



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

Ana Luísa Carvalho Oliveira

**Uso da toxina botulínica para tratamento de doenças inflamatórias na
pele: revisão da literatura**

Brasília - DF

2023



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

Ana Luísa Carvalho Oliveira

**Uso da toxina botulínica para tratamento de doenças inflamatórias na
pele: revisão da literatura**

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia da
Universidade de Brasília como requisito para obtenção do título
de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Maria de Fátima Borin

Brasília - DF

2023

Ana Luísa Carvalho Oliveira

Uso da toxina botulínica para tratamento de doenças inflamatórias na pele: revisão da literatura

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia da Universidade de Brasília como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Brasília, 11 de dezembro de 2023

Comissão Avaliadora:

Profa. Dra. Maria de Fátima Borin

Universidade de Brasília

Orientadora

MSc. Suzana Guimarães de Araújo

Centro Universitário UDF

Membro Externo

Agradecimentos

Primeiramente a Deus, que sempre foi a minha principal fortaleza e permitiu que meus objetivos fossem alcançados através de suas bênçãos derramadas ao longo da caminhada.

Aos meus pais por sempre me apoiarem e me proporcionarem o subsídio necessário para me manter firme e forte, ao meu irmão por ter sido minha maior alegria durante esses anos e a todos os meus familiares que fizeram parte dessa história. E principalmente às minhas avós, Deuselina de Oliveira e Ivanilde Oliveira, por sempre fazerem o possível e o impossível pela minha felicidade.

As minhas amigas Carolina Helbourn e Kaylane Rodrigues que permaneceram firmes comigo durante esses 5 anos de graduação e sempre estiveram ao meu lado. E a todos os meus amigos responsáveis pela minha continuidade nesse caminho, por terem sido sempre meu refúgio nos momentos de desespero e desabafo.

A minha orientadora Profa. Dra. Maria de Fátima Borin, por sempre ter sido tão paciente e generosa comigo desde o início dos trabalhos.

A Luciana Peres, minha primeira chefe, que me fez lembrar do meu potencial, me ajudou a voltar a sonhar e me sentir realizada profissionalmente.

A todo o corpo docente da Faculdade de Ciências de Saúde da Universidade de Brasília. E todas as pessoas que durante a caminhada me ajudaram a permanecer e ter vontade de continuar.

RESUMO

A toxina botulínica é bastante utilizada no comércio atual e vem ganhando cada vez mais espaço principalmente quando se trata do seu uso na área de estética, se apresentando como um potencial dermocosmético. Além disso, também é utilizada para o tratamento de doenças decorrentes de disfunções musculares, devido à sua atuação nos músculos. Em contrapartida, as doenças inflamatórias de pele causam um mal-estar, físico e social, em pessoas acometidas por estes problemas, por muitas vezes provocarem um desconforto físico e o aparecimento de eritemas ou pruridos que acabam afetando a autoestima do indivíduo em doenças como a psoríase inversa e a dermatite atópica, além da dor muitas vezes causadas. Esta revisão teve como objetivo avaliar estudos que utilizaram a toxina botulínica como opção de tratamento para doenças inflamatórias de pele e sua atuação na barreira cutânea. Foram utilizados como fonte de pesquisa para os estudos as bases de dados: PubMed, *Web of Science* e Lilacs, e utilizados artigos publicados até o dia 1º de agosto de 2023, sem limite para a data de início. Foram encontrados 178 artigos com as combinações utilizadas e, seguindo os critérios de inclusão, 5 artigos foram selecionados e incluídos na revisão. Os resultados encontrados mostraram um efeito promissor da toxina botulínica do tipo A no tratamento de doenças inflamatórias de pele, principalmente no tratamento de psoríase inversa, prurido provocado pela histamina e dor induzida pela capsaicina. Dessa maneira, a toxina pode ser considerada como uma opção viável de tratamento para essas doenças e ocorrências específicas.

Palavras-chave: Toxina botulínica; Doenças inflamatórias de pele; Psoríase; Prurido; Dermatite atópica; Dor.

ABSTRACT

Botulinum toxin is mostly used in nowadays commerce and is getting more space every single day, especially when it comes to its use in aesthetics area, lauching as a potential dermocosmetic. Furthermore, it is also used to treat diseases from muscle dysfunction, due to its action on the muscles. On the other hand, inflammatory skin diseases cause physical and social discomfort in people affected by these problems, as they often cause physical discomfort and the appearance of erythema or itch that end up affecting the individual's self-esteem, for example in diseases such as inverse psoriasis and atopic dermatitis, besides the pain they often cause. This review aimed to evaluate studies that used botulinum toxin as a treatment option for inflammatory skin diseases and its action on the skin barrier. The following databases were used as a research source for the studies: PubMed, Web of Science and Lilacs, and articles published until August 1, 2023, with no limit on the start date. 178 articles were found with the combinations used and, following the inclusion criteria, 5 articles were selected and included in the review. The results found showed a promising effect of botulinum toxin type A in the treatment of inflammatory skin diseases, mainly in the treatment of inverse psoriasis, itching caused by histamine and pain induced by capsaicin. In this way, the toxin can be considered a viable treatment option for these specific diseases and occurrences.

Keywords: Botulinum toxin; Inflammatory skin diseases; Psoriasis; Itch; Atopic dermatitis; Pain.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabelas

Tabela 1 - Termos utilizados nas buscas realizadas nas bases de dados e resultados encontrados.....	6
Tabela 2 - Resumo dos principais achados dos estudos escolhidos para esta revisão (continua).....	10
Tabela 3. Artigos excluídos após a leitura na íntegra e respectivos motivos das exclusões.....	24

Figura

<i>Figura 1</i> – Fluxo de pesquisa na literatura e processo de seleção de artigos	8
--	---

SUMÁRIO

Agradecimentos	i
RESUMO	ii
ABSTRACT	iii
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	iv
SUMÁRIO	v
1. INTRODUÇÃO	1
<i>1.1. Toxina botulínica.....</i>	<i>1</i>
<i>1.2. Doenças inflamatórias de pele – psoríase e dermatite atópica</i>	<i>2</i>
2. OBJETIVO.....	5
3. METODOLOGIA.....	6
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	8
5. CONCLUSÃO.....	21
6. REFERÊNCIAS.....	22
Anexo 1.....	24

1. INTRODUÇÃO

1.1. Toxina botulínica

A toxina botulínica é uma neurotoxina derivada da bactéria *Clostridium botulinum*, da qual existem sete sorotipos (A – G), sendo a toxina botulínica tipo A (BoNT/A, de *botulinum neurotoxine type A*) a mais utilizada nas práticas clínicas, por ser a mais potente dentre todas (Gazerani, et al., 2009^a; Nigam & Nigam, 2010). Sua ação está primordialmente ligada aos músculos, tendo em vista a capacidade dessa toxina em interferir na transmissão neural, bloqueando a liberação do neurotransmissor acetilcolina (Colhado, et al., 2009). Seus efeitos têm longa duração, geralmente iniciam 24 horas após a injeção, devido ao tempo necessário para interromper a sinapse, e podem perdurar por até 3 a 5 meses (Nigam & Nigam, 2010; Patil, et al., 2016). Isso se dá por meio do bloqueio irreversível da sinapse nos músculos e, por isso, a função só volta após a formação de novos contatos sinápticos, o que pode demorar meses para acontecer (Nigam & Nigam, 2010).

