



USO DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO TRATAMENTO DE CICATRIZES HIPERTRÓFICAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Diego Henrique Schiavinatti¹, Emanoelly Kolcheski Alecrim²

¹Graduando do curso de Biomedicina, ²Professora orientadora

RESUMO

A administração de toxina botulínica A é um procedimento cada vez mais utilizado na medicina estética, há evidências importantes que seu uso influencia nas ações dos fibroblastos e minimizam a tensão ao redor da cicatriz hipertrófica. O objetivo desta revisão foi a de analisar a eficácia e segurança do uso da toxina botulínica tipo A (TXB-A) no tratamento de cicatrizes hipertróficas. A metodologia se tratou de uma revisão integrativa de literatura por meio de consultas a materiais já publicados em língua portuguesa e inglesa, entre os anos de 2013 a 2023 e disponibilizados nas bases de dados da Scielo - Scientific Eletronic Library on line e PubMed/Medline - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online. A justificativa para a inclusão de TXB-A em protocolos de gerenciamento de cicatrizes hipertróficas repousa em sua capacidade de conferir quimioimobilização à musculatura subjacente e atenuar a atividade dos fibroblastos, ambos os quais desempenham um papel na patogênese destas cicatrizes. Até agora, os resultados parecem fornecer algumas evidências de que o TXB-A pode ter um valor equivalente na melhora da altura, volume e vascularização das cicatrizes hipertróficas, além de conferir um benefício sintomático notável, de modo que, atualmente, o uso de TXB-A para gerenciamento destas cicatrizes pode ser uma alternativa viável e segura, integrando o arsenal atualmente disponível para a prática clínica.

Palavras-chave: Cicatrizes. Hipertróficas. Patogênese. Queloides. Toxina botulínica A. Tratamento.



ABSTRACT

The administration of botulinum toxin A is a procedure increasingly used in aesthetic medicine, there is important evidence that its use interferes with the actions of fibroblasts and minimizes tension around the hypertrophic scar. The aim of this review was to analyze the efficacy and safety of using botulinum toxin type A (BXT-A) in the treatment of hypertrophic scars. The methodology was an integrative literature review through consultations with materials already published in Portuguese and English, between the years 2013 to 2023 and made available in the databases of Scielo - Scientific Electronic Library on line and PubMed/Medline - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online. The rationale for including BXT-A in hypertrophic scar management protocols rests on its ability to confer immobilization to underlying musculature and attenuate fibroblast activity, both of which play a role in the pathogenesis of these scars. The results so far seem to provide some evidence that BXT-A maybe of equivalent value in improving the height, volume and vascularity of hypertrophic scars, in addition to conferring a notable symptomatic benefit, so that currently the use of BXT-A for management of these scars can be a viable and safe alternative, integrating the arsenal currently available for clinical practice.

Keywords: Scars. Hypertrophic. Pathogenesis. Keloids. Botulinum toxin A. Treatment.

1. INTRODUÇÃO

As cicatrizes hipertróficas implicam em um relevante impacto estético para o paciente. A busca por tratamento é uma condição frequente, contudo os resultados obtidos por boa parte dos tratamentos são relativos e a satisfação dos pacientes é precária. A TXB-A vem se revelando como uma possibilidade eficaz e segura para tais condições, assim sendo, esta revisão se justifica no sentido de proporcionar um material relevante de informações sobre o tema, gerando subsídios para consultas e para a prática clínica.

Cicatrizes hipertróficas são definidas como cicatrizes visíveis e elevadas que não se disseminam nos tecidos circundantes e que muitas vezes regredem espontaneamente (Berman, Maderal e Raphael, 2017). Essas cicatrizes são caracterizadas pela proliferação do tecido dérmico, com deposição excessiva de proteínas da matriz extracelular derivadas de fibroblastose, especialmente colágeno, em longos períodos e por inflamação persistente e fibrose (Heppt et al, 2015; Zhang et al, 2022). Em contraste, os queloides são o resultado de um crescimento excessivo de tecido fibroso denso que geralmente se desenvolve após a cicatrização de uma lesão na pele. O tecido fibroso estende-se além das bordas da ferida original, geralmente não regenera espontaneamente e tende a se repetir após excisão (LOU et al., 2017).

Ambas as lesões representam anormalidades nos processos fundamentais de cicatrização de feridas, no qual existe um desequilíbrio óbvio entre as fases anabolizantes e catabólicas. O abrandamento da aparência estética destas manifestações exige tratamentos específicos (Suvas, 2017) e a toxina botulínica tipo A vem sendo considerada como alternativa. As cicatrizes formam-se após qualquer dano à derme profunda como resultado da complexa cascata fisiológica inerente ao processo de restauração de feridas que pode ser agrupada temporariamente em três fases distintas (inflamação, proliferação e remodelação) (Austin, Koo e Jagdeo, 2018; Moreira et al., 2016). Imediatamente após o ferimento, degranulação plaquetária, ativação do complemento e os mecanismos de coagulação formam um coágulo de fibrina para o retorno da hemostasia, que atua como um andaime para o reparo da ferida (Moreira et al., 2016; Pan et al., 2021).

A degranulação das plaquetas é responsável pela liberação e ativação de uma



série de citocinas potentes e fatores de crescimento que servem como agentes quimiotáticos para o recrutamento de macrófagos, neutrófilos, fibroblastos e outros. (Berman, Maderal e Raphael, 2017)

Os fibroblastos recrutados sintetizam um andaime da matriz extracelular que constrói uma estrutura para unir a ferida e permitir o crescimento vascular, processo designado como angiogênese (Berman, Maderal e Raphael, 2017). Os miofibroblastos ajudam a iniciar a contração da ferida. Uma vez que a ferida está fechada, a cicatriz imatura transita para a fase de maturação final, na qual a matriz extracelular abundante é degradada e o colágeno do tipo III imaturo é modificado em colágeno maduro tipo I (Pan et al., 2021; Heppt et al., 2015).

