

Toxina botulínica e Fenômeno de Raynaud: terapia útil mas pouco lembrada para casos severos

Botulinum toxin for Raynaud's phenomenon: an usefull but seldom reminded therapy for severe cases

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191131456>

RESUMO

Introdução: O fenômeno de Raynaud (FR) é uma resposta fisiológica exagerada dos vasos das extremidades, principalmente ao frio e ao estresse. Pacientes refratários ao tratamento clínico ou intolerantes aos seus efeitos colaterais podem ser tratados com injeção local de toxina botulínica.

Objetivo: Descrever a experiência do uso da toxina botulínica em casos severos de FR.

Métodos: Estudo observacional, descritivo, retrospectivo e unicentrico de série de casos de FR graves tratados com toxina botulínica-A, no período de 2011 a 2015. Parâmetros de dor, dormência, cor e rigidez foram pontuados por escala visual analógica e comparados antes e depois do tratamento.

Resultados: Melhora total da dor em 71,4% dos casos e parcial em 28,6%. A dormência desapareceu em 57,1% dos casos e melhorou em 42,9%. Houve regressão total da rigidez em 57,1% dos casos e melhora parcial em 28,6%. A cor foi completamente revertida em 57,1% dos pacientes. Houve cicatrização das ulcerações no único caso em que estavam presentes. Houve redução dos ataques isquêmicos em 85,7% dos casos. Não ocorreram complicações.

Conclusões: Este estudo sugere que o uso da toxina botulínica A em pacientes com fenômeno de Raynaud grave é opção terapêutica promissora.

Palavras-Chave: Doença de Raynaud; Toxinas botulínicas; Toxinas botulínicas tipo A

ABSTRACT

Introduction: Raynaud's phenomenon (RP) is an exaggerated physiological response of the extremity vessels, mainly to cold and stress. Patients refractory to clinical treatment or intolerant to its adverse events may be treated with local injection of botulinum toxin (BTX).

Objective: To describe the experience of botulinum toxin use in severe cases of RP.

Methods: Observational, descriptive, retrospective, and unicenter study of case series of severe RP treated with BTX-A, from 2011 to 2015. Parameters of pain, numbness, color, and stiffness were scored by visual analogical scale (VAS) and tabulated and compared before and after the treatment.

Results: Total pain improvement in 71.4% of cases and partial improvement in 28.6%. Numbness disappeared in 57.1% of cases and improvement in 42.9%. There was a total regression of stiffness in 57.1% of cases and partial improvement in 28.6%. The color was completely reversed in 57.1% of the patients. There was ulceration healing in the only case in which they were present. Ischemic attacks were reduced in 85.7% of cases. No complications occurred.

Conclusions: This study suggests that the use of BTX-A in patients with severe RP is a promising therapeutic option.

Keywords: Raynaud disease; Botulinum toxins; Botulinum toxins, type A

Artigo Original

Autores:

Elisa Raquel Martins da Costa Marques¹

Ada Regina Trindade de Almeida²

Vanessa Rocha de Moura Moreira¹

Maria Victoria Suarez Restrepo³

¹ Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

² Setor de Cosmiatria, Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

³ Unidade de Pesquisa Clínica em Dermatologia, Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência:

Vanessa Rocha de Moura Moreira
Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo
R. Castro Alves, 60
Aclimação
04002-010 São Paulo (SP), Brasil.
E-mail: vanessarmoreira@yahoo.com.br

Data de recebimento: 10/08/2019

Data de aprovação: 01/09/2019

Trabalho realizado no Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de Interesses: Nenhum.