É usada principalmente no tratamento de doenças que possuem uma hiperatividade muscular, tendo em vista que seu mecanismo de ação causa uma paralisia nos músculos afetados (Gazerani, et al., 2009^a). Além disso, essa neurotoxina também é bastante utilizada em procedimentos cosméticos dermatológicos para corrigir linhas de expressão, rugas e até mesmo tratar hiperidrose, apresentando pouca ou nenhuma reação adversa (Nigam & Nigam, 2010; Patil, et al., 2016).

Sua aplicação e dosagem são expressas em unidades, e uma unidade de toxina botulínica corresponde à dose intraperitoneal letal a 50% de um grupo de camundongos fêmeas da linhagem Swiss-Webster, ou seja, a DL50 (Nigam & Nigam, 2010). Dentre todos os sorotipos, o único disponível em forma comercial para uso clínico é o A, sendo os outros alvos de estudos para avaliação de segurança e eficácia, principalmente os sorotipos B e F (Nigam & Nigam, 2010).

No que diz respeito à dor, a paralisção muscular decorrente do bloqueio da acetilcolina pode diminuir essa resposta neurogênica e, por isso, o BoNT/A é utilizado para tratar condições crônicas que provocam alta dor como a enxaqueca, pois diminui a tensão muscular e aumenta o relaxamento (Binder, et al., 2002). A maioria das

contraindicações do uso da injeção são relacionadas a hipersensibilidades (reações alérgicas) ou infecção local, como no relato de caso descrito por Deng e colaboradores (2022), não existindo interações medicamentosas conhecidas (Nigam & Nigam, 2010).

Além da ação mais conhecida, alguns estudos descrevem o uso tópico dessa neurotoxina, por injeção cutânea e subcutânea, para atuação exclusivamente na pele (Gazerani, et al., 2009a; Schulte-Mattler, et al., 2007; Tugnoli, et al., 2007).

A pele possui uma função que vai além de ser uma barreira física do corpo, abriga um conjunto de células que fazem parte do sistema imunológico e, por isso, são capazes de desencadear as mais diversas reações inflamatórias (Tampa, et al., 2022). O presente estudo tem como objetivo relatar o uso da toxina botulínica exclusivamente na pele.

1.2. Doenças inflamatórias de pele – psoríase e dermatite atópica

As inflamações geralmente são respostas endógenas a alguns estímulos prejudiciais, podendo estes ser externos, a que nosso corpo pode responder de cinco principais maneiras, calor, dor, inchaço, vermelhidão e perda de função (Dissemond & Romanelli, 2022). Quando uma inflamação não é controlada ela pode se apresentar no organismo de diversas maneiras. Na pele, as doenças inflamatórias podem provocar eritemas e pruridos, e alguns exemplos dessas doenças inflamatórias de pele são acne, psoríase, dermatite atópica, entre outras (Dissemond & Romanelli, 2022; Silva & Silva, 2007; Zanchi, et al., 2008).

Um dos principais problemas relacionados às doenças inflamatórias de pele, além do incomodo causado e das possíveis consequências sistêmicas que podem ser causadas no corpo do paciente, está também o problema social relacionado a elas, que muitas vezes podem acabar trazendo baixa autoestima aos pacientes, além do estresse ser um possível gatilho de suas causas (Furlanetto & Catalano, 2022).

A psoríase é um exemplo de doença inflamatória da pele, que possui evolução crônica e causa principalmente lesões na superfície da pele, podendo ser causada por diversos fatores como a genética e estresse (Silva & Silva, 2007; Zanchi, et al., 2008). Essas lesões são placas eritematosas extremamente demarcadas na pele cobertas por escamas, causadas por uma proliferação dos queratinócitos (Furlanetto & Catalano,

2022; Nair & Bradi, 2023; Rendon & Schäkel, 2019). A doença não tem cura e suas manifestações decorrem dos estímulos, podendo aumentar em momentos de crises, sendo considerada uma doença autoimune que é primordialmente mediada pelos linfócitos T (Nair & Bradi, 2023).

Existem diversas manifestações da psoríase, sendo elas, psoríase vulgar, psoríase inversa, psoríase gutata e psoríase pustulosa (Rendon & Schäkel, 2019). Na inflamação cutânea causada pela psoríase inversa, as áreas mais atingidas pelos eritemas são onde a pele faz uma dobra. Essas áreas são conhecidos como locais flexurais, como as axilas e virilhas, por exemplo. Essa irritação pode ser muito ligada principalmente ao suor e esfregação em excesso (Zanchi, et al., 2008).

Essa inflamação, em grande parte dos casos, deve ser tratada de maneira contínua, devido à variação dos sintomas no decorrer do tempo, e o tratamento deve ser escolhido de acordo com a gravidade da doença e acesso do paciente aos cuidados disponíveis (Furlanetto & Catalano, 2022; Rendon & Schäkel, 2019). Como tratamento de primeira escolha, utiliza-se terapias tópicas com o auxílio de emolientes e hidratantes para ajudar a melhorar a barreira cutânea e manter a hidratação da pele; em sua forma leve a moderada geralmente utiliza-se glicocorticoides e fototerapia (Nair & Bradi, 2023; Rendon & Schäkel, 2019). Pacientes com formas mais graves ou que não respondem ao cuidado anterior devem fazer o uso de tratamentos sistêmicos, sendo o metotrexato uma escolha normalmente eficaz, entre outras opções de tratamento (Nair & Bradi, 2023; Rendon & Schäkel, 2019).

Além da psoríase, outro problema decorrente de uma resposta inflamatória da pele é a dermatite atópica, muito associada às respostas alérgicas ao ambiente, semelhante a outras doenças alérgicas, como a rinite e a asma, ao produzir uma resposta IgE a esses estímulos ambientais (Leite, et al., 2007). Essa doença crônica de caráter genético provoca eczemas e pruridos na pele, sendo esse último classificado como uma coceira extremamente desagradável (Gazerani, et al., 2009^b; Leite, et al., 2007).

A dermatite atópica é causada por uma desregulação imunológica e fatores ambientais capazes de perturbar a epiderme e causar essas lesões extremamente pruriginosas (Frazier & Bhardwaj, 2020; Kolb & Ferrer-Bruker, 2023). Uma barreira cutânea defeituosa, podendo ser consequência de mutações genéticas, permite a entrada desses fatores alérgenos na pele, que provocam a resposta inflamatória, além da coceira

estimular a liberação de citocinas inflamatórias pelos queratinócitos (Kolb & Ferrer-Bruker, 2023). Os tratamentos comuns consistem na manutenção da barreira cutânea, com uso de emolientes, hidratantes e produtos menos agressivos durante o banho acompanhados da aplicação de corticosteroides tópicos em momentos de crise (Frazier & Bhardwaj, 2020; Kolb & Ferrer-Bruker, 2023). Quando o tratamento de primeira linha não se apresenta eficaz, a fototerapia também pode ser uma escolha (Frazier & Bhardwaj, 2020).

