

# Atualizações do uso cosméutico e terapêutico da toxina botulínica

Updates on the cosmiatric and therapeutic use of botulinum toxin

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191121334>

## RESUMO

A toxina botulínica tem como mecanismo de ação a paralisia neuromuscular flácida transitória. Estudos recentes estão identificando novas formas de uso da toxina botulínica para diversos fins, tanto no campo estético quanto no terapêutico. Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre essas aplicações. No âmbito estético, a toxina botulínica demonstrou benefício em tratamento de cicatrizes hipertróficas, rejuvenescimento da região escrotal, definição do músculo gastrocnêmio e sendo usada em microdoses. Já no tratamento de patologias, a revisão demonstrou que a toxina botulínica pode ser útil para tratamento da neuralgia pós-herpética e de outras síndromes algicas, da hiperidrose craniofacial, da rosácea e da doença de Hailey-Hailey.

**Palavras-Chave:** Toxinas botulínicas tipo A; Estética; Toxinas botulínicas; Prurido; Rejuvenescimento; Cicatriz; Cicatriz hipertrófica

## ABSTRACT

*Botulinum toxin has transient flaccid neuromuscular paralysis as its mechanism of action. Recent studies are identifying new ways to use botulinum toxin for a variety of purposes, both in the aesthetic and in the therapeutic field. This work aimed to conduct a literature review on these applications. In the aesthetic field, botulinum toxin has shown benefit in the treatment of hypertrophic scars, rejuvenation of the scrotal region, definition of the gastrocnemius muscle, and microdoses use. In the treatment of pathologies, the review has shown that botulinum toxin may be useful for the treatment of post-herpetic neuralgia and other pain syndromes, craniofacial hyperhidrosis, rosacea, and Hailey-Hailey disease.*

**Keywords:** Botulinum toxins; Botulinum toxins, Type A; Esthetics; Pruritus; Rejuvenation; Cicatrix; Cicatrix, Hypertrophic

## Artigo de Revisão

### Autores:

Renata Cristina Vasconcellos<sup>1</sup>  
Patrícia Sotero<sup>1</sup>  
Renan Lage<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Dermatologia, Pontifícia Universidade Católica (PUC Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

### Correspondência:

Renata Cristina Vasconcellos  
Ambulatório de Dermatologia da PUC-Campinas  
Avenida John Boyd Dunlop, s/n  
Jardim Ipaussurama  
13060-904, Campinas, SP  
Brasil  
E-mail: [renata.cv.92@gmail.com](mailto:renata.cv.92@gmail.com)

Data de recebimento: 01/03/2019

Data de aprovação: 06/06/2019

Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia do Hospital da Pontifícia Universidade Católica, Campinas (SP), Brasil.

**Suporte Financeiro:** Nenhum.

**Conflito de interesse:** Nenhum.



## INTRODUÇÃO

A toxina botulínica (TB) é uma neurotoxina produzida pela bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum*, que causa o botulismo, doença grave caracterizada por paralisia dos músculos da face, dos membros e até dos músculos respiratórios, podendo levar à morte. O mecanismo de ação da TB consiste em determinar paralisia neuromuscular flácida transitória por meio do processo de denervação química. Para isto, ela se liga ao receptor pré-sináptico da junção neuromuscular; o complexo formado é endocitado, seguindo-se a clivagem da proteína sinaptossomal 25 (SNAP-25), fato este que culmina no bloqueio da liberação da acetilcolina, impedindo a contração muscular até que a função seja novamente reparada em aproximadamente três a seis meses.<sup>1,2,3</sup>

A toxina botulínica pode ser diferenciada em oito sorotipos nomeados como A, B, Cb, C2, D, E, F e G. Comercialmente, estão disponíveis as toxinas tipo A e tipo B. Na Dermatologia, a toxina botulínica tipo A é a mais utilizada desde que foi aprovada pelo FDA, em 2002.<sup>3</sup>

A TB foi usada de forma terapêutica pela primeira vez na década de 60, por oftalmologistas, em São Francisco, para corrigir o estrabismo.<sup>2</sup> Depois, novos estudos foram realizados e seu uso foi expandido progressivamente para outras áreas com intuito terapêutico até que, finalmente, em 1989, pela primeira vez, foi usada com objetivo estético, a princípio para corrigir assimetrias por paralisias faciais e, posteriormente, em 1992, para correção de rugas de expressão.<sup>2</sup>

Na estética, tem uso bem definido para tratar rugas da glabella e as periorbitulares. No entanto, pesquisas mais recentes, com novas técnicas de aplicação, formulações e o uso em associação com preenchedores e outros procedimentos, têm revelado potencial para resultados estéticos cada vez melhores, novas utilizações e maior satisfação do paciente.<sup>1</sup>

Com objetivos não estéticos, a TB tem sido utilizada para tratamento de doenças inflamatórias cutâneas, como acne, rosácea, psoríase, doenças que são causadas ou exacerbadas pela hiperidrose e para melhorar a aparência de cicatrizes pós-cirúrgicas.<sup>1</sup>

O objetivo desta revisão é relatar os novos usos da toxina botulínica tanto no campo da estética quanto no campo terapêutico.

### Usos estéticos

A TB é uma opção já consagrada para minimizar os sinais do envelhecimento e a aparência cansada da face. Seu uso está relacionado principalmente à musculatura da mímica facial. Contudo, novas aplicações cosméticas vêm demonstrando excelentes resultados, devendo ser mais bem conhecidas e incorporadas à prática do médico dermatologista.<sup>3,4</sup>

### Cicatrização de feridas

A cicatrização de feridas é um processo complexo e dinâmico dependente da atividade coordenada de múltiplas células. Consiste em três fases sobrepostas: a fase inflamatória (ou de migração) inicial, que dura alguns dias, durante a qual citocinas e fatores de crescimento recrutam células inflamatórias; a fase proliferativa (ou mitótica), que dura semanas e é caracterizada pela

formação de tecido de granulação, composto por fibroblastos que sintetizam a matriz extracelular e por miofibroblastos que iniciam a contração; e a fase final de maturação, que se inicia quando a ferida é fechada e dura em torno de sete meses. Nesta fase, a cicatriz começa a retrair-se e o edema diminui, as células inflamatórias gradualmente se reduzem em número, a matriz extracelular é degradada, a angiogênese cessa e o colágeno tipo III imaturo é modificado em colágeno maduro tipo I.<sup>1,3</sup>