INTRODUÇÃO

O fenômeno de Raynaud (FR) é uma resposta fisiológica exagerada dos vasos das extremidades, principalmente ao frio e ao estresse emocional.¹ Tradicionalmente, caracteriza-se por três fases: palidez (vasoconstrição), cianose (decorrente da desoxigenação sanguínea) e vermelhidão (hiperemia relativa).²

A maioria dos casos de FR são classificados como primários ou idiopáticos e não estão associados a outras afecções. Menos frequentemente, o FR é classificado como secundário, estando associado a doenças como as do tecido conjuntivo, principalmente a esclerodermia sistêmica (ES).^{3,4}

A patogênese do FR primário está relacionada ao estímulo exacerbado dos receptores alfa-adrenérgicos presentes na musculatura lisa vascular, causando sua vasoconstrição. O FR primário pode ser controlado com medidas preventivas, afastando o paciente de fatores desencadeantes, tais como exposição ao frio, estresse, cafeína, medicações vasoconstritoras e tabagismo.^{1,4} Por sua vez, no FR secundário, a presença de vasculopatias estruturais características das doenças associadas potencializa a redução do calibre dos vasos e torna tais pacientes mais propensos a desenvolver dor, dormência e complicações isquêmicas, como limitação funcional, úlceras digitais e amputações parciais dos dígitos, promovendo forte impacto na qualidade de vida.⁴

Na presença dos sinais e sintomas do FR, a despeito da adoção de medidas preventivas, opta-se pelo tratamento farmacológico, que é necessário para regulação da vasodilatação/vasoconstrição. Várias classes medicamentosas estão disponíveis, dentre elas: antiplaquetários, cilostazol, sarpogrelate, prostanoides orais e intravenosos, inibidores da 5-fosfodiesterase, antagonistas do receptor da endotelina e bosentana. No entanto, os bloqueadores dos canais de cálcio mantêm-se como terapia de escolha no tratamento desta condição.⁵ Quando os pacientes são refratários ao tratamento clínico ou quando não conseguem tolerar os efeitos colaterais, existem poucas terapias alternativas, incluindo o tratamento cirúrgico (simpatectomia periarterial) e, mais recentemente, o uso da injeção local de toxina botulínica (BTX).⁶

A toxina botulínica é um polipeptídeo composto por uma cadeia leve (50kDa) e uma cadeia pesada (100kDa) unidas por ligação dissulfeto. É produzida pela bactéria gram-negativa *Clostridium botulinum* e foi descoberta em 1897 por Emile van Ermenegen, na Bélgica. A primeira elucidação do mecanismo de ação como inibidor da liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares foi descrita em 1949 por Arnold Burgen.⁷

Dos sete tipos de BTX existentes (A-G), dois (BTX-A e BTX-B) são utilizados com sucesso tanto na terapêutica dermatológica quanto na cosmética e, nos últimos anos, têm sido citados como opção terapêutica para casos de FR sintomáticos e refratários ao tratamento clínico. Isso porque atuam nos vários ramos da patogênese da doença, inibindo a vasoconstrição simpática adrenérgica ou colinérgica e agindo sobre vários neurotransmissores relacionados à dor, como norepinefrina, substância P, glutamato e proteínas relacionadas ao gene da calcitonina.^{2,8-11}

Tal uso foi reportado, pela primeira vez, em 2004, por Sycha *et al*, em dois pacientes com fenômeno de Raynaud severo e

intratável. Estes pacientes demonstraram melhora do quadro de rigidez e dormência bem como aumento na perfusão digital.¹²

Em 2007, Vanbeek *et al*. descreveram uma série de 11 pacientes com fenômeno de Raynaud secundário a doenças do tecido conjuntivo. Nesse trabalho, as injeções foram realizadas apenas nos dedos acometidos, com recorrência precoce nos dedos não injetados, o que justificou mudança no protocolo de tratamento para aplicação em todos os dedos. Todos os pacientes receberam dose total de 100U/mão e demonstraram alívio da dor em até dois dias (queda do escore de dor de nove-10 para zero-dois). Nove de 11 pacientes obtiveram cura das ulcerações e dois foram submetidos a enxertos com sucesso.³

Em seguida, Fregene *et al* procuraram uniformizar a técnica de injeção em uma série de 26 pacientes. No entanto, a avaliação estatística não definiu um local de injeção específico com resultados superiores.¹

A maioria das publicações de toxina botulínica no FR mostra as experiências de países da América do Norte (USA e Canadá), Europa (França, Áustria e Inglaterra), Ásia (Japão e China) e América do Sul (representada apenas pela Colômbia). No entanto, até o momento, pesquisas nacionais sobre o assunto não foram encontradas.