A toxina botulínica tipo A é uma potente neurotoxina produzida pela bactéria gram-positiva *Clostridium botulinum*. Sua utilização no tratamento de várias condições médicas se expandiu ao longo dos anos, tanto em usos terapêuticos quanto estéticos. Vem sendo uma escolha para tratamento das cicatrizes hipertróficas devido à sua eficácia e ausência de efeitos adversos, podendo ser utilizada como monoterapia ou terapia combinada (Matak e Lacković, 2015). O mecanismo de ação da toxina botulínica tipo A para tratamento de cicatrizes hipertróficas demonstrou ação sobre o tensionamento da ferida, ação na síntese de colágeno e ação na atividade dos fibroblastos, a principal célula responsável pela síntese de colágeno e remodelamento tecidual (Matak e Lacković, 2015; Sohrabi e Goutos, 2020).

A tensão em uma ferida em cicatrização é considerada um fator chave para facilitar a formação de queloides. Em virtude de promover o relaxamento da musculatura vizinha à cicatriz, a toxina botulínica tipo A tem o potencial de reduzir as forças de tração criadas durante o processo de cicatrização de feridas, que, de acordo com os princípios da mecanobiologia, podem atenuar a resposta inflamatória e a atividade metabólica celular associada ao que se acredita sustentar a hipertrofia cicatricial (Matak e Lacković, 2015; Ogawa, Okai e Tokumura, 2012).

Diferentes ensaios clínicos randomizados (ECR), duplo-cegos e controlados por placebo têm sido conduzidos para investigar o uso de TXB-A no tratamento e prevenção de cicatrizes hipertróficas e queloides, sendo ainda uma das áreas ativas de pesquisa em Dermatologia e áreas afins (Austin et al., 2018).

Este estudo tem como objetivo geral realizar uma revisão da literatura com o intuito de analisar a eficácia e segurança da toxina botulínica tipo A (TXB-A) no tratamento e prevenção de cicatrizes hipertróficas. Os objetivos específicos incluem a descrição do aspecto fisiopatológico dessas cicatrizes, a análise do mecanismo de ação da TXB-A. Esses objetivos visam proporcionar uma compreensão abrangente



do tema, contribuindo para avanços na prática clínica.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

As cicatrizes recém-formadas aparecem avermelhadas, às vezes desencadeiam a sensação de coceira e apresentam-se ligeiramente elevadas. Após um certo tempo (semanas ou meses) as cicatrizes transformam-se em cicatrizes planas, muitas vezes despigmentadas e sem sintomas adicionais (Heppt et al, 2015). A maioria das cicatrizes desaparecem em aproximadamente sete meses, como demonstrado recentemente, examinando a história natural de vermelhidão e maturação da cicatriz após feridas incisionais e excisórias (Berman, Maderal e Raphael, 2017; Hedayatyanfard et al, 2020).

Dessa forma, a transformação de um coágulo de ferida em tecido de granulação requerem equilíbrio delicado entre a deposição e degradação da proteína da matriz extracelular derivadas de fibroblastos e, quando interrompida, aparecem anormalidades na cicatrização, favorecendo a formação de cicatrizes hipertróficas ou os queloides (Moreira et al., 2016; Pan et al., 2021).

2.1. Cicatrizes hipertróficas

A cicatrização da ferida começa diretamente no momento em que ocorre a lesão inicial. A pele curada sempre resulta em uma cicatriz e, portanto, tanto para o paciente como para o médico, um parâmetro de resultado importante na cicatrização de feridas é a qualidade da cicatriz final (van der Veer et al., 2016). Em geral, após uma lesão superficial, a cicatriz quase não pode ser visível a olho nu. No caso de uma ferida mais profunda, a cicatriz é muitas vezes visível, mas, é vista como uma cicatriz lisa, pálida e achatada, conhecida como cicatriz normotrófica.

No entanto, em indivíduos predispostos e em alguns locais de predileção no corpo (por exemplo, lóbulo da orelha), a formação de cicatriz pode resultar em fibrose aumentada, o que, por sua vez, pode resultar em formação de cicatrização adversa (cicatriz hipertrófica ou quelóide). Um grande desafio para cientistas e médicos é prevenir o aumento da fibrose e entender por que alguns indivíduos formam cicatrizes anormais, mesmo depois de uma lesão relativamente pequena (van den Broek et al., 2019).

Clinicamente, a distinção entre uma cicatriz hipertrófica e um quelóide permanece difícil. A formação de uma cicatriz é a resposta fisiológica normal ao

ferimento, no entanto, uma alteração do metabolismo da matriz extracelular - um desequilíbrio entre sua destruição e deposição - pode levar à cicatrização excessiva (van der Veer et al., 2016; Gauglitz et al., 2018).

A cicatrização de feridas é, portanto, a formação de cicatrizes, envolvem três fases distintas: inflamação (o primeiro 48 - 72 h após o trauma, que deve ser iniciado pela liberação de IL-1 por queratinócitos; a proliferação (que pode durar até 6 semanas) e remodelação ou maturação (cicatrizes maduras durante um período de pelo menos 1 ano (Oliveira e Metsavaht, 2022). Acredita-se que uma fase inflamatória prolongada ou excessiva seja o aparecimento de cicatrizes excessivas, com cicatrizes hipertróficas e queloides como sinais clínicos menores e maiores (Kasyanju Carrero et al., 2019; van der Veer et al., 2016; Oliveira e Metsavaht, 2022).

