi dessa maneira que a toxicidade da toxina foi medida, é assim que comunica-se quando fala sobre toxina (MACHADO, 2022).

Xeomin®, Botox®, Botulif®, Botulim®, Prosigne® e Nabota®, utiliza a reconstituição com unidades americanas. São toxinas que possuem apresentações de 50 U, 100 U, 150 U e 200 U, intercambiáveis entre as marcas. Reconstituir em 1ml de solução salina estéril para obter o equivalente a 1U para cada marca na seringa de insulina com agulha incorporada. A solucão deve ser transferida sem agitar, para evitar a inativação da toxina (MACHADO, 2022).

Figura 11: Reconstituição Unidades Americanas

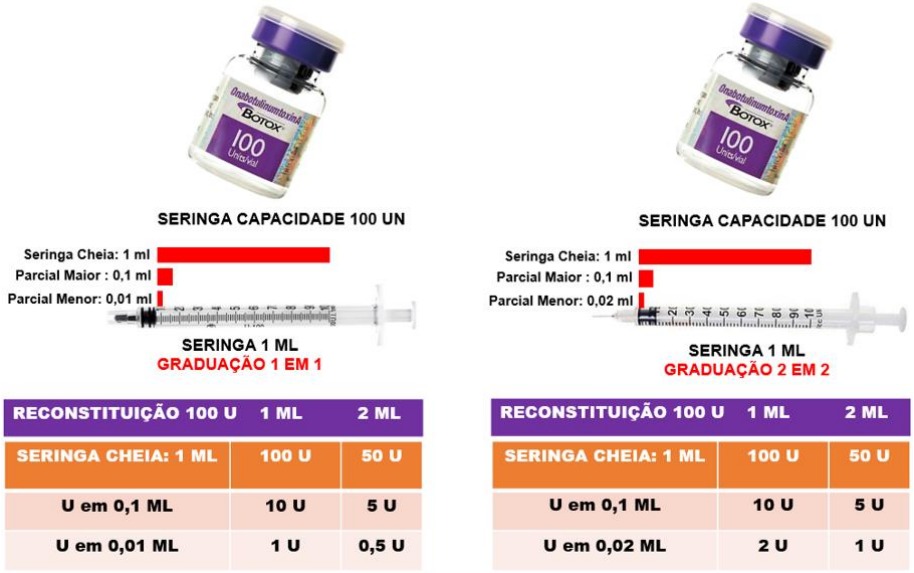


	50 U		100 U		200 U	
	0,5ml	1ml	1ml	2ml	2ml	4ml
Seringa de 0,5ml Graduada de 1 em 1 Parcial menor 0,01	1U	0,5U	1U	0,5U	1U	0,5U
Seringa de 0,3ml Graduada de 1 em 1 Parcial menor 0,01	1U	0,5U	1U	0,5U	1U	0,5U
Seringa de 1ml Graduada de 1 em 1 Parcial menor 0,01	1U	0,5U	1U	0,5U	1U	0,5U
Seringa de 1ml Graduada de 1 em 1 Parcial menor 0,02	2U	1U	2U	1U	2U	1U

Fonte: Allergan Aesthetics, 2022

3.11 CONCENTRAÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA EM UNIDADES

Figura 12: Concentração TXB-A em Unidades



RECONSTITUIÇÃO 100 U	1 ML	2 ML
SERINGA CHEIA: 1 ML	100 U	50 U
U em 0,1 ML	10 U	5 U
U em 0,01 ML	1 U	0,5 U

RECONSTITUIÇÃO 100 U	1 ML	2 ML
SERINGA CHEIA: 1 ML	100 U	50 U
U em 0,1 ML	10 U	5 U
U em 0,02 ML	2 U	1 U

Fonte: Allergan Aesthetics, 2022

3.12 RECONSTITUIÇÃO-UNIDADES SPEYWOOD

As preparações entre as unidades americanas de TXB-A diferem das preparações em unidades europeias. A melhor equivalência é: 1U Botox (americanas) = 2,5 U Dysport (Speywood) (MACHADO, 2022).

A única TXB-A disponível no mercado brasileiro que é medida em unidades Speywood é o Dysport®, comercializado e distribuído pela Galderma. Além das apresentações de 300 U e 500 U, a única diferença entre essa toxina e as demais é a maneira como o laboratório fabricante mede a potência (MACHADO, 2022).

Speywood Biopharma é o nome do laboratório que fabrica o Dysport® na Inglaterra. Assim como as unidades de medidas são diferentes, a maneira com que se mede essa toxina é diferente (MACHADO, 2022).

A Dysport® de 300 U será reconstituido com 1,2 ml de soro, tornando-se equivalente a uma toxina de 120 U. A Dysport® de 500 U será reconstituído em 2 ml de soro, tornando-se equivalente a uma toxina de 200 U (MACHADO, 2022).

