

Inyección local de toxina botulínica para la prevención de cicatrices hipertróficas y queloides: un protocolo para una revisión panorámica

Local injection of botulinum toxin for the prevention of hypertrophic scars and keloids: a protocol for an overview of reviews

Iván Silva-Ruz^{1,2,*} , José Tomás Ramos-Rojas² , Javiera Peña-Álvarez^{2,3} , Francisco Novillo-Meza² ,
Gabriel Rada-Giacaman^{1,2} 

Resumen

Introducción: Las cicatrices hipertróficas (CH) y queloides (QU) corresponden al resultado de una cicatrización patológica en la piel, que afectan la calidad de vida de quienes las presentan. Su tratamiento considera diversas intervenciones, muchas de las cuales son de alto costo y/o poco predecibles. Entre ellas, la toxina botulínica (TB) podría tener un efecto a nivel preventivo, aunque los resúmenes de evidencia presentan resultados disímiles. Por esto, proponemos sintetizar la evidencia proveniente de revisiones sistemáticas (RS) y metaanálisis (MA) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) sobre los efectos de la inyección local de TB en la prevención de CH y QU en pacientes que recibieron o recibirán un trauma quirúrgico en la piel. **Métodos y análisis:** Revisión panorámica siguiendo la declaración PRIOR. Ejecutaremos la búsqueda en la base de datos Epistemonikos. Realizaremos la selección de estudios, extracción de datos y evaluación de la calidad de las RS por duplicado. Compararemos las revisiones a través de matrices de evidencia, incluyendo las RS que aborden una pregunta similar y los ECA incluidos en estas. Estimaremos la superposición entre revisiones mediante el método de área cubierta y área cubierta corregida. **Ética y difusión:** No se requiere aprobación ética. Esta revisión se publicará después de un proceso de revisión por pares. Sus resultados podrían ser utilizados por personal de salud para informar decisiones individuales y por tomadores de decisión de servicios de salud para guiar la asignación de recursos.

Palabras clave: Cicatrices; queloides; toxina botulínica; Epistemonikos.

PROSPERO ID: CRD42023431093

Abstract

Introduction: Hypertrophic scars (HS) and keloids (KE) result from an aberrant reparative process in the skin, impacting the quality of life of those who are affected by them. Their treatment consists of different interventions, many of which are costly and/or have unpredictable results. Among them, botulinum toxin (BT) might have a preventive effect, although current evidence summaries show varying results. Therefore, we aim to synthesize the evidence coming from systematic reviews (SRs) and meta-analyses (MA) of randomized controlled trials (RCTs) on the effects of local injection of TB in the prevention of HS and KE formation in patients after a surgical wound of the skin. **Methods and analysis:** This will be an overview of SRs following the PRIOR checklist. We will conduct the search in Epistemonikos Database. Two reviewers will independently conduct the screening of articles for inclusion, quality appraisal and data extraction. We will compare the SRs using an evidence matrix, including SRs that address this topic, and the RCTs included in them. We will estimate the overlap between them using the covered area method and corrected covered area index. **Ethics and dissemination:** Ethics approval is not required. This review will be published after a peer-review process. The results will inform areas of future research and could be used by health personnel to make individual decisions, and by healthcare managers, administrators, and policymakers to guide resource allocation.

Keywords: Scars; keloids; botulinum toxin; Epistemonikos.

Fecha de envío: 07-28-2023 - Fecha de aceptación: 02-07-2024

(1) Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

(2) Fundación Epistemonikos, Santiago, Chile.

(3) Escuela de Odontología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

*Autor de correspondencia: iasilva2@uc.cl



Introducción

Todo trauma en la piel trae como consecuencia la generación de una cicatriz, sin embargo, algunos individuos desarrollan tejidos hipertróficos y/o queloides en el proceso de reparación tisular (exceso de fibrosis que no remite, deposición de colágeno excesiva, angiogénesis acelerada) (Austin *et al.*, 2018; Bi *et al.*, 2019; Wang Y *et al.*, 2019; Yang & Li, 2019; Zhang W *et al.*, 2020; Fu *et al.*, 2022).