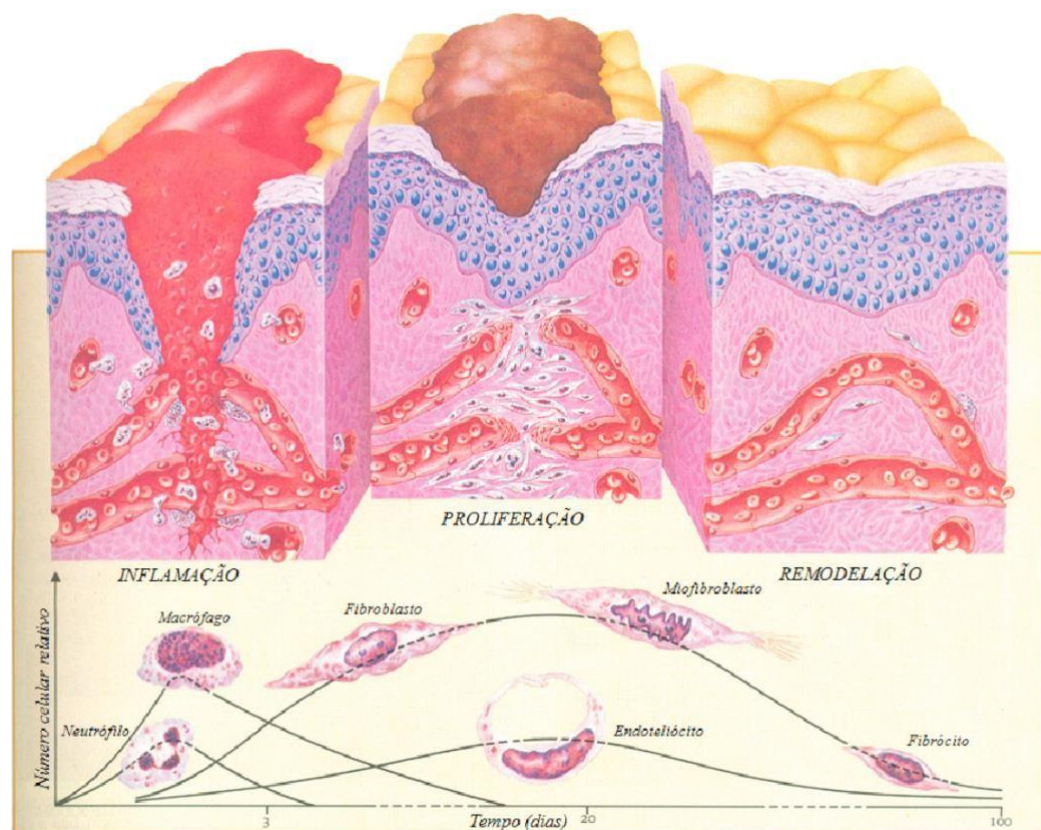
Figura 1 - Fotografias macroscópicas de diferentes tecidos cicatriciais.



(a) Cicatriz normotrófica desenvolvida após ferida por incisão (seio). (b) Cicatriz hipertrófica desenvolvida após ferida por incisão (abdômen). (c) Cicatriz queloidiana formada a partir de pústula (esterno). Barras = 1 cm. Fonte: van den Broek et al., 2019

A fisiopatogenia das cicatrizes hipertróficas, a ativação de miofibroblastos tem sido classicamente relatada para desempenhar um papel fundamental. Isso mostrou-se conduzido por uma interação orquestrada de plaquetas, macrófagos, linfócitos T, mastócitos, células de Langerhans, queratinócitos e fibroblastos (Bijlard et al., 2017). O resultado consiste principalmente em uma alteração do metabolismo ECM (matriz extracelular): produção excessiva e remodelação alterada de ECM, com maior expressão de colágeno tipo I e III e reticulação patológica profibrotótica cutânea de colágeno, sob a forma de tipo piridinolina com aumento LH2b (telopectídeo lisil hidroxilase-2b) (Bijlard et al., 2017; Oliveira et al., 2021). Além disso, a alteração da hemostasia (devido à maior expressão de PAI-1 e deposição crônica de fibronectina), aumento da neovascularização e tempo de reepitelização também foram envolvidos na patogênese cicatricial hipertrófica (Gauglitz et al., 2018; Oliveira et al., 2021).

Figura 2 – Fases da cicatrização.



Representação gráfica da resposta normal da pele a feridas, mostrando o número relativo das principais células durante as três fases do processo de cicatrização. Fonte: Adaptado de GrayH, et al. Gray's anatomy: the anatomical basis of medicine and surgery. Nova Iorque: Churchill Livingstone; 1995. p.395-416.

A diminuição da apoptose e o aumento da inflamação também foram descritos para desempenhar um papel importante. Em relação a este último, aumentou a expressão de células T helper 2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 e IL-21, mas níveis diminuídos de IL-12 e interferon- γ (IFN- γ), também vem sendo apontado pela literatura (Ogawa, 2022).

Ambas as cicatrizes, hipertróficas e quelóides, podem ser firmes, levantadas, com prurido e dolorosas. Ambas podem ter uma influência fisiológica significativa (mobilidade articular limitada em particular com cicatrizes hipertróficas) e impacto psicológico (especialmente o rosto) na qualidade de vida do paciente (Kasyanju Carrero et al., 2019; Gauglitz et al., 2018). A principal diferença clínica entre as duas cicatrizes adversas é que as hipertróficas geralmente permanecem confinadas às bordas originais da ferida, enquanto os quelóides se estendem além dos limites da

lesão original (van den Broek et al., 2019).