OBJETIVO

Descrever a experiência do uso da toxina botulínica tipo A em pacientes portadores de fenômeno de Raynaud severo.

MÉTODOS

Estudo observacional, descritivo, retrospectivo e unicêntrico de série de casos, conduzido de acordo com os princípios éticos da Declaração de Helsinki, o documento das Américas, obedecendo às diretrizes das Boas Práticas Clínicas (GCP) e leis locais do Brasil onde foi desenvolvido. Foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da instituição sob o número 3.510.407.

Foram selecionados pacientes, maiores de 18 anos, atendidos no Ambulatório de Colagenoses da Clínica Dermatológica do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo (HSPM), no período de junho de 2011 a julho de 2015, com os seguintes critérios de inclusão: diagnóstico prévio de FR clinicamente evidente e refratário ao tratamento clínico; aplicação da toxina botulínica para tratamento de FR no período citado; acompanhamento por, no mínimo, quatro meses pós-aplicação e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Foram avaliados dados dos pacientes como sexo, idade, doença associada e seus respectivos tratamentos, tipo de toxina, dose e modo de aplicação bem como a mão tratada. Informações sobre dor, dormência, cor e rigidez foram pontuadas e avaliadas por meio da escala visual analógica (EVA) aplicada antes e após o tratamento. Os números de crises, regressão das ulcerações, tempo de seguimento e efeitos colaterais da BTX também foram registrados. Todas as informações foram coletadas dos prontuários do HSPM e transcritas numa tabela de coletas de dados confeccionadas pelos pesquisadores.

RESULTADOS

Foram encontrados sete pacientes do sexo feminino (100%), com idade média de 45 anos, variando de 31 a 56 anos. Todos haviam sido tratados com injeções de BTX-A nas faces laterais e mediais das bases de todos os quirodáctilos, conforme demonstrado na figura 1.

As doses aplicadas foram de 10UI/dedo em um caso (14,3%) e 5UI/ dedo em seis casos (85,7%). Todos os sete pacientes possuíam FR secundário a colagenoses (100%), sendo um caso de dermatomiosite (14,3%), um de lúpus eritematoso sistêmico (14,3%), dois de esclerodermia sistêmica (28,55%), dois de doença mista do tecido conectivo (28,55%) e um de síndrome de Sjögren (14,3%). Os dados demográficos estão apresentados na tabela 1.

O seguimento médio foi de 11,4 meses, variando entre 4 e 18 meses. Houve melhora de 100% da dor em cinco dos sete casos (71,4%). Nos dois restantes (28,6%), essa melhora foi superior a 70%. Quanto à dormência, esta desapareceu após tratamento em quatro de sete casos (57,1%), e melhorou 70% ou mais em três casos (42,9%). Com relação à rigidez dos dedos, houve regressão total em quatro de sete pacientes (57,1%), melhora parcial maior que 50% em dois casos (28,6%) e não se alterou em uma paciente (14,3%). A cor, que estava relacionada à perfusão, foi completamente revertida de roxo para normal em quatro de sete casos (57,1%) e em três (42,9%) não houve mudança.

No único caso em que as ulcerações estavam presentes, houve cicatrização completa dentro de 90 dias pós-toxina. Com relação à frequência dos ataques isquêmicos, em seis mulheres (85,7%) a redução variou de 50 a 100% e em apenas um caso (14,3%) não se alterou. Não foram descritas complicações precoces ou tardias após procedimento em nenhum dos sete pacientes.

