

Os efeitos da toxina botulínica na melhora do aspecto da pele do portador da Rosácea

The effects of botulinum toxin in improving the appearance of the skin of people with Rosacea

Luiza Francielle Oliveira Castro¹; Lorena Rosa Ferreira¹; Larissa Lourenço Ramos¹; Victória Salla Souza Pirola¹; Ana Beatriz Castro Gomes Barbosa¹; Alessandra Hemógenes Gomes Tobias².

¹Discentes do curso de Biomedicina do Centro Universitário Una barreiro; ²Biomédica, Professora Adjunta do Centro Universitário Una

Resumo

Introdução: A rosácea é uma doença inflamatória crônica que afeta a face, apresentando sintomas como pústulas, eritemas e rubores. Pode ser dividida em estágios vasculares e inflamatórios, contendo diversos subtipos. A Toxina Botulínica tem sido utilizada como terapia em pacientes com rosácea, inibindo mediadores inflamatórios e neuropeptídios. **Objetivo:** Esclarecer se a utilização da toxina botulínica propicia melhora da pele nos pacientes com rosácea e descrever os mecanismos que levam a esse resultado. **Método:** Foi realizada uma revisão de literatura sobre o uso da toxina botulínica no tratamento da rosácea. A busca por artigos foi realizada em bancos acadêmicos, como PubMed e SciELO, cujos critérios de inclusão no trabalho foram relevância, qualidade de metodologia e data de publicação até 2022. **Resultados:** Alguns estudos mostraram que a toxina botulínica tipo A (TXB-A) pode ajudar a melhorar os sintomas da rosácea ao bloquear a desgranulação dos mastócitos, inativando o complexo SNARE nas células. Além de combater a inflamação neurogênica da rosácea, a TXB-A também tem efeitos inibitórios nos mastócitos, o que a torna uma opção terapêutica promissora em comparação com os medicamentos disponíveis atualmente. **Conclusão:** A toxina botulínica é indicada para o tratamento da rosácea por gerar uma resposta terapêutica mais eficiente se comparada com as demais toxinas, com resultados a partir das 2 primeiras semanas e com eficiência de duração de 3 a 4 meses.

Palavras-chave: Toxina botulínica; Eritema; Lavagem; Rosácea, Rubor, TXB-A, epidemiologia rosácea, patogênese rosácea, etc.

Abstract:

Introduction: Rosacea is a chronic inflammatory disease that affects the face, presenting symptoms such as pustules, erythema and flushing. It can be divided into vascular and inflammatory stages, containing several subtypes. Botulinum Toxin has been used as therapy in patients with rosacea, inhibiting inflammatory mediators and neuropeptides. **Objective:** To clarify whether the use of botulinum toxin provides improvement of the skin in patients with rosacea and to describe the mechanisms that lead to this result. **Method:** A literature review was carried out on the use of botulinum toxin in the treatment of rosacea. The search for articles was carried out in academic banks, such as PubMed and SciELO, whose inclusion criteria in the work were relevance, quality of methodology and date of publication until 2022. **Results:** Some studies have shown that botulinum toxin type A (TXB-A) can help improve the symptoms of rosacea by blocking the degranulation of mast cells, inactivating the SNARE complex in cells. In addition to combating the neurogenic inflammation of rosacea, TXB-A also has inhibitory effects on mast cells, which makes it a promising therapeutic option compared to the drugs currently available. **Conclusion:** Botulinum toxin is indicated for the treatment of rosacea because it generates a more efficient therapeutic response compared to other toxins, with results from the first 2 weeks and with an efficiency of duration of 3 to 4 months.

Keywords: Botulinum toxin; Erythema; Washing; Rosacea, Flushing, TXB-A, rosacea epidemiology, rosacea pathogenesis, etc.

INTRODUÇÃO

Caracterizada como uma doença inflamatória crônica, a rosácea afeta principalmente os nervos faciais e os vasos sanguíneos. Como característica, ela se apresenta com eritemas, pústulas, rubores paroxísticos e telangiectasia na área facial, sendo que em alguns pacientes é possível observar alterações oculares e fimatosas, podendo ou não ser acompanhadas por queimação, sensação de pele seca, tensão ou até mesmo formigamento (YANG; 2022).