Evidências clínicas indicam fortemente que ocorre um período inflamatório mais prolongado com infiltrado de células imunes no tecido cicatricial de quelóides, fator esse que

pode contribuir para aumentar a atividade de fibroblastos com uma maior deposição de MEC mais sustentada. Isso, por sua vez, pode ajudar a explicar por que as cicatrizes de quelóide se espalham para além das margens da ferida original, enquanto as cicatrizes hipertróficas, nas quais a inflamação e o infiltrado das células imunes diminuem ao longo do tempo, permanecem dentro das margens originais da ferida e muitas vezes regredem com o passar do tempo (Browne Bayat, 2019).

Os achados histopatológicos mais comumente observados em cicatrizes hipertróficas são achatados da epiderme e substituição da derme papilar e reticular por cicatrizes com vasossanguíneos proeminentes orientados verticalmente (Lee et al., 2014). Nos queloides, não há achatamento da epiderme sobreposta, sem cicatriza da derme papilar, presença de uma quantidade significativa de colágeno queloidal, ausência de vasos sanguíneos proeminentes verticalmente orientados e presença de uma desordem significativa de fascículos fibrocolágenos (Kaku et al., 2014).

2.2. Diagnóstico e diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial e exclusivo de doenças semelhantes aos queloides e cicatrizes hipertróficas é importante porque vários tipos de tumores malignos se assemelham a essas cicatrizes, por exemplo, tumores malignos de dermatofibrossarcoma protuberante podem ser confundidos com quelóides ou cicatrizes hipertróficas (Sabater-Marco et al., 2016).

A esclerodermia nodular e a esclerodermia esclerótica são tumores benignos raros com lesões que se assemelham clinicamente a quelóides. As lesões cutâneas são caracteristicamente nódulos ou placas, com consistência consistente e nontender, com predileção para as porções superiores do tórax (Kasyanju Carrero et al., 2019; Brown e Bayat, 2019).

Gonzalez-Vela et al. (Sabater-Marco et al., 2016) descreveram queloides e cicatrizes hipertróficas como diagnósticos diferenciais de neurofibroma esclerótico. O neurofibroma esclerótico é diferenciado de um quelóide por ausência de excisão cirúrgica prévia e pela positividade das células neurofibroma escleróticas para a proteína S100 (Rabello et al., 2014). Outras doenças raras incluem granuloma eletrostático, eritema *elevatum diutinum*, fibromatose digital infantil, dermatofibroma, edema peniano, hiperplasia pseudoangiomatosa e

líquen escleroso (González-Vela et al., 2016; Rabello et al., 2014).

A foliculite do cabelo conduz ocasionalmente a cicatrizes hipertróficas, mas conduz mais frequentemente a foliculite progressiva causada por infecção bacteriana ou fúngica. A nuca é uma área de predileção para foliculite capilar. O tratamento de qualquer infecção deve ser

primário e a injeção de esteroides está contraindicada para a infecção. Além disso, um fungo pode causar um nódulo de pele que imita um quelóide. Assim, o exame para infecção fúngica deve ser realizado em casos de foliculite de cabelo na nuca, mesmo que o nódulo pareça ser um quelóide ou cicatriz hipertrófica (González-Vela et al., 2016; Del Toro, Dedhia e Tollefson, 2014).

Certas questões devem ser consideradas importantes no exame de um quelóide ou cicatriz hipertrófica: uma biópsia deve ser realizada em casos anômalos, porque a doença maligna pode ser o problema original ou secundário, a injeção de esteroides deve ser realizada somente após uma cuidadosa consideração porque malignidade ou infecções pode estar presente, fazer um diagnóstico diferencial cuidadoso é particularmente desafiador em afrodescendentes porque a pele e as cores do tumor são frequentemente semelhantes e a presença de infecção bacteriana ou fúngica deve ser investigada (Rabello et al., 2014; Lee e Jang, 2018).

2.3. Toxina botulínica A no tratamento das cicatrizes hipertróficas

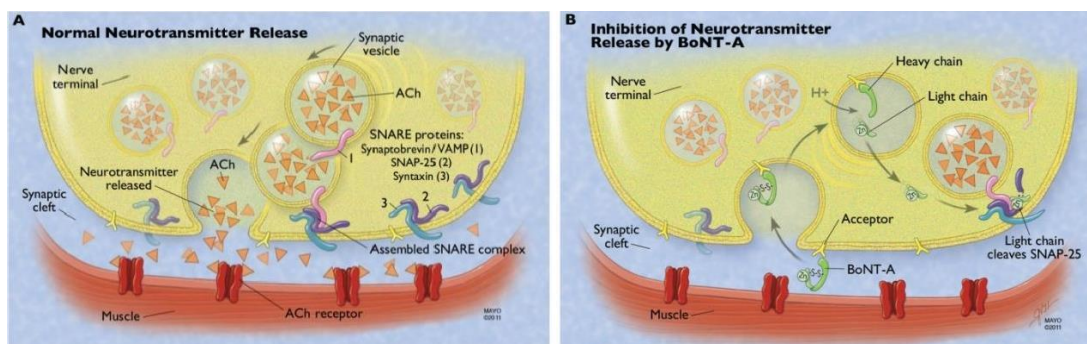
Conduas voltadas para a prevenção é a forma mais eficiente se considerados os tratamentos atualmente disponíveis, o tratamento mais bem sucedido de uma cicatriz hipertrófica ou quelóide é alcançado quando a cicatriz é imatura, especificamente quando o epitélio sobreposto está intacto (Ogawa, 2022). Atualmente, os médicos não podem (ou pelo menos acham muito difícil) controlar fatores sistêmicos e genéticos, no entanto, eles podem usar uma série de modalidades de tratamento que, de maneira interessante, atuam reduzindo a inflamação. Eles incluem injeção/fita/pomada de corticosteróide, radioterapia, crioterapia, terapia de compressão, terapia de estabilização, terapia com 5-fluorouracilo (5-FU) e métodos cirúrgicos que reduzem a tensão (Ogawa, 2017).

