

## Artigo de revisão

### Autores:

Carlos Roberto Antonio<sup>1</sup>  
 João Roberto Antonio<sup>2</sup>  
 Lívia Arroyo Trídico<sup>3</sup>  
 Tatiane Éster Aidar Fernandes<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Professor da disciplina de dermatologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp) e responsável pela cirurgia dermatológica do Serviço de Dermatologia do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – São José do Rio Preto (SP), Brasil

<sup>2</sup> Doutor em ciências da saúde pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp); professor emérito e chefe da disciplina de dermatologia da Famerp e do Serviço de Dermatologia do Hospital de Base da Famerp – São José do Rio Preto (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Residente em dermatologia na Faculdade de Medicina de São José do Rio (Famerp) – São José do Rio Preto (SP), Brasil.

<sup>4</sup> Graduanda em medicina pela Faculdade de Medicina de São José do Rio (Famerp) – São José do Rio Preto (SP), Brasil

### Correspondência para:

Dr. Carlos Roberto Antonio  
 Rua Silva Jardim, 3114 – Centro  
 15010-060 – São José do Rio Preto – SP  
 E-mail: carlos@ipele.com.br

Data de recebimento: 13/08/2014

Data de aprovação: 22/09/2014

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp) – São José do Rio Preto (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum  
 Conflito de Interesses: Nenhum

# Toxina botulínica: revisão de sua aplicabilidade em doenças ao alcance do dermatologista

*Botulinum toxin: a review of its applicability in diseases within the reach of dermatologists*

## RESUMO

Em dermatologia, a toxina botulínica se destacou no tratamento de rugas e linhas de expressão, sendo utilizada principalmente com finalidade estética. Nos últimos anos, porém, o uso da toxina botulínica no tratamento de doenças dermatológicas tem crescido e apresentado ótimos resultados. O objetivo desta revisão é relatar o uso da toxina botulínica em doenças clínicas que possam ser tratadas pelos dermatologistas, explorando seu mecanismo de ação e resultados a longo prazo, reunindo, assim, informações práticas ao especialista.

**Palavras-chave:** toxinas botulínicas; doença; dermatologia; pele.

## ABSTRACT

*In dermatology, botulinum toxin stands out in the treatment of wrinkles and expression lines, mainly being used for aesthetic purposes. However, in recent years the use of botulinum toxin in the treatment of dermatological diseases has grown and shown good results. The present review is aimed at reporting the use of botulinum toxin in clinical conditions that may be treated by dermatologists, exploring its mechanism of action and long-term results, thus gathering practical information for specialist physicians.*

**Keywords:** botulinum toxins; disease; dermatology; skin.

## INTRODUÇÃO

A toxina botulínica é neurotoxina produzida por bactéria anaeróbia denominada *Clostridium botulinum*.<sup>1</sup> Essa toxina causa o botulismo, doença grave caracterizada por paralisia dos músculos da face, membros e em casos mais agressivos paralisia dos músculos respiratórios, levando à morte. O mecanismo de ação da toxina é inibir a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular pré-sináptica, causando paralisia flácida.<sup>2</sup>

Segundo Paracelsus (1493-1541), a diferença entre o remédio e o veneno está apenas na dosagem. Dessa forma, apesar da toxina botulínica ser considerada uma das substâncias mais tóxicas da natureza, ao longo dos anos tem-se explorado seu potencial terapêutico.<sup>3</sup> A aplicação inicial da toxina botulínica

em medicina foi realizada por Scott, em 1970, com a finalidade de tratar o estrabismo.<sup>4</sup> Desde então, vem sendo utilizada para o tratamento de enfermidades neurológicas, oftálmicas e também com finalidade cosmética.<sup>3</sup>

A toxina botulínica pode ser diferenciada em oito sorotipos nomeados A, B, Cb, C2, D, E, F e G. Estão comercialmente disponíveis as toxinas tipo A e tipo B.<sup>1</sup> Em dermatologia, a toxina botulínica tipo A é utilizada amplamente para o tratamento de rugas e linhas de expressão desde a aprovação pelo FDA, em 2002.

Sendo assim, o principal uso da toxina botulínica em dermatologia está relacionado à estética da musculatura facial. Nos últimos anos, porém, tem sido observado o uso de toxina botulínica em doenças dermatológicas, apresentando ótimos resultados terapêuticos. O objetivo desta revisão é relatar o uso da toxina botulínica em doenças clínicas que possam ser tratadas pelo dermatologista:

### DOENÇA DE HAILEY-HAILEY

A doença de Hailey-Hailey, também conhecida como pêfigo benigno crônico familiar é doença acantolítica incomum, autossômica dominante, caracterizada por bolhas flácidas e erosões nas regiões intertriginosas, principalmente em áreas axilar e inguinal. As erosões associadas a fatores locais como o calor, umidade, colonização microbiana e infecções secundárias induzem ao aparecimento das lesões típicas em áreas intertriginosas. Tradicionalmente, o tratamento da doença de Hailey-Hailey é feito com corticosteroides e antibióticos tópicos e sistêmicos, sendo que o uso de corticosteroides tópicos está associado ao surgimento de atrofia e estrias, enquanto os antibióticos podem levar à resistência bacteriana.<sup>1,5</sup>

Lapiere et al. relataram o caso de paciente de 54 anos diagnosticado com doença de Hailey-Hailey e que, apesar do tratamento tópico com corticosteroides e tratamento oral e tópico com antimicrobianos, não apresentava remissão da doença há três anos. O paciente foi submetido a injeção de 25U de toxina botulínica A aplicados em 20 pontos da axila esquerda, e três semanas após houve redução de 50% da superfície afetada, mantendo-se sem alteração a axila direita. Seis meses após a primeira injeção, o paciente foi tratado com 50U de toxina em cada axila, e três semanas após houve remissão completa da doença em ambas as axilas. As outras regiões afetadas pela doença não melhoraram nem pioraram, mostrando que não houve remissão espontânea da doença e que a causa da remissão foi a toxina.<sup>6</sup>

Bessa et al. informam uso de toxina botulínica em duas irmãs portadoras da doença de Hailey-Hailey, mas com resposta limitada ao tratamento clássico. As pacientes receberam aplicação de 125U de toxina botulínica A, uma nas axilas e a outra na região inguinal (50 pontos de injeção de 2,5U em cada ponto com distância de 1cm). Um mês após, a paciente que tratou as axilas apresentava remissão completa das lesões, e a paciente que tratou a região inguinal apresentava discreta área residual eritematosa e minimamente macerada.<sup>7</sup>

Os autores associam a melhora do quadro à diminuição da sudorese local causada pela toxina botulínica através da inibi-

ção da acetilcolina nas fibras simpáticas das glândulas sudoríparas. Provavelmente a redução de sudorese leva a menor irritação local provocada pelo atrito e redução da colonização por microorganismos envolvidos na exacerbação. Sendo assim, concluem que a toxina botulínica A constitui opção de tratamento seguro e de fácil aplicação na doença de Hailey-Hailey.<sup>6,7</sup>

### FENÔMENO DE RAYNAUD

O fenômeno de Raynaud é condição causada por espasmo das artérias digitais que provoca dor, parestesia, ulceração e, em alguns casos, até gangrena. A toxina botulínica tem mostrado melhora no fenômeno de Raynaud em vários estudos recentes, além de apresentar melhora na perfusão digital visualizada no Doppler.