A cicatrização de feridas é um processo imperfeito, que pode levar à formação de cicatrizes elevadas (hipertóxicas e queloides), hiperpigmentadas e de aparência inestética. Alguns fatores influenciam na desfiguração da ferida, como a localização, inflamação prolongada, infecções, atrasos na epitelização, ação de músculos pericicatriciais e as forças de tensão da pele adjacente.<sup>1,3</sup>

### Melhora estética da cicatriz

Estudos em animais têm demonstrado que a injeção de TB tipo A em baixas doses poderia melhorar significativamente a aparência de cicatrizes faciais, pois teria uma ação inibitória sobre a proliferação de fibroblastos e, portanto, sobre a produção de colágeno, de forma dose-dependente, reduzindo o aparecimento de retrações e melhorando o padrão da cicatriz. No entanto, em altas doses, teria um efeito negativo ao inibir a reepitelização e diminuir a angiogênese local.<sup>1,5,6</sup>

Além disso, a tensão ao redor da cicatriz cirúrgica é um dos fatores de maior relevância para determinar o resultado estético final. Esta tensão, por sua vez, é causada pela contração da musculatura local. Usualmente, as incisões são planejadas de forma a seguirem paralelamente as linhas de força, mas nem sempre isto é possível, quando então se torna interessante o uso de outras técnicas para diminuir possíveis efeitos inestéticos. Os microtraumas causados pela tensão também induzem uma inflamação prolongada, com aumento da atividade metabólica e depósito extracelular de colágeno e glicosaminoglicanos podendo levar a cicatrizes hipertóxicas.<sup>6,7,8</sup>

A aplicação de TB tipo A pode ser realizada no período intraoperatório. Um estudo demonstrou que a combinação de TB, anestésico e vasoconstritor otimiza o efeito da TB, obtendo-se uma paralisação mais precoce do local tratado. Além disso, pode ser feita aplicação de TB tipo B, que possui um efeito mais rápido.<sup>9</sup>

Outro estudo em primatas observou, por meio da realização de incisões padronizadas, que as cicatrizes do grupo que foi tratado com toxina botulínica tiveram um resultado estético positivo em comparação com as cicatrizes do grupo controle.<sup>10</sup> Há também relato de caso na literatura de pacientes que desejavam melhora estética de cicatriz prévia tendo sido realizada a excisão da cicatriz, e aplicação intraoperatória de toxina botulínica, com resultado estético muito satisfatório. Em três dias, a musculatura ao redor estava paralisada com tensão e distensão mínimas da borda da ferida.<sup>6,9</sup> Em outro estudo, analisando-se as cicatrizes de procedimento de tireoidectomia de 30 pacientes, os pacientes do grupo que receberam injeção local de toxina botulínica ficaram mais satisfeitos com os resultados do que aqueles que receberam

injeções de solução salina. As cicatrizes tratadas com TB tipo A ficaram mais estreitas, com coloração natural e melhor aparência geral no seguimento de seis meses.<sup>11</sup>

### **Cicatriz hipertrófica e queloides**

Queloides e cicatrizes hipertróficas (CH) são ocasionados por hiperproliferação de fibroblastos, redundando no excesso de deposição de colágeno. São desfigurantes e frequentemente estão associados a sintomas clínicos, como prurido, dor, restrição na amplitude de movimentos e contratura, além dos efeitos psicológicos nos pacientes. Opções convencionais para o tratamento de CHs e queloides incluem injeções intralesionais de corticosteroides e 5-fluorouracil, cirurgia, crioterapia, radioterapia, laserterapia e aplicação de folhas de gel de silicone. Recentemente, tem-se estudado o uso da TB tanto para tratar os sintomas quanto para prevenir a formação de cicatrizes hipertróficas e queloides.<sup>1,12</sup>

Um trabalho recente revisou a literatura relacionada ao tema e chegou à conclusão de que os estudos clínicos publicados mostram resultados promissores que demonstram que a TB tipo A pode modular o desenvolvimento de queloides e cicatrizes hipertróficas. Parece haver evidências científicas de que a TB tipo A regula negativamente a expressão de TGF- $\beta$ , reduzindo a proliferação de fibroblastos e modulando a atividade do colágeno na cicatrização patológica. Contudo, as cicatrizes queloidianas parecem ser mais resistentes do que as hipertróficas à terapia com TB tipo A. Mais estudos, no entanto, são necessários para definir de forma mais objetiva a aplicabilidade desta terapêutica.<sup>12,13,14,15</sup>

### **Microdoses de toxina botulínica**

O método “microbotox” ou de aplicação de microdoses de toxina botulínica foi desenvolvido por Wu em 2000 para proporcionar efeitos mais naturais aos pacientes. Baseia-se na injeção em múltiplos pontos de TB altamente diluída a cada 0,8–1,0cm na derme ou na interface entre a derme e os músculos faciais superficiais.<sup>1</sup>

As principais aplicações da técnica são para melhorar a aparência de linhas e rugas finas pela ação nos músculos superficiais que se inserem na pele. O uso da toxina altamente diluída e em pequena quantidade em cada injeção impede a difusão para músculos mais profundos evitando uma expressão mais congelada. Além disso, tem a vantagem de diminuir a produção de suor e a atividade das glândulas sebáceas, melhorando a aparência da pele.<sup>1,16,17,18</sup>

**Região inferior da face e do pescoço:** Quando a TB é aplicada em microdoses na região anatômica do músculo platísmo, observa-se melhora da textura da pele do pescoço e diminuição também da atividade das fibras superficiais deste músculo, criando um efeito “lifting” da área da papada e do maxilar, bem como melhor contorno cervical e mentoniano. Esta técnica é indicada para pacientes com flacidez leve da região cervical, ou seja, com sinais precoces de envelhecimento que ainda não possuem indicação de cirurgia.<sup>16</sup>