A rosácea tem uma predominância maior no público feminino, embora acometa tanto os homens quanto as mulheres de todas as idades. Geralmente o diagnóstico ocorre na faixa etária dos 30, 40 ou 50 anos. O diagnóstico da rosácea é baseada na presença de pelo menos uma das características primárias (estágio vascular), e classificada em quatro subtipos (BARAKJI; 2022).

A Toxina Botulínica (TB), é produzida pela bactéria *Clostridium Botulinum* e é classificada como uma neurotoxina, que vem ganhando bastante destaque em

várias áreas, inclusive no ramo da estética, onde sua aplicação se tornou um procedimento seguro, com amplas vantagens, resultados rápidos e pouquíssimos efeitos colaterais e intercorrências (OLIVEIRA; 2017).

O uso da TB para a rosácea como terapêutica parece eficaz, uma vez que, estudos apontaram a inibição da liberação da acetilcolina, conseqüentemente dos mediadores inflamatórios, além de também ser responsável por provocar a modulação de outros neuropeptídeos (VÊNCIO; 2022).

Com o passar do tempo a toxina botulínica tem sido cada vez mais utilizada no que diz respeito aos tratamentos estéticos, e nesse quesito, se inclui os efeitos da TB no auxílio ao tratamento da rosácea, sendo considerada não só sua ação estética como também sua utilização terapêutica amplamente aprovada, sendo isso dependente de sua utilização por profissionais capacitados para essa ação, visando sempre a saúde integral do paciente e seu bem-estar (PEREIRA; 2020).

Desta forma, o objetivo deste trabalho foi esclarecer se a utilização da toxina botulínica propicia a melhora do aspecto da pele do paciente com rosácea, além de descrever quais toxinas mais ajudam nesse processo e descrever os mecanismos que levam a esse resultado.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura, por meio de uma análise crítica dos artigos científicos publicados sobre o uso da toxina botulínica como tratamento para a rosácea. A busca por artigos relevantes foi conduzida em bases de dados acadêmicas, como PubMed e SciELO, utilizando os seguintes descritores: "rosácea", "toxina botulínica", "tratamento", "eritema". A seleção dos artigos se baseou em critérios de inclusão, como a relevância para o tema, qualidade metodológica e data de publicação (Artigo mais antigo sendo de 2012 e o mais atual sendo de 2022).

Os artigos selecionados foram analisados em relação a sua metodologia de pesquisa, resultados clínicos, principais conclusões e limitações. A análise se concentrou em identificar tendências e padrões nas descobertas científicas existentes sobre o tratamento da rosácea com a toxina botulínica.

Após a leitura criteriosa dos artigos, foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema de interesse e os que haviam informações repetidas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Rosácea

A rosácea pode ser classificada em estágio vascular (primeiro estágio) e o estágio inflamatório (segundo e terceiro estágio), podendo haver variantes (fimas, oftálmica, granulomatosa, edematosa persistente, conglobata e fulminans). Em 2004, a National Rosacea Society apresentou uma revisão da classificação dos 4 subtipos de rosáceas (Figura 1):

1. Eritemato-telangiectásica (Caracterizada por eritema centrofacial persistente e rubor, com telangiectasia presente na maioria dos pacientes);
2. Papulopustulosa (Caracterizada por pequenas pápulas e pústulas eritematosas e eritema centrofacial);
3. Fimatosa (Caracterizada por nodosidades superficiais irregulares que geralmente afetam a região do nariz e espessamento da pele);
4. Ocular (Caracterizada por sintomas de queimação, sensação de areia, seca, vermelhidão dos olhos, prurido, sensibilidade à luz e lacrimejamento) (PEREIRA; 2020).



Figura 1. Imagens representativas dos subtipos clínicos da rosácea. (1) Rosácea eritemato-telangiectásica, (2) Rosácea pápulo-pustulosa, (3) Rosácea fimatosa grave e (4) Rosácea ocular com infiltração de lipídios das glândulas de meibomianas que revestem a margem da pálpebra. Asai et al. (2016)'.
(Asai et al. (2016)')

A avaliação do eritema é realizada por meio de uma escala de colorimetria da cor vermelha considerando cada tom um grau de intensidade, em que o rosa-claro significa ausência de eritema, os tons intermediários correspondem ao eritema moderado e o intenso e vermelho ao grave (Figura 2) (GAÓN; 2020).