O uso da toxina botulínica foi descrito pela primeira vez em 2004 por Sycha e colaboradores, que evidenciaram melhora da dor e da perfusão digital em dois pacientes com fenômeno de Raynaud submetidos ao tratamento com doses de 10U de toxina botulínica.<sup>8</sup> Em 2009, em estudo maior que envolveu 19 pacientes submetidos a injeção palmar de 50 ou 100U de toxina botulínica, foi observada melhora da dor imediatamente após a injeção em 84% dos pacientes; também foi observada melhora da perfusão digital ao Doppler, e todas as úlceras digitais cicatrizaram em 60 dias.<sup>9</sup>

Em trabalho de revisão sobre o uso da toxina botulínica no fenômeno de Raynaud, Iorio et al. concluem que a toxina botulínica age na musculatura lisa vascular bloqueando a transmissão de norepinefrina e impedindo a vasoconstrição, além de bloquear os receptores alfa-adrenérgicos<sup>2</sup> levando à redução da vasoconstrição induzida pelo frio, bem como da dor. Nessa revisão, os autores relatam que diferentes trabalhos divergem em relação a dose, concentração e distribuição das injeções, além de englobar o fenômeno de Raynaud de diferentes etiologias, sendo necessário melhor padronização do tratamento.<sup>10</sup>

### NOTALGIA PARESTÉSICA

A notalgia parestésica é neuropatia sensorial crônica que afeta a área interescapular, principalmente T2-T6, caracterizada por prurido local e área acastanhada na região. Outros sintomas associados são dor, parestesia, hipoestesia, hiperestesia e ardência.<sup>11</sup> Os tratamentos usuais para essa afecção incluem anestesia local, corticoides e capsaicina tópicos, que não apresentam bons resultados nem eficácia a longo prazo.<sup>12</sup>

Em 2007, Weinfeld propôs que a toxina botulínica A seria um tratamento eficaz e seguro para notalgia parestésica. O autor realizou injeções intradérmicas de 4U de toxina botulínica A na área cometida, com distância de 2cm entre elas, em dois pacientes com diagnóstico de notalgia parestésica. Acompanhados durante 18 meses, os pacientes apresentaram melhora importante do prurido, de sintomas associados e da hiperpigmentação local a longo prazo.<sup>12</sup> 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 glutamato provavelmente envolvidos no prurido e é capaz de reduzir o prurido

induzido por liberação de histamina, sendo, assim, opção terapêutica para condições pruriginosas.<sup>13</sup> Wallengren e Bartosik também relataram melhora do prurido em quatro pacientes com notalgia parestésica tratados com toxina botulínica.<sup>14</sup>

Por outro lado, Pérez e colaboradores, ao tratar cinco pacientes com notalgia parestésica, observaram que a melhora do prurido varia em cada caso, mas que nenhum paciente apresentou resolução do quadro e nem melhora da mancha acastanhada.<sup>11</sup> Maari e colaboradores também não evidenciaram melhora do prurido e nem da hiperpigmentação na notalgia parestésica ao comparar tratamentos com toxina botulínica A (10 pacientes) e com placebo (10 pacientes). Portanto, os benefícios da toxina botulínica para essa afecção ainda são discutíveis.<sup>15</sup>

### NEURALGIA PÓS-HERPÉTICA

Complicação da infecção causada pelo vírus *Varicella zoster*, que é evidenciada por dor e desconforto importante no local, após resolução da infecção. A neuralgia, dor de mecanismo complexo, muitas vezes bastante severa, 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 a transmissão da dor. A toxina botulínica exerce papel analgésico na neuralgia, ao inibir substâncias envolvidas na nocicepção, tais como glutamato, substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina.<sup>16</sup>

Emad e colaboradores avaliaram a eficácia da toxina botulínica em 15 pacientes com neuralgia parestésica através de injeção de 15U 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>16</sup> Xiao e colaboradores compararam o uso de toxina botulínica A em relação ao placebo e obtiveram melhora significativa da dor e do sono em pacientes tratados com toxina.<sup>17</sup> Em outro estudo, que avaliou 30 pacientes, também foi comprovada a eficácia da toxina botulínica em relação ao placebo na neuralgia pós-herpética, bem como tolerabilidade e segurança.<sup>18</sup>

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

### ROSÁCEA

Afecção crônica de pele caracterizada por eritema facial, telangectasias, pápulas e pústulas inflamatórias com períodos de exacerbação e remissão, que afeta a qualidade de vida dos pacientes. Atualmente, o tratamento principal inclui tópicos como metronidazol e ácido azelaico, antibioticoterapia oral e tratamento a laser com resultados variáveis.

Dayan e outros autores realizaram estudo com 13 pacientes portadores de rosácea, com injeção intradérmica de toxina botulínica A somando 8 a 12U por bochecha. O resultado foi redução do rubor, eritema e inflamação em uma semana, que persistiu por até três meses, e não houve efeito colateral. Os autores sugerem que o mecanismo de ação envolvido esteja relacionado a um componente neurogênico associado a disfunção

vascular, inflamação e atividade sebácea.<sup>19</sup>

Conforme relatado, a toxina botulínica pode ser opção inovadora no tratamento da rosácea. Por se tratar de afecção crônica de difícil controle que necessita de tratamento contínuo devido a períodos de exacerbação constante, a toxina pode representar tratamento mais duradouro para essa patologia.