A pesar de que se identifican principalmente en piel, las cicatrices hipertróficas (CH) y queloides (QU) pueden también presentarse en las articulaciones y en boca tras un trauma severo (Bi *et al.*, 2019). Estas corresponden a condiciones de cicatrización patológica que pueden afectar a todas las personas, pero desproporcionadamente a la población afroamericana, latinoamericana y asiática-americana (Austin *et al.*, 2018). En esta población la prevalencia de queloides se reporta desde un 0,3 hasta un 16% (Andrades *et al.*, 2006; Austin *et al.*, 2018). Además, se ha visto que las CH se desarrollan entre un 30 hasta un 91% en pacientes quemados y, en pacientes tras una intervención quirúrgica, hasta un 75% experimenta signos sugerentes de CH (Hernández *et al.*, 2011; Austin *et al.*, 2018).

Como consecuencia de los cambios en la configuración histológica del tejido cutáneo, el tejido cicatrizal se diferencia de la piel circundante en términos de: color, grosor, elasticidad, textura y grado de contracción. Estas características confieren notoriedad a las CH y QU, disminuyendo la estética y muchas veces alterando la forma (Andrades *et al.*, 2006). Pueden acompañarse de síntomas como: prurito, eritema, dolor, limitación en la función, alteraciones estéticas, disestesia, entre otras (Austin *et al.*, 2018; Lee & Jang, 2018; Wang D *et al.*, 2019; Wang Y *et al.*, 2019; Yang & Li, 2019; Bartkowska *et al.*, 2020; Guo *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2020; Qiao *et al.*, 2021; Xu *et al.*, 2021; Fu *et al.*, 2022; Yue *et al.*, 2022).

Está descrito que las personas que viven con cicatrices ven afectada de manera negativa su calidad de vida, tanto a nivel físico como psicológico, pudiendo experimentar distrés emocional severo, menor autoestima y disminuida confianza en sí mismas (Andrades *et al.*, 2006; Austin *et al.*, 2018; Lee & Jang, 2018; Bi *et al.*, 2019; Wang D *et al.*, 2019; Bartkowska *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2020; Guo *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2020; Qiao *et al.*, 2021; Xu *et al.*, 2021; Fu *et al.*, 2022; Ji *et al.*, 2022; Yue *et al.*, 2022).

Es importante destacar que los procesos definitivos que subyacen a la formación excesiva de cicatrices aún no se han dilucidado por completo (Hernández *et al.*, 2011; Lee & Jang, 2018) por lo que los tratamientos de CH y QU actualmente no tienen un *gold standard* y se basan principalmente en la experiencia clínica, con ayuda de intervenciones como: parches, fármacos tópicos e inyectables,

cirugía, láser e incluso radiación. Esto se traduce en molestia, dolor, tratamientos de alto costo y/o resultados con predictibilidad cuestionable (Andrades *et al.*, 2006; Prodromidou *et al.*, 2015; Berman *et al.*, 2017; Lee & Jang, 2018; Bi *et al.*, 2019; Wang D *et al.*, 2019; Wang Y *et al.*, 2019; Yang & Li, 2019; Bartkowska *et al.*, 2020; Qiao *et al.*, 2021; Ji *et al.*, 2022; Yue *et al.*, 2022).

Así, el enfoque preventivo se ha vuelto relevante en el contexto de los pacientes que serán sometidos a cirugías electivas (Berman *et al.*, 2017; Lee & Jang, 2018). De manera preventiva, una alternativa para el abordaje de las CH y QU es el uso de toxina botulínica (TB). Esta sustancia tiene la capacidad de alterar el complejo proteico involucrado en la liberación de acetilcolina en el espacio presináptico. Su mecanismo de acción implica la escisión de la proteína asociada a sinaptosomas de 25 kDa (SNAP-25), evitando la unión de la vesícula sináptica a la membrana plasmática de la neurona. Este proceso resulta en una parálisis de la musculatura mediante una quimio-inmovilización (Rizo & Südhof, 2002; Austin *et al.*, 2018), disminuyendo la tensión en los bordes de la herida en reparación, el cual es un factor crítico en el proceso de cicatrización (Austin *et al.*, 2018; Lee & Jang, 2018; Wang Y *et al.*, 2019; Bartkowska *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2020; Guo *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2020; Zhang W *et al.*, 2020; Qiao *et al.*, 2021; Xu *et al.*, 2021; Fu *et al.*, 2022; Yue *et al.*, 2022). Adicionalmente, el uso de TB podría tener un efecto profiláctico. Estudios *in vitro* han demostrado que suprime directamente la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos y evita el crecimiento de las cicatrices inhibiendo el ciclo celular y la producción de colágeno en el fibroblasto (mediado por TGF- β) (Austin *et al.*, 2018; Lee & Jang, 2018; Wang D *et al.*, 2019; Bartkowska *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2021; Fu *et al.*, 2022; Yue *et al.*, 2022).