Além de todos esses problemas citados anteriormente, essas respostas inflamatórias também provocam dor no paciente, que pode ser tratada e estudada em níveis dermatológicos. Uma escala comumente utilizada para mensurar essa dor é a escala visual analógica (EVA) que avalia a intensidade da dor nos pacientes considerando 0 como nenhuma dor sentida e 10 pior dor imaginável (Tugnoli, et al., 2007).

O presente estudo teve como objetivo revisar os estudos publicados que avaliaram a atuação da neurotoxina A no tratamento de doenças inflamatórias da pele.

2. OBJETIVO

Avaliar, através da literatura, a possibilidade do uso de BoNT/A como potencial tratamento para doenças inflamatórias da pele.

3. METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão da literatura. Para realização de tal, foi feita uma busca em três diferentes bases de dados científicas, sendo essas Pubmed, Web of Science e Lilacs. A busca foi realizada no dia 1 de agosto de 2023. Em todas as bases foram utilizadas duas buscas com combinações diferentes, sendo essas descritas na *Tabela 1*, excetuando-se a procura no Lilacs, onde foram feitas pesquisas com palavras em português. Todas as buscas foram exportadas para o Rayyan e as duplicatas foram identificadas com a ajuda do programa de uma só vez. Foram removidas, então, 66 duplicatas manualmente.

Tabela 1 - Termos utilizados nas buscas realizadas nas bases de dados e resultados encontrados.

BASE	BUSCA	RESULTADOS
Pubmed	(botulinum toxin) AND (inflammatory skin disease) ("botulinum toxins"[Supplementary Concept] OR "botulinum toxins"[All Fields] OR "botulinum toxin"[All Fields] OR "botulinum toxins"[MeSH Terms] OR ("botulinum"[All Fields] AND "toxins"[All Fields]) OR ("botulinum"[All Fields] AND "toxin"[All Fields])) AND (("inflammatories"[All Fields] OR "inflammatory"[All Fields]) AND ("skin diseases"[MeSH Terms] OR "skin"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "skin diseases"[All Fields] OR ("skin"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "skin disease"[All Fields]))	49
Pubmed	(botulinum toxin) AND (inflammation) AND (skin) ("botulinum toxins"[Supplementary Concept] OR "botulinum toxins"[All Fields] OR "botulinum toxin"[All Fields] OR "botulinum toxins"[MeSH Terms] OR ("botulinum"[All Fields] AND "toxins"[All Fields]) OR ("botulinum"[All Fields] AND "toxin"[All Fields])) AND ("inflammation"[MeSH Terms] OR "inflammation"[All Fields] OR "inflammations"[All Fields] OR "inflammation s"[All Fields]) AND ("skin"[MeSH Terms] OR "skin"[All Fields]))	47
Web of Science	(botulinum toxin) AND (inflammatory skin disease)	25
Web of Science	(botulinum toxin) AND (inflammation) AND (skin)	56
Lilacs	(botulinum toxin) AND (inflammatory skin disease)	1
Lilacs	(botulinum toxin) AND (inflammation) AND (skin)	0
Lilacs	(toxina botulínica) AND (doenças inflamatórias da pele)	0
Lilacs	(toxina botulínica) AND (inflamação) AND (pele)	0

Após a remoção das duplicatas, restaram 112 artigos, cujos títulos e resumos foram lidos e foram retirados da pesquisa aqueles que não traziam informações referentes ao delineamento da pesquisa, sendo esses aqueles estudos que não falavam

sobre a toxina botulínica (somente da pele ou outras informações) ou não citavam a BoNT/A como tratamento. Foram incluídos somente estudos em humanos para leitura integral. O único idioma dos estudos selecionados foi inglês.

Após a leitura na íntegra foi identificada mais uma duplicata não vista anteriormente e excluída do estudo. Além disso, foram selecionados somente artigos que tratassem diretamente dos efeitos da toxina botulínica na pele ou sobre doenças inflamatórias da pele, os demais artigos foram excluídos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O resultado da busca nas bases de dados está sumarizado no fluxograma abaixo, Figura 1.