### LÍQUEN SIMPLES CRÔNICO

O líquen simples crônico, também conhecido por neurodermite, é caracterizado por prurido crônico levando a áreas de liquenificação na pele, resultantes de coçadura excessiva. Acredita-se que essa afecção esteja associada a distúrbios psicológicos, tais como depressão e ansiedade.

Heckman e colaboradores realizaram estudo-piloto em cinco lesões de líquen simples crônico em três pacientes submetidos a injeção intradérmica de toxina botulínica A. O prurido diminuiu no prazo de três a sete dias em todos os pacientes, e as lesões desapareceram completamente entre a segunda e a quarta semana posteriores, sem recorrência em quatro meses de seguimento. Os autores sugerem que a acetilcolina tenha ação mediadora no prurido, uma vez que é bloqueada pela toxina.<sup>20</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.<sup>21</sup> Em estudo recente, foi demonstrado que a toxina botulínica é responsável por reduzir o prurido induzido por histamina, bem como reações vasomotoras e inflamação neurogênica. Outros estudos demonstram que a toxina botulínica A reduz a liberação de glutamato, substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina.<sup>22,23</sup>

Com base nessas evidências, a toxina botulínica torna-se opção eficaz no tratamento do líquen simples crônico, uma vez que o prurido é a marca dessa patologia. Além disso, fica como opção para várias patologias associadas a prurido crônico.

### SÍNDROME DE PARRY-ROMBERG

Síndrome rara caracterizada por esclerose e lipodistrofia hemifacial, uma forma localizada de esclerodermia. Pode estar associada a perda de cabelo local, vasculopatia da retina e até dor em hemirânio (secundária a neuralgia do trigêmeo).

Gary e colaboradores relataram o caso de paciente diagnosticado com síndrome de Parry-Romberg acometendo a hemiface direita na frente, sobrancelha e couro cabeludo, com perda de cabelo local e dor debilitante. Aos 53 anos, o paciente recebeu 50U de toxina botulínica, distribuídas em seis áreas de acometimento local, com melhora importante da dor. Dez anos após, o paciente apresentava atrofia facial severa, acometendo a pálpebra, a órbita, os músculos da mastigação, além de evidência de atrofia cerebral associada a baixo fluxo sanguíneo no lado acometido visualizados por ressonância magnética. Foi então novamente submetido a injeções de toxina botulínica, com alívio da dor, diminuição da perda de cabelo e melhora da memória.<sup>24</sup>

Acredita-se que o alívio da dor obtido após aplicação intradérmica de toxina botulínica seja causado pelo aumento da perfusão local, pois a toxina botulínica causa vasodilatação ao pro-

vocar relaxamento da musculatura lisa. Dessa forma, se a perfusão tecidual pode aumentar com aplicações repetidas de toxina botulínica, é possível que atrofia causadas por vasculopatia possam ter nova opção de tratamento com o uso da toxina botulínica.

### ERITROMELALGIA

Eritromelalgia é neuropatia caracterizada por dor intensa, calor e eritema nas áreas afetadas, sendo de difícil tratamento. A dor em queimação piora com o calor e é aliviada com o frio. Lin e colaboradores trataram uma paciente com sintomas importantes da doença e refratária a vários tratamentos prévios (propranolol, escitalopram, alprazolam, gabapentina, aspirina, prednisona, amitriptilina, venlafaxina, duloxetina ou ainda combinações dessas drogas) com injeções de toxina botulínica. Foram injetadas 12,5U no subcutâneo em cada bochecha com melhora da dor e do rubor em uma semana. Os autores supõem que a dor presente na eritromelalgia seja neuropática e que o eritema e calor sejam induzidos por inflamação neurogênica intensa. Tendo a toxina botulínica A se mostrado eficaz na dor neuropática e também na neuropatia diabética, traz bons resultados na eritromelalgia. A melhora do eritema e rubor podem ser explicados pela inibição de neurotransmissores pró-inflamatórios, tais como peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, substância P e glutamato.<sup>25</sup>

### HAMARTOMA ANGIOMATOSO ÉCRINO

Tumor benigno composto por canais capilares e glândulas écrinas, que geralmente surge na infância, na parte distal dos membros, representado por nódulo ou placa de coloração vermelha, azul, violácea, marrom, amarela ou cor da pele. Pode ser doloroso, hiperidrótico ou causar suor excessivo. Quando associado a dor ou hiperidrose, pode ser tratado por excisão cirúrgica ou com laserterapia.

Barco e outros autores relataram o caso de paciente de 12 anos com hamartoma angiomaso écrino na região sacral de cerca de 6cm com queixa de suor intenso na região. Foram injetadas doses de 2,5U de toxina botulínica A em 14 pontos da região à distância de 1,5cm entre eles. O resultado foi ausência de hiperidrose durante cinco meses. A toxina botulínica, através do bloqueio de acetilcolina, reduz a atividade da musculatura lisa estriada e de estruturas autonômicas, reduzindo a secreção das glândulas écrinas; por isso é amplamente utilizada na hiperidrose.<sup>26</sup>

A partir desse relato de caso, podemos concluir que a toxina botulínica A torna-se opção terapêutica para hamartoma angiomaso écrino sintomático, melhorando a qualidade de vida em pacientes que preferem evitar a abordagem cirúrgica dessa patologia.

### MÚLTIPLOS HIDROCISTOMAS ÉCRINOS

O hidrocistoma écrino é tumor benigno e assintomático de glândula sudorípara que se origina da dilatação cística do ducto excretor da glândula. Apresenta localização na área centrofacial, sendo caracterizado por lesões vesicopapulares de dois a 6mm da cor da pele, geralmente múltiplas.<sup>27,28</sup> Embora o hidrocistoma écrino único possa ser facilmente tratado com excisão

cirúrgica, a eliminação de lesões múltiplas é problemática ao considerarmos a quantidade e localização.<sup>29</sup> Blugerman, Schavelzon e D'Angelo descreveram inicialmente os benefícios da aplicação de toxina botulínica A em múltiplos hidrocistomas écrinos, ressaltando a facilidade de aplicação e ausência de cicatriz local.<sup>29</sup>