3.13 EQUIVALÊNCIA

Diversos autores por anos se propuseram a estudar a equivalência da unidade Speywood com as unidades americanas, e chegarem em uma equivalência de 1 : 2,5 ou seja 1 U de toxina em unidade americana equivale a 2,5 U Speywood. Isso não torna o Dysport mais forte ou o Botox® mais fraco. Apenas são utilizados parametros diferentes para esse processo de dosagem, com isso, justifica a recomendacão para reconstituicão seca para o Dysport® (MACHADO, 2022).

3.14 HALO DE ACÃO E HALO DE DISPERSAO

Os halos de ação e de dispersão estão presentes em todas as marcas de toxina comercializadas. Porém, eles são diferentes, a concentracão total de neurotoxinas e do complexo varia bastante entre as marcas. Isso afeta a durabilidade e a potencia da toxina e está completamente relacionado ao halo de acão, que tambem depende da maneira que essa toxina foi reconstituída (MACHADO, 2022).

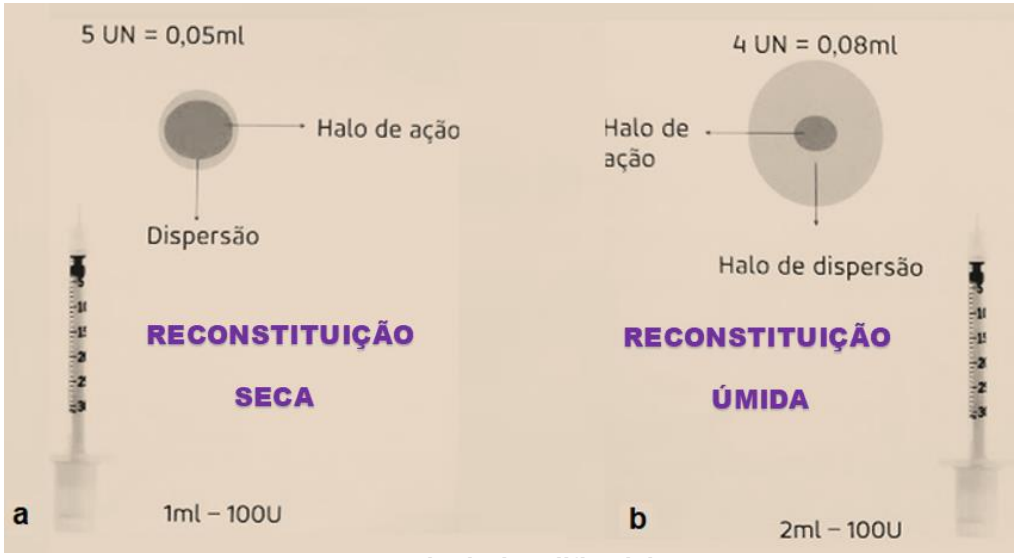
Quanto maior for o volume de líquido utilizado na reconstituicão, mais diluída essa toxina será, ou seja, menor será seu halo de acão e maior seu halo de dispersão

(MACHADO, 2022).

Quanto menor for o volume de liquido utilizado na reconstituicão, mais concentrada será essa toxina, ou seja, maior será seu halo de ação e menor seu halo de dispersão, promovendo efeitos mais duradouros, evitando retoques, sobrecorrecões e efeitos adversos (MACHADO, 2022).

A migração e fenômenos de dispersão são incomuns para TXB-A, mas podem ser efeitos colaterais relacionados ao volume de qualquer produto injetado e/ou manipulação da área injetada por profissionais ou pacientes. A respeito de forma e configuração, os halos de ação resultantes de injeções de TXB-A em doses e volumes equivalentes são geralmente redondos ou ligeiramente oval (HEXSEL *et al.,* 2008).

Figura 13: (a) Reconstituição seca (Halo de ação maior e Halo de dispersoão menor (b) Reconastituição úmida (Halo de ação menor e Halo de dispersão maior)



Fonte: Machado (modificado), 2022

3.15 PASSO A PASSO RECONSTITUIÇÃO DA TXB-A

Machado (2022) recomenda os seguintes passos para reconstituição e início da aplicação da TXB-A:

1. Organizacão do material e antissepsia de toda a bancada com álcool 70°. Selecão do material adequado e remoção da embalagem da geladeira.

2. Abertura da embalagem, preservando a mesma que será utilizada para armazenar a dose residual.

3. Remoção do lacre de segurança e assepsia do lacre de borracha e lacre metálico de segurança.

4. Seringa de 3 ml para aspiração do soro fisiológico estéril e injetável, importante remover todo o ar da seringa previamente.

5. Flaconete de soro estéril e injetável 0,9%. Pode ser utilizada bag de soro de 500 ml, desde que esteja na mesma temperatura da toxina e seja manuseada corretamente.

9. Movimento giratório lento com o frasco de toxina, com o intuito de fazer com que todo o líquido corra pelas paredes do frasco de toxina e capture todo o pó liofilizado que pode estar na tampa, nas paredes laterais ou do fundo.