Nesta técnica, para o preparo das microdoses de TB, utilizam-se 20 unidades em 1ml de solução salina. São usadas duas

a três seringas de 1ml da solução sendo que, de cada seringa de 1ml, devem ser realizadas em torno de 100 a 120 microinjeções. Para a injeção, o paciente deve ser colocado em posição semireclinada, com o mento elevado, mantendo a pele esticada. No momento da injeção deve ser observado um branqueamento da pele com formação de pápula. Uma leve resistência deve ser sentida ao pressionar o êmbolo; se a solução for facilmente injetada, a agulha provavelmente foi inserida muito profundamente.<sup>16</sup>

**“Rugas de acordeão”:** Pacientes com fotoenvelhecimento significativo e perda de volume podem desenvolver múltiplas linhas finas paralelas, de profundidade variada, que se estendem da região orbital até a região cervical, que levam ao aspecto de “face arranhada” ou “linhas de acordeão”. Estas rugas ficam mais evidentes ao sorrir, mas com o tempo podem se tornar estáticas. Seu tratamento é desafiador, devido à superficialidade e comprimento das linhas. Pode ser empregada a técnica de múltiplas injeções superficiais de TB altamente diluída acrescida ou não de ácido hialurônico (para hidratação da pele), sendo recomendado um máximo de 40 unidades por lado. O efeito nos pacientes tratados foi uma melhora significativa das “rugas de acordeão” e do aspecto da pele.<sup>17,18</sup>

A técnica das microdoses de TB é uma nova ferramenta que tem se mostrado eficaz no tratamento de algumas rugas e do envelhecimento facial. No entanto, deve ser realizada por profissional habilitado, uma vez que existe o risco de paralisar inadvertidamente a musculatura mais profunda da área tratada.

### **Rejuvenescimento escrotal**

O enrugamento escrotal também pode ser referido como *escroto rugosum* ou *cutis scrotum gyratum*. Alguns pacientes apresentam um enrugamento escrotal excessivo e se sentem constrangidos no momento da relação sexual. A contração do músculo dartos, constituinte da bolsa escrotal, em resposta a temperaturas frias ou relações sexuais pode resultar na acentuação do enrugamento escrotal. Como a contração do músculo dartos é um componente contribuinte para a etiologia do enrugamento escrotal, a injeção de TB neste pode resultar em uma superfície de pele mais lisa e com menos rugas. Não há um protocolo de aplicação bem definido sobre a técnica de rejuvenescimento escrotal com toxina botulínica.<sup>19</sup>

### **Definição muscular corporal**

Com a evolução das modalidades de uso da TB, o seu uso extrafacial vem ganhando destaque, principalmente na Ásia. As mulheres orientais tendem a ter pernas mais curtas e quando há hipertrofia do músculo gastrocnêmio, aumenta-se a sensação de pernas “atarracadas”, o que é considerado um obstáculo à beleza para os padrões estéticos dos asiáticos, que buscam pernas de formato mais alongado, ao contrário dos ocidentais. A TB tem sido utilizada como uma forma não invasiva de conseguir esse objetivo. Ela é aplicada na cabeça medial do gastrocnêmio, que é o músculo mais proeminente e funcionalmente redundante da panturrilha.

Bogari *et al* demonstraram, por meio de estudo com ressonância magnética em três dimensões, que a técnica mais eficaz consiste na aplicação em 48 pontos, distantes cerca de 2cm entre si, e dose de 1,5UI de TB em cada ponto. A técnica resulta em uma redução efetiva da circunferência desta região da perna, dando a impressão de membro inferior mais alongado. É importante salientar que esta técnica pode ser utilizada em pacientes magros, em que o diâmetro da panturrilha se deve prioritariamente à hipertrofia do gastrocnêmio. Além disto, deve ser utilizada com cautela, uma vez que pode resultar em distúrbios da marcha e fadiga após andar ou correr. Nesta técnica, o músculo diminui para aproximadamente metade do seu volume original depois de cinco a seis meses, voltando a se aproximar de seu volume original 10-12 meses após a injeção.<sup>20</sup>

Se o indivíduo evitar o exercício ativo do músculo tratado, o retorno ao volume muscular pré-tratamento pode ser evitado. A experiência clínica indica que injeções repetidas ao longo de vários anos também podem resultar em atrofia muscular crônica.<sup>20,21,22</sup>

### Usos não estéticos

O principal uso da TB em Dermatologia está relacionado à estética facial. Nos últimos anos, porém, tem sido observado o uso de TB em doenças dermatológicas com bons resultados.<sup>1</sup> Várias doenças encontram hoje na TB uma opção diferenciada, cuja eficácia está sendo cada vez mais estudada e comprovada, possibilitando ao dermatologista oferecer novas opções terapêuticas a seus pacientes.<sup>1,3</sup>

### Rosácea

A rosácea é doença inflamatória da pele, com evolução crônica e recidivante, que apresenta clinicamente eritema facial persistente, pápulas, pústulas, telangiectasias e rubor recorrente. Seus sintomas podem causar constrangimento, baixa autoestima, ansiedade e piorar a qualidade de vida dos pacientes. Seu tratamento é desafiador, pois, comumente, os sintomas respondem apenas parcialmente às terapias tradicionais, e a tendência à recorrência é grande. Diante disto, o uso da toxina botulínica intradérmica tem sido investigado como uma nova terapêutica. Ela teria a ação de bloquear a liberação do neurotransmissor acetilcolina da periferia dos nervos com diminuição da vasodilatação cutânea e consequente redução do eritema facial e rubor.<sup>23,24,25</sup>

Muitos estudos têm sido publicados mostrando os benefícios da TB no tratamento da rosácea. Um dos mais recentes avaliou duas mulheres coreanas com sintomas de eritema e rubor facial resistentes e obteve resultados satisfatórios. Para o tratamento, 50UI de TB foram diluídas em 2,5ml de solução salina estéril, resultando em uma concentração de 2UI para cada 0,1ml na solução. As injeções intradérmicas de TB foram aplicadas verticalmente em um ângulo de 90° em pontos marcados a cada 1cm em toda a área de eritema, ultrapassando 1cm desta. Foram realizadas duas sessões, com intervalo de uma semana entre elas. Na primeira sessão, foi aplicada a maior parte do produto e na segunda, apenas nas áreas de eritema remanescentes.<sup>25</sup>