Correia e colaboradores relatam dois casos de múltiplos hidrocistomas écrino tratados com toxina botulínica A. O primeiro em paciente com múltiplos hidrocistomas na região do nariz e nasolabial refratários a diversos tratamentos incluindo laser de CO<sub>2</sub>, criocirurgia e isotretinoína oral. Foi submetida a injeções intradérmicas de toxina botulínica A totalizando 50U (1 a 3U perilesional com distância de 5mm). A paciente apresentou resolução clínica completa em cinco dias, e em seis meses não havia evidência de lesões; porém oito meses foi observada recorrência. O segundo caso era de paciente com lesões distribuídas nas regiões frontal e periorbital, que foi submetida a injeções de toxina botulínica A perilesional (1-4U) e que apresentou resposta dramática em cinco dias, mantendo-se em completa resolução clínica até 11 meses.<sup>28</sup> Woolery e Raipara também relataram bons resultados com o uso de toxina botulínica A em hidrocistomas écrinos.<sup>30</sup>

Kontochristopoulos e outros autores registraram o tratamento de paciente com múltiplos hidrocistomas écrinos na região centrofacial, refratária a vários tratamentos prévios e que foi submetida a injeções de 1U de toxina botulínica perilesional na derme superficial com distância de 40mm entre as aplicações, totalizando 60U. Foram observadas melhora em sete dias e, em 14 dias, resolução completa, sem recorrência em quatro meses. Como efeito colateral houve dificuldade de sorrir apenas nos dois dias após o tratamento devido ao comprometimento dos músculos periorais, além de melhora nas rítmicas localizadas próximo às lesões.<sup>28</sup>

O provável mecanismo de ação da toxina botulínica envolvido no tratamento de hidrocistoma écrino deve-se à redução de suor devido ao bloqueio químico realizado nas glândulas sudoríparas.<sup>29</sup> Dessa forma, a toxina botulínica A é nova opção de tratamento para pacientes com múltiplos hidrocistomas resistentes a outros tratamentos, com a vantagem de se tratar de procedimento simples, bem tolerado, com excelentes resultados e sem risco de cicatrizes.

### PSORÍASE INVERTIDA

A psoríase invertida é forma de psoríase que acomete áreas de flexura, geralmente associada a intertrigo crônico, caracterizada por placas eritematosas com diferentes graus de infiltração, prurido e queimação local. O tratamento dessa afecção pode ser difícil e requer abordagem diferente das formas comuns dessa doença devido à sensibilidade da pele nas áreas afetadas.<sup>31</sup>

A toxina botulínica A pode representar opção de tratamento para a psoríase invertida por atuar tanto na junção neuroglandular reduzindo o suor local e conseqüente maceração e infecção, como também inibindo neuropeptídeos e outras substâncias responsáveis por inflamação e transmissão da dor.<sup>32</sup>

Zanchi e colaboradores demonstraram os primeiros

resultados positivos com o uso de toxina botulínica A para psoríase invertida. Realizaram estudo em que 15 pacientes com psoríase invertida foram tratados com injeções de 2,4U de toxina botulínica A, com distância de 2,8cm entre elas, totalizando 50 ou 100U de toxina por paciente, de acordo com o tamanho da lesão. Houve melhora da extensão do eritema e da intensidade da infiltração em 87% dos pacientes, mantendo-se por 12 semanas após o tratamento, que foi bem tolerado pelos pacientes, e nenhum efeito colateral foi observado.<sup>31</sup> Saber, Brassard e Brnohanian relataram o caso de paciente com psoríase invertida e hiperidrose axilar com melhora importante do quadro após uma semana de tratamento com toxina botulínica A.<sup>33</sup>

Agindo no controle de inflamação e de substâncias envolvidas no mecanismo da psoríase invertida, a toxina botulínica A pode tornar-se nova opção em seu tratamento.

## HIPERIDROSE

A hiperidrose primária ou idiopática é condição benigna de etiologia desconhecida caracterizada por transpiração excessiva em áreas específicas do corpo, geralmente palmas das mãos, plantas dos pés, axilas e, ocasionalmente, face e couro cabeludo. Trata-se de condição comum, podendo afetar até 3% da população mundial e até desencadear problemas psicológicos, sociais e ocupacionais. Até recentemente, as opções de tratamento eram ineficazes (por exemplo, sais de alumínio ou glutaraldeído), complicadas (por exemplo, a iontoforese) ou extremamente invasivas (por exemplo, excisão das glândulas sudoríparas axilares). Outras abordagens incluíam o uso de drogas sistêmicas (às vezes, com efeitos colaterais), a psicoterapia e a simpatectomia torácica.

Em 2004, o uso da toxina botulínica foi aprovado pelo FDA para tratamento de hiperidrose axilar de difícil controle.<sup>34</sup> Na técnica descrita por Del Boz et al., recomenda-se identificar a zona axilar a ser tratada pelo teste amido-iodo. Após definição dos quadrantes, aplica-se antisséptico e, para minimizar o desconforto, pode-se aplicar anestésico tópico ou injetável. São administradas 50U de toxina em cada axila por via intradérmica, com distância de um a 2cm entre as injeções de 0,1ml de toxina. A melhora clínica geralmente se desenvolve uma semana após a aplicação, que pode ser repetida com o declinar do efeito clínico.<sup>35</sup>

A eficácia das injeções de toxina botulínica na hiperidrose axilar varia de dois a 24 meses. Lecouflet e colaboradores relataram que a duração do efeito das injeções aumenta com a repetição do tratamento, permitindo aos pacientes reduzir a frequência das injeções com o passar do tempo. Isso pode ser explicado pela ação da toxina botulínica que, ao bloquear a sinapse no neurônio motor, causa degeneração do axônio terminal, que cresce novamente tornando o efeito da toxina botulínica transitório; devido à repetição das injeções de toxina, porém, a regeneração do axônio terminal se torna mais lenta, permitindo efeito mais duradouro.<sup>36</sup>

Apesar de a única indicação aprovada para tratamento de hiperidrose com toxina botulínica ser a hiperidrose axilar primária grave, persistente e resistente ao tratamento tópico, ultimamente outras localizações de hiperidrose vêm apresentando

sucesso com o tratamento com toxina botulínica.<sup>35</sup>

A hiperidrose facial pode ser tratada de forma segura e eficaz com toxina botulínica, mas para evitar efeitos nos músculos da face, as injeções devem ser de quantidade muito pequena (0,3U) a cada um ou 2cm.<sup>37</sup> Na hiperidrose palmar, o resultado da aplicação de 100U de toxina em cada palma dura cerca de seis meses, melhorando incrivelmente a qualidade de vida dos pacientes. Injeções nas palmas das mãos podem levar a fraqueza transitória dos pequenos músculos das mãos por difusão da toxina.<sup>38</sup> O tratamento para hiperidrose plantar também se mostrou eficaz, e 100U em cada planta foram eficazes durante três meses.<sup>39</sup>