10. A toxina já esta reconstituída e pronta para ser aplicada, deve-se então pegar a seringa do tipo BD com agulha incorporada, remover o ar de dentro dela e deixar lentamente as unidades calculadas para o paciente.

11. Devemos sempre dividir as unidades em várias seringas, por exemplo. Se o paciente for utilizar 50 U para tratamento do terço superior, o ideal é que separe 5 seringas de 50 cc com 10 U em cada seringa. Dessa maneira, tera uma aplicação mais confortável, preservando o bisel da agulha. As unidades que não forem utilizadas devem ser mantidas dentro do frasco e devem ser armazenadas na geladeira dentro da embalagem original do produto, por até 43 dias após a reconstituição.

12. Em determinado momento, não será possível mais utilizar as seringas de aplicação para remover o líquido de dentro do frasco e um pouco de toxina fica dentro do frasco. Algumas marcas produzem o frasco com uma aleta metálica, para que essa abertura seja realizada. Porém, para outras marcas, como o próprio Botox®, terá que utilizar os passos a seguir. Não deve descartar as unidades remanescentes, em cada frasco sobra em média 10 a 15 U de toxina que podemos utilizar.

Figura 14: Reconstituição da TXB-A



Fonte: Revista Face Magazine, 2021

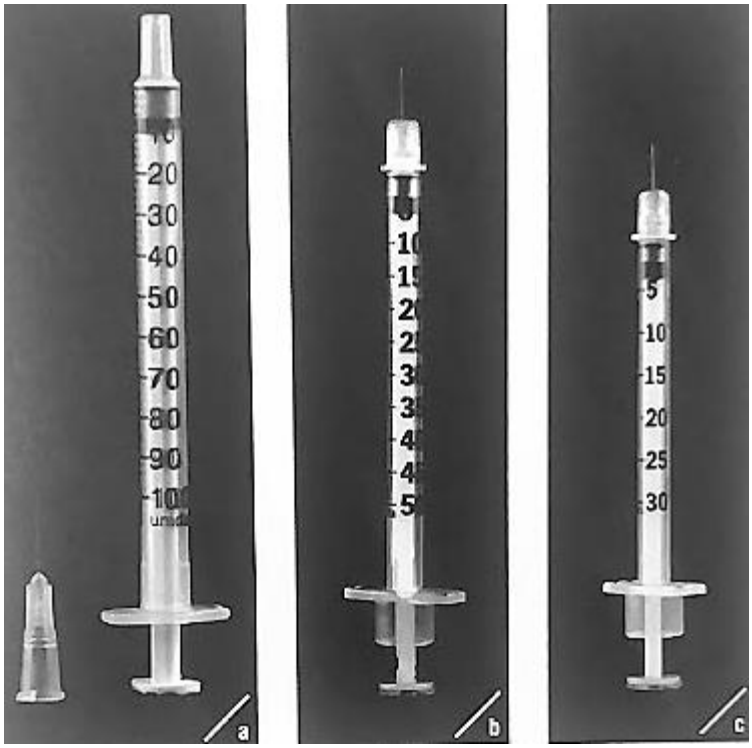
3.16 SERINGA PARA INJEÇÃO DA TXB-A

A recomendacão é que o profissional utilize seringas com agulha incorporada, que possui residuo zero, sem desperdício de material. Seringas que apresentam ótimo custo benefício , caracterizam-se por terem a tampa ou o protetor do êmbolo laranja (MACHADO, 2022).

Fundamental que o profissional conheça as partes da seringa, como escala de graduacão, agulha fixa, embolo, registro de dose, protetor do êmbolo e protetor da agutha. Outra diferença entre as seringas são os volumes tem disponíveis no mercado seringas de 30 cc (0,3 ml), 50 cc (0,5 ml) e 100 cc (1,0 ml), com diferentes tipos de agulha, 6 mm, 8 mm e 12,7 mm. As agulhas de 6 e 8 mm são indicadas para aplicações estéticas no terço superior, médio e inferior da face, as agulhas de 12,7 mm são indicadas para aplicações terapêuticas em músculos grandes, como masseter e temporal (MACHADO, 2022).

As seringas de 30 cc e 50 cc são equivalentes, sendo cada traço delas o equivalente a 1UN de TXB-A. Essas seringas possuem como características que a cada dezena, por exemplo do registro de dose do 20 ao 10, existem 10 tracos. A seringa de 100 cc possui uma banda larga maior, ela possui a cada dezena, ou seja do 20 até o 10 apenas, 5 traços. Cada traço dessa seringa representa o equivalente a 2 UN de TXB-A (MACHADO, 2022).

Figura 15: a Seringa capacidade 100 U e agulha de 13 mm. b Seringa capacidade 50 U e agulha fixa de 8 mm. c Seringa capacidade 30 U e agulha fixa de 8 mm.



Fonte: Tedesco *et al.,* 2019.