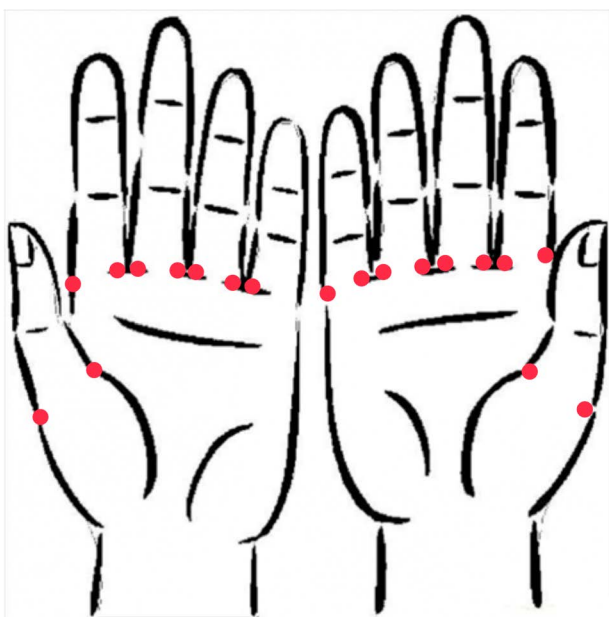


FIGURA 1: Pontos de aplicação da BTX-A

DISCUSSÃO

Desde a primeira descrição em 2004 por Sycha et al, vários autores vêm descrevendo resultados promissores no uso da toxina botulínica para casos refratários de FR.^{1,3,5,8,11}

Em nosso estudo, utilizamos a BTX-A para tratamento do FR em 100% dos pacientes, seguindo a tendência da literatura, por suas indicações já validadas. O sorotipo B foi utilizado em apenas um único estudo.^{2,13} Segundo Kranz et al, em 2010, não haveria diferença na eficácia entre esses sorotipos, e somente a farmacocinética deles seria diferente. A BTX-A teria a vantagem de ter uma duração de ação mais longa (> 1 ano), diminuindo a frequência de injeções.¹⁴

A toxina botulínica é descrita em vários estudos que, em sua maioria, utilizam populações de pacientes heterogêneas, incluindo pacientes com FR primário (que, por definição, não se associa a uma doença subjacente do tecido conjuntivo) ou com FR secundário a outras doenças do tecido conjuntivo.^{1,3,4,7,8,12,15-17} Apenas cinco estudos focam especificamente no FR secundário à esclerodermia^{2,13,18-20}, limitando a interpretação das evidências para essa população de pacientes.¹⁹

Em nosso estudo, utilizamos um grupo heterogêneo de pacientes com FR secundário a cinco tipos diferentes de colagenoses. Apenas um desses pacientes, que possuía esclerose mais severa, respondeu menos ao tratamento, à semelhança de uma única série de casos que sugere que indivíduos com esclerodermia possam ser menos responsivos a injeções de BTX-A em comparação a outros pacientes com FR.⁸ Talvez isso se deva ao fato de, na esclerodermia, haver associação do vasoespasmão ao componente mecânico esclerótico da parede arterial que, teoricamente, poderia tornar este grupo mais propenso a sintomas graves, isquemias frequentes e complicações bem como reduzir sua resposta à toxina.^{4,21,22}

Todos os demais pacientes do nosso trabalho, incluindo o caso menos severo de esclerodermia, obtiveram boa resposta à BTX, sugerindo que este tratamento também é eficaz no FR secundário à esclerodermia^{2,14,18-22} e às demais colagenoses.^{1,3,4,12,17,18,23}

Quanto à aplicação da toxina, não existe consenso sobre diluições, locais de injeção e doses, que variam de acordo com os autores.^{1-3,5} As doses utilizadas no nosso estudo seguem a tendência da literatura de 50 a 100U de BTX-A por mão descritas por Van Beek e Neumeister.^{3,8}

Fregene et al tentaram padronizar os locais de injeção, separando os pacientes em três categorias de aplicação, baseadas nos seus sintomas: feixes neurovasculares interdigitais; arco palmar superficial distal; e mão proximal, adjacente às artérias radial e ulnar no punho. No entanto, a avaliação estatística foi incapaz de encontrar um padrão de injeção melhor.^{1,5}

Assim, como as injeções digitais distais podem ser igualmente eficazes, existe atualmente a tendência de evitar a aplicação da toxina na região palmar, por estar associada a fraqueza muscular, mesmo sem significância estatística. Este efeito adverso, encontrado na literatura, está relacionado à difusão do neuromodulador à musculatura intrínseca da mão.^{1,2,5} No nosso estudo, as injeções limitaram-se às faces laterais e mediais dos dedos. Desta forma, a fraqueza muscular não foi observada em nossos casos.