A neurotoxina botulínica (TXB) é uma modalidade terapêutica segura e atraente para diversas condições clínicas, resultante da bactéria *Clostridium botulinum*, bactéria gram-positiva anaeróbia (Kedlaya, 2017). O efeito clínico da TXB é uma inibição altamente específica, mas reversível, da liberação de neurotransmissores pré-sinápticos (acetilcolina). As toxinas botulínicas inibem os mecanismos exocitóticos dentro dos neurônios, resultando na inibição temporária da liberação de neurotransmissores na junção neuromuscular ou em outros tecidos. No nível celular, a toxina botulínica funciona pela clivagem de uma proteína de acoplamento (proteína

sinaptosoma de 25 kDa ([SNAP-25]) na superfície interna das membranas neuronais, inibindo a fusão da vesícula e a liberação de acetilcolina. Este processo

de intoxicação em múltiplos estágios serve de base para a especificidade e potência neuronal da TXB. (Lee e Jang, 2018; Kedlaya, 2017).

Figura 3 - Mecanismo de ação da TXB-A.



(a) Ação normal na junção neuromuscular. (b) Presença da TXB-A na terminação nervosa, clivagem do complexo SNARE e posterior inibição da liberação da acetilcolina para o músculo. Fonte: Robertson, C. E., e Garza, I. Critical analysis of the use of OnabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) in migraine. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*; 2012. P.35–48

As toxinas botulínicas atuam em quatro locais diferentes no corpo: a junção neuromuscular, os gânglios autônomos, as terminações nervosas parassimpáticas pós-ganglionares e as terminações nervosas simpáticas pós-ganglionares que liberam acetilcolina (Ogawa, 2017).

A intoxicação por TXB produz uma paralisia de longa duração (semanas a meses) na junção neuromuscular, com durações de ação únicas para cada sorotipo, a TXB-A é uma potente neurotoxina produzida pela bactéria gram-positiva *Clostridium botulinum*. Sua utilização no tratamento de várias condições médicas se expandiu ao longo dos anos, tanto em usos médicos quanto estéticos, vem sendo uma escolha para tratamento das cicatrizes hipertróficas devido à sua eficácia e ausência de efeitos colaterais, pode ser usado como monoterapia ou terapia combinada (Matak e Lacković, 2015).

Ao exercer seus efeitos paralíticos, o TXB-A previne a neuro exocitose da vesícula de acetilcolina sináptica por meio da clivagem proteolítica da proteína associada ao nervo sinaptossomal associada à membrana pré-sináptica. O mecanismo de ação da TXB-A mostrou incluir ação na tensão da ferida, ação no colágeno e ação nos fibroblastos (Sohrabi e Goutos, 2020).

A tensão em uma ferida/cicatriz em cicatrização é considerada um fator chave para facilitar a formação de queloides. Em virtude de inibir a transmissão do impulso nervoso,

mantendo a musculatura relaxada da massa muscular vizinha, o TXB tem o potencial de reduzir as forças de tração criadas durante o processo de cicatrização de feridas, que, de acordo com os princípios da mecanobiologia, podem atenuar a resposta inflamatória/atividade metabólica celular associada que se acredita sustentar a hipertrofia cicatricial (Del Toro, Dedhia e Tollefson, 2014; Sohrabi e Goutos, 2020).

Em relação à modulação da atividade dos fibroblastos, tal condição acontece por meio de uma variedade de mecanismos, incluindo: Níveis diminuídos de fator de crescimento transformador (TGF- β 1) e fator de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF) causando inibição da proliferação de fibroblastos; expressão alterada de genes envolvidos na queloidogênese, incluindo S100A (upregulation), TGF- β 1, VEGF, MMP-1 e PDGFA (downregulation); modulação do ciclo celular de fibroblastos; prevenção da diferenciação de fibroblastos para miofibroblastos (Oliveira et al., 2021; Sohrabi e Goutos, 2020).

3. METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão da literatura. O estudo seguiu as cinco etapas do processo de elaboração de revisão integrativa: (1) identificação do objetivo da pesquisa, (2) busca dos estudos na literatura, (3) avaliação dos dados encontrados nos estudos selecionados, (4) análise de dados com síntese e (5) apresentação da revisão.

As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed e Scielo no mês de abril de 2023. A estratégia de busca iniciou-se com a seleção de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Para busca nas bases de dados em tela foram utilizados os Medical Subject Headings (MeSH) e os recursos booleanos AND e OR para cruzar os descritores.

Os critérios de inclusão consistiram em artigos publicados entre 2013-2023, disponíveis na íntegra, nos idiomas inglês e português, que abordassem a temática proposta. Excluíram-se editoriais, cartas ao editor, teses, dissertações, artigos repetidos e que não correspondessem à temática.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao realizar a busca inicial nas bases de dados encontramos um número de 62 artigos, ao verificar os critérios de inclusão e exclusão nestes pré-estabelecidos, com a análise de título e resumo, 8 artigos foram selecionados para a execução deste trabalho.

A melhora clínica e cosmética de cicatriz hipertrófica foi demonstrada significativamente entre o grupo tratado com TXB-A em um estudo controlado randomizado, duplo-cego e dividido em cicatrizes em uma amostra de 30 pacientes com cicatrizes antigas (variação: 1-15 anos), com os lados randomizados para receber tratamento com TXB-A ou sorofisiológico 0,9% uma vez por mês durante três meses consecutivos (Elshahed et al., 2020).