Los estudios sobre el uso de TB han sido alentadores y, en los últimos años, su aplicabilidad clínica se ha ampliado gradualmente, siendo ahora un posible método eficaz para el tratamiento anticicatrices (Yue *et al.*, 2022). Al respecto, algunas revisiones sistemáticas (RS) y metaanálisis (MA) sugieren que existe un potencial beneficio de la inyección local de TB perioperatoria en la apariencia de la cicatriz y en la prevención de QU y CH (Prodromidou *et al.*, 2015; Zhang D. Z. *et al.*, 2016; Bi *et al.*, 2019; Wang D *et al.*, 2019; Wang Y *et al.*, 2019; Yang & Li, 2019; Bartkowska *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2020; Guo *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2020; Zhang W *et al.*, 2020; Qiao *et al.*, 2021; Xu *et al.*, 2021; Fu *et al.*, 2022; Ji *et al.*, 2022; Wang W *et al.*, 2022; Yue *et al.*, 2022).

Sin embargo, la evidencia presenta resultados heterogéneos y conclusiones disímiles, por lo que existe incertidumbre respecto a los efectos del uso de TB en este contexto. Así, resulta necesario identificar y sintetizar el cuerpo de evidencia, con el fin de realizar un análisis sistemático para orientar la toma de decisiones clínicas.

Objetivo

El objetivo de esta revisión panorámica es sintetizar la evidencia actual proveniente de RS que incluyan ensayos clínicos aleatorizados (ECA), sobre los efectos de la inyección local de TB en la prevención de CH y QU, en personas que recibieron o recibirán un trauma quirúrgico en la piel.

Métodos

Esta revisión panorámica se realizará de acuerdo con las recomendaciones de la colaboración Cochrane (Higgins, 2011) y de la declaración PRIOR (Gates *et al.*, 2022).

Esta revisión panorámica está registrada en PROSPERO (ID:CRD42023431093).

Criterios de elegibilidad y criterios de inclusión

Consideraremos las RS que incluyan ECA mediante los siguientes criterios: revisiones que realicen búsquedas en al menos una base de datos y que mencionen al menos un criterio de inclusión o exclusión.

Tipo de participantes

Incluiremos RS que incluyan participantes que serán sometidos a un procedimiento quirúrgico, o que ya fueron intervenidos, y que al momento de la inyección de TB no se haya desarrollado una CH o QU, sin limitación de edad o sexo.

Tipo de intervención

Incluiremos RS que evalúen los efectos de la inyección local de TB intraoperatoria (al cierre), antes, o después del acto quirúrgico.

Tipo de comparación

Inyección local de solución salina o no tratamiento.

Tipos de desenlaces

Incluiremos RS que reporten desenlaces sobre la apariencia de la cicatriz (escala visual análoga [VAS], escala de cicatriz Vancouver [VSS], ancho de la cicatriz [*scar width*], escala de evaluación de la cicatriz Stony Brook [SBSES], escala de evaluación de cicatrices del observador [OSAS], escala de evaluación de cicatrices del paciente [PSAS]), eventos adversos y/o satisfacción del paciente.

Búsqueda de literatura y estrategia de búsqueda.

Búsquedas electrónicas: Realizaremos la búsqueda en Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org>), una base de datos gratuita, relacional, colaborativa y multilingüe de evidencia en salud que se

mantiene mediante la búsqueda regular de diferentes fuentes de información, incluyendo: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Pubmed/MEDLINE, EMBASE, CINAHL, PsycINFO, LILACS, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), HTA Database, Campbell database, JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports y EPPI-Centre Evidence Library (Rada *et al.*, 2013). Esta base de datos ha sido validada como una fuente exhaustiva de revisiones sistemáticas que puede ser utilizada como fuente única y confiable (Rada *et al.*, 2020).