TABELA 1: Tabela de relato de casos

Caso	Sexo/ Idade (anos)	Doença sistêmica associada	Toxina botulínica utilizada	Dose de BTX aplicada	Forma de aplicação da BTX	Mão trata- da	Dor (0-10 pts)	Dormên- cia (0-10pts)	Nº crises/ semana	Coloração (normal / páli- da / vermelha / roxa)	Rigidez (0-10 pts)	Úlceras (Sim/Não)	Tempo Segui- mento	Compli- cações	Medicações em uso
1 ABM	F 51	DM	BTX-A	5U/Dedo 50u/Mão	Interdigital	Ambas	A 8 D 0	A 6 D 0	A Diária D 0	A Roxa D 0	A 4 D 0	A N D N	18 meses	Ausentes	MTX DC AAS Nifedipino Cilostazol
2 SMG	F 56	ES	BTX-A	5U/Dedo 50u/Mão	Interdigital	Ambas	7 0 0 10	0 0 10 0	2 Diária 0 2	2 Roxa 0 2	4 4 4 4	N N N N	13 meses	Ausentes	Colchicina Diltiazem Sinvastatina
3 ABS	F 50	SJ	BTX-A	5U/Dedo 50u/Mão	Interdigital	Ambas	10 0 0 8	0 2 8 2	3x Diária 1x 3x	1x Roxa 3x Roxa	7 0 0 7	N N N N	13 meses	Ausentes	Prednisona MTX AINH
4 LSS	F 32	DMTC	BTX-A	5U/Dedo 50u/Mão	Interdigital	Ambas	5 9 9 10	3 10 3 10	3 Diária 3x Diária	3x Roxa 3x Roxa	2 0 0 2	N N N N	11 meses	Ausentes	DC MTX Pentoxifilina
5 LBLC	F 39	DMTC	BTX-A	5U/Dedo 50u/Mão	Interdigital	Ambas	9 2 2 10	2 10 2 10	2 Diária 3x Diária	3x Roxa 3x Roxa	10 3 3 10	N N N N	10 meses	Ausentes	Prednisona MTX Pentoxifilina
6 LGA	F 31	LES	BTX-A	5U/Dedo 50u/Mão	Interdigital	Ambas	7 0 0 8	0 8 8 0	1x Diária 1x Diária	1x Roxa 1x Roxa	9 0 0 9	N N N N	11 meses	Ausentes	HCQ AINH
7 CPC	F 54	ES	BTX-A	10U/Dedo 100u/Mão	Interdigital	Ambas	7 2 2 4	4 0 4 0	3x Diária 3x Diária	3x Roxa 3x Roxa	9 4 4 9	S N N N	4 meses	Ausentes	Bosentan Omeprazol Pentoxifilina Sildenafil

Escala: 0-sem sintoma; 10-o máximo do sintoma

Abreviações: A - Antes da toxina botulínica; D - Depois da toxina botulínica; S - presença de úlceras; BTX- Toxina botulínica; DM- Dermatomiostose; DMTC - Doença mista do tecido conjuntivo; ES- Esclerodermia sistêmica; F- Feminino; LES- Lúpus eritematoso sistêmico; MTX- Metotrexato; DC- Difusato de cloquina; AAS-Ácido acetilsalicílico; nl: Normal

A escolha da aplicação da toxina na base de todos os dedos (afetados ou não) de ambas as mãos, foi justificada por um estudo prévio ter registrado casos de recorrência precoce nos dedos que não foram tratados quando as injeções restringiram-se apenas aos dígitos afetados.^{3,5}

Com relação ao quadro clínico do FR, as injeções de BTX-A mostraram resultados promissores na melhora da dor, da dormência, da rigidez, do número de crises, das ulcerações e da sensibilidade ao frio.^{1,3,5,8,12}

A redução do sintoma da rigidez pode ser explicada pela diminuição da contração muscular. Ao ser endocitada pelo terminal nervoso pré-sináptico, a toxina liga-se à proteína 25 associada ao sinaptossomo (snap-25 do complexo SNARE), inibindo-a e impedindo a mobilização e a exocitose das vesículas de acetilcolina na membrana nervosa terminal. Sem o estímulo colinérgico, as células musculares não se contraem, contribuindo para o tratamento da rigidez observada nos pacientes.^{2,23,11} Nossos resultados mostraram melhora deste sintoma, com regressão total em 57,1% dos pacientes e parcial em 28,6%, e foram coincidentes com a literatura.^{2,11,12,17,23}