O efeito anidrótico da toxina botulínica pode ser percebido de dois a quatro dias após a aplicação. Vários estudos demonstram sua eficácia em mais de 90% dos pacientes. Apesar de as glândulas apócrinas serem inervadas por fibras adrenérgicas, o tratamento com toxina botulínica também melhora o odor desagradável do suor, e o mecanismo envolvido deve ser a diminuição de ambiente favorável ao crescimento bacteriano com a redução do suor.<sup>38</sup>

A toxina botulínica para tratamento de hiperidrose focal mostrou-se opção muito eficaz e segura, melhorando a qualidade de vida dos pacientes, especialmente quando outros tratamentos são ineficazes.<sup>38</sup>

## HIPERTROFIA DO MASSETER

A hipertrofia benigna do músculo masseter é fenômeno clínico incomum de etiologia desconhecida que se caracteriza por aumento de volume na região do ângulo da mandíbula. Está ocasionalmente associado à dor facial e pode ser importante o suficiente para comprometer a estética. Várias opções de tratamento para a hipertrofia do músculo masseter têm sido relatadas. Elas abrangem desde a farmacoterapia simples até a redução cirúrgica invasiva. A aplicação de toxina botulínica do tipo A no músculo masseter é considerada modalidade menos invasiva e capaz de esculpir os ângulos da face.<sup>40,41</sup>

O uso da toxina botulínica para tratamento de hipertrofia do masseter foi inicialmente descrito por Moore e Wood.<sup>42</sup> Kim, Park e Park avaliaram 121 pacientes que receberam injeções de 100 a 140U de toxina botulínica no masseter e apresentaram redução da espessura do músculo observada em ultrassonografia.<sup>43</sup> Aydil e colaboradores, em estudo retrospectivo, analisaram 28 pacientes com hipertrofia do masseter, tratados seis vezes com toxina botulínica a intervalos de seis meses, e chegaram à conclusão de que a toxina foi capaz de reduzir a espessura do masseter.<sup>44</sup>

Fedorowicz et al., em trabalho de revisão sobre a eficácia e segurança da toxina botulínica tipo A para o tratamento da hipertrofia do masseter, não identificaram qualquer estudo científico randomizado controlado que comprovasse a eficácia de injeção de toxina botulínica nesse músculo para pessoas com hipertrofia benigna do masseter.<sup>40</sup>

Porém, diversos estudos demonstram que toxina botulínica tipo A é segura e eficaz para o tratamento da hipertrofia muscular do masseter, com resultados significativos a longo

prazo e correlação positiva entre o número de aplicações e a diminuição do volume muscular. Seu uso também foi relacionado, em alguns casos, com a diminuição da dor associada.<sup>45</sup>

## DISIDROSE

A disidrose, ou eczema disidrótico, caracteriza-se pela ocorrência de lesões vesiculares, geralmente em região palmar e/ou plantar e de caráter crônico e recidivante. Múltiplos fatores etiopatogênicos são relatados, entre eles fatores emocionais, atopia, medicamentos e contato com substâncias.

A toxina botulínica tem sido recentemente usada no tratamento da hiperidrose focal, sendo essa condição frequentemente associada à disidrose, pois age como fator agravante em quase 40% dos pacientes com eczema disidrótico de mãos. Segundo Swartling et al., a toxina botulínica A é alternativa valiosa para os pacientes com eczema disidrótico refratário ao tratamento, especialmente aqueles com hiperidrose associada ou com piora durante o verão. Ela atua como potente inibidor da liberação de acetilcolina, que induz a produção e liberação de suor. Interrompendo-se a sudorese, melhora-se o resultado e reduzem-se as recaídas.<sup>46</sup> Além da interrupção da sudorese, há relatos de um possível efeito antipruriginoso, o que sugere que ela não só interage com a liberação de acetilcolina, mas também de substância P.<sup>47</sup>

Wollina et al., em estudo-piloto prospectivo, realizaram a comparação entre as mãos esquerda e direita a fim de investigar se a desnervação da glândula sudorípara por meio da toxina botulínica seria superior à terapia-padrão com corticosteroides tópicos. A melhora da disidrose foi mais importante com o uso de toxina do que com terapia tópica. O prurido e a vesiculação foram inibidos precocemente quando usada a combinação de corticosteroides e toxina botulínica.<sup>47</sup>

A toxina botulínica age tanto na redução do suor, que é agravante da disidrose, como inibindo o sistema sensorial por efeito direto nas fibras ascendentes através da inibição de neurotransmissores, tornando-se opção terapêutica no tratamento de disidrose.

## CICATRIZ HIPERTRÓFICA

As cicatrizes hipertróficas ocorrem pela deposição excessiva de fibrose e matriz extracelular, sendo desagradáveis do ponto de vista funcional e estético. A etiologia de sua formação não foi totalmente elucidada e, por isso, seu manejo clínico permanece um problema. Inúmeros tratamentos estão disponíveis, incluindo excisão cirúrgica, injeção de corticosteroides, radioterapia, terapia com laser e pressão, embora nem sempre tragam bons resultados terapêuticos.

Estudos recentes relatam que a toxina botulínica do tipo A pode inibir o crescimento de cicatrizes hipertróficas e melhorar sua aparência. Wang et al. criaram um modelo de cicatriz hipertrófica em orelha de coelho, por meio do qual constataram que a aplicação de toxina botulínica do tipo A pode inibir a formação das cicatrizes e a atividade dos fibroblastos. Isso pode reduzir significativamente a expressão e a proporção de colágeno I e III na cicatriz hipertrófica.<sup>48</sup> Além disso, há evidências de que

a toxina botulínica esteja envolvida na regulação do ciclo celular, diminuindo o fator de crescimento TGF- $\beta$ 1, expresso em fibroblastos de cicatrizes hipertróficas.