La búsqueda cubrirá el periodo hasta junio del 2023 y se actualizará al momento de la redacción del manuscrito. No aplicaremos restricciones en base al idioma o estado de publicación. La estrategia de búsqueda para la base de datos Epistemonikos se presenta en la tabla 1.

Tabla 1: Estrategia de búsqueda.

#1	scar*
#2	cicatri*
#3	keloid*
#4	(incision* AND (surg* OR operat*))
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	botulinum* OR btx OR botox* OR (botulinum* OR btxa OR botox*) OR (botulinum* OR btxb OR botox*)
#7	onabotulinumtoxin* OR abobotulinumtoxin* OR incobotulinumtoxin* OR prabotulinumtoxin* OR rimabotulinumtoxin*
#8	Dysport* OR Azzalure* OR Xeomin* OR Bocouture* OR Jeuveau* OR Myobloc*
#9	#6 OR #7 OR #8
#10	#5 AND #9

La búsqueda electrónica se complementará con:

- Revisión manual de referencias de las revisiones incluidas.
- Revisión de las referencias de guías y revisiones narrativas relevantes.
- Una búsqueda de citas cruzadas usando Google Académico, para al menos los dos estudios primarios más citados en la matriz de evidencia, y una búsqueda dentro de los artículos que citan usando los términos “revisión sistemática”, “metaanálisis” o “metaanálisis”.
- Identificación de otras RS a través de la matriz de evidencia (ver sección “Síntesis de datos; Comparación entre revisiones”).

Selección de estudios

Dos revisores examinarán de forma independiente los títulos y resúmenes para identificar artículos relevantes. Para garantizar la coherencia, realizaremos ejercicios de calibración antes de

comenzar la revisión. Dos autores recuperarán y evaluarán de forma independiente el texto completo de las revisiones potencialmente elegibles para su inclusión final. Los desacuerdos se resolverán mediante discusión. Si no se logra llegar a un consenso, un tercer revisor experimentado resolverá las discrepancias. Se registrarán los motivos de exclusión de los estudios evaluados a texto completo y se describirá el proceso de selección de estudios en un diagrama de flujo de acuerdo con la declaración PRIOR (Gates *et al.*, 2022).

Extracción de datos

Dos revisores extraerán de forma independiente los datos de cada revisión incluida mediante formularios estandarizados. Para garantizar la coherencia, realizaremos ejercicios de calibración antes de comenzar la revisión. Las discrepancias en los datos extraídos se resolverán mediante discusión y, si es necesario, un tercer revisor experimentado arbitrará. Se extraerá información como: lista de ensayos incluidos en la revisión que responden a la pregunta, objetivo de la revisión y/o la pregunta de investigación, criterios de inclusión/exclusión, fecha de la última búsqueda (si no se describe, se contará la fecha del estudio más reciente), tamaño de muestra, características de los participantes incluidos, segmento anatómico intervenido, resultados de evaluación del riesgo de sesgo de los ensayos incluidos, protocolos de tratamiento para los grupos intervención y control, resultados del MA de los desenlaces incluidos, tabla resumen de hallazgos (tabla GRADE) y otros desenlaces narrativos.

Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas

Evaluaremos la calidad de las RS incluidas con la herramienta de medición AMSTAR2 (Shea *et al.*, 2017). Dos revisores aplicarán la lista de verificación de forma independiente y las diferencias se resolverán por consenso. Si no se logra llegar a un consenso, un tercer revisor experimentado resolverá las discrepancias.

Síntesis de datos

Comparación entre revisiones

Para comparar diferentes revisiones que abordan preguntas similares, crearemos una matriz de evidencia en la base de datos Epistemonikos. Una matriz de evidencia es una forma tabular de mostrar el grupo de RS que comparten estudios incluidos. Considera todas las RS que abordan una pregunta similar (es decir, comparten al menos un estudio incluido) y todos los estudios que abordan la pregunta en esas revisiones (Rada *et al.*, 2014). Finalmente, seleccionaremos uno o dos estudios primarios que correspondan a los más reportados por las RS incluidas en la matriz, con el objetivo de identificar si han sido citados por otras RS usando Google Académico. De ser citados por otras RS no identificadas en la

matriz, éstas serán incorporadas al cuerpo de evidencia. La tabla será creada de forma independiente por dos revisores y las diferencias se resolverán por consenso.