Os resultados obtidos por Elshahed et al. (Elshahed et al., 2020) foram confirmados por Tawfik e Ali que avaliaram a eficácia e segurança do tratamento de cicatrizes hipertróficas e queloides com injeções de toxina botulínica em um estudo comparativo intrapaciente randomizado realizado em 15 crianças com cicatrizes hipertróficas e queloides pós-queimaduras. As crianças foram randomizadas para receber injeção intralesional de toxina botulínica em uma parte da cicatriz hipertrófica/queloide, e a outra parte da lesão foi deixada como controle. Melhora clínica e estatística dramática na vascularização, flexibilidade e altura das lesões que foram injetadas com TXB-A de marca Neuronox. A toxina botulínica provou sua eficácia e segurança no tratamento de cicatrizes hipertróficas e queloides em crianças. Melhorou a coceira e a dor associadas. Além disso, melhorou a maleabilidade, o eritema e a espessura das cicatrizes (Tawfik e Ali, 2023).

Austin et al. (Austin et al., 2018) examinou as vias celulares investigadas envolvidas na modulação terapêutica da TXB-A em queloides e cicatrizes hipertróficas. Demonstraram que TXB-A, tem a capacidade de reduzir a fibrose da pele diminuindo a proliferação de fibroblastos, modulando a atividade do fator transformador de crescimento- β e reduzindo a transcrição e a expressão de citocinas pró-fibróticas em fibroblastos dérmicos derivados de queloides e de cicatrizes hipertróficas. TXB-A pode modular a deposição de colágeno, mas há uma escassez de evidências sobre mecanismos específicos de ação; no geral, a TXB-A tem o potencial de prevenir ou tratar cicatrizes patológicas em pacientes com histórico pessoal ou familiar conhecido de queloides e cicatrizes hipertróficas, o que pode

melhorar o sofrimento psicossocial do paciente e reduzir visitas clínicas e custos com cuidados de saúde (Austin et al., 2018).

Os efeitos benéficos do TXB-A na qualidade da cicatriz foram relatados de formas semelhantes no campo do lábio leporino. Um ECR duplo-cego de 58 pacientes com cicatrizes labiais relatou que a administração de TXB-A resultou em uma melhora no escore de escala analógica visual e largura reduzida em cicatrizes pós-cirúrgicas (em comparação com solução salina normal; ambos $p < 0,001$) (Chang CS et al., 2014). Outro estudo envolvendo 60 pacientes revelou que a administração pós-operatória imediata de TXB-A produziu cicatrizes labiais com classificação mais alta em relação à qualidade e aparência estética com base em fotografias pós-operatórias de seis meses (Koonce, Lloreda e Stelnicki, 2023).

Além disso, a eficácia do TXB-A no tratamento cirúrgico de cicatrizes hipertróficas foi demonstrada de forma semelhante em um ECR duplo-cego de 17 pacientes com esternotomia mediana. Os resultados no acompanhamento de seis meses mostraram uma melhora no escore VSS e na medição da largura da cicatriz em comparação com solução salina normal ($P < 0,05$) (Li et al., 2018).

Em outro ECR duplo-cego com cicatriz dividida envolvendo 15 pacientes com cicatrizes recentes de tireoidectomia, o uso de TXB-A em 10 dias após a cirurgia melhorou significativamente a qualidade das cicatrizes pós-cirúrgicas, conforme medido por meio de uma Escala de Avaliação de Cicatrizes de Stony Brook modificada em comparação com 0,9% solução salina ($P < 0,001$). (Brown e Bayat, 2019) Um relatório preliminar sobre o uso de TXB-A na cicatrização de cicatriz hipertrófica também identificou um efeito favorável (Xiao, Zhange Cui, 2019).

Figura 4 - Lesão nas nádegas de um paciente antes e depois da injeção de toxina botulínica tipo A (BTX-A).

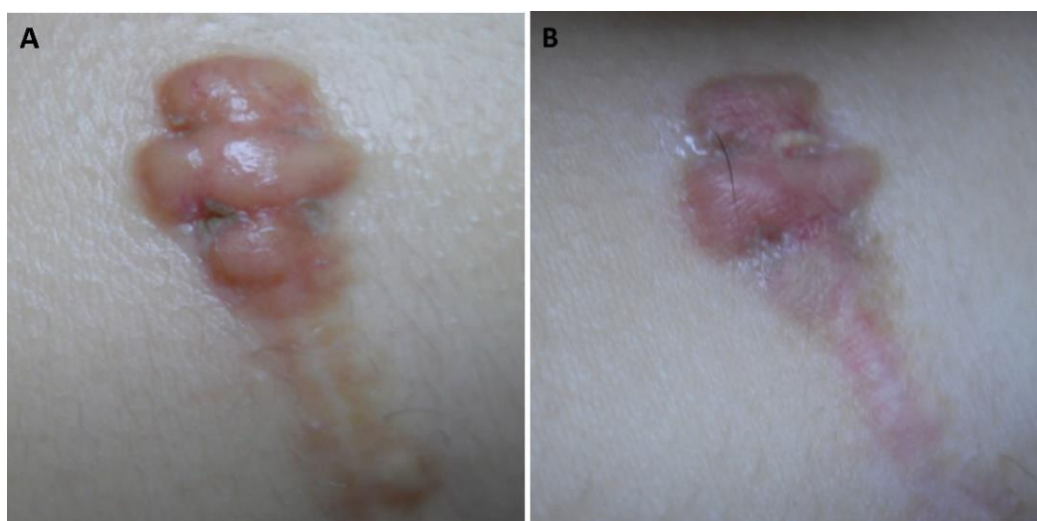


(a) Lesão antes da injeção de BTX-A. (b) Lesão 6 meses após a

injeção de BTX-A. Fonte: Xiao, Zhang e Cui, 2019.