Quanto à diminuição da dor e da dormência, estas também podem ser explicadas pela ação neuromuscular colinérgica, uma vez que as células musculares lisas vasculares também são inibidas, promovendo vasodilatação e reperfusão. No entanto, alguns autores questionam se haveria outros mecanismos envolvidos. Isto porque o efeito da toxina na modulação da dor e da dormência é imediato e não poderia ser explicado somente pela ação anticolinérgica, que necessitaria de um tempo maior para causar paralisia muscular e, consequentemente, restauração do fluxo. Assim, postula-se que a BTX-A atue também bloqueando vários neurotransmissores relacionados à despolarização das fibras C, que propagam a dor crônica, como norepinefrina, substância P, glutamato e proteínas relacionadas ao gene da calcitonina.^{2,11,23}

Outro possível mecanismo de ação é a inibição da expressão dos receptores alfa-2 adrenérgicos tanto nas paredes dos nervos periféricos cronicamente irritados por isquemia ou trauma quanto nas paredes dos vasos, suprimindo a vasoconstrição noradrenérgica induzida pelo frio. Além disso, foi relatado que,

in vitro, a toxina reduziria o acúmulo intracelular de espécies reativas de oxigênio (ROS) produzidas em resposta ao resfriamento, que são responsáveis por reforçar a expressão superficial dos receptores adrenérgicos. Por fim, a BTX-A poderia, ainda, reduzir a dor ao inibir os canais de sódio ectópicos expressos cronicamente nos nervos irritados ou lesados por isquemia crônica em pacientes com FR.²⁰

A melhora da dor e da dormência com o uso de BTX-A foi relatada em duas séries de casos, que descreveram diminuição de ambos os sintomas em todos os pacientes avaliados.^{12,18} Outros 16 estudos demonstraram redução da dor em 75% a 100% dos casos, mas sem avaliação da dormência.^{1-3,6-8,11,13,16,18-21,23-25} No nosso estudo a regressão total da dor ocorreu em 71,4% dos casos e melhora parcial nos 28,6% restantes. Já a dormência desapareceu em 57,1% dos pacientes e diminuiu parcialmente em 42,9%.

A normalização da cor dos dígitos com o uso da BTX-A também é descrita por alguns autores.^{1,11,20,24} A vasodilatação proporcionada pelo neuromodulador leva à restauração do fluxo sanguíneo e à reperfusão dos dedos. Assim, os dígitos reassumem sua coloração rosada. No nosso estudo, 57,1% dos pacientes tiveram modificação completa da cor roxa para rósea, como mostra a figura 2.

Mecanismo de ação semelhante justifica os efeitos benéficos da BTX-A na cicatrização das úlceras digitais secundárias ao FR.⁵ Ao agir impedindo a desregulação entre vasoconstrição e vasodilatação existente no FR, a toxina interrompe o ciclo vicioso de isquemia-reperfusão (I/R). A reperfusão sanguínea levaria à infiltração de células inflamatórias e à produção de citocinas pró-inflamatórias no tecido previamente isquêmico, resultando em danos ao endotélio vascular, edema, estreitamento capilar, apoptose e necrose dos tecidos.^{20,26,27}

Estudo experimental mostrou que a injeção da BTX-A preveniu a formação de úlceras cutâneas, após indução do fenômeno de I/R em modelo murino. A toxina reduziu a área de tecido hipóxico e o protegeu contra o estresse oxidativo e a apoptose celular.²⁸ Outras 10 publicações relataram casos humanos de cicatrização das úlceras digitais secundárias ao FR com BTX-A.^{2,3,8,13,16-21,23,25} No único caso do nosso estudo em