Outra forma de aplicação da TB, também com resultados positivos, seria a mesoterapia. Bharti *et al* descrevem a injeção

intradérmica de toxina botulínica (10U/mL) como microgotas de 0,05mL na região central da face. As injeções são espaçadas a cada 0,5cm e injetadas sob anestesia tópica. Observou-se melhora no eritema, edema, telangiectasias e rubor dentro de uma a duas semanas, tendo essa melhora durado aproximadamente três a quatro meses, quando foi necessário repetir o tratamento.<sup>26</sup>

Em 2017, Dayan *et al* realizaram um estudo duplo-cego randomizado, no qual os pacientes que receberam injeções de TB tiveram uma redução significativa das características primárias da rosácea em quatro semanas após o tratamento, enquanto o grupo que recebeu o mesmo volume de injeção de solução salina não obteve melhora.<sup>27</sup> Estes novos achados demonstram que a TB pode ser considerada um agente seguro e eficaz para reduzir a gravidade e os sintomas da rosácea, além de aumentar a satisfação do paciente.

### Diminuição da produção de sebo/acne

Nos últimos anos, vários estudos têm demonstrado resultados promissores do uso da TB para melhora da oleosidade da pele e, conseqüentemente, da acne. Os resultados de publicações recentes indicaram uma redução significativa na produção de sebo e demonstraram uma correlação entre a produção de sebo e as técnicas de injeção, embora a dosagem usada seja desconhecida. Há também evidências que sugerem que a ação de acetilcolina no receptor muscarínico é um regulador importante da produção de sebo.<sup>1</sup>

Um dos primeiros relatos na literatura foi em 2008 por Shah em que 20 pacientes foram avaliados após a administração intradérmica de TB na “zona T”. Foi observada uma melhora fotográfica significativa, após um mês do tratamento, da oleosidade da pele e uma diminuição do tamanho dos poros em 17 dos 20 pacientes analisados.<sup>28</sup>

Após, Rose & Goldberg aplicaram TB intradérmica na região frontal de 25 pacientes e obtiveram resultados que sugerem que toxina botulínica reduz a produção de sebo em pacientes com pele oleosa, com alto grau de satisfação.<sup>29</sup>

Em 2015, Min *et al* realizaram o primeiro estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego com 42 pacientes do sexo feminino para avaliar a quantidade de sebo na região frontal de pacientes tratados com TB intramuscular. De fato, o estudo confirmou a redução da excreção de sebo ao redor da região da aplicação de 2UI de TB sem benefício de doses maiores (4UI). No entanto, afastando-se do ponto de injeção, a produção do sebo foi se normalizando gradativamente, ficando inclusive aumentada nas áreas sem ação da TB, talvez por um mecanismo compensatório. A produção do sebo foi recuperada após 16 semanas de acompanhamento. Além disto, apesar de não ter sido o objetivo do estudo, foi observada também a redução do tamanho dos poros nestes pacientes.<sup>30</sup>

### Hiperidrose craniofacial

A hiperidrose é definida como sudorese excessiva, sendo um sintoma comum na população, causa de problemas psicológicos e sociais. A hiperidrose craniofacial pode afetar apenas a face e o couro cabeludo, ou ser parte de uma hiperidrose gene-

ralizada, muitas vezes envolvendo vários locais da pele. A TB tipo A está bem estabelecida no tratamento da hiperidrose em outros sítios. No caso da hiperidrose craniofacial, a TB tipo B, que não é amplamente usada com este objetivo, poderia ser vantajosa, pois agiria menos nos neurônios motores evitando a queda das sobrancelhas.<sup>31</sup>

Karlgvist *et al* utilizaram a TB tipo B para tratamento de hiperidrose facial e de couro cabeludo em 42 pacientes, encontrando um resultado positivo na redução da produção de suor e principalmente na qualidade de vida dos pacientes. Foram utilizadas no tratamento 5UI de TB tipo B em injeção intradérmica, com distância de 15mm entre os pontos de aplicação em toda a área hiperidrotica, poupando a região da frente a menos de 4cm da sobrancelha. Dos pacientes tratados, 18% queixaram-se de rigidez na frente e queda das sobrancelhas de forma temporária, mas ainda assim a maioria destes pacientes retornou posteriormente para novas aplicações devido à melhora do quadro de hiperidrose.<sup>31</sup>

Outro estudo documentou o uso de TB tipo A em 11 paciente do sexo feminino portadoras de hiperidrose craniofacial pós-menopausa. Foram realizadas injeções intradérmicas de 0,1ml (concentração 25UI/ml) nas áreas a serem tratadas e 64% das pacientes observaram resposta completa em seus sintomas sem efeitos adversos observados.<sup>32</sup>

### Doença de Fox-Fordyce

Atualmente, diante do seu uso já consagrado e de suas novas aplicabilidades, a TB tem sido considerada como uma possibilidade terapêutica para outras doenças cutâneas. A doença de Fox-Fordyce é caracterizada por pápulas intensamente pruriginosas nas regiões das glândulas apócrinas, para a qual atualmente não há tratamento definitivo ou cura conhecida. Em 2016, foi relatado o caso de uma paciente do sexo feminino, de 52 anos, portadora desta doença, que foi tratada com injeções intradérmicas de TB tipo A, 2UI a cada 2cm de distância, totalizando 100UI para ambas as axilas. Após o tratamento, a paciente apresentou uma redução acentuada no tamanho e número das pápulas axilares, além de melhora completa do prurido local. Este caso mostrou que a TB tipo A pode ser considerada uma opção terapêutica para doença de Fox-Fordyce recalcitrante. No entanto, ensaios clínicos ainda são necessários para avaliar as melhores modalidades de tratamento para esta doença.<sup>33</sup>