Em estudo recente foi realizada injeção intralesional de toxina botulínica na dose de 70 a 140U por sessão, repetindo-se a aplicação em três meses, durante até nove meses. Em um ano, três dos 12 pacientes apresentaram resultado excelente, cinco obtiveram bons resultados, e quatro resultados razoáveis. A análise das lesões mostrou redução em sua periferia em todos os pacientes, além de seu achatamento. No seguimento de um ano após tratamento, não houve recorrência.<sup>49</sup>

Apesar disso, em outro estudo recente, os autores realizaram injeção intralesional de 70 a 140U de toxina botulínica em queloides de quatro pacientes a cada dois meses durante seis meses, e não foi observada melhora clínica. A avaliação do volume da lesão realizada através de perfilometria óptica em 3D não evidenciou mudanças após o tratamento.<sup>50</sup>

Em estudo recente de revisão sobre tratamento de queloides, Gauglitz e colaboradores concluíram que apesar de a redução da força de tensão causada pela injeção intradérmica de toxina botulínica representar mecanismo de ação ideal para tratamento estético de cicatrizes, a eficácia clínica da toxina botulínica nessas lesões permanece incerta, necessitando de outros estudos mais aprofundados e comparativos para comprovar sua ação em cicatrizes.<sup>51</sup>

## DOENÇAS NÃO DERMATOLÓGICAS COM ABORDAGEM TERAPÊUTICA AO ALCANCE DO DERMATOLOGISTA

Relatam-se a seguir patologias não dermatológicas, mas que podem ser tratadas com sucesso pelo dermatologista levando-se em conta o uso abrangente da toxina botulínica por esse especialista e sua experiência com a toxina:

### ENXAQUECA

A enxaqueca representa sensação de dor decorrente da ativação da via trigeminal aferente que inerva a vasculatura das meninges e se projeta para o núcleo caudado do trigêmeo. A dor é referida em regiões extracraniais inervadas por fibras aferentes somáticas que se projetam nas regiões homólogas no núcleo caudado do trigêmeo. Essa conversão viscerosomática leva ao aparecimento da dor das fibras aferentes meníngeas para dermatômos extracranianos. O uso da toxina botulínica nesses dermatômos tem-se mostrado eficaz para o tratamento da enxaqueca crônica.

Em 2010, o uso da toxina botulínica A foi aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) para a prevenção de enxaqueca crônica, tornando-se tratamento de segunda escolha para pacientes adultos dela portadores e que não respondem à farmacoterapia. O mecanismo envolvido é a ação da toxina botulínica nos mediadores nociceptivos, tais como glutamato, substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, controlando a dor.<sup>52</sup>

Diversos estudos randomizados, placebo-controlados têm demonstrado o uso da toxina botulínica para tratamento de enxaqueca crônica. Blumenfeld e outros autores descreveram técnica em que 155U de toxina botulínica A são distribuídas em

31 injeções de 5U, aplicando-se 5U em cada músculo corrugador, 5U no prócerus, 10U em cada lado do músculo frontal, 20U em cada músculo temporal, 15U em cada lado do occipital, 10U de cada lado da região cervical paravertebral e 15U em cada lado do músculo trapézio. Nesse trabalho, foram tratados 1.384 pacientes com enxaqueca crônica que receberam no mínimo 155U de toxina botulínica em sete músculos do pescoço e da cabeça a cada 12 semanas, cinco vezes, e o resultado foi eficácia na profilaxia da enxaqueca crônica com segurança.<sup>52</sup>

Lin et al. avaliaram 98 pacientes com enxaqueca crônica que receberam 100U de toxina injetadas em 21 pontos ou 155U injetadas em 31 pontos de sete músculos da cabeça e do pescoço. Em torno de 40% dos pacientes relataram redução de 30% da enxaqueca crônica após única aplicação em 12 semanas.<sup>53</sup> Em outro trabalho, Aurora et al. evidenciaram melhora no tratamento de enxaqueca crônica com toxina botulínica em comparação ao placebo, demonstrando, também, a necessidade de manutenção do tratamento e o benefício acumulado ao longo do tempo com a profilaxia continuada.<sup>54</sup>

Assim, concluímos que a toxina botulínica pode ser empregada no tratamento de enxaqueca crônica com resultados positivos devido a sua ação analgésica, principalmente em pacientes com dificuldade de aceitar o tratamento farmacológico ou mesmo refratários ao tratamento clínico.

## BRUXISMO

É condição caracterizada pelo contato não funcional dos dentes da mandíbula e maxila gerando o ranger de dentes devido à contração repetitiva e inconsciente dos músculos masseter e temporal. O resultado é desconforto e dano à dentição. As causas são pouco definidas, mas podem envolver alteração comportamental, genética ou funcional do sistema nervoso central.

Nenhuma terapia mostrou eficácia permanente no tratamento do bruxismo. Os tratamentos atuais focam o manejo dos sintomas e prevenção de complicações, sendo aparelhos intraorais, tratamento farmacológico e comportamental os mais utilizados. Alguns estudos demonstram resultados positivos obtidos com o uso da toxina botulínica no tratamento de bruxismo, que pode ser atribuído à diminuição da intensidade da contração nos músculos de oclusão da mandíbula.<sup>55</sup>

Alonso-Navarro e outros autores trataram 19 pacientes com diagnóstico de bruxismo severo com injeções de toxina botulínica nos músculos masseter e temporal, na dose de 25U a 40U por músculo. Esses pacientes foram acompanhados durante período que variou de seis meses a 11 anos. O resultado foi sucesso no tratamento do bruxismo com duração do efeito variando de 13 a 26 semanas.

Long e colaboradores, em trabalho de revisão sobre a eficácia da toxina botulínica no bruxismo, concluíram que injeções de toxina botulínica podem reduzir a frequência dos eventos do bruxismo, diminuir o nível da dor induzida por essa patologia e satisfazer os pacientes tratados. Em comparação com aparelhos orais, a toxina botulínica é igualmente eficaz.<sup>56</sup> Diante disso, a toxina botulínica torna-se opção terapêutica segura, de fácil aplicação, e com ótimos resultados no bruxismo.