Shaarawy et al. realizaram um estudo comparativo randomizado duplo-cego em 24 pacientes do sexo feminino para avaliar os efeitos da injeção repetida de TXB-A versus corticoterapia intralesional (IL) em cicatrizes queloides (nível 1c). Os pacientes foram randomizados por meio de uma sequência aleatória gerada por computador em dois grupos: grupo A, recebendo esteroide IL (10 mg/mL triancinolona) repetido a cada quatro semanas por seis sessões, e grupo B, recebendo IL TXB-A a 5 UI/cm³ repetido a cada oito semanas por três sessões (Shaarawy, Hegazy e Abdel, 2015).

Figura 5 - Lesão no peito de um paciente antes e depois da injeção de toxina botulínica tipo A (BTX-A).



(a) Lesão antes da injeção de BTX-A. (b) Lesão 6 meses após a injeção de BTX-A. Fonte: Shaarawy, Hegazy e Abdel, 2015

A duração total do tratamento foi de seis meses com uma diferença não significativa entre os grupos em relação à idade inicial, duração da doença, tipo de pele de Fitzpatrick e volume do queloide ($P = 0,201, 0,957, 0,673$ e $0,940$, respectivamente). A avaliação foi realizada por meio do registro de parâmetros objetivos (dureza, elevação e vermelhidão), queixas subjetivas (coceira, dor e sensibilidade) em uma escala de 0 (nenhuma) a 3 (máxima queixa), bem como medidas do volume do queloide (Shaarawy, Hegazy e Abdel, 2015).

A satisfação do paciente foi avaliada (insatisfeito, satisfeito e muito satisfeito) e

foram tiradas fotografias antes e sete meses após o tratamento. Foi relatada uma redução no volume do quelóide em todos os pacientes em relação à linha de base (82,7% para o grupo A, 79,2% para o grupo B; $P < 0,01$), com uma tendência semelhante observada em relação à diminuição da altura e vermelhidão ($P < 0,01$); no entanto, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada entre os grupos (Shaarawy, Hegazy e Abdel, 2015).

Curiosamente, o amolecimento de todas as lesões dos pacientes foi relatado em sete meses de acompanhamento, embora em maior extensão no grupo A (escore de dureza de $0,167 \pm 0,389$ vs. $1,25 \pm 0,621$ para os grupos A e B, respectivamente, $p < 0,01$). Os resultados relativos à melhora subjetiva da avaliação da coceira, dor e sensibilidade foram mais favoráveis no grupo B e foram observados após dois meses do início do tratamento ($p < 0,01$). Após a conclusão do estudo, a porcentagem de pacientes altamente satisfeitos foi maior naqueles que receberam TXB-A (75% vs. 50%). No geral, o tratamento foi geralmente bem tolerado pelos pacientes em ambos os grupos. Atrofia da pele e telangiectasia foram evidentes em três pacientes que receberam esteróides IL durante o período de acompanhamento (25%), enquanto nenhum paciente que recebeu TXB-A sofreu efeitos colaterais pós-estudo (Shaarawy, Hegazy e Abdel, 2015).

A justificativa para a aplicação de TXB-A no tratamento de cicatrizes hipertróficas reside em seu potencial para minimizar a tensão ao redor da cicatriz, bem como influenciar a atividade dos fibroblastos, que estão implicados na patogênese da formação da cicatriz. Há indícios relevantes nos trabalhos supracitados que sugerem que o TXB-A pode ser equivalente a outras possibilidades de tratamento em termos de produção de redução no volume, altura e vermelhidão destas cicatrizes, conforme a amostra incluída nesta discussão; além disso, a TXB-A parece estar associado a resultados mais favoráveis em termos de controle da dor e coceira, juntamente com a satisfação do paciente, além de não ter apresentado, nos estudos publicados, nenhum caso de reação adversa como atrofia de pele e telangiectasia, intercorrências presentes em alguns pacientes que utilizaram corticóides para o tratamento.

5. CONCLUSÃO

Nos últimos anos, a compreensão dos mecanismos patogênicos que impulsionam o desenvolvimento e progressão das cicatrizes hipertróficas e quelóides

cresceu rapidamente. Essas cicatrizes patológicas são essencialmente o resultado da inflamação crônica da derme reticular lesada, portanto, as estratégias de tratamento contra essas cicatrizes devem se concentrar na prevenção ou mitigação da inflamação. A justificativa para a inclusão de TXB-A em protocolos de gerenciamento de cicatrizes hipertróficas repousa em sua capacidade de conferir quimioimobilização à musculatura subjacente e atenuar a atividade dos fibroblastos, ambos os quais desempenham um papel na patogênese destas cicatrizes

Até agora, os resultados fornecem evidências de que o TXB-A pode ter um valor equivalente na melhora da altura, volume e vascularização das cicatrizes hipertróficas, além de conferir um benefício sintomático notável, de modo que, atualmente, o uso de TXB-A para gerenciamento destas cicatrizes pode ser uma alternativa viável e segura, integrando o arsenal atualmente disponível para a prática clínica.

REFERÊNCIAS

ARNO AI, GAUGLITZ GG, BARRET JP, JESCHKE MG. **New molecular medicine-based scar management strategies.** Burns. 2014 Jun;40(4):539-51.

AUSTIN E, KOO E, JAGDEO J. **The Cellular Response of Keloids and Hypertrophic Scar to Botulinum Toxin A: A Comprehensive Literature Review.** Dermatol Surg. 2018 Feb;44(2):149-157.

BERMAN B, MADERAL A, RAPHAEL B. **Keloids and hypertrophic scars: pathophysiology, classification, and treatment.** Dermatol Surg. 2017;43(Suppl 1):S3-S18.

BIJLARD E, KOUWENBERG CA, TIMMAN R, HOVIUS SE, BUSSCHBACH JJ, MUREAU MA. **Burden of keloid disease: a cross-sectional health-related quality of life assessment.** Acta Derm Venereol. 2017;97(2):225-9.