### Doença de Hailey-Hailey

A doença de Hailey-Hailey (DHH), também conhecida como pênfigo benigno familiar crônico, é uma dermatose bolhosa incomum, cujo anatomopatológico se caracteriza por acantólise suprabasal, dando a aparência de “parede de tijolos dilapidados” na epiderme. Clinicamente, apresenta bolhas flácidas, erosões dolorosas e fissuras nas regiões intertriginosas, principalmente na área axilar e inguinal. A doença tem um curso recidivante e muitas vezes é complicada por infecção secundária. Os tratamentos tradicionais para DHH incluem antibióticos e corticosteroides orais e tópicos, ciclosporina, dapsona e metotrexato para pacientes com doença recalcitrante. No entanto, ne-

nhum destes agentes fornece alívio a longo prazo para a maioria dos pacientes, tornando-se necessária a busca por outras terapias. Como a DHH é exacerbada pelo suor, fricção e calor, a TB tipo A tem sido apontada como útil para o tratamento desta doença na literatura recente, uma vez que suas injeções resultam em denervação das glândulas sudoríparas, com redução da sudorese, menor chance de maceração e evitando-se, conseqüentemente, o desenvolvimento de infecções secundárias.<sup>1, 34, 35, 36</sup>

Estudos mostraram que o uso de TB tipo A resultou em melhora acentuada e remissão a longo prazo da doença, com a vantagem de ser de fácil aplicação e ter poucos efeitos colaterais. Alguns autores sugerem, inclusive, que atualmente ela poderia ser considerada primeira linha de tratamento após falha com o uso de corticosteroides e antimicrobianos tópicos.<sup>34, 35, 36</sup> É recomendado o uso de 100 a 200UI de TB tipo A nos locais afetados, com uma média aproximada de 50UI por axila ou virilha. Um frasco de 100UI de TB pode ser reconstituído em 4mL de solução salina, alcançando uma diluição de 2,5UI para cada 0,1mL de solução.<sup>35</sup>

### Psoríase

A psoríase invertida acomete preferencialmente áreas flexurais, caracterizando-se por placas eritematosas, exulceradas e infiltradas associadas a ardor local e prurido. Alguns estudos e relatos de casos mostraram que a TB poderia ser uma opção terapêutica para psoríase invertida por reduzir a sudorese local e, conseqüentemente, a maceração e infecção. Além disso, acredita-se que ela inibiria neuropeptídeos, reduzindo a inflamação e a transmissão da dor.<sup>1, 2</sup>

Zanchi *et al* demonstraram os primeiros resultados favoráveis com o uso de TB em um estudo com 15 pacientes com psoríase invertida que foram tratados com injeções de 2,4UI de TB, com distância de 2,8cm entre elas, totalizando 50 ou 100UI de toxina por paciente. Observou-se melhora da extensão do eritema e da intensidade da infiltração em 87% dos pacientes, mantendo-se por 12 semanas após o tratamento. Diante destes achados, por atuar no controle de inflamação e de substâncias envolvidas no mecanismo da psoríase invertida, a TB pode tornar-se nova opção em seu tratamento.<sup>37</sup>

Já no tratamento da psoríase em placas, os estudos mostram resultados menos positivos. Bagherani *et al* realizaram o primeiro estudo randomizado duplo-cego para avaliar a eficácia da TB no tratamento da psoríase em placas. Foram recrutados 20 indivíduos, nos quais duas placas de psoríase foram selecionadas e em uma delas foi aplicada solução salina e na outra um total de nove injeções de 4UI de TB tipo A em cada ponto. Foram reavaliados após uma, três, quatro e oito semanas do tratamento, mas não obtiveram melhora estatisticamente significativa em relação ao grupo controle.<sup>38</sup> Contudo, em nossa revisão, encontramos um relato de caso demonstrando melhora local sustentada de uma placa de psoríase em um paciente após uma única injeção de TB intradérmica.<sup>39</sup>

Diante disso, apesar de os resultados por enquanto serem desanimadores, novos estudos acerca do tema ainda podem ser necessários.

### Notalgia parestésica

Sabe-se que a toxina botulínica inibe a liberação pré-sináptica de acetilcolina e que a acetilcolina é mediadora do prurido na dermatite atópica. Além disso, a toxina também inibe a substância P e o glutamato, provavelmente envolvidos no prurido. Sendo assim, a TB se destaca como uma possível opção terapêutica para condições pruriginosas.<sup>40</sup>

A notalgia parestésica é neuropatia sensorial crônica que afeta a área interescapular, caracterizada por prurido local e hiperpigmentação da região. Outros sintomas associados são dor, parestesia, hipoestesia, hiperestesia e ardência. Os tratamentos usuais para essa afecção incluem anestesia local, corticoides e capsaicina tópicos. No entanto, nenhum destes apresenta bons resultados e eficácia a longo prazo.<sup>41</sup>

Em 2007, Weinfeld propôs que a TB seria um tratamento eficaz e seguro para notalgia parestésica. O autor realizou injeções intradérmicas de 4UI de TB na área acometida, com distância de 2cm entre elas, em dois pacientes acompanhados durante 18 meses. Eles apresentaram melhora importante do prurido e da hiperpigmentação local a longo prazo.<sup>41</sup> Wallengren e Bartosik também relataram melhora do prurido em quatro pacientes com notalgia parestésica tratados com toxina botulínica.<sup>40</sup>

Por outro lado, Pérez *et al*, ao tratarem cinco pacientes com notalgia parestésica, observaram que a melhora do prurido variou em cada caso, mas que nenhum paciente apresentou resolução completa do quadro nem melhora da mancha acastanhada.<sup>42</sup> Maari *et al* também não evidenciaram melhora do prurido nem da hiperpigmentação na notalgia parestésica ao compararem-se tratamentos com TB tipo A (10 pacientes) e com placebo (10 pacientes).<sup>43</sup> Portanto, diante das divergências na literatura, os benefícios da toxina botulínica para essa afecção são discutíveis, com necessidade de novos estudos.