Comparación de los estudios primarios incluidos en las revisiones

Intentaremos explicar las razones por las que los estudios no se incluyeron en las revisiones individuales mediante los siguientes criterios:

- El estudio se publicó después de la fecha de la última búsqueda de la revisión.
- El estudio se menciona como un estudio excluido en la revisión.
- El estudio no se menciona como un estudio excluido, pero es posible inferirlo a partir de los criterios de inclusión de la revisión.
- El estudio probablemente se pasó por alto en la revisión.
- Otros (por ejemplo, estudios en espera de evaluación).

Superposición entre revisiones

Estimaremos la superposición entre diferentes revisiones en la matriz de evidencia mediante el método del área cubierta (CA) y el área cubierta corregida (CCA). Un CCA ≥ 15 se considerará un nivel muy alto de superposición (Pérez-Gaxiola *et al.*, 2021).

Discusión

Esta revisión panorámica resumirá el cuerpo de evidencia disponible acerca de los efectos de la inyección local de TB para la prevención de CH y QU.

Esta información informará a los responsables de la toma de decisiones tanto a nivel individual como de políticas y ayudará a identificar las brechas en esta área de investigación.

Ética y difusión

No se requiere aprobación ética. Esta revisión se publicará después de un proceso de revisión por pares. Los resultados informarán áreas de investigación futuras y podrían ser utilizados por personal médico para tomar decisiones individuales, y también por gerentes de atención médica, administradores y formuladores de políticas para guiar la asignación de recursos.

Fuentes de financiamiento

No se recibió financiamiento para el desarrollo de este protocolo.

Contribuciones declaradas por los autores

Todos los autores contribuyeron de igual forma para el desarrollo de este protocolo. Los autores no declaran tener conflictos de interés.

Referencias

- Andrades P., Benítez S., & Prado A. (2006). Recomendaciones para el manejo de cicatrices hipertróficas y queloides. *Revista chilena de cirugía*, **58** (2), 78-88
- Austin E., Koo E., & Jagdeo J. (2018). The Cellular Response of Keloids and Hypertrophic Scars to Botulinum Toxin A: A Comprehensive Literature Review. *Dermatologic Surgery*, **44** (2), 149157.
- Bartkowska P., Roszak J., Ostrowski H., & Komisarek O. (2020). Botulinum toxin type A as a novel method of preventing cleft lip scar hypertrophy—A literature review. *Journal of Cosmetic Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd.
- Berman B., Maderal A., & Raphael B. (2017). Keloids and Hypertrophic Scars: Pathophysiology, Classification, and Treatment. *Dermatologic Surgery*, **43** (1), S3S18.
- Bi M., Sun P., Li D., Dong Z., & Chen Z. (2019). Intralesional injection of botulinum toxin type a compared with intralesional injection of corticosteroid for the treatment of hypertrophic scar and keloid: A systematic review and meta-analysis. *Medical Science Monitor*, **25**, 29502958.
- Chen S., Yang Y., Zhang D., Liu Y., & Li Y. (2020). Local Injection of Botulinum Toxin Type A to Prevent Postoperative Scar. *The Journal of craniofacial surgery*, **31** (2), 440443.
- Fu Z., Huang H., & Huang J. (2022). Efficacy and safety of botulinum toxin type A for postoperative scar prevention and wound healing improvement: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **21** (1), 176190.
- Gates M, Gates A, Pieper D, Fernandes R M, Tricco A C, Moher D *et al.* (2022) Reporting guideline for overviews of reviews of healthcare interventions: development of the PRIOR statement *BMJ*, 378, e070849
- Guo X., Song G., Zhang D., & Jin X. (2020). Efficacy of Botulinum Toxin Type A in Improving Scar Quality and Wound Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Aesthetic Surgery Journal*, **40** (5), NP273NP285.
- Hernández C. A., Andrea Hernández C., & Toro A. M. (2011). Enfoque y manejo de cicatrices hipertróficas y queloides. *Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica*, **19** (3), 218228. <https://revista.asocolderma.org.co/index.php/asocolderma/article/view/364>
- Higgins JPT G. S. (2011). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. *Cochrane Training*.
- Ji Q., Tang J., Hu H., Chen J., & Cen Y. (2022). Botulinum toxin type A for preventing and treating cleft lip scarring—A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **21** (6), 23312337.
- Lee H., & Jang Y. (2018). Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids. *International Journal of Molecular Sciences*, **19** (3), 711.
- Pérez-Gaxiola G., Verdugo-Paiva F., Rada G., & Flórez I. D. (2021). Assessment of Duplicate Evidence in Systematic Reviews of Imaging Findings of Children With COVID-19. *JAMA Network Open*, **4** (1), e2032690.
- Prodromidou A., Frountzas M., G Vlachos D. E., & Vlachos G. D. (2015). Botulinum toxin for the prevention and healing of wound scars: A systematic review of the literature. *Plastic Surgery*, **23** (4), 260.
- Qiao Z., Yang H., Jin L., Li S., & Wang X. (2021). The Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Injections in Preventing Postoperative Scars and Improving Scar Quality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aesthetic Plastic Surgery*. Springer.
- Rada G., Neumann I., & Cerda J. (2014). A new way to find evidence quickly and efficiently. *Medwave*, **14** (10), e6044e6044.
- Rada G., Pérez D., Araya-Quintanilla F., Ávila C., Bravo-Soto G., Bravo-Jeria R., Cánepa A., Capurro D., Castro-Gutiérrez V., Contreras V., Edwards J., Faúndez J., Garrido D., Jiménez M., Llovet V., Lobos D., Madrid F., Morel-Marambio M., Mendoza A., Neumann I., Ortiz-Muñoz L., Peña J., Pérez M., Pesce F., Rain C., Rivera S., Sepúlveda J., Soto M., Valverde F., Vásquez J., Verdugo-Paiva F., Vergara C., Zavala C., & Zilleruelo-Ramos R. (2020). Epistemonikos: a comprehensive database of systematic reviews for health decision-making. *BMC Medical Research Methodology*, **20** (1), 286.
- Rada G., Pérez D., & Capurro D. (2013). Epistemonikos: a free, relational, collaborative, multilingual database of health evidence. *Studies in health technology and informatics*, **192**, 48690.
- Rizo J., & Südhof T. C. (2002). Snares and Munc18 in synaptic vesicle fusion. *Nature reviews. Neuroscience*, **3** (8), 64153.
- Shea B. J., Reeves B. C., Wells G., Thuku M., Hamel C., Moran J., Moher D., Tugwell P., Welch V., Kristjansson E., & Henry D. A. (2017). AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, j4008.