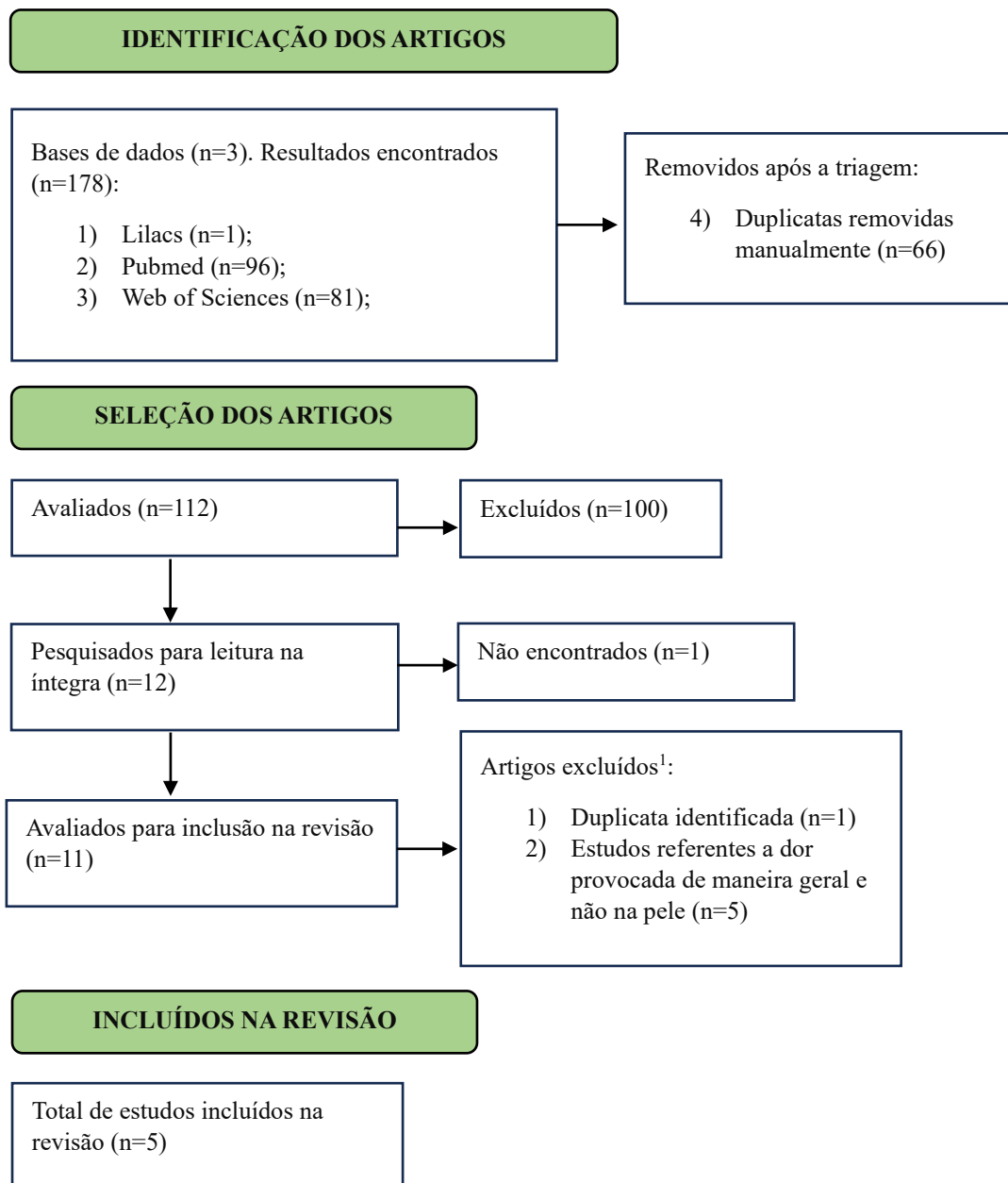


FIGURA 1 - Fluxo da pesquisa na literatura e processo de seleção de artigos. Fluxograma adaptado de PRISMA (Page, et al., 2021). ¹Tabela de artigos excluídos ao final do trabalho.

Ao final da pesquisa nas bases de dados e avaliação dos artigos encontrados, foram identificados 5 trabalhos que descreveram estudos sobre o uso de toxina botulínica como tratamento para doenças inflamatórias de pele (Zanchi, et al., 2008), ou trabalhos em que a dor típica das doenças inflamatórias da pele foi induzida na pele de

voluntários pela aplicação de capsaicina e tratada com toxina botulínica (Gazerani, et al., 2009^a; Schulte-Mattler, et al., 2007; Tugnoli, et al., 2007), ou ainda o prurido também típico das doenças inflamatórias de pele foi induzido por aplicação de histamina e tratado com toxina botulínica (Gazerani, et al., 2009^b). Os dados encontrados nesses trabalhos, e que foram utilizados nesta revisão, foram resumidos na Tabela 2.

Dos cinco trabalhos selecionados para a revisão, três abordavam o efeito da toxina botulínica como antinociceptivo, tratando a dor evocada pela capsaicina (Gazerani, et al., 2009^a; Schulte-Mattler, et al., 2007; Tugnoli, et al., 2007), um estudou sobre o efeito da toxina botulínica no tratamento de pruridos (Gazerani, et al., 2009^b) e um relatou sobre o efeito da toxina botulínica em pacientes que apresentavam psoríase (Zanchi, et al., 2008). Todos os estudos selecionados fizeram uma análise da toxina botulínica por ação necessariamente cutânea.

Tabela 2 - Resumo dos principais achados dos estudos escolhidos para esta revisão (continua).

AUTOR, PAÍS E ANO	POPULAÇÃO ESTUDADA E DESIGN DO ESTUDO	DADOS DO GRUPO ESTUDADO	INTERVENÇÃO	PRINCIPAIS RESULTADOS	CONCLUSÃO
Zanchi et al, Itália, 2008.	15 pacientes (9 homens e 6 mulheres); ensaio clínico.	Idade entre 29 e 92 anos; diagnóstico de psoríase inversa confirmado em ao menos uma área; todos os pacientes apresentavam a doença há mais de 8 anos e não tiveram benefícios com as terapias convencionais.	Uso de injeções de toxina botulínica do tipo A (BOTOX, Allergan Inc.) em doses de 100 U, diluída com 5 mL de solução fisiológica estéril. Foram aplicadas injeções individuais de 2,4 U de BOTOX com auxílio de uma grade de pontos separados por 2,8 cm. A quantidade de dose variou de acordo com a área afetada, podendo essa ser de 50 a 100 U.	De acordo com avaliação dos pacientes, feita por meio da escala EVA de 10 pontos, a sintomatologia subjetiva melhorou já nas primeiras semanas de tratamento. Além disso, houve melhora da extensão, intensidade e infiltração do eritema em 13 de 15 pacientes (87%).	Houve uma melhora significativa nos sintomas subjetivos, como dor e prurido, e nos objetivos como os eritemas, ao serem tratados com BoNT/A. O estudo conseguiu confirmar os efeitos hipotéticos da neurotoxina na sudorese local e na redução da liberação de neurotransmissores responsáveis por causar inflamação e dor. Todos os pacientes do estudo pediram para que o tratamento fosse feito novamente, isso indica uma boa tolerabilidade ao tratamento. Porém, mesmo com todos esses resultados positivos, são necessários mais estudos sobre o potencial de ação o BoNT/A para tratar doenças inflamatórias da pele, como a psoríase.

Tabela 2 – Resumo dos principais achados dos estudos escolhidos para esta revisão (continuação).

<p>Tugnoli et al, Itália, 2007.</p>	<p>18 voluntários (10 homens e 8 mulheres); estudo duplo-cego, randomizado e placebo controlado.</p> <p>Todos os voluntários foram tratados com BoNT/A e placebo, um em cada antebraço.</p>	<p>Idades entre 30 e 47 anos, saudáveis e sem uso de drogas.</p>	<p>Pré-tratamento: delimitou-se uma grande área nos dois antebraços de cada participante e dividiu-a em subáreas de 1 cm², totalizando 24 subáreas. Duas unidades de Botox (Allergan, 100 U diluído em 1 mL) ou volume equivalente de soro fisiológico (SF) foram injetadas por via subcutânea em cada subárea.</p> <p>No 30º dia aplicou-se creme de capsaicina (0,075%) em todos os indivíduos, somente em um braço. No outro dia houve aplicação no outro braço. Avaliou-se a dor pela escala EVA. Foram seguidos dois protocolos: A e B. No protocolo A, o creme foi aplicado em uma área de 2 x 2 cm, no meio da área retangular tratada com Botox ou SF. Já no B, o creme foi aplicado em uma área de 1 x 4 cm externa, mas adjacente, à face superior da área retangular pré-</p>	<p>No protocolo A, a magnitude da dor evocada pela capsaicina foi significativamente reduzida na pele pré-tratada com BoNT/A em comparação à pele pré-tratada com SF. Em todos os indivíduos, a área de exacerbação, calculada 45 minutos após a administração de capsaicina, foi significativamente reduzida nos braços tratados com BoNT/A em comparação ao braço tratado com SF. No protocolo A, o fluxo sanguíneo cutâneo das áreas a 1 cm de distância de onde a capsaicina foi aplicada reduziu significativamente no lado pré-tratado com BoNT/A em comparação com o lado com SF, assim como a 2 cm de distância.</p>	<p>O tratamento da pele humana com BoNT/A reduziu a dor desencadeada pela aplicação de capsaicina. O efeito inibitório da dor foi observado somente onde a capsaicina foi administrada dentro da área da pele pré-tratada com Botox.</p>
-------------------------------------	---	--	---	--	--

			tratada.		
--	--	--	----------	--	--

Tabela 2 – Resumo dos principais achados dos estudos escolhidos para esta revisão (continuação).