## DEPRESSÃO

A depressão afeta cerca de 121 milhões de pessoas no mundo, sendo muitas vezes doença incapacitante. Apesar de vários tratamentos disponíveis, em muitos casos a resposta terapêutica é insatisfatória, tornando-se condição crônica em uma parcela dos pacientes. Novas técnicas terapêuticas são necessárias para melhorar o prognóstico de transtornos depressivos.<sup>57</sup> Finzi e Wasserman descreveram pela primeira vez o uso de toxina botulínica para tratamento da depressão: nove entre dez pacientes tratados com toxina não apresentavam mais quadro depressivo após dois meses de tratamento, e todos os pacientes apresentaram melhora no humor.<sup>58</sup>

Emoções negativas como raiva, medo e tristeza, que prevelem na depressão, estão associadas com a ativação dos músculos corrugador e prócerus na região glabellar da face. O tratamento da região glabellar com toxina botulínica produz mudança relativa nas expressões faciais de nervoso, tristeza e medo para expressão de felicidade, podendo impactar no emocional. Pacientes submetidos a esse tratamento relataram melhora no bem-estar emocional, além do benefício estético. O tratamento é responsável por atenuar a ativação da região límbica do cérebro causada durante contração voluntária do corrugador e do prócerus, indicando, assim, que o *feedback* da musculatura facial pode modular o processamento das emoções.<sup>57</sup>

Em estudo randomizado e controlado, 15 pacientes com transtorno depressivo foram submetidos a injeções de toxina botulínica na região glabellar, e outros 15 a injeções de NaCl 0,9% como placebo. As mulheres receberam o total de 29U (7U no músculo prócerus, 6U na região medial dos corrugadores e 5U na região lateral dos corrugadores), e os homens, 2U a mais em cada local devido a sua massa muscular mais abundante, totalizando 39U. Foi evidenciada melhora de 47,1% dos sintomas de depressão no grupo-controle e de 9,1% no grupo placebo em seis semanas após o tratamento. Os autores afirmam que tratamento único da região glabellar com toxina botulínica está associado a alívio da depressão e que a musculatura facial não só expressa, como também regula o estado emocional.<sup>57</sup>

Magid e colaboradores, em estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, acompanharam pacientes com transtorno depressivo, submetidos a injeções de toxina botulínica (29U em mulheres e 39U em homens) e de placebo, e chegaram à conclusão de que houve melhora significativa nos sintomas de depressão dos pacientes tratados com toxina botulínica em relação ao placebo.<sup>59</sup> Recentemente, Wollmer et al. também demonstraram em estudo randomizado e controlado que a injeção de toxina botulínica na região glabellar produz melhoras nos sintomas de depressão e afirmaram que, embora o mecanismo de ação seja desconhecido, hipóteses associadas ao *feedback* causado pelos músculos faciais devem ser consideradas.<sup>60</sup>

Além disso, sabe-se que os níveis de substância P estão intimamente envolvidos na patogênese da depressão. Trabalhos recentes têm relatado o efeito antidepressivo do antagonista do receptor da substância P. Guiard e colaboradores concluíram que níveis elevados de substância P no cérebro representam papel importante na fisiopatologia da depressão.<sup>61</sup> A transmissão da

substância P também é estimulada em situações de estresse e ansiedade. Assim como a toxina botulínica é responsável por inibir a neurotransmissão da substância P, o sucesso no tratamento de depressão com toxina botulínica também pode ser explicado através desse mecanismo de ação.

Dessa forma, pode-se concluir que injeções de toxina botulínica podem ser aplicadas à região glabellar pelos dermatologistas não apenas para tratamento estético, mas também como terapêutica em pacientes depressivos, principalmente quando não respondem a tratamentos farmacológicos.

## CONCLUSÃO

O presente trabalho explorou as diversas utilidades da toxina botulínica em dermatologia, que vão além da estética. Englobamos várias doenças dermatológicas que encontram na toxina botulínica opção terapêutica eficaz e diferenciada, explorando seu mecanismo de ação e resultados no longo prazo. Mediante extensa revisão bibliográfica, foi possível reunir informações fundamentais ao bom dermatologista em sua busca constante de novas opções terapêuticas para seus pacientes. ●

## REFERÊNCIAS

- Shilpa PS, Kaul R, Sultana N, Bhat S. Botulinum toxin: The Midas touch. *J Nat Sci Biol Med.* 2014;5(1):8-14.
- Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA.* 2001;285(8):1059-70.
- Mahajam ST, Brubaker, L. Botulinum toxin: from life-threatening disease to novel medical therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(1):7-15.
- Scott, AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol.* 1973;12(12):924-7.
- Rossolini GM, Mantegoli E. Antimicrobial resistance in Europe and its potential impact on empirical therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(Suppl 6):2-8.
- Lapiere JC, Hirsh A, Gordon KB, Cook B, Montalvo A. Botulinum toxin type A for the treatment of axillary Hailey-Hailey disease. *Dermatol Surg.* 2000;26(4):371-4.
- Bess GR, Manzoni AN, Bonamigo RR, Grazziotin TC, Weber MB. Tratamento da doença de Hailey-Hailey com toxina botulínica tipo A. *An Bras Dermatol.* 2010; 84 (5): 717-22.
- Syha 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):312-3.
- Neumeister MW, Chambers CB, Herron MS, Webb K, Wietfeldt J, Gillespie JN, et al. Botox therapy for ischemic digits. *Plast Reconstr Surg* 2009;124(1):191-201.
- Iorio ML, Masden DL, and Higgins JP. Botulinum Toxin A Treatment of Raynaud's Phenomenon: A Review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2012;41(4):599-603.
- 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.
- Weinfeld PK. Successful treatment of notalgia paresthetica with botulinum toxin type A. *Arch Dermatol.* 2007;143(8):980-2.
- Gazerani P, Pedersen NS, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. Botulinum toxin type A reduces histamine-induced itch and vasomotor responses in human skin. *Br J Dermatol.* 2009;161(4):737-45.
- Wallengren J, Bartosik J. Botulinum toxin type A for neuropathic itch. *Br J Dermatol.* 2010;163(2): 424-6.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Dayan SH, Pritzker RN, Arkins JP. A new treatment regimen for rosacea: onabotulinumtoxinA. *J Drugs Dermatol.* 2012;11(12):e76-9.
- 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.
- Wollina U. Botulinum Toxin: Non-cosmetic Indications and Possible Mechanisms of Action. *J Cutan Aesthet Surg.* 2008;1(1):3-6.
- McMahon HT1, Foran P, Dolly JO, Verhage M, Wiegant VM, Nicholls DG. Tetanus toxin and botulinum toxins type A and B inhibit glutamate, gamma-aminobutyric acid aspartate and met-enkephalin release from synaptosomes. Clues to the locus of action. *J Biol Chem.* 1992;267(30):21338-43.
- Purkiss J, Welch M, Doward S, Foster K. Capsaicin-stimulated release of substance P from cultured dorsal root ganglion neurons: involvement of two distinct mechanisms. *Biochem Pharmacol.* 2000; 59(11):1403-6.