- Song L., Ye J., Lu M., Tang Y., Liu Y., & Chen X. (2020). Botulinum toxin a injection in the prevention of facial trauma or postoperative hypertrophic scar: A systemic review of effectiveness and safety. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, **24** (29), 47444750.
- Wang D., Qu J., Jiang H., & Jiang Y. (2019). The safety and efficacy of botulinum toxin for management of scars: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Toxicon*. Elsevier Ltd.
- Wang W., Liu G., & Li X. (2022). The Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A Injections in Improving Facial Scars: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacology*. S. Karger AG.
- Wang Y., Wang J., Zhang J., Hu C., & Zhu F. (2019). Effectiveness and Safety of Botulinum Toxin Type A Injection for Scar Prevention: A Systematic Review and Meta-analysis. *Aesthetic Plastic Surgery*, **43** (5), 12411249.
- Xu D., Zhang D.-S., Hu X.-F., & Hu M.-Y. (2021). Evaluation of the efficiency and safety of botulinum toxin A injection on improving facial scars. *Medicine*, **100** (1), e23034.
- Yang W., & Li G. (2019). The Safety and efficacy of botulinum toxin type A injection for postoperative scar prevention: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **19** (4), 799808.
- Yue S., Ju M., & Su Z. (2022). A Systematic Review And Meta-Analysis: Botulinum Toxin A Effect on Postoperative Facial Scar Prevention. *Aesthetic Plastic Surgery*. Springer.
- Zhang D. Z., Liu X. Y., Xiao W. L., & Xu Y. X. (2016). Botulinum toxin type A and the prevention of hypertrophic scars on the maxillo-facial area and neck: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*, **11** (3).
- Zhang W., Li X., & Li X. (2020). Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A in Preventing Postoperative Scars and Improving the Cosmetic Appearance of Scars: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, **24** (6), 608618.