Schulte-Mattler et al, Alemanha, 2007.	50 voluntários (25 homens e 25 mulheres); estudo prospectivo, duplo-cego, placebo controlado, randomizado.	Indivíduos saudáveis com idades entre 19 e 52 anos.	A pele foi tratada com uma pomada de capsaicina na concentração de 10 mg/mL no centro do quadrado das injeções (distribuídos de maneira equidistante e de 4 x 4 cm), que foi mantida em oclusão por 1 h. Após 5 dias, o placebo e o BoNT/A foram injetados em suas devidas áreas de aplicação. Foram feitos 3 testes: Teste sensorial quantitativo, avaliação elétrica da dor e área do eritema. Esses testes foram realizados 4 vezes em cada participante: antes da aplicação de capsaicina, após a aplicação de capsaicina e 4 e 8 semanas após aplicação de BoNT/A. Nesses dois últimos momentos, a capsaicina foi aplicada novamente e os resultados foram avaliados 1 h depois, como no segundo momento de observação.	As variáveis estudadas não foram significativamente alteradas pelo BoNT/A e a investigação não forneceu evidências do efeito da toxina na percepção dolorosa da pele inflamada. Ou seja, não houve uma redução da dor.	O estudo deduz então que os resultados encontrados em outros estudos sobre o efeito do BoNT/A em dores crônicas podem ser provenientes de outros mecanismos e não do efeito analgésico do fármaco, muito provavelmente relacionado a uma redução anormal do tônus muscular.
--	--	---	--	--	---

Tabela 2 – Resumo dos principais achados dos estudos escolhidos para esta revisão (continuação).

<p>Gazerani et al, Dinamarca, 2009^b.</p>	<p>16 homens abordados para triagem e 14 voluntários recrutados para o estudo; estudo prospectivo, placebo controlado, duplo-cego e randomizado.</p>	<p>Homens saudáveis entre 23 e 32 anos, sem antecedentes de doenças sistêmicas ou cutâneas e atuais também, onde nenhum deles fazia o uso de qualquer medicação.</p>	<p>Foram injetados, aleatoriamente, 5U de BoNT/A, seguindo especificações do fabricante, e o mesmo volume de soro fisiológico como controle em cada antebraço de cada voluntário. Um dia após a aplicação, foi realizado um teste cutâneo de puntura de histamina, onde foi dada somente uma picada (uma gota de 5 µl de histamina) com o auxílio de lancetas estéreis de uso único. Antes da aplicação do Botox, a área foi limpa com água e sabão e antes do teste cutâneo foi limpa com álcool. O teste foi realizado novamente nos dias 3 e 7 de experimento, tendo sido realizado também anteriormente à aplicação de BoNT/A.</p>	<p>O Botox reduziu a intensidade e a área do prurido induzido pela histamina quando comparado ao soro fisiológico, em todos os momentos após o tratamento. Além disso, a reação vasomotora no braço tratado com BoNT/A foi menor que no braço com solução salina e as alterações do fluxo sanguíneo foram significativamente maiores nos dias 3 e 7. A duração do prurido também foi menor no braço tratado com BoNT/A, exceto no dia 1 da aplicação. Após o teste cutâneo, o braço com BoNT/A reduziu significativamente o aumento local da temperatura, exceto no dia 1.</p>	<p>O tratamento com BoNT/A teve sucesso na redução do prurido induzido pela histamina, tanto na intensidade quanto na área, nas reações vasomotoras e inflamações neurogênicas. O estudo não estabeleceu um mecanismo para tal efeito, mas apresentou alguns possíveis mecanismos de maneira hipotética, que precisa ser mais aprofundado por outros estudos.</p>
---	--	--	--	--	---

Tabela 2 – Resumo dos principais achados dos estudos escolhidos para esta revisão (continuação).

<p>Gazerani et al, Dinamarca, 2009^a.</p>	<p>16 homens abordados para triagem e 14 voluntários recrutados para o estudo; estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.</p>	<p>Homens saudáveis entre 23 e 32 anos, sem antecedentes de doenças sistêmicas ou cutâneas e atuais também, onde nenhum deles fazia o uso de qualquer medicação.</p>	<p>Houve um pré-tratamento com injeções de capsaicina na pele acima do músculo frontal, em ambos os lados. Após isso, no dia 1 de tratamento, foram injetadas 22,5 U totais de BoNT/A em 3 pontos diferentes (7,5 U em cada), sendo esses pontos: músculos frontais e no músculo corrugador ou volume igual de solução salina, aleatoriamente no lado direito ou esquerdo da testa do voluntário. Após isso, nos dias 3 e 6, foi injetada a capsaicina de maneira intradérmica na pele sob os músculos frontais, em local diferente da aplicação de BoNT/A ou solução salina.</p>	<p>O BoNT/A diminuiu a intensidade da neuralgia do trigêmeo induzida pela capsaicina quando comparado com o soro fisiológico em todos os momentos do estudo, já a duração da dor diminuiu nos dias 3 e 7, nesses períodos também foram desenhadas pelos voluntários áreas menores de dor. No dia 7, houve diminuição da hiperalgesia secundária. A BoNT/A também reduziu o fluxo sanguíneo nos dias 3 e 7 em comparação à solução salina, além de reduzir a indução de elevação de temperatura pela capsaicina.</p>	<p>Quando comparado com o tratamento com solução salina, a injeção de BoNT/A foi capaz de reduzir a neuralgia do trigêmeo induzida pela capsaicina, além também da sensibilização da pele e da inflamação neurogênica.</p>
---	---	--	---	---	--

Os artigos utilizados na revisão foram publicados entre os anos de 2006 e 2009 e um critério de escolha utilizado foi o estudo ter sido realizado em humanos e que relatassem o uso de BoNT/A para tratamentos cutâneos e suas respectivas hipóteses de tratamento. Alguns estudos foram responsáveis por investigar os efeitos antinociceptivos, ou seja, que reduz a transmissão dos estímulos dolorosos, do BoNT/A na pele, como tentativa de esclarecer o modelo de analgesia da toxina na pele humana (Gazerani, et al., 2009^a; Schulte-Mattler, et al., 2007; Tugnoli, et al., 2007). Nesses estudos, a capsaicina foi a principal responsável por provocar a dor na pele dos voluntários, pois ela é um alcaloide presente na pimenta espanhola que provoca dores por queimação ou elevação de temperatura, através do estímulo das fibras C, ativando nociceptores sensíveis (Gazerani, et al., 2009^a; Schulte-Mattler, et al., 2007; Tugnoli, et al., 2007).

Dos três trabalhos que estudaram o efeito da BoNT/A sobre a dor provocada pela capsaicina, somente um encontrou resultados negativos e que não evidenciaram essa atuação da toxina (Schulte-Mattler, et al., 2007).