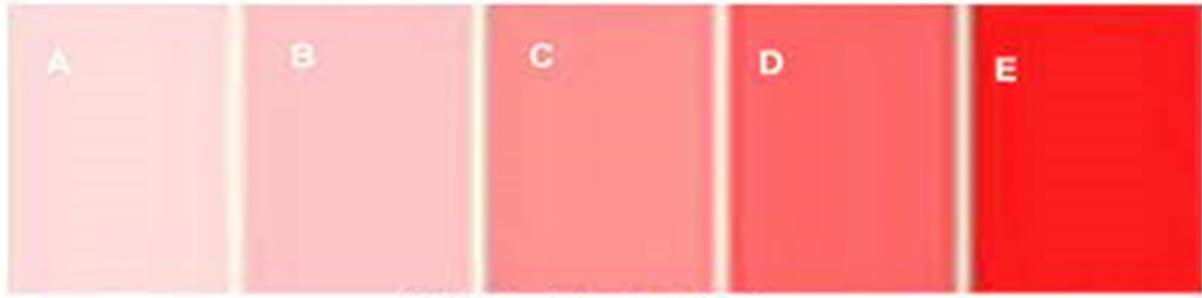


Figura 2. Escala de avaliação do eritema. A - Sem eritema, B - Eritema leve, C: Eritema moderado, D - Eritema intenso, E - Eritema grave. (GAÓN; 2020).

A inflamação crônica é um fator determinante na patogênese da rosácea e no aparecimento de sintomas clínicos. Doenças gastrointestinais, doenças respiratórias, doenças artérias coronariana, dislipidemia, hipertensão, alergia, tem sido associada à rosácea. O sistema imunológico é prejudicado e isso leva a uma liberação anormal de citocinas inflamatórias (OZTURK; 2020).

Embora a patogênese da rosácea seja desconhecida, presume-se que é causada por um processo multifatorial. Considera-se que a desregulação do sistema imunológico inato, sinalização neurovascular anormal e o desequilíbrio da microbiota comensal da pele possam estar envolvidos nesse processo. Alguns motivos parecem desempenhar certa importância no processo fisiopatológico da doença, como a radiação UV, defeito da barreira cutânea, mecanismos neuro inflamatórios, entre outros (COUTO E SILVA; 2018).

São discutidos em alguns estudos, se os danos causados pelo sol podem estar envolvidos diretamente na patogênese da doença, e além disso se os mecanismos neurológicos e hormonais estão envolvidos na reação de rubor e do rinofima (como mostra a imagem a seguir - figura 3) (ANDERSON et al, 2017).

Nos estudos apresentados, podemos afirmar que em um organismo saudável, o sistema imune é uma importante barreira de defesa contra os agentes desconhecidos, apresentando alto potencial de agressão, seja ele interno ou externo. A secreção é mediada pelos queratinócitos e também outras células, como as glândulas sebóicas e écrinas, um dos mecanismos envolvidos nesse sistema e utilizam os AMP's (Peptídeos antimicrobianos) para ativados, atuarem defendendo e protegendo o organismo de agentes infecciosos. Um pró-peptídeo deve ser clivado de forma enzimática para que essa ativação ocorra de maneira satisfatória. No organismo humano temos dois AMP's considerados os mais importantes, sendo

divididos em catelicidinas (CRAMP - sendo essa a de maior importância para a rosácea pois foram encontradas em grandes quantidades em pacientes acometidos pela patologia em questão) e as defensinas (DOS SANTOS MALACHOSKI; 2021).

A desregulação do sistema imunitário inato, além da hiper-reatividade vascular através de níveis anormais de catelicidinas, também tem uma função crucial na patogênese da rosácea (CHOI GAE, ET AL.; 2019).

São contribuintes para a aparição da rosácea múltiplos tipos celulares, como por exemplo os queratinócitos, mastócitos, neurônios, células endoteliais, macrófagos, fibroblastos, e células Th1/Th17. É causado pelo peptídeo antimicrobiano catelicidina e sua forma ativa LL-37, causando eritema, dilatação vascular, rubor e telangiectasias, característicos sintomas da rosácea. É influenciada por essa proteína a atividade dos mastócitos, provendo a inflamação da doença (DOS SANTOS; 2020). Os mastócitos surgiram como facilitadores da inflamação da pele induzidas pela catelicidina LL-37, que induz à quimiotaxia, liberação das citocinas pró inflamatórias e desgranulação (CHOI GAE, ET AL.; 2019).