Chang CS, Wallace CG, Hsiao YC, et al. **Botulinum toxin to improve results in cleft lip repair: A double-blinded, randomized, vehicle-controlled clinical trial.** PLoS One 2014; 9: 1–12.

DEL TORO D, DEDHIA R, TOLLEFSON TT. **Advances in scar management: prevention and management of hypertrophic scars and keloids.** Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2016 Aug;24(4):322-9.

GAUGLITZ GG, KORTING HC, PAVICIC T, RUZICKA T, JESCHKE MG. **Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies.** Mol Med. 2018 Jan-Feb;17(1-2):113-25.

HEDAYATYANFARD K, HADDADI NS, ZIAI SA, ET AL. **The renin-angiotensin**

system in cutaneous hypertrophic scar and keloid formation. Exp Dermatol. 2020;29:902-909.

HEPPT MV, BREUNINGER H, REINHOLZ M, FELLER-HEPPT G, RUZICKA T, GAUGLITZ GG. **Current strategies in the treatment of scars and keloids.** Facial Plast Surg. 2015;31(4):386-395.

KASYANJU CARRERO LM, MA WW, LIU HF, YIN XF, ZHOU BR. **Botulinum toxin type A for the treatment and prevention of hypertrophic scars and keloids: Updated review.** J Cosmet Dermatol. 2019 Feb;18(1):10-15.

KEDLAYA D, **BOTULINUM TOXIN.** Medscape Fev/2016. [Acesso em 10 mai. 2023] Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/325451-overview#a2>

LEE HJ, JANG YJ. **Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids.** Int J Mol Sci. 2018 Mar 2;19(3):711.

LEE JY, YANG CC, CHAO SC, WONG TW. **Histopathological differential diagnosis of keloid and hypertrophic scar.** Am J Dermatopathol. 2014 Oct;26(5):379-84. MATAK I, LACKOVIĆ Z. **Botulinum neurotoxin type A: Actions beyond SNAP-25? Toxicology.** 2015 Sep 1;335:79-84.

MOREIRA MB, ROMANELLI C, DELATTI MA, SOARES, MA, SIQUEIRA DM, KANDUC, BV. **Use of bleomycin in keloids and hypertrophic scars: a literature review.** Surgical Cosmetic Cirurgy, v.1, n.3, p. 34-45, 2016.

OGAWA R. **Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis.** Int J Mol Sci. 2017 Mar 10;18(3):606.

OLIVEIRA GV, METSAVAHT LO. **The first algorithm to treat keloids and hypertrophic scars.** Surg Cosmet Dermatol. 2022;14:e20220100.

OLIVEIRA GV, METSAVAHT LD, KADUNC BV, JEDWAB SKK, BRESSAN MS, STOLF HO, ET AL. **Treatment of keloids and hypertrophic scars. Position statement of the Brazilian expert group GREMCIQ.** J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35(11):2128-42.

PAN L, QIN H, LI C, YANG L, LI M, KONG J, ZHANG G, ZHANG L. **Safety and efficacy of botulinum toxin type A in preventing and treating scars in animal models: A systematic review and meta-analysis.** Int Wound J. 2022 May;19(4):774-781.

RABELLO FB, SOUZA CD, FARINA Júnior JA. **Update on hypertrophic scar treatment.** Clinics (Sao Paulo). 2014 Aug;69(8):565-73.

SABATER-MARCO V, PÉREZ-VALLÉS A, BERZAL-CANTALEJO F, RODRIGUEZ-SERNA M, MARTINEZ-DIAZ F, MARTORELL-CEBOLLADA M. **Sclerosing dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP): an unusual variant with focus on the histopathologic differential diagnosis.** Int J Dermatol. 2016 Jan;45(1):59-62.

SHAARAWY E, HEGAZY RA, ABDEL HAY RM. **Intralesional botulinum toxin type**

A equally effective and better tolerated than intralesional steroid in the treatment of keloids: A randomized controlled trial. J Cosmet Dermatol 2015; 14: 161–166.

SOHRABI C, GOUTOS I. **The use of botulinum toxin in keloid scar management: a literature review.** Scars Burn Heal. 2020 Jun 26;6:2059513120926628.

SUVAS S. **Role of substance P neuropeptide in inflammation, wound healing, and tissue homeostasis.** J Immunol. 2017, 199:1543–52.

TAWFIK AA, ALI RA. **Evaluation of botulinum toxin type A for treating post burn hypertrophic scars and keloid in children: An intra-patient randomized controlled study.** J Cosmet Dermatol. 2023 Apr;22(4):1256-1260.

VAN DER VEER WM, FERREIRA JA, DE JONG EH, MOLEMA G, NIESSEN FB. **Perioperative conditions affect long-term hypertrophic scar formation.** Ann Plast Surg. 2016 Sep;65(3):321-5.

VAN DEN BROEK LJ, LIMANDJAJA GC, NIESSEN FB, GIBBS S. **Human hypertrophic and keloid scar models: principles, limitations, and future challenges from a tissue engineering perspective.** Exp Dermatol. 2019 Jun;23(6):382-6.

WRIGHT G, LAX A, MEHTA SB. **A review of the longevity of effect of botulinum toxin in wrinkle treatments.** Br Dent J 2018; 224: 255–260.

XIAO Z, ZHANG F, CUI Z. **Treatment of hypertrophic scars with intralesional botulinum toxin type a injections: A preliminary report.** Aesthetic Plast Surg 2019; 33: 409–412.

ZHANG S, LI K, YU Z, CHAI J, ZHANG Z, ZHANG Y, MIN P. **Dramatic Effect of Botulinum Toxin Type A on Hypertrophic Scar: A Promising Therapeutic Drug and Its Mechanism Through the SP-NK1R Pathway in Cutaneous Neurogenic Inflammation.** Front Med (Lausanne). 2022 Mar 3;9:820817.