### Neuralgia pós-herpética e outras síndromes algicas

A neuralgia pós-herpética (NPH) é um dos efeitos colaterais mais temíveis do herpes-zóster, que afeta principalmente populações idosas e imunocomprometidas. A neuralgia pode ser explicada pelo aumento do número de fibras nervosas P no local da infecção e redução do número de fibras nervosas largas, responsáveis por inibir o estímulo doloroso.<sup>44, 45</sup> O mecanismo de ação da TB no alívio da dor não é totalmente compreendido, no entanto acredita-se que atue inibindo a liberação de mediadores de dor, tais como glutamato, substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina dos gânglios nervosos terminais da raiz dorsal, reduzindo a inflamação ao redor das terminações nervosas, desativando os canais de sódio e inibindo o transporte axonal.<sup>46, 45</sup>

Um estudo investigou o efeito da TB em 58 pacientes que sofriam de sintomas de NPH por quatro a 15 meses. Neste estudo, a TB foi eficaz na redução da dor em 18 (31%) casos e mostrou resultados significativos em 27 (46,6%) casos. No entanto, foi ineficaz nos 13 (22,4%) pacientes restantes. A gravidade da dor, a frequência de ataque, a duração das crises foi significativamente reduzida após o tratamento.<sup>47</sup>

Em recente estudo de revisão, observou-se evidência de nível A (efetiva) não só para tratamento da NPH como tam-

bém para neuralgia do trigêmeo e pós-traumática.<sup>48</sup> Fischhoff *et al* concluíram em sua revisão que há moderado nível de evidência na eficácia do uso de TB para tratamento de neuralgia do trigêmeo e NPH.<sup>49</sup>

Emad *et al* avaliaram a eficácia da TB em 15 pacientes com NPH por meio de injeção de 15UI por 10cm<sup>2</sup> de área afetada, obtendo melhora da dor em todos os pacientes, embora o efeito analgésico tenha diminuído com o passar das semanas.<sup>44</sup> Xiao *et al* compararam o uso de TB em relação ao placebo e obtiveram melhora significativa da dor e do sono em pacientes tratados com toxina com sintomas de neuralgia pós-herpética.<sup>46</sup> Em outro estudo, que avaliou 30 pacientes, também foi comprovada a eficácia da TB em relação ao placebo na NPH, bem como sua tolerabilidade e segurança.<sup>50</sup>

A aplicação deve ser realizada em pontos na área de dor delimitada pelo paciente, com distância de 1cm entre eles, na quantidade de 0,5-1UI por ponto.

Apesar do atual avanço dos tratamentos, a NPH persiste em muitos indivíduos influenciando suas atividades diárias e reduzindo sua qualidade de vida. Muitos tratamentos mais comumente utilizados vêm com seus efeitos adversos, devendo ser utilizados com cuidado em idosos ou pacientes com múltiplas comorbidades. Nesse contexto, a TB apresenta-se como alternativa terapêutica interessante.

### Fenômeno de Raynaud

O fenômeno de Raynaud (FR) é um distúrbio vasoespástico dos vasos digitais, desencadeado pela exposição ao frio ou ao estresse. É mais comumente observado nas mãos, mas também afeta frequentemente os dedos dos pés.<sup>51</sup> A TB vem se apresentando como uma modalidade de tratamento para o FR, sendo cada vez mais estudada.<sup>52</sup>

Em trabalho de revisão sobre o uso da TB no FR, Zhou *et al* concluem que a TB age na musculatura lisa vascular bloqueando a transmissão de norepinefrina e impedindo a vasoconstrição, além de bloquear os receptores alfa-adrenérgicos levando à redução da vasoconstrição induzida pelo frio, bem como da dor.<sup>52</sup>

Dhaliwak *et al* demonstraram tratamento de três pacientes com FR grave nos pés tratados com 10UI de TB injetadas na base de cada dedo dos pés, evoluindo com melhora da tolerância ao frio, mudança de cor, frequência e gravidade dos episódios seis semanas após a aplicação, com duração de cerca de cinco meses.<sup>51</sup>

Pacientes com úlceras digitais decorrentes de casos graves de FR também podem se beneficiar com o uso da TB. Estudos revelam, por meio da angiografia, melhora do fluxo sanguíneo, com cicatrização das úlceras após a aplicação de toxina.<sup>53, 54</sup>

Bello *et al* realizaram ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado, com pacientes com esclerodermia, que receberam aplicações de TB em uma mão e solução salina em outra. Concluiu-se que deve haver algum efeito positivo, porém questionável quanto à sua significância.<sup>51</sup>

O papel da TB no tratamento do FR deve ser mais estudado em populações de pacientes mais homogêneas e em situa-

ções clínicas únicas, como a isquemia digital aguda para melhor elucidação de sua real eficácia e indicação.<sup>55</sup>

### Tratamento do prurido crônico recalcitrante

O prurido crônico localizado é um sintoma comum que afeta significativamente a saúde e a qualidade de vida. A TB mostrou potencial como agente antipruriginoso em pacientes com prurido crônico localizado, refratário a terapias convencionais.<sup>56</sup>

O prurido é conduzido pelas fibras nervosas C, que são sensíveis a neurotransmissores, histamina e outros mediadores inflamatórios, tais como substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina. Em recente estudo, foi demonstrado que a TB é responsável por reduzir o prurido induzido por histamina, bem como reações vasomotoras e inflamação neurogênica.<sup>56</sup> Outros estudos demonstram que a TB reduz a liberação de glutamato, substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina.<sup>57</sup> Alguns estudos indicam que a TB é uma opção eficaz no tratamento do líquen simples crônico, uma vez que o prurido é marcante nessa patologia.<sup>58</sup>

Como o número de estudos é limitado, ainda há evidência insuficiente para se chegar a uma conclusão sobre a efetividade da TB no tratamento de prurido crônico.