Dois artigos apresentaram resultados sobre o uso da BoNT/A para tratar diretamente uma doença inflamatória da pele ou problema provocado por esta cascata de inflamação, como o prurido induzido pela histamina (Zanchi, et al., 2008, Gazerani, et al., 2009^b). Em quatro dos artigos estudados os resultados encontrados corroboraram com a ideia do uso da toxina botulínica para tratar doenças inflamatórias da pele (Gazerani, et al., 2009^a; Gazerani, et al., 2009^b; Tugnoli, et al., 2007; Zanchi, et al., 2008).

Schulte-Matter e colaboradores (2007) realizaram um estudo com 50 voluntários saudáveis, sendo 50% dos participantes homens e a outra metade mulheres, com uma variação de idade entre 19 e 52 anos. Utilizaram 100 unidades de BoNT/A, diluindo-as em 1 mL de soro fisiológico, aplicadas no antebraço de cada participante tendo o mesmo volume de solução salina injetado no outro antebraço como grupo placebo, escolhidos de maneira aleatória. Logo após o tratamento com BoNT/A ou placebo, aplicaram uma pomada contendo capsaicina (10 mg/mL) e a mantiveram em oclusão por 1 h, provocando então uma reação visível de inflamação local e sensações de calor e dor. As análises desse estudo foram três, um teste sensorial quantitativo, utilizando-se um analisador sensorial térmico, para determinar o limiar de dor térmico; uma avaliação elétrica da dor, utilizando-se um eletrodo, para avaliar o limiar de dor elétrica; e, por último, uma análise da área do eritema, medindo-se o maior e menor comprimento com

uma fita métrica. As medidas do limiar de dor térmico e elétrico foram feitas 4 vezes em cada indivíduo, quando houve uma reaplicação de capsaicina. Nesse estudo, os autores não tiveram resultados significativamente diferentes entre os braços com aplicação de BoNT/A ou placebo, não sendo fornecidos então valores que colaborassem com a ideia do uso de BoNT/A para o tratamento de dor cutânea por inflamação. As injeções no estudo foram aplicadas somente intracutâneas, para garantir que não houvesse alteração na dor devido ao efeito muscular do BoNT/A. Infere-se então no estudo que o efeito antinociceptivo do BoNT/A está ligado à sua reação no tônus muscular ao inibir a liberação de acetilcolina (Schulte-Mattler, et al., 2007).

Os outros dois estudos sobre o efeito da neurotoxina na dor evocada pela capsaicina obtiveram resultados positivos e que colaboram com a hipótese de tratamento com BoNT/A (Gazerani, et al., 2009a; Tugnoli, et al., 2007). Gazerani e colaboradores (2009a) procuraram compreender os efeitos do BoNT/A na dor trigeminal induzida pela capsaicina, além da atividade na inflamação neurogênica e nas modalidades de dor cutânea quando experimentalmente induzidas pela capsaicina. Foram recrutados 16 homens, que foram triados e apenas 14 incluídos no estudo, com idades entre 23 e 32 anos e que não apresentassem graves problemas de saúde ou históricos graves. Os indivíduos receberam 22,5 U de BoNT/A subcutânea, sendo essa dosagem dividida em 3 aplicações: 2 acima do músculo frontal, em locais diferentes, e uma acima do músculo corrugador, todas de 7,5 U cada. As injeções foram aplicadas no lado esquerdo ou direito da testa do voluntário, e o placebo (soro fisiológico estéril) aplicado no mesmo volume do lado espelhado da testa como controle. Para garantir que as injeções aplicadas tivessem um efeito subcutâneo e a neurotoxina não ultrapassasse para o músculo, utilizaram injeções guiadas por eletromiograma. A capsaicina foi injetada por via intradérmica em cada visita dos voluntários, exceto na visita de aplicação de BoNT/A e placebo, na pele acima do músculo frontal. Os voluntários classificaram a intensidade da dor de acordo com a escala analógica visual eletrônica (EVA), onde 0 significava sem dor e 10 pior dor imaginável, sendo essa avaliada até que indicassem não haver mais dor, dessa maneira foi possível calcular também o tempo de dor e a maior intensidade provocada. O estudo também avaliou a área da dor, em que cada indivíduo delineou esse padrão; a área de exacerbação (avermelhamento da pele); o fluxo sanguíneo cutâneo, com a ajuda de um sistema de imagem laser doppler; a temperatura da pele, com auxílio de uma câmera termográfica; a área de hiperalgesia

secundária, após o cessamento da dor induzida pelo alcaloide; e os limiares de dor cutânea térmica, elétrica e por pressão. A BoNT/A apresentou melhora no local tratado quando comparado com a solução salina na intensidade e área da dor, além das áreas de hiperalgesia secundária e exacerbação visíveis. Além disso, diminuiu o elevado fluxo sanguíneo cutâneo provocado pela capsaicina e aumentou o limiar da dor térmica. As únicas análises que não apresentaram alterações significativas foram a dos limiares de dor elétrica e por pressão. Concluíram então que a neurotoxina aparentemente possui as fibras C como alvo preferencial e, provavelmente, os receptores de potencial transiente vanilóide 1 (TRPV1) e, dessa forma, haveria então um bloqueio na liberação de neurotransmissores e, conseqüentemente, uma diminuição da dor, da inflamação neurogênica e do limiar cutâneo de dor pelo calor, apresentando um mecanismo distinto do provocado no músculo, sendo essa ação dose, via e local dependente (Gazerani, et al., 2009^a).

Tugnoli e colaboradores (2007) também conseguiram demonstrar uma melhora da dor provocada pela capsaicina em seus estudos. Nesse trabalho foram utilizados 18 voluntários saudáveis e sem o uso de drogas com idades variáveis entre 30 e 47 anos, sendo desses 10 homens e 8 mulheres. Como forma de pré-tratamento, dividiram os antebraços dos participantes em 24 subáreas, a partir da prega do cotovelo e injetaram 2 U de BoNT/A em cada por via subcutânea ou igual volume de soro fisiológico (placebo). No dia 30 do estudo, aplicaram o creme de capsaicina (0,075%) em um dos antebraços seguindo dois protocolos diferentes: (a) creme aplicado diretamente na área onde foi tratado com BoNT/A ou soro fisiológico; e (b) creme aplicado em uma área externa e adjacente à área onde foi aplicado BoNT/A ou soro fisiológico. No 31º dia, o creme foi aplicado no outro braço de acordo com o protocolo anteriormente utilizado. O estudo também utilizou a escala EVA para medir a intensidade da dor, e essa foi mensurada aos 5, 10, 15, 20, 30 e 45 minutos após a aplicação do creme. Logo após os 45 minutos, ao identificarem uma exacerbação máxima, removeram a capsaicina e calcularam o fluxo sanguíneo cutâneo durante 2 minutos. Realizaram ensaios sensoriais quantitativos para determinarem os limiares de dor térmica. Não obtiveram valores estatisticamente diferentes entre o BoNT/A e o soro fisiológico na medida do limiar de dor térmica, mas a intensidade da dor foi significativamente menor nas áreas tratadas com BoNT/A, somente no protocolo A, enquanto no protocolo B não houve uma percepção dolorosa significativamente diferente entre as áreas pré-tratadas com