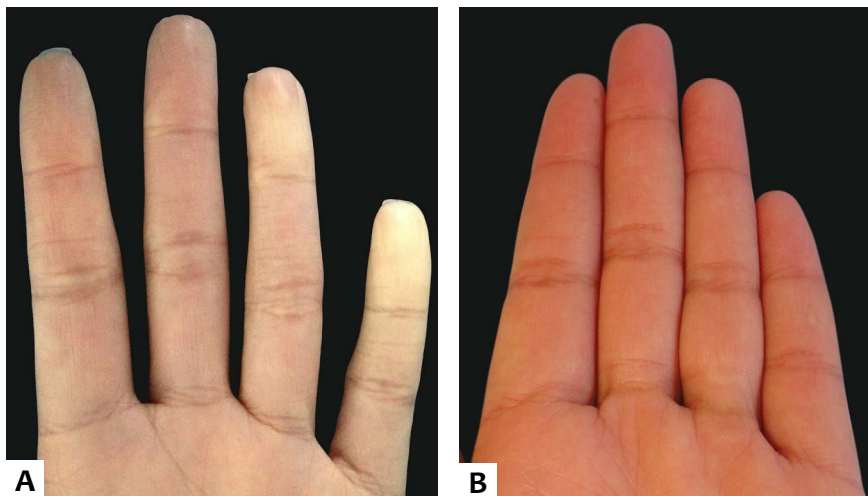


FIGURA 2:

A: Fase isquêmica do FR no 4° e 5° quirodáctilo da mão Esquerda. **B:** Melhora da cor dos dedos 1 mês após aplicação de BTX-A



FIGURA 3:
Cicatrização da ulceração 3 meses após injeção de BTX-A

que as ulcerações estavam presentes, houve fechamento completo das lesões dentro de 90 dias pós-toxina (Figura 3), seguindo os achados da literatura.

Com relação à frequência dos ataques isquêmicos, nossos resultados mostraram redução no número das crises e foram semelhantes aos encontrados em outros três trabalhos.^{3,18,20} Embora o mecanismo de ação não seja bem estabelecido, acredita-se que a toxina atuaria reduzindo a expressão dos receptores alfa-2-adrenérgicos na superfície dos vasos. Assim, os pacientes tornar-se-iam menos responsivos às descargas simpáticas desencadeadas pelo frio e pelo estresse,⁷ estímulos considerados os

principais provocadores da vasoconstrição e dos ataques isquêmicos no FR.¹

CONCLUSÃO


Em resumo, novas pesquisas ainda são necessárias para criação de consenso sobre doses, diluições e locais de injeção da BTX-A. E apesar da casuística pequena, os resultados benéficos e rápidos da toxina observados na nossa série de casos sugerem que a medicação possa ser opção terapêutica promissora nos casos refratário de FR. ●

REFERÊNCIAS

1. Fregene A, Ditmars D, Siddiqui A. Botulinum Toxin Type A: a treatment option for digital ischemia in patients with Raynaud's phenomenon. *J Hand Surg Am.* 2009; 34(3):446-52.
2. Serri J, Legré R, Veit V, Guardia C, Gay AM. [Botulinum toxin type A contribution in the treatment of Raynaud's phenomenon due to systemic sclerosis]. *Ann Chir Plast Esthet.* 2013; 58(6):658-62. Francês.
3. Van Beek AL, Lim PK, Engrenagem AJL, Pritzker MR. Management of vasospastic disorders with botulinum toxin A. *Plast Reconstr Surg.* 2007; 119(1):217-26.
4. ebyrk P, Puszczewicz MJ. Botulinum Toxin A in the Treatment of Raynaud's Phenomenon: a Systematic Review. *Arch Med Sci.* 2016; 12(4):864-70.
5. Iorio ML, Masden DL, Higgins JP. Botulinum toxin A Treatment of Raynaud's Phenomenon: a Review. *Semin Arthritis Rheum.* 2012; 41(4):599-603.
6. Devulder J, van Suijlekom H, van Dongen R, Diwan S, Mekhail N, van Kleef M, Huygen F. 25. Ischemic Pain in the Extremities and Raynaud's Phenomenon. *Pain Pract.* 2011; 11(5):483-91.
7. Neumeister MW. The Role of Botulinum Toxin in Vasospastic Disorders of the Hand. *Hand Clin.* 2015; 31(1):23-37.
8. Neumeister MW. Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Raynaud's Phenomenon. *J Hand Surg Am.* 2010; 35(12):2085-92.
9. Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med.* 2016; 375(6):556-65
10. Flavahan NA. A Vascular Mechanistic Approach to Understanding Raynaud Phenomenon. *Nat Rev Rheumatol.* 2015; 11(3):146-58.
11. Zhou Y, Liu Y, Hao Y, Feng Y, Pan L, Liu W, et al. The Mechanism of Botulinum to Raynaud's Syndrome. *Drug Des Devel Ther.* 2018; 12:1905-15.
12. Sycha T, Graninger M, Auff E, Schnider P. Botulinum toxin in the treatment of Raynaud's phenomenon: a pilot study. *Eur J Clin Invest.* 2004; 34(4):312-13.