3.17 IMUNOGENICIDADE

No laboratório farmacêutico, uma importante fase da fabricação laboratorial da toxina é a purificação e ela ocorre por várias precipitações em meio ácido para remoção de ácidos ribonucleicos e outros materiais contaminantes,com o objetivo de se evitar reações adversas e aumento da antigenicidade imunogenicidade refere-se à capacidade de um produto proteico induzir a formacão de anticorpos.Tal como com qualquer proteína, a TXB-A é considerada como estranha pelo hospedeiro e,por conseguinte, tem o potencial de induzir uma resposta imunológica, particularmente após sucessivas aplicacões. Isso pode levar aodesenvolvimento de anticorpos neutralizantes que podem ou não resultar em falha do tratamento secundário'. Vários fatores influenciam a imunogenicidade das neurotoxinas botulínicas,tais como:fatores relacionados ao produto, ao processo de fabricação, à carga proteica antigênica e à

presenca de proteinas acessórias,bem como fatores relacionados ao tratamento, como a dose total da toxina, injecões de retoque ou exposição prévia (FLÁVIO, 2019).

3.18 O TRIPÉ DE FATORES QUE AFETAM A DURAÇÃO DA TXB-A

3.18.1 DOSE

Evidências clínicas mostram que a duração da eficácia está correlacionada com a dose de toxinas botulínicas, com maior dose levando a durações mais longas (JOSEPH *et al.,* 2016 ; MAAS, 2018).

Embora superior doses, em geral, significam que os sujeitos precisarão de tratamento com menos frequência, a dose deve ser balanceada com satisfação e segurança do sujeito. Doses de TXB-A que são grandes demais para o assunto, foi sugerido criar um visual “congelado” (KANE *et al.,* 2012; MAAS, 2018).

3.18.2 AVALIAÇÃO DO PACIENTE

A anatomia também desempenha um papel significativo na duração de eficácia. O tamanho, a espessura e a profundidade dos músculos diferem, e os pontos de inserção reais dos músculos podem variar. O corrugador supercilii e frontalis músculos em particular exibem grandes variações de tamanho e força (LORENC *et al.,* 2013; CHOI *et al.,* 2016).

A duração do efeito é menor com o aumento da massa muscular e as diretrizes de consenso recomendam doses mais altas para músculos maiores (KANE *et al.,* 2009; ASCHER *et al.,* 2010).

Dentro de acordo com as diretrizes, recomenda-se usar uma dose para homens com base na massa muscular avaliada pois os homens tendem a ter mais massa muscular e experimentar uma duração de efeito mais curta do que as mulheres (RAPPL *et al.,* 2013; KEANEY; ALSTER, 2013; KEANEY *et al.,* 2018).

Indivíduos com rítides menos graves na linha de base e músculos onduladores finos podem ter uma duração mais longa. Ritides faciais que são gravados na pele em repouso podem mostrar menos uma resposta ao tratamento inicialmente, embora ao longo do tempo com tratamentos repetidos podem ocorrer remodelação dérmica e as rítides podem reduzir (RAPP *et al.,* 2013; JOSEPH *et al.,* 2016; HUMPHREY, 2017).

A idade também desempenha um papel, com sujeitos mais velhos

experimentando um declínio no número de neurônios. Há também algumas evidências que ligam o aumento da idade a menores taxas de Portanto, indivíduos mais velhos podem precisar de ajustes adicionais na dose antes das injeções.

Dessa maneira, por meio das avaliações individuais dos pacientes, é possivel determinar a dose, o número e a localização apropriada das injeções, alcançando tratamentos com bons resultados (GONZALEZ-FREIRE *et al.,* 2014; NESTOR *et al.,* 2017; WARREN; WELCH; COQUIS-KNEZEK, 2020).

3.18.3 TÉCNICA

A técnica de injeção adequada é necessária para garantir bons resultados clínicos. Isso inclui procedimentos corretos de pré e pós-injeção, reconstituição e armazenamento (DOVER *et al.,* 2018).

Volumes de reconstituição em volumes estéticos comuns não desempenham um grande papel na duração da eficácia (Carruthers; Carruthers; Cohen, 2007).

Existem algumas evidências de que volumes de reconstituição maiores podem inicialmente levar a maiores campos de efeito e início de efeito mais rápido, talvez devido à dispersão física da toxina pela força da injeção (HSU; DOVER; ARNDT, 2004; ABBASI *et al.,* 2012; KAUFMAN *et al.,* 2019).

Estudos que analisaram diferentes volumes de reconstituição por um longo período de tempo, nenhuma diferença na eficácia foi observada, sugerindo que em períodos mais longos do tempo, apenas a quantidade de toxina injetada importa (CARRUTHERS *et al.,* 2007; KAUFMAN *et al.,* 2019).

O objetivo de qualquer injetor deve ser a dosagem correta do paciente; como você atinge a dosagem correta pode variar. Se a dose não estiver correta, não verá o resultados clínicos. Escolhendo uma opção da matemática pode facilitar o processo de reconstituição e mais consistente (WARREN; WELCH; COQUIS-KNEZEK, 2020).