BoNT/A ou soro fisiológico. Em ambos os protocolos foi possível observar uma diminuição na área de exacerbação nos braços pré-tratados com BoNT/A, sendo detectada uma correlação entre a escala EVA e a área de exacerbação no protocolo A. Em relação ao fluxo sanguíneo cutâneo, observou-se uma diferença significativa somente no protocolo A, onde o fluxo sanguíneo aumentado pela capsaicina foi reduzido nos braços pré-tratados com BoNT/A quando comparados ao placebo. Concluíram então que, mesmo sem que houvesse uma diminuição nos limiares de dor, houve uma redução na dor provocada pela capsaicina, sendo esse efeito observado somente no protocolo A, quando a capsaicina era aplicada diretamente na área pré-tratada com BoNT/A. Sugeriram que a vasodilatação não tem ligação direta com a dor evocada pela capsaicina, tendo em vista que houve uma redução do fluxo sanguíneo cutâneo em ambos os protocolos. O estudo também colabora com a ideia de que a neurotoxina atua diretamente na ativação do TRPV1, ou nos eventos neurofisiológico subsequentes a ativação desse receptor, impedindo a liberação de neurotransmissores responsáveis por causar a dor. Por isso, afirmam que o BoNT/A pode ser uma oportunidade para tratar a dor provocada por inflamações (Tugnoli, et al., 2007).

Zanchi e colaboradores (2008) avaliaram em seus estudos os efeitos da BoNT/A no tratamento direto de uma doença inflamatória de pele, a psoríase inversa. Incluíram 15 pacientes, com idades entre 29 e 92 anos, com diagnóstico confirmado da doença, onde a psoríase apresentou-se em 5 áreas diferentes: pregas interglúteas, axilas, sulco submamário, pregas inguinais e umbigo. Todos os pacientes incluídos no estudo não tiveram melhora com o uso das terapias convencionais e apresentavam a doença há pelo menos 8 anos. As injeções individuais de BoNT/A aplicadas foram de 2,4 U e a dosagem total dependia do tamanho e gravidade da área afetada pela doença, podendo variar de 50 a 100 unidades. A avaliação foi feita em 4 momentos: antes do tratamento; 2, 4 e 12 semanas depois do tratamento com a toxina, e foram avaliadas a extensão, intensidade e infiltração do eritema por fotos e a dor usando a escala visual analógica. Os sintomas avaliados pela escala EVA apresentaram melhora em todos os pacientes, chegando a ter uma média de 2,4 após 12 semanas do tratamento com a toxina. Na extensão, intensidade e infiltração do eritema, 13 pacientes apresentaram melhora, sendo evidente já na primeira avaliação após o tratamento e se mantendo até a última semana de avaliação. O estudo apresentou a BoNT/A como um tratamento inovador para a psoríase inversa, muito provavelmente em decorrência da sua atuação na redução

da sudorese, tratando-se especificamente da doença, porém sem explicação suficiente para redução da dor e do prurido. Todos os 15 pacientes tratados solicitaram uma repetição do tratamento, sugerindo também eficácia e boa tolerabilidade do uso da toxina. Os resultados foram interessantes, porém se fazem necessários mais estudos sobre os efeitos da neurotoxina na psoríase inversa (Zanchi, et al., 2008).

Gazerani e colaboradores (2009b), em um estudo duplo cego, demonstraram a capacidade da BoNT/A em reduzir o prurido induzido pela histamina e as respostas cutâneas vasomotoras. Realizaram os estudos em 14 homens voluntários saudáveis (triados a partir de 16 indivíduos) e que não usavam nenhuma droga. Injetaram BoNT/A ou soro fisiológico (placebo) aleatoriamente em cada antebraço dos voluntários, onde aplicaram, de maneira subcutânea, 5 U de BoNT/A ou o mesmo volume de soro fisiológico como controle. Os pesquisadores optaram por reproduzir o prurido provocado pela histamina através do teste cutâneo, por ter resultados mais evidentes e duradouros que as injeções intracutâneas de histamina. A substância foi aplicada na junção dermoepidérmica com auxílio de uma lanceta através de uma picada única. Avaliaram a coceira, de maneira subjetiva através da escala EVA, sendo 0 sem prurido e 10 o pior prurido imaginável; a área da coceira, delimitada pelos próprios voluntários; a área de exacerbação, calculada 5 minutos após a aplicação da histamina; as alterações do fluxo sanguíneo cutâneo com sistema laser Doppler, sendo medidas 5 minutos antes do teste cutâneo e 5, 10 e 20 minutos após; e a temperatura cutânea com auxílio de uma câmera termográfica, nos mesmos momentos que realizaram as medidas do fluxo sanguíneo cutâneo. Todos os voluntários relataram coceira após a aplicação da histamina e não houve relato de dor. Quando comparado com a solução salina, a BoNT/A reduziu significativamente a intensidade do prurido em todos os momentos de teste, apresentando também uma menor duração nos braços tratados com a toxina e uma redução na área de coceira e de exacerbação. Houve também uma reação vasomotora menor nos braços tratados com BoNT/A e uma redução do aumento local da temperatura, sendo significativamente maiores nos dias 3 e 7 de teste. Dessa maneira, o estudo conseguiu demonstrar que a toxina botulínica causou uma atuação no prurido induzido pela histamina e nas reações vasomotoras, além da redução na inflamação neurogênica. Os pesquisadores sugeriram que a toxina botulínica inibe a ativação de receptores que estão envolvidos nas vias de sinalização do prurido, além de reduzir a exacerbação por uma inibição parcial das fibras C e, conseqüentemente, causando uma

menor liberação de neuropeptídeos. Para investigar melhor o mecanismo, declararam ser necessário mais estudos específicos sobre essa atuação da BoNT/A (Gazerani, et al., 2009^b).

5. CONCLUSÃO

Os dados dos estudos reunidos nesta revisão sugerem que a toxina botulínica pode ser uma opção viável e inovadora para tratar doenças inflamatórias de pele, tendo em vista que 80% dos estudos mostraram resultados positivos, e o único em que o resultado não foi significativo também não demonstrou reações adversas graves, demonstrando que estudos sobre o assunto podem ser realizados com segurança. Apesar dos resultados positivos encontrados, são necessários mais estudos sobre o assunto para que seja possível estabelecer a toxina botulínica do tipo A como uma opção de tratamento para as doenças inflamatórias de pele, principalmente em comparação com as terapias convencionais disponíveis atualmente no mercado.

6. REFERÊNCIAS

Binder, W. J., Brin, M. F., Blitzler, A., & Pogoda, J. M. (2002). Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine. *Disease-a-month: DM*, 48(5), 323–335. <https://doi.org/10.1053/mda.2002.24423>

Colhado, O. C. G., Boeing, M., & Ortega, L. B. (2009). Toxina botulínica no tratamento da dor. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 59, 366–381. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942009000300013>

Deng, L., Luo, Y. Z., Liu, F., & Yu, X. H. (2022). Subcutaneous infection caused by *Mycobacterium abscessus* following cosmetic injections of botulinum toxin: A case report. *World journal of clinical cases*, 10(18), 6141–6147. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i18.6141>

Dissemond, J., & Romanelli, M. (2022). Inflammatory skin diseases and wounds. *The British journal of dermatology*, 187(2), 167–177. <https://doi.org/10.1111/bjd.21619>

Furlanetto Boico, F., & Catalano, S. (2022). A associação entre a psoríase, qualidade de vida e o impacto na saúde do portador: uma revisão integrativa. *BWS Journal*, 5, 1–11. Recuperado de <https://bwsjournal.emnuvens.com.br/bwsj/article/view/264>

Frazier, W., & Bhardwaj, N. (2020). Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *American family physician*, 101(10), 590–598.