13. 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.
14. Kranz G, Paul A, Voller B, Posch M, Windischberger C, Auff E, et al. Long-Term Effectiveness and their Powers of Botulinum Toxin A and B: a randomized, Double-Blind. *Br J Dermatol*. 2011; 164 (1):176-81.
15. Roguedas AM, Misery L. [Improvement of idiopathic Raynaud's phenomenon following local infusion of botulinum toxin]. *Ann Dermatol Venereol*. 2014; 141(6-7):462-63. Francês.
16. Navarro EP, Cañas CA, Tobón GJ. Digital Ulcer Management of Raynaud's with Interdigital Injection of Botulinum Toxin A. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(7):1216
17. Zhang X, Hu Y, Nie Z, Song Y, Pan Y, Liu Y, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with botulinum toxin type A. *Neurological Sciences*. 2015; 36(7):1225-31.
18. Uppal L, Dhaliwal K, Butler PE. A Prospective Study of the Use of Botulinum Toxin Injections in the Treatment of Raynaud's Syndrome Associated with Scleroderma. *J Hand Surg Eur Vol*. 2014; 39(8):876-80
19. 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):1661-69.
20. Motegi S, Yamada K, Toki S, Uchiyama A, Kubota Y, Nakamura T, et al. Beneficial Effect of Botulinum Toxin A in Raynaud's Phenomenon in Japanese Patients with Systemic Sclerosis: a Prospective Study of Case Series. *J Dermatol*. 2016; 43(1):56-62.
21. Cappelli L, Wigley FM. Management of Raynaud Phenomenon and Digital Ulcers in Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015; 41(3):419-38.
22. Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med*. 2016; 375(6):556-65.
23. Neumeister, MW, Chambers, CB e Herron, MS (2010). Botox Therapy for Ischemic Digits. *Journal of Vascular Surgery*, 51 (2), 522. doi: 10.1016 / jjvs.2009.12.053
24. Kossintseva I, Barankin B. Improvement in Both Raynaud Disease and Hyperhidrosis in Response to Botulinum Toxin Type a Treatment. *J Cutan Med Surg*. 2008; 12(4):189-93.
25. Polsky D. Botulinum Toxin-A for the Treatment of Raynaud Syndrome. *Arch Dermatol*. 2012; 148(4):426-8.
26. Carroll WR, Esclamado RM. Ischemia/reperfusion injury in microvascular surgery. *Head Neck*. 2000; 22(7):700-13.
27. Kasuya A, Sakabe J, Tokura Y. Potential Application of in Vivo Imaging of Impaired Lymphatic Duct to Evaluate the Severity of Pressure Ulcer in Mouse Model. *Sci Rep*. 2014; 4:4173.
28. Uchiyama A, Yamada K, Perera B, Ogino S, Yokoyama Y, Takeuchi Y, et al. Protective Effect of Botulinum Toxin A After Cutaneous Ischemia-Reperfusion Injury. *Sci Rep*. 2015; 5:9072.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Elisa Raquel Martins da Costa Marques |  ORCID 0000-0001-7067-9002


Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito.

Ada Regina Trindade de Almeida |  ORCID 0000-0002-4054-2344

Concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Vanessa Rocha de Moura Moreira |  ORCID 0000-0002-0239-8919

Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Maria Victoria Suarez Restrepo |  ORCID 0000-0002-2614-6011

Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.