### REFERÊNCIAS

- Schlessinger J, Gilbert E, Cohen JL, Kaufman J. New Uses of AbobotulinumtoxinA in Aesthetics. *Aesthet Surg J*. 2017;37(suppl 1):s45-58.
- Monheit GD, Pickett A. AbobotulinumtoxinA: A 25-Year History. *Aesthet Surg J*. 2017;37(suppl 1):4-11.
- Antonio CR, Antônio JR, Trídico LA. Botulinum toxin: a review of its applicability in diseases within the reach of dermatologists. *Surg Cosmet Dermatol*. 2014;6(3):268-76.
- Braz AV, Louvain D, Mukamal LV. Combined treatment with botulinum toxin and hyaluronic acid to correct unsightly lateral-chin depression. *An Bras Dermatol*. 2013;88(1):140-2.
- Gugerell A, Kober J, Schmid M, Buchberger E, Kamolz LP, Keck M. Botulinum toxin A: Dose-dependent effect on reepithelialization and angiogenesis. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016;4(8):e837.
- Jablonka EM, Sherris DA, Gassner HG. Botulinum toxin to minimize facial scarring. *Facial Plast Surg*. 2012;28(5):525-35.
- Gassner HG, Sherris DA. Addition of anesthetic agent enhances the predictability of botulinum toxin injections. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(7):701-4.
- Wilson AM. Use of botulinum toxin type A to prevent widening of facial scars. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(6):1758-66.
- Flynn TC. Use of intraoperative botulinum toxin in facial reconstruction. *Dermatol Surg*. 2009;35(2):182-8.
- Gassner HG, Sherris DA, Otley CC. Treatment of facial wounds with botulinum toxin A improves cosmetic outcome in primates. *Plast Reconstr Surg*. 2000;105(6):1948-53.
- Kim YS, Lee HJ, Cho SH, Lee JD, Kim HS. Early postoperative treatment of thyroidectomy scars using botulinum toxin: a split-scar, double-blind randomized controlled trial. *Wound Repair Regen*. 2014;22(5):605-12.
- Austin E, Koo E, Jagdeo J. Commentary on The Cellular Response of Keloids and Hypertrophic Scars to Botulinum Toxin A: A Comprehensive Literature Review. *Dermatol Surg*. 2018;44(2):149-57.
- Wang L, Tai NZ, Fan ZH. Effect of botulinum toxin type A injection on hypertrophic scar in rabbit ear model. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi*. 2009;25(4):284-7.
- Zhibo X, Miaobo Z. Intralesional botulinum toxin type A injection as a new treatment measure for keloids. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(5):275-7.
- Gauglitz GG, Bureik D, Dombrowski Y, Pavicic T, Ruzicka T, Schaubert J. Botulinum toxin A for the treatment of keloids. *Skin Pharmacol Physiol*. 2012;25(6):313-8.
- Wu WTL. Microbotox of the lower face and neck: evolution of a personal technique and its clinical effects. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(5 suppl):92-100.
- Môle B. Accordion wrinkle treatment through the targeted use of botulinum toxin injections. *Aesthetic Plast Surg*. 2014;38(2):419-28.
- Môle B. Griffosse faciale: traitement des rides dynamiques du visage par injections dermiques simultanées de toxine botulique A et d'acide hyaluronique. *Ann Chir Plast Esthet*. 2012;57(3):194-201.
- Cohen PR. Scrotal Rejuvenation. *Cureus*. 2018;10(3):2316.
- Bogari M, Tan A, Xin Y, Chai G, Lin L, Min P, et al. Treatment of Gastrocnemius Muscle Hypertrophy with Botulinum Toxin Injection Followed by Magnetic Resonance Imaging Assessment and 3-Dimensional Evaluation. *Aesthet Surg J*. 2017;37(10):1146-56.
- Seo KK, Lee W. Medytoxin/Neuronox®. In: Carruthers J CA, ed. *Botulinum Toxin*. Philadelphia, Pa.: Elsevier; 2012.10.52-8.
- Wu WT. Facial and lower limb contouring. In: Benedetto A, ed. *Botulinum Toxins in Clinical Aesthetic Practice*. Boca Raton: CRC Press; 2011.p.206-22.
- Friedman O, Koren A, Niv R, Mehrabi JN, Artzi O. The toxic edge-A novel treatment for refractory erythema and flushing of rosacea. *Laser Surg Med*. 2019;51(4):325-31.
- Abokwidir M, Feldman SR. Rosacea Management. *Skin Append Disord*. 2016;2(1-2):26-34.
- Park KY, Hyun MY, Jeong SY, Kim BJ, Kim MN, Hong CK. Botulinum Toxin for the Treatment of Refractory Erythema and Flushing of Rosacea. *Dermatology*. 2015;230(4):299-301.

### CONCLUSÃO

A TB tem demonstrado ser método simples, seguro, com resultados satisfatórios e está bem estabelecida em todo o mundo para o tratamento de rugas faciais. Pesquisas em andamento estão identificando o uso da TB para outros fins, tanto no campo estético quanto no terapêutico. Este trabalho objetivou uma revisão bibliográfica sobre essas aplicações, possivelmente úteis na prática do médico dermatologista.

No âmbito estético, a TB demonstrou benefício no tratamento de cicatrizes hipertróficas, rejuvenescimento escrotal, definição do músculo gastrocnêmio e, em microdoses, na região da face e do pescoço. No entanto, para o tratamento e prevenção de queloides, novos estudos ainda são necessários.

Já no tratamento de patologias dermatológicas, a revisão demonstrou que a TB pode ser útil para neuralgia pós-herpética e outras síndromes algicas, para hiperidrose craniofacial, rosácea e na doença de Hailey-Hailey.

Além disso, novos trabalhos mostram que seu uso poderia ser estendido para outras doenças como prurido crônico recalcitrante, fenômeno de Raynaud, neuralgia parestésica, psoríase invertida e doença de Fox Fordyce. No entanto, ensaios clínicos são necessários antes que esses tratamentos se tornem uma realidade clínica.●