24. Borodic GE, Caruso P, Acquadro M, Chick S. Parry-Romberg syndrome vasculopathy and its treatment with botulinum toxin. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2014;30(1):e22-5.
25. Lin KH, Wang SJ, Fuh JL, Chen SP. Effectiveness of botulinum toxin A in treatment of refractory erythromelalgia. *J Chin Med Assoc.* 2013;76(5):296-8.
26. Barco D, Baselga E, Alegre M, Curell R, Alomar A. Successful treatment of eccrine angiomatous hamartoma with botulinum toxin. *Arch Dermatol.* 2009;145(3):241-3.
27. Correia O, Duarte AF, Barros AM, Rocha N. Multiple eccrine hidrocystomas-from diagnosis to treatment: the role of dermatoscopy and botulinum toxin. *Dermatology.* 2009;219(1):77-9.
28. Kontochristopoulos G, Markantoni V, Stefanaki C, Kanelleas A, Rigopoulos D, Gregoriou S. Multiple eccrine hidrocystomas treated with botulinum toxin A. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36(1):95-6.
29. Blugerman G, Schavelzon D, D'Angelo S. Multiple eccrine hidrocystomas: a new therapeutic option with botulinum toxin. *Dermatol Surg.* 2003;29(5):557-9.
30. Woolley-Lloyd H, Rajpara V, Nijhawan RI. Treatment for multiple periorbital eccrine hidrocystomas: botulinum toxin A. *J Drugs Dermatol.* 2009;8(1):71-3.
31. 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.
32. Eedy DJ, Johnston CF, Shaw C, Buchanan KD. Neuropeptides in psoriasis: an immunocytochemical and radioimmunoassay study. *J Invest Dermatol.* 1991;96(4):434-8.
33. Saber M, Brassard D, Benohanian A. Inverse psoriasis and hyperhidrosis of the axillae responding to botulinum toxin type A. *Arch Dermatol.* 2011;147(5):629-30.
34. Chen S. Clinical uses of botulinum neurotoxins: current indications, limitations and future developments. *Toxins (Basel).* 2012;4(10):913-39.
35. Del Boz J, Padilla-España L, Segura-Palacios JM. Botulinum Toxin Injection Technique for Axillary Hyperhidrosis - *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(5):517-8.
36. Lecoufflet M, Leux C, Fenot M, Célerier P, Maillard H. Duration of efficacy increases with the repetition of botulinum toxin A injections in primary axillary hyperhidrosis: a study in 83 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(6):960-4.
37. Komericki P, Ardjomand N. Hyperhidrosis of face and scalp: repeated successful treatment with botulinum toxin type A. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78(2):201-2.
38. Campanati A, Bernardini ML, Gesuita R, Offidani A. Plantar focal idiopathic hyperhidrosis and botulinum toxin: a pilot study. *Eur J Dermatol.* 2007;17(1):52-4.
39. Läuchli S, Burg G. Treatment of hyperhidrosis with botulinum toxin A. *Skin Therapy Lett.* 2003;8(7):1-4.
40. Fedorowicz Z, van Zuuren EJ, Schoones J. Botulinum toxin for masseter hypertrophy. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2013;9:CD007510.
41. Almeida AT. Tratamento da hipertrofia do masseter. In: Hexsel, Doris, Almeida, Ada Trindade, editores. *Uso cosmético da toxina botulínica.* Porto Alegre: Editora AGE; 2002. p. 185-7.
42. Moore AP, Wood GD. The medical management of masseteric hypertrophy with botulinum toxin type A. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1994;32(1):26-8.
43. Kim NH, Park RH, Park JB. Botulinum toxin type A for the treatment of hypertrophy of the masseter muscle. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125(6):1693-705.
44. Aydil B, Başaran B, Unsaler S, Süoğlu Y. [The use of botulinum toxin type A in masseteric muscle hypertrophy: long-term effects and lasting improvement]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2012;22(5):249-53.
45. Rijdsdijk BA, van ES RJ, Zonneveld FW, Steenks MH, Koole R. Botulinum toxin type A treatment of cosmetically disturbing masseteric hypertrophy. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1998;142(10):529-32.
46. Swartling C, Naver H, Lindberg M, Anveden I. Treatment of dyshidrotic hand dermatitis with intradermal botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(5):667-71.
47. Wollina U, Karamfilov T. Adjuvant botulinum toxin A in dyshidrotic hand eczema: a controlled prospective pilot study with left-right comparison. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16(1):40-2.
48. 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.
49. Zhibo X, Miaobo Z. Intralesional botulinum toxin type A injection as a new treatment measure for keloids. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124(5):275e-277e.
50. 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.
51. Gauglitz GG. Management of keloids and hypertrophic scars: current and emerging options. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2013;6:103-14.
52. Blumenfeld A, Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, Binder WJ. Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. *Headache.* 2010;50(9):1406-18.
53. Lin KH, Chen SP, Fuh JL, Wang YF, Wang SJ. Efficacy, safety, and predictors of response to botulinum toxin type A in refractory chronic migraine: a retrospective study. *J Chin Med Assoc.* 2014;77(1):10-5.
54. Aurora SK, Dodick DW, Diener HC, DeGryse RE, Turkel CC, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurol Scand.* 2014;129(1):61-70.
55. Lee SJ, McCall WD Jr, Kim YK, Chung SC, Chung JW. Effect of botulinum toxin injection on nocturnal bruxism: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2010;89(1):16-23.
56. Long H, Liao Z, Wang Y, Liao L, Lai W. Efficacy of botulinum toxins on bruxism: an evidence-based review. *Int Dent J.* 2012;62(1):1-5.
57. Wollmer MA, de Boer C, Kalak N, Beck J, Götz T, Schmidt T, et al. Facing depression with botulinum toxin: a randomized controlled trial. *J Psychiatr Res.* 2012;46(5):574-81.
58. Finzi E, Wasserman E. Treatment of depression with botulinum toxin A: a case series. *Dermatol Surg.* 2006;32(5):645-9; discussion 649-50.
59. Magid M, Reichenberg JS, Poth PE, Robertson HT, LaViolette AK, Kruger TH, et al. Treatment of major depressive disorder using botulinum toxin a: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(8):837-44.
60. Wollmer MA, Kalak N, Jung S, de Boer C, Magid M, Reichenberg JS, et al. Agitation predicts response of depression to botulinum toxin treatment in a randomized controlled trial. *Front Psychiatry.* 2014;5:36.
61. Guiard BP, Guilloux JP, Reperant C, Hunt SP, Toth M, Gardier AM. Substance P neurokinin 1 receptor activation within the dorsal raphe nucleus controls serotonin release in the mouse frontal cortex. *Mol Pharmacol.* 2007;72(6):1411-8.