Gazerani, P., Pedersen, N. S., Drewes, A. M., & Arendt-Nielsen, L. (2009). Botulinum toxin type A reduces histamine-induced itch and vasomotor responses in human skin. *The British journal of dermatology*, 161(4), 737–745. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09305.x>

Gazerani, P., Pedersen, N. S., Stahl, C., Drewes, A. M., & Arendt-Nielsen, L. (2009). Subcutaneous Botulinum toxin type A reduces capsaicin-induced trigeminal pain and vasomotor reactions in human skin. *Pain*, 141(1-2), 60–69. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.10.005>

Kolb L, Ferrer-Bruker SJ. Atopic Dermatitis. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448071/>

Leite, R. M. S., Leite, A. A. C., & Costa, I. M. C.. (2007). Dermatite atópica: uma doença cutânea ou uma doença sistêmica? A procura de respostas na história da dermatologia. *Anais Brasileiros De Dermatologia*, 82(1), 71–78. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962007000100010>

Nair PA, Badri T. Psoriasis. [Updated 2023 Apr 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448194/>

Nigam, P. K., & Nigam, A. (2010). Botulinum toxin. *Indian journal of dermatology*, 55(1), 8–14. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.60343>

- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*, 74(9), 790–799. doi: 10.1016/j.rec.2021.07.010
- Patil, S., Willett, O., Thompkins, T., Hermann, R., Ramanathan, S., Cornett, E. M., Fox, C. J., & Kaye, A. D. (2016). Botulinum Toxin: Pharmacology and Therapeutic Roles in Pain States. *Current pain and headache reports*, 20(3), 15. <https://doi.org/10.1007/s11916-016-0545-0>
- Rendon, A., & Schäkel, K. (2019). Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(6), 1475. <https://doi.org/10.3390/ijms20061475>
- Schulte-Mattler, W. J., Opatz, O., Blerch, W., May, A., Bigalke, H., & Wohlfahrt, K. (2007). Botulinum toxin A does not alter capsaicin-induced pain perception in human skin. *Journal of the neurological sciences*, 260(1-2), 38–42. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.03.023>
- Silva, K. de S., & Silva, E. A. T. da.. (2007). Psoríase e sua relação com aspectos psicológicos, stress e eventos da vida. *Estudos De Psicologia (campinas)*, 24(2), 257–266. <https://doi.org/10.1590/S0103-166X2007000200012>
- Tampa, M., Neagu, M., Caruntu, C., Constantin, C., & Georgescu, S. R. (2022). Skin Inflammation-A Cornerstone in Dermatological Conditions. *Journal of personalized medicine*, 12(9), 1370. <https://doi.org/10.3390/jpm12091370>
- Tugnoli, V., Capone, J. G., Eleopra, R., Quatrone, R., Sensi, M., Gastaldo, E., Tola, M. R., & Geppetti, P. (2007). Botulinum toxin type A reduces capsaicin-evoked pain and neurogenic vasodilatation in human skin. *Pain*, 130(1-2), 76–83. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.10.030>
- Zanchi, M., Favot, F., Bizzarini, M., Piai, M., Donini, M., & Sedona, P. (2008). Botulinum toxin type-A for the treatment of inverse psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 22(4), 431-436. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02457.x>

Anexo 1

Tabela 3. Artigos excluídos após a leitura na íntegra e respectivos motivos das exclusões.

Título	Autor, país e ano	Motivo de exclusão
Subcutaneous infection caused by <i>Mycobacterium abscessus</i> following cosmetic injections of botulinum toxin: A case report	Deng et al, China, 2022	O estudo trata de uma análise de caso em que a aplicação de toxina botulínica casou uma infecção por <i>Mycobacterium abscessus</i> e não seu uso para tratamento.
Intramuscular Botulinum Toxin in Complex Regional Pain Syndrome: Case Series and Literature Review	Kharkar et al, Estados Unidos, 2011	A injeção de toxina botulínica foi aplicada por via intramuscular e, portanto, trataram da dor de maneira geral.
Botulinum Toxin Type A Induces Direct Analgesic Effects in Chronic Neuropathic Pain	Ranoux et al, França, 2008	Os resultados apresentados trataram da dor de uma maneira geral e não somente cutânea.
Time Course Analysis of the Effects of Botulinum Neurotoxin Type A on Pain and Vasomotor Responses Evoked by Glutamate Injection into Human Temporalis Muscles	da Silva et al, Dinamarca, 2014	Injeção de toxina botulínica aplicada por via intramuscular.
Intra-articular botulinum toxin injection in complex regional pain syndrome: Case report and review of the literature	Bellon et al, Itália, 2019	Injeção de toxina botulínica aplicada na articulação.
Intramuscular Botulinum Toxin A (BtxA) in Complex Regional Pain Syndrome	Kharkar et al, Estados Unidos, 2011	Duplicata identificada somente na leitura na íntegra.

Bellon, G., Venturin, A., Masiero, S., & Del Felice, A. (2019). Intra-articular botulinum toxin injection in complex regional pain syndrome: Case report and review of the literature. *Toxicon: official journal of the International Society on Toxinology*, 159, 41–44. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2019.01.002>

da Silva, L. B., Kulas, D., Karshenas, A., Cairns, B. E., Bach, F. W., Arendt-Nielsen, L., & Gazerani, P. (2014). Time course analysis of the effects of botulinum neurotoxin type A on pain and vasomotor responses evoked by glutamate injection into human temporalis muscles. *Toxins*, 6(2), 592–607. <https://doi.org/10.3390/toxins6020592>

Deng, L., Luo, Y. Z., Liu, F., & Yu, X. H. (2022). Subcutaneous infection caused by *Mycobacterium abscessus* following cosmetic injections of botulinum toxin: A case report. *World journal of clinical cases*, 10(18), 6141–6147. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i18.6141>

Kharkar, S., Ambady, P., Venkatesh, Y., & Schwartzman, R. J. (2011). Intramuscular botulinum toxin in complex regional pain syndrome: case series and literature review. *Pain physician*, 14(5), 419–424.

Kharkar, S., Ambady, P., Yedatore, V., & Schwartzman, R. J. (2011). Intramuscular botulinum toxin A (BtxA) in complex regional pain syndrome. *Pain physician, 14*(3), 311–316.

Ranoux, D., Attal, N., Morain, F., & Bouhassira, D. (2008). Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Annals of neurology, 64*(3), 274–283. <https://doi.org/10.1002/ana.21427>