26. Bharti J, Sonthalia S, Jakhar D. Mesotherapy with Botulinum toxin for the treatment of refractory vascular and papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2018. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.014. [Epub ahead of print]
27. Dayan SH, Ashourian N, Cho K.A Pilot, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of IncobotulinumtoxinA Injections in the Treatment of Rosacea. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(6):549-54.
28. Shah AR. Use of intradermal botulinum toxin to reduce sebum production and facial pore size. *J Drugs Dermatol*. 2008;7(9):847-50.
29. Rose AE, Goldberg DJ. Safety and Efficacy of Intradermal Injection of Botulinum Toxin for the Treatment of Oily Skin. *Dermatol Surg*. 2013;39(3pt1):443-8.
30. Min P, Xi W, Grassetti L, Trislina PA, Torresetti M, Feng S, et al. Sebum Production Alteration after Botulinum Toxin Type A Injections for the Treatment of Forehead Rhytides: A Prospective Randomized Double-Blind Dose-Comparative Clinical Investigation. *Aesthet Surg J*. 2015;35(5):600-10.
31. Karlqvist M, Rosell K, Rystedt A, Hymnelius K, Swartling C. Botulinum toxin B in the treatment of craniofacial hyperhidrosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;28(10):1313-17.
32. Eustace K, Wilson NJ. Postmenopausal craniofacial hyperhidrosis. *Clin Exp Dermatol*. 2017;43(2):180-2.
33. González-Ramos J, Alonso-Pacheco ML, Goiburú-Chenú B, Mayor-Ibarguren A, Herranz-Pinto P. Successful treatment of refractory pruritic Fox-Fordyce disease with botulinum toxin type A. *Br J Dermatol*. 2015;174(2):458-9.
34. Farahnik B, Blattner CM, Mortazie MB, Perry BM, Lear W, Elston DM. Interventional treatments for Hailey-Hailey disease. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):551-8.
35. Kothapalli A, Caccetta T. Botulinum toxin type A for the first-line treatment of Hailey-Hailey disease. *Austral J Dermatol*. 2018;60(1):73-4.
36. Rezende BG, Corsetti GT, Manzoni AP, Weber MB, Bonamigo RR. Hailey-Hailey disease treatment with Botulinum toxin type A. *An Bras Dermatol*. 2010;85(5):717-22.
37. Zanchi M, Favot F, Bizzarini M, Piai M, Donini M, Sedona P. Botulinum toxin type-A for the treatment of inverse psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(4):431-6.
38. Bagherani N, Smoller BR. The efficacy of botulinum neurotoxin A in the treatment of plaque psoriasis. *Dermatol Ther*. 2018;31(2):e12587.
39. Gilbert E, Ward NL. Efficacy of botulinum neurotoxin type A for treating recalcitrant plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(11):1407-8.
40. Wallengren J, Bartosik J. Botulinum toxin type A for neuropathic itch. *Br J Dermatol*. 2010;163(2):424-6.
41. Weinfeld PK. Successful treatment of notalgia paresthetica with botulinum toxin type A. *Arch Dermatol*. 2007;143(8):980-2.
42. Pérez-Pérez L, García-Gavín J, Allegue F, Caeiro JL, Fabeiro JM, Zulaica A. Notalgia paresthetica: treatment using intradermal botulinum toxin A. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(1):74-7.
43. Maari C, Marchessault P, Bissonnette R. Treatment of notalgia paresthetica with botulinum toxin A: a double-blind randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):1139-41.
44. Emad MR, Emad M, Taheri P. The efficacy of intradermal injection of botulinum toxin in patients with post-herpetic neuralgia. *Iran Red Crescent Med J*. 2011;13(5):323-7.
45. Shrestha M, Chen A. Modalities in managing postherpetic neuralgia. *Korean J Pain*. 2018;31(4):235-43.
46. Xiao L, Mackey S, Hui H, Xong D, Zhang Q, Zhang D. Subcutaneous injection of botulinum toxin a is beneficial in postherpetic neuralgia. *Pain Med*. 2010;11(12):1827-33.
47. Ding XD, Zhong J, Liu YP, Chen HX. Botulinum as a Toxin for Treating Post-herpetic Neuralgia. *Iran J Public Health*. 2017 May;46(5):608-611.
48. Safarpour Y, Jabbari B. Botulinum toxin treatment of pain syndromes - an evidence based review. *Toxicon*. 2018;147:120-8.
49. Fischhoff D, Spivakovsky S. Botulinum toxin for facial neuralgia. *Evid Based Dent*. 2018;19(2):57-8.
50. Apalla Z, Sotiriou E, Lallas A, Lazaridou E, Ioannides D. Botulinum toxin A in postherpetic neuralgia: a parallel, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled trial. *Clin J Pain*. 2013;29(10):857-64.
51. Dhaliwal K, Griffin M, Denton CP, Butler PEM. The novel of botulinum toxin A for the treatment of Raynaud's phenomenon in toes. *BMJ Case Reports*. 2018. doi: 10.1136/bcr-2017-219348. [Epub ahead of print]
52. Zhou Y, Liu Y, Hao Y, et al. The mechanism of botulinum A on Raynaud syndrome. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:1905-15.
53. Motegi SI, Sekiguchi A, Saito S, Ishibuchi H, Kishi C, Yasuda M, et al. Successful treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis patients with botulinum toxin B injection: Assessment of peripheral vascular disorder by angiography and dermoscopic image of nail fold capillary. *J Dermatol*. 2018;45(3):349-52.
54. Garrido-Ríos AA, González-Olivares M, Navarro-Vidal B, Martínez-Morán C, Borbujo J. Ischaemic ulcers on the toes secondary to Raynaud phenomenon in a patient with systemic sclerosis successfully treated with botulinum toxin. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43(4):503-5.
55. Bello RJ, Cooney CM, Melamed E, Follmar K, Yenokyan G, Leatherman G, et al. The Therapeutic Efficacy of Botulinum Toxin in Treating Scleroderma-Associated Raynaud's Phenomenon: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(8):1661-9.
56. Boozalis E, Sheu M, Selph J, Kwatra SG. Botulinum toxin type A for the treatment of localized recalcitrant chronic pruritus. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):192-4.
57. Han SB, Kim H, Cho SH, Chung JH, Kim HS. Protective effect of Botulinum Toxin type A against atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga Mice. *Dermatol Surg*. 2017;43 (Suppl 12):S312-21.
58. Heckmann M, Heyer G, Brunner B, Plewig G. Botulinum toxin type A injection in the treatment of lichen simplex: An open pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(4):617-9

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

**Renata Cristina Vasconcellos** |  ORCID 0000-0002-5894-4528

Elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura.

**Patrícia Sotero** |  ORCID 0000-0002-8313-7840

Elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura.

**Renan Lage** |  ORCID 0000-0001-7249-3658

Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.