

## **TOXINA BOTULÍNICA DILUÍDA COM LIDOCAÍNA + EPINEFRINA: RELATO DE CASOS.**

Botulin toxin diluted with lidocaine + epinephrine: case reports

Toxina botulínica diluída com lidocaína + epinefrina: reportes de casos.

Caroline Boneti Seibel<sup>1</sup>, María Gabriela Scarimbolo<sup>2</sup>.

### **RESUMO**

**Objetivo** desse trabalho foi avaliar se o uso do anestésico com vasoconstritor (lidocaína + epinefrina) como diluente da toxina botulínica é capaz de simular instantaneamente o resultado final que normalmente se espera entre 7 e 14 dias e evitando o desconforto da aplicação. Eficácia na duração do efeito e na sensação dolorosa também serão analisados. **Relato dos casos:** foi utilizado como diluente lidocaína a 2% com epinefrina 1: 50.000 em 6 pacientes, cujas vantagens foram avaliadas clinicamente quanto a qualidade e a duração dos efeitos. **Conclusão:** demonstrou-se por meio da avaliação de casos clínicos a eficácia da diluição da toxina botulínica com lidocaína + epinefrina (ao invés do uso de soro fisiológico 0,9%) evitando o desconforto da aplicação de TB-A devido ao efeito da anestesia.

**Palavras-chaves:** TB-A, toxina botulínica, diluição, lidocaína

### **ABSTRACT**

The **objective** of this study was to evaluate whether the use of an anesthetic with vasoconstrictor (lidocaine + epinephrine) as a diluent of botulinum toxin is capable of instantly simulating the final result that is normally expected between 7 and 14 days and avoiding the discomfort of the application. Efficacy on duration of effect and pain sensation will also be analyzed. **Case reports:** 2% lidocaine with epinephrine 1: 50,000 was used as a diluent in 6 patients, whose advantages were clinically evaluated in terms of quality and duration of effects. **Conclusion:** through the evaluation of clinical cases, the efficacy of the dilution of botulinum toxin with lidocaine + epinephrine (instead of the use of 0.9% saline solution) was demonstrated, avoiding the discomfort of the application of TB-A due to the effect of anesthesia .

**Keywords:** TB-A, botulinum toxin, dilution, lidocaine

<sup>1</sup>Cirurgiã- Dentista, Mestre em Ortodontia, Especialista em Harmonização Orofacial.

<sup>2</sup>Prof.a. de pós graduação em Harmonização Orofacial na Faculdade de Odontologia de Buenos Aires.

## RESUMEN

El **objetivo** de este estudio fue evaluar si el uso de un anestésico con vasoconstrictor (lidocaína + epinefrina) como diluyente de la toxina botulínica es capaz de simular instantáneamente el resultado final que normalmente se espera entre 7 y 14 días y evitar las molestias de la solicitud. También se analizará la eficacia sobre la duración del efecto y la sensación de dolor. **Reportes de casos:** Se usó lidocaína al 2% con epinefrina 1:50,000 como diluyente en 6 pacientes, cuyas ventajas fueron evaluadas clínicamente en cuanto a calidad y duración de los efectos. **Conclusión:** a través de la evaluación de casos clínicos se demostró la eficacia de la dilución de toxina botulínica con lidocaína + epinefrina (en lugar del uso de solución salina al 0,9%) evitando las molestias de la aplicación de TB-A por efecto de anestesia

**Palabras clave:** TB-A, toxina botulínica, dilución, lidocaína

---

## INTRODUÇÃO

A toxina botulínica atua na junção neuromuscular, inibindo a liberação de acetilcolina do terminal nervoso, permitindo o relaxamento dos músculos responsáveis pela produção de linhas de expressão<sup>1</sup>. A ação da toxina botulínica é rápida e irreversivelmente ligada ao neurônio pré-sináptico na junção neuromuscular, atuando sobre uma endoprotease dependente de zinco para interromper alguns dos peptídeos necessários para a liberação de acetilcolina. Esta ação, que pode não ser concluída em 2 semanas, destrói a junção neuromuscular afetada, causando paralisia muscular<sup>2</sup>.

Vadoud-Seyedi J & Simonart T (2007) realizaram estudo comparativo entre a Toxina Botulínica diluída em soro fisiológico e a mesma diluída em lidocaína, avaliando as diferenças na eficácia, na duração do efeito e na sensação dolorosa da aplicação. A amostra foi de 29 pacientes com hiperidrose axilar, na metade se injetou 50u de toxina Botox (Allegran) diluída em soro fisiológico e nos outros foi diluído em anestésico. A quantificação da produção de suor foi verificada com amido-iodo e também com a classificação dos próprios pacientes; a intensidade da dor associada às injeções foi auto-avaliada por meio de uma escala analógica. Os resultados mostraram semelhança em relação à diminuição da sudorese, duração do efeito da toxina. Ambos os tratamentos foram bem tolerados e sem efeitos adversos graves; entretanto, a toxina diluída em lidocaína apresentou redução da dor à injeção, o que, segundo os autores, a torna o diluente preferencial no tratamento da hiperidrose axilar.