O uso de técnicas de injeção que ajudam a entregar a toxina com mais precisão ao músculo pode levar a uma duração mais longa do efeito. Agulhas de calibre mais estreito (calibre 31 ou 32), ângulo e velocidade de injeção, e técnicas como marcação agulhas permitem que o injetor meça com precisão como profundo e onde a injeção é colocada (PICKETT; DODD; RZANY, 2008; PICKETT, 2009; ALAM *et al.,* 2015).

Injeções mais profundas de toxinas botulínicas não necessariamente levar a

durações mais longas, mas deve ser usado quando apropriado para garantir colocação da toxina no ventre muscular (KAPLAN, 2017; ALAM; TUNG, 2018).

3.19 DURAÇÃO DOS EFEITOS DA TOXINA BOTULÍNICA - TB

Os resultados clinicos da aplicação da TBX-A podem ser sentidos entre o 3 e o 10 dia após a injeção do produto, estando estabilizados apenas no 14 dia. A duração dos efeitos clínicos sobre a musculatura pode se estender por um prazo em torno de 6 semanas a 6 meses, e esta variabilidade depende de diversos fatores, entre eles: dose total utilizada, gravidade do quadro clínico, presença de outros tipos de terapia associada e fatores individuais, como a capacidade de regeneração neurológica (CAUDURO NETO *et al.,* 2015). Após esse período, o paciente deve ser reavaliado sobre a possibilidade de reaplicação, desde que o intervalo mínimo de 3 meses entre as aplicações seja respeitado (TEDESCO *et al,* 2019).

A ptose palpebral é a complicação mais temida e mais importante. Caracteriza-se por queda de 1 a 2 mm na pálpebra, obscurecendo o arco superior da íris. Ocorre em consequência de injeção na glabela e fronte, pela difusão da TB ou pela injeção no septo orbital, paralisando o músculo levantador da pálpebra superior. Diluições muito altas, injeções muito próximas da borda orbital, massagens ou intensa manipulação da área depois da aplicação e maior difusão das preparações da toxina botulínica são fatores que aumentam a possibilidade de ocorrência dessa complicação. Os sintomas aparecem após 7 a 10 dias da aplicação e tendem a ser leves. Além da queda da pálpebra os pacientes referem dificuldade para movimentá-las e sensação de peso quando os olhos estão abertos. Essa complicação resolve-se espontaneamente em 2 a 4 semanas (MAIO, 2011).

4 DISCUSSÃO

A toxina botulínica - TB é uma neurotoxina proveniente da bactériaanaeróbia *gram* positiva chamada de *Clostridium botulinum*, atualmente, denominada *Onabotulinum toxin* pela *Food and Drug Administration* (FDA). Devido a sua capacidade de formar esporos consegue sobreviver à meios hostis, podendo estar presentes em alimentos, água e solo (AOKI, 2001; SPOSITO, 2009).

Dr. Allen Scott realizou um primeiro teste clínico em 1978 usando toxina botulínica – TB tipo A. Seus resultados foram publicados em 1980, levando ao uso extensivo de TB por oftalmologistas para o tratamento de blefaroespasmo. Com o advento da toxina botulínica A em 1990, ela foi efetivamente lançada como medicina estética não cirúrgica nesta era moderna (STUPAK; MAAS, 2003).

Em 2016 o CFO aprovou o uso da toxina botulínica – TB à classe odontológica, também para procedimentos estéticos, desde que dentro das áreas de atuação da Odontologia. a utilização da toxina foi devidamente regulamentada para o uso pela resolução 112/11 do Conselho Federal de Odontologia (DALL´MAGRO *et al.,* 2015).

A toxina botulínica - TB usada com sucesso em indicações cosméticas como sobrancelhas, pés de galinha, linhas de expressão glabelares, rugas no queixo, sorriso gingival, rítides do lábio superior, sulco nasolabial, tratamento de cicatrizes e as indicações não cosméticas são estrabismo, blefaroespasmo, distoniacervical, espasmo hemifacial, espasticidade muscular, linhas faciais hipercinéticas, hiperidrose focal, palmar e axillar, incontinência urinária, bexiga hiperativa, enxaquecas crônicas e refratárias (WU, FABI; GOLDMAN, 2015; BAUMEISTER; PAPA; FORONI, 2016; NESTOR, ABLON, PICKETT, 2017)

A toxina botulínica é comercializada em frasco-ampola na forma de pó liofilizado que contem 50, 100 e 200 unidades (U), que deve ser prioritariamente diluído em solução de soro 0,9% salina estéril, evitando a existência de conservantes no diluidor, uma vez isso irá alterar o Ph podendo trazer ineficácia (MOSCONI, 2018).

Tedesco *et al.* (2019) preconizaram que os músculos envolvidos devem ser devidamente identificados a partir dos seus vetores de contração e a marcação dos pontos de aplicação deve seguir referências anatômicas individualizadas. Para que o procedimento seja o mais confortável possível, é importante a dessensibilização da região com pomada anestésica tópica ou gelo.

A dose a ser administrada deve ser mensurada de acordo com a necessidade

de cada paciente, levando em consideração diversos fatores: diferenças étnicas, textura da pele, anatomia muscular facial, reações farmacológicas, idade e noções de beleza e expectativa do paciente (AHN, 2013).

Tedesco *et al.,* (2019) relataram os principais pontos de aplicação da toxina botulínica - BT no terço médio e terço inferior da face como músculo orbicular dos olhos; músculo nasal; músculos elevador da asa do nariz e do labio superior e elevador do labio superior; músculo depressor do septo nasal; músculo elevador do ângulo da boca; músculo zigomático maior; músculo risório; músculo orbicular da boca; músculo depressor do ângulo da boca; músculo depressor do lábio inferior, músculo mentoniano; músculo platisma - tratamento nefertiti; músculo temporal; músculo masseter.

Na aplicação da toxina botulínica – TXB-A pode ocorrer efeitos adversos e complicações.

Jankovic (2004) expõe que as complicações estéticas mais relatadas estão associadas a diluições incorretas, aplicações em áreas não recomendadas, massagens na área de aplicação pós procedimento imediato, erro de técnica com o posicionamento inadequado da agulha e /ou erro na dose de toxina botulínica.

A ptose palpebral é a complicação mais temida e mais importante. Caracteriza-se por queda de 1 a 2 mm na pálpebra, obscurecendo o arco superior da íris. Ocorre em consequência de injeção na glabela e fronte, pela difusão da TB ou pela injeção no septo orbital, paralisando o músculo levantador da pálpebra superior. Diluições muito altas, injeções muito próximas da borda orbital, massagens ou intensa manipulação da área depois da aplicação e maior difusão das preparações da toxina botulínica são fatores que aumentam a possibilidade de ocorrência dessa complicação. Os sintomas aparecem após 7 a 10 dias da aplicação e tendem a ser leves. Além da queda da pálpebra os pacientes referem dificuldade para movimentá-las e sensação de peso quando os olhos estão abertos. Essa complicação resolve-se espontaneamente em 2 a 4 semanas (MAIO, 2011).

Maio (2011) também relata algumas orientações que são úteis para prevenir a ocorrência das complicações na aplicação da toxina botulínica – TB, é um protocolo que deve ser adotado tanto pelo profissional como também pelo paciente, assim garantindo bons resultados com previsibilidade.

Atualmente no Brasil existem sete formulações de Toxina Botulínica tipo A

comercializadas e aprovadas pela ANVISA, a Botox, Xeomin, Prosigne, Dysport, Botulift e Nabota, todas elas tem eficácia e segurança comprovadas cientificamente, por outro lado, apresentam diferenças na composição, nas indicações aprovadas em bula e também na potencia. A prática profissional será capaz de definir com qual das marcas citadas prefere trabalhar. Alguns profissionais chegam a ter duas ou mais marcas favoritas (CONTOX, 2019).

5 CONCLUSÃO

- O uso da TXB-A é um tratamento viável para a prática odontológica da clínica de harmonização orofacial, possui um significativo potencial de emprego na estética facial e na terapêutica, sendo um método minimamente invasivo e reversível, considerado o procedimento não cirúrgico mais popular em todo o mundo.
- A aplicação da toxina botulínica – TXB-A se dá através de uma técnica relativamente simples, muito importante avaliar e conhecer profundamente as estruturas anatômicas, aspectos individuais dos pacientes e que o profissional tenha uma elevada capacitação e atualização científica, respeitando a correta diluição e quantidade aplicada por região, para que o sucesso do procedimento seja efetivo, evitando assim complicações e os efeitos adversos indesejáveis, poupando o profissional e o paciente de desgastes indesejáveis e resultados não desejados.
- Os efeitos desejáveis das marcas comercialmente disponíveis de TXB-A podem ser reversiveis e facilmente alcançados dominando anatomia, usando a equivalência de dose, diluição, volume, profundidade e técnica de injeção especifica, assim como orientar o paciente com instruções pós-operatórias após as injeções de toxina botulínica.
- A determinação da equivalência de dose e halos de acão de diferentes marcas de TXB-A é fundamental em uso terapêutico e cosmético, porque os halos de ação indicam a área tratada pela toxina botulínica aplicada em um determinado ponto.
- O aumento da duracão pode resultar do aumento da dose ou da colocação mais precisa no músculo. A anatomia e os comportamentos variados dos pacientes também podem afetar a duracão.
- A extensão de difusão da TXB-A é influenciada pela dose aplicada, pelo volume injetado,e pela própria formulacão do produto. Portanto a dose e o volume de TBX-A aplicada devem ser criteriosamente planejados e um cuidado especial deve ser dado à injeçãosobre a correta localizacão do músculo alvo.

- Os resultados após a injeção da TXB-A dependem não apenas da natureza e gravidade da condicão tratada ma stambém da habilidade do injetor e das propriedades do produto injetado incluindo sua propensão a difundir,espalhar e migrar.Além disso,o volume e a diluição também podem ter um impacto na distribuicão local, sist~emica e até mesmo do SNC.
- Portanto o uso clínico da TXB-A está fundamentada em evidências científicas, é um recurso terapêutico eficaz, seguro e consistente, trazendo aos pacientes uma significativa melhora em relação à qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

AOKI K. R. **Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes.** Journal of Neurology, v. 248, n. 1, p. I3–I10, 2001.

ASCHER *et al.* **International consensus recommendations on the aesthetic usage of botulinum toxin type A (Speywood Unit). Part II:** Wrinkles on the middle and lower face, neck and chest.J Eur Acad Dermatol Venereol.24(11):1285-95.Nov. 2010.

AWAN K.H. **O uso terapêutico da toxina botulínica (Botox) em condições não cosméticas de cabeça e pescoço:** Uma revisão baseada em evidências. Saudi Pharm J. 25: 18-24. 2017.

BLITZER A.; BINDER, W.J. **Práticas atuais no uso de toxina botulínica A no tratamento de linhas e rugas faciais.** Facial Plast Surg Clin North Am. 9: 395-404. 2001.

CANDURO NETO R. *et al.* **Toxina Botulinica e Preenchedores na Odontologia** 1 ed. Porto Alegre.RGO. 2015.

CARRUTHERS A.; CARRUTHERS J.; SAID S. **Dose-range study of botulinum toxin type A in the treatment of glabelar rhytids in female**. Dermatol Surg. 31 (4): 414–422.2005.

CHARLES P.D. **Neurotoxina botulínica sorotipo A:** Uma atualização clínica sobre usos não cosméticos. Am J Health Syst Pharm. 61: S11-23. 2004.

CHILDERS M. K. **Use of Botulinum toxin type A in pain management.** Columbia: BookMaster; 1999.

CIONE, A. **Vila mulher.** uol. www.contox.com.br. 2019.

COTÉ T.R.; MOHAN A.K.; POLDER J.A.; WALTON, M.K.; BRAUN, M.M. **Botulinum toxin type A injections:** adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases. J Am Acad Dermatol, [*S.l.*], v. 53, n. 3, p. 407-415, 2005.

DAYAN S. H. **Complications from toxins and fillers in the dermatology clinic:** recognition, prevention, and treatment. Facial Plast Surg Clin North Am. 2013 Nov; v. 21, n.4, p. 663-73, 2013.

DOVER *et al.* **Botulinum Toxin in Aesthetic Medicine:** Myths and Realities. Wolters Kluwer Health, Inc. 44:249–260. 2018.

DRESSLER *et al.* **Antibody-induced failure of botulinum toxin A therapy in cosmetic indications.** Dermatologic Surgery, v. 36, n. SUPPL. 4, p. 2182–2187, 2010.

EISELE *et al.* **Studies on the dissociation of botulinum neurotoxin type A complexes.** Elsevier. Volume 57, Ed. 4, 555-565. 2011.

FLÁVIO, A. **Toxina Botulínica para Harmonização Facial.** 1 ed. Quintessence Editora: Nova Odessa, 2019.

FREVERT J. **Content of Botulinum Neurotoxin in Botox/Vistabel, Dysport/Azzalure , and Xeomin/Bocouture.** Adis Data Information BV. 2010.

GRACIES JM *et al.* **Effects of botulinum toxin type A dilution and endplate targeting technique in upper limb spasticity.** Ann Neurol; 52 (1 Supply): S89 ABS 271. 2004.

HEXSEL *et al.* **A Randomized Pilot Study Comparing the Action Halos of Two Commercial Preparations of Botulinum Toxin Type A. Blackwell Publishing.** 34:52–59. 2008.

HEXSEL *et al.* **Toxina botulínica tipo A para envelhecimento facial e usos estéticos.** Dermatol Ther . 24 (1): 54–61. 2011.

JANKOVIC J. **Treatment of cervical dystonia with botulinum toxin.** Mov. Disord. 19(Suppl. 8):S109–S115. 2004.

JASPERS G.W.C.; PIJPE J.; JANSMA J. **The use of botulinum toxin type A in cosmetic facial procedures.** Int J Oral Maxillofac Surg. 40(2):127–33. 2010.

KRANZ et al. **Long-term efficacy and potencies of botulinum toxin A and B:** A randomized, double-blind study Br J Dermatol. 164:176-81. 2011.

KUHN-DALL'MAGROI *et al.* **Tratamento do sorriso gengival com toxina botulínica tipo A:** relato de caso. Int Rev da Fac Odontol - UPF. 20(1):81–7. 2015.

LOWE N.J.; LOWE P. **Botulinum toxins for facial lines: a concise review.** Dermatol Ther (Heidelb).2(1):14. Dec. 2012.

MACHADO, D. **Facial Design:** Toxina Botrulícia. 1 ed. Santos Publicações: São Paulo, 2022.

MAIO M.; RZANY B. **Seleção de pacientes.** In: Acquilla R, Patel T, Gonzales M, editores. Toxina Botulínica em Medicina Estética. Nova York: Springer. 11–19. 2007.

MAIO M. **Tratato de Medicina Estética.** 2.ed, v.2, São Paulo: Roca, 2011.

MAJID O. W. **Clinical use of botulinum toxins in oral and maxillofacial surgery.** International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. v. 39, n. 3, p. 197–207, 2010.

MATARASSO A.; SHAFER D. **Botulinum toxin injections for facial rejuvenation.** In: Nahai F editor. The art of aesthetic surgery: principles and techniques. 2nd edition. St Louis (MO):Quality Medical Publishing. p. 243 e 6. 2011.

MATSUDO P. K. **Toxina botulínica para correção de rugas fronto-glabela:** avaliação preliminar. Aesthetic Plast Surg 1996; 20: 439-41.

MAZZUCO R.; HEXSEL D. **Gummy smile and botulinum toxin:a new approach based on the gingival exposure area.** J Am Acad Dermatol. 63(6):1042-51. 2010.

MORIARTY K. C. **Toxina Botulínica no Rejuvenescimento Facial.** 1 ed. Espanha: Mosby.2003.

MOSCONI P. O.; GOBBI R. C. **Estudo da toxina botulínica e sua diluição.** Revista Uningá, Maringá, v. 55, n. s3, p. 84-95, out/dez. 2018.

NESTOR M.; ABLON G.; PICKETT A. **Parâmetros chave para o uso de abobotulinumtoxinA em estética:** Início e duração. Aesthet Surg J. 37: S20-31. 2017.

PACOTTO R.C.; MOREIRA M. **Integração da odontologia com a medicina estética:** correção do sorriso gengival. Int RGO - Rev Gaúcha Odontol. 53(1981–8637):171–8. 2005.

PICKETT A. Dysport: **Pharmacological properties and factors that influence toxin action.** Elsevier. 0041-0101. 2009.

QAQISH C. **Botulinum Toxin Use in the Upper Face.** Atlas Oral Maxillofacial Surg Clin N Am. 24:95-103. 2016.

RAMIREZ-CASTANEDA *et al.* **Diffusion, Spread, and Migration of Botulinum Toxin.** Movement Disorders, Vol. 28, 13, 2013.

RASPALDO *et al.* **Lower-face and neck antiaging treatment and prevention using onabotulinumtoxin A:** the 2010 multidisciplinary French consensus-part 2. 2010.

SAMIZADEH, S.; BOULLE, K. **Botulinum neurotoxin formulations:** overcoming the confusion. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. 11 273–287. 2018.

SARRABAYROUSE M. A. **Indicações e limitações do uso da toxina botulínica no tratamento das rugas faciais.** Aesthetic Plast Surg. 26: 233-8. 2002.

SEVILHA *et al.* **Toxina botulinica tipo A:** uma alternativa para tratamentos odontológicos. Braz J Periodontol,São Paulo. 21(2). 2011.

SILVA NETO *et al.* **Protocolos de Aplicação de Toxina para Sorriso Gengival:** uma revisão de literatura. Rev Eletrônica Acervo Saúde. (28):e1079. 2019.

SPOSITO M. M. M. **Artigo de revisão:** Toxina Botulínica do Tipo A : mecanismo de ação. Acta Fisiatr, v. 16, n. 1, p. 25--37, 2009.

STUPAK H.D.; MAAS C.S. **Novos procedimentos em cirurgia plástica facial usando toxina botulínica A.** Facial Plast Surg Clin North Am. 11: 515-20. 2003.

SVENSSON P *et al.* **Associations between pain and neuromuscular activity in the human jaw and neck muscles.** Pain, Seattle, v 109,n. 3,p.225-232,Jun. 2004.

SUNDARAM *et al.* **Global Aesthetics Consensus:** Botulinum Toxin Type A Evidence-Based Review, Emerging Concepts, and Consensus Recommendations for Aesthetic Use, Including Updates on Complications. Plast Reconstr Surg., [*S.l.*], v. 137, n. 3, p. 518-529, 2016.

TEDESCO *et al.* **Harmonização Facial:** A Nova Face da Odontologia. Nova Oodessa. Ed. Napoleão. 1 ed. 2019.

TRINDADE DE ALMEIDA *et al.* **Pilot Study Comparing the Diffusion of Two Formulations of Botulinum Toxin Type A in Patients with Forehead Hyperhidrosis.** Blackwell Publishing. 2007.

VAN DER ZAAG, F. L.; NAEIJE J. M. **Bruxism: its multiple causes and its effects on dental implants:** an updated review. J Oral Rehabil. 33:293-300. 2006.

WARREN H.; WELCH K.; COQUIS-KNEZEK S. **Abobotulinumtoxin A for Facial Rejuvenation:** What Affects the Duration of Effi cacy? International Society of Plastic and Aesthetic Nurses. 2020.