Brown et al., (2018), avaliaram se o uso de anestesia local (lidocaína 1%) pode ser usado para prever os resultados do tratamento com toxina botulínica e prevenir os efeitos adversos da paralisia indesejada. Neste estudo, os autores injetaram apenas o anestésico nas regiões frontal e glabellar e avaliaram o paciente 10 minutos depois. Como resultado, os autores puderam visualizar a necessidade de colocar a toxina lateralmente, demonstrando que essa técnica de uso de lidocaína a 1% permite ao profissional mapear previamente a distribuição da toxina botulínica, determinando os pontos perfeitos para sua aplicação e, assim, limitando a paralisia indesejada.

A utilização da TB-A na Odontologia está bem estabelecida, bem como o uso de solução salina 0,9% sem conservantes como diluente. A aplicação da TB-A ainda apresenta alguns inconvenientes como: o desconforto na aplicação, a sensação de dor e a espera de 7 a 14 dias para avaliar os resultados. Já que os retoques e correções devem ser evitados ao máximo devido ao risco de “efeito vacina”, surgiu a idéia de reconstituir a TB-A com uma solução anestésica com vasoconstrictor, em vez de usar a solução salina a 0,9%, normalmente recomendado por bula.

O objetivo desse trabalho foi avaliar se o uso do anestésico com vasoconstritor como diluente da toxina botulínica foi capaz de simular instantaneamente o resultado final que normalmente se espera entre 7 e 14 dias. E também, se evitou o desconforto na aplicação de TB-A devido ao efeito da anestesia.

## RELATO DOS CASOS CLÍNICOS

O questionamento do presente trabalho foi verificar se o uso do anestésico com vasoconstritor como diluente da toxina botulínica é capaz de simular instantaneamente o resultado final que normalmente se espera entre 7 e 14 dias. Caso a resposta seja positiva, a necessidade de retoques e correções seriam reduzidos e o risco de formação de anticorpos a mesma seria evitado. Nesse estudo foi utilizado como diluente lidocaína a 2% com epinefrina 1: 50.000 em 6 pacientes, cujas vantagens serão avaliadas clinicamente quanto a qualidade e a duração dos efeitos.

## PROTOCOLO DE APLICAÇÃO:

Nesse trabalho, seis pacientes do sexo feminino foram submetidas ao seguinte protocolo:

- Limpeza do rosto com água e sabão;
- Assepsia com clorexidina;
- Diluição da toxina botulínica da marca Dysport 300u de 2 maneiras:
  - 1 ml de lidocaína 2% com epinefrina;
  - 1 ml de soro fisiológico 0,9%;
- Marcação dos pontos de aplicação;
- Gelo local prévio para diminuir sensação dolorosa da penetração da agulha;
- Injeção do produto no músculo occipitofrontal, segmentado em 2 hemifaces: no lado direito das pacientes foi injetada a toxina diluída em anestésico com vasoconstritor; no lado esquerdo, diluída em soro fisiológico;
- Orientação às pacientes quanto aos cuidados em não manipular a região e não fazer atividade física por 8 horas.

Todas as pacientes foram avaliadas no pós imediato, 10 dias após e 4 meses depois da aplicação, em busca de diferenças nos resultados e na duração dos efeitos. **Figuras 1,2,3,4,5 e 6.**

Apresentação dos CASOS CLÍNICOS:



Figura 1. Pacientes 1, de 43 anos, imagens com os periodos de aplicação da toxina botulinica no músculo occiptofrontal, diluida em soro fisiologico na hemiface esquerda ou anestésico na direita.



Figura 2. Pacientes 2, de 34 anos, imagens com os periodos de aplicação da toxina botulinica no músculo occiptofrontal, diluida em soro fisiologico na hemiface esquerda ou anestésico na direita.



Figura 3. Pacientes 3, de 40 anos, imagens com os períodos de aplicação da toxina botulinica no músculo occiptofrontal, diluida em soro fisiologico na hemiface esquerda ou anestésico na direita.



Figura 4. Pacientes 4, de 38 anos, imagens com os períodos de aplicação da toxina botulinica no músculo occiptofrontal, diluida em soro fisiologico na hemiface esquerda ou anestésico na direita.

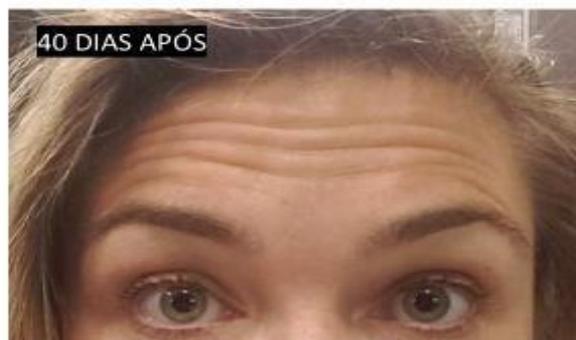
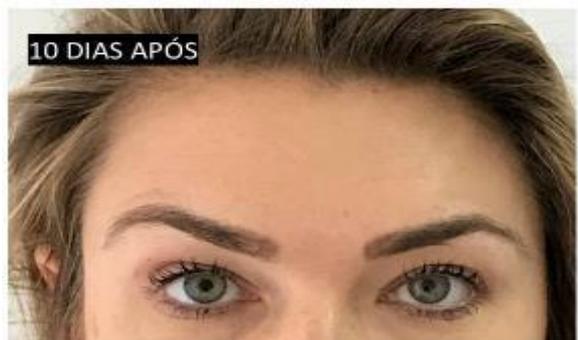


Figura 5. Pacientes 5, de 34 anos, imagens com os períodos de aplicação da toxina botulinica no músculo occipitofrontal, diluída em soro fisiológico na hemiface esquerda ou anestésico na direita.



Figura 6. Pacientes 6, de 38 anos, imagens com os períodos de aplicação da toxina botulinica no músculo occipitofrontal, diluída em soro fisiológico na hemiface esquerda ou anestésico na direita.

## RESULTADOS e DISCUSSÃO

Os resultados desse estudo demonstraram que a lidocaína com vasoconstritor pode ser uma boa opção para diluir a toxina botulínica. Das 6 pacientes testadas, 4 apresentaram relaxamento muscular imediato na hemiface onde a diluição foi testada, proporcionando a tão almejada visualização dos resultados que normalmente se espera de 7 a 14 dias. Dessa forma, se evitaria a necessidade de futuros retoques, diminuindo assim o risco de desenvolvimento de anticorpos neutralizantes.

Os anestésicos locais atuam estabilizando a membrana neural e inibindo o fluxo iônico necessário para a iniciação e condução de impulsos neuronais. Por meio desse mecanismo, fibras eferentes são bloqueadas e a paralisia dos músculos segue imediatamente após a injeção local. Vasoconstritores são frequentemente adicionados aos anestésicos para diminuir a taxa de absorção vascular. Eles permitem que mais moléculas anestésicas alcancem a membrana nervosa melhorando a profundidade e a duração da anestesia<sup>5</sup>.

Nos casos clínicos desse estudo, foram utilizados uma diluição reduzida em termos de volume dos diluentes (1 ml de soro fisiológico ou de lidocaína com vasoconstritor para 300u de Dysport), o que justifica essa resposta imediata discreta. Nosso intuito foi obter muita unidade terapêutica em pouco volume injetado, o que na nossa opinião, interferiu negativamente nos resultados do nosso trabalho, pois acreditamos que uma quantidade maior de anestésico e de vasoconstritor proporcionaria uma paralisia muscular imediata maior, mais próxima do que realmente se espera desses tratamentos. Provavelmente fazendo a diluição do mesmo frasco em 2ml, a resposta seja melhor; portanto, mais estudos nesse sentido seriam necessários.

A reconstituição da toxina em anestésico não interferiu nos resultados a curto ou a longo prazo. Todas as pacientes apresentaram resposta satisfatória e de forma simétrica em ambas hemifaces na avaliação 10 dias após a aplicação. Observamos também que a reversão da paralisia ocorreu em torno de 4 meses em todas as pacientes, de forma similar em ambas técnicas de diluição; demonstrando mais uma vez que o uso do anestésico como diluente não interferiu na qualidade e na duração dos resultados.

O estudo de Quadros et al., (2017) realizado em 15 pacientes com rugas periorcárias concluiu que não houve diferenças estatisticamente significativas na aplicação de toxina botulínica diluída com solução salina 0,9% ou anestésico (lidocaína 2%) com vasoconstritor (epinefrina 1:50.000). Os autores avaliaram diferenças na simetria, durabilidade e tolerância à dor durante a aplicação e os efeitos foram muito semelhantes, não havendo diminuição da sensação dolorosa no grupo anestésico diluído.

Görgü et al., (2006), realizaram um estudo em 24 ratos adultos da Nova Zelândia para testar a interação da Toxina Botulínica Tipo A com anestésicos locais. Os autores não diluíram a toxina em anestésico, a proposta deles foi injetar anestesia infiltrativa (prilocaína, lidocaína e lidocaina com epinefrina) previamente a aplicação da toxina na região periauricular. Os resultados desse estudo mostraram que os anestésicos não interferiram na eficácia da toxina e demonstraram ser um método seguro para diminuir a sensação dolorosa da injeção. Os autores comentaram também sobre a aplicação de anestesia tópica para redução da sensação dolorosa, o que, segundo eles, melhora a dor da penetração da agulha mas não a da distribuição da substância.

Gassner et al., (2000) conduziram um estudo randomizado em 10 voluntários nos quais avaliaram os efeitos da aplicação de toxina botulínica tipo A diluída em lidocaina com epinefrina nos músculos frontal, corrugadores de supercílio e prócero na hemiface de cada um dos 10 pacientes. Na outra hemiface foi injetada a mesma dosagem da toxina reconstituída com igual volume de solução salina (5ml de diluente para cada 100u de toxina) para servir como controle. O objetivo desse trabalho foi avaliar diferenças entre as referidas reconstituições em relação a eficácia e a predição dos resultados. Como resultado desse estudo, o lado experimental (Toxina botulínica tipo A + lidocaina + epinefrina) apresentou igual eficácia, porém promovendo paralisia muscular instantânea, possibilitando um feedback imediato sobre a extensão da ação da toxina

No presente estudo, a eficácia da toxina não foi afetada nem positivamente nem negativamente pelo anestésico em relação a qualidade e duração dos resultados. A reconstituição da toxina botulínica em

lidocaína com epinefrina apresentou como vantagem a simulação imediata dos resultados do tratamento, dispensando dessa maneira a necessidade de futuros retoques os quais devem sempre serem evitados pelo risco de produção de anticorpos a substância.

A grande vantagem da técnica de diluição sugerida em nosso estudo foi o relaxamento muscular imediato promovido pelo uso do anestésico somado ao vasoconstritor como diluente. Isso permite ao profissional avaliar a extensão do efeito que terá a toxina botulínica após o período de 7 a 14 dias, evitando dessa maneira a necessidade de eventuais retoques, os quais podem causar a produção de anticorpos neutralizantes.

## CONCLUSÃO

Conclui-se com base nos resultados do nosso estudo, concluímos que a eficácia da TB-A diluída em lidocaína com epinefrina foi muito similar à mesma diluída em solução fisiológica 0,9% como sugerido por bula. Não houve diferença em relação a qualidade e a durabilidade dos resultados. A reconstituição da toxina botulínica A em lidocaína parece ser uma boa alternativa de diluição, não apresenta desvantagens em relação a diluição em solução salina preconizada por bula e ainda promove um relaxamento instantâneo da musculatura permitindo um feedback imediato sobre a extensão da ação da toxina e evitando assim a necessidade de futuras correções que podem causar a tão temida produção de anticorpos. No entanto, sugerimos mais estudos, com maior volume de diluente e com amostras de maiores dimensões.

## REFERÊNCIAS

1. Das Gupta, BR.; Sugiyama, H: A common subunit structure in Clostridium botulinum type A, B and E toxins. **Biochem Biophys Res Comm** 1972; 48:108-112.
2. Hambleton, P. Clostridium botulinum toxins: A general review of involvement in disease, structure, mode of action, and preparation for clinical use. **J Neurol**. 1992; 239:16-20.
3. Vadoud-Seyedi, J.; Simonart, T. Treatment of axillary hyperhidrosis with botulinum toxin type A reconstituted in lidocaine or in normal saline: a randomized, side-by-side, double-blind study. **British Journal of Dermatology**. 2007,156986–989.
4. Brown,L.; Taylor, D.; Weiss, E. Predictive Techniques for Neurotoxin Outcomes. **Dermatologic Surgery**, 2018.
5. Sims, M.N. Local anesthetic agents: Basic pharmacology. Upper Extremity Anesthesia. In: McCarthy JG, et al. (eds). **Plastic Surgery**. WB Saunders: Philadelphia, pp. 4308-4309, 1990.
6. Quadros, M. et al. Randomized study comparing onabotulinum toxin diluted in lidocaine and epinephrine versus saline solution for the treatment of periocular lines. **Surg Cosmet Dermatol**. 2017; 9(2):152-155.
7. Metin Görgü et al. Interaction of Botulinum Toxin Type A with Local Anesthetic Agents: An Experimental Study with RabbitsAesth. **Plast. Surg**. 2006; 30:59-64.
8. Gassner, H. G.; Sherris, D. A. Addition of an Anesthetic Agent to Enhance the Predictability of the Effectsof Botulinum Toxin Type A Injections: A Randomized Controlled Study. **Clin Proc**. 2000; 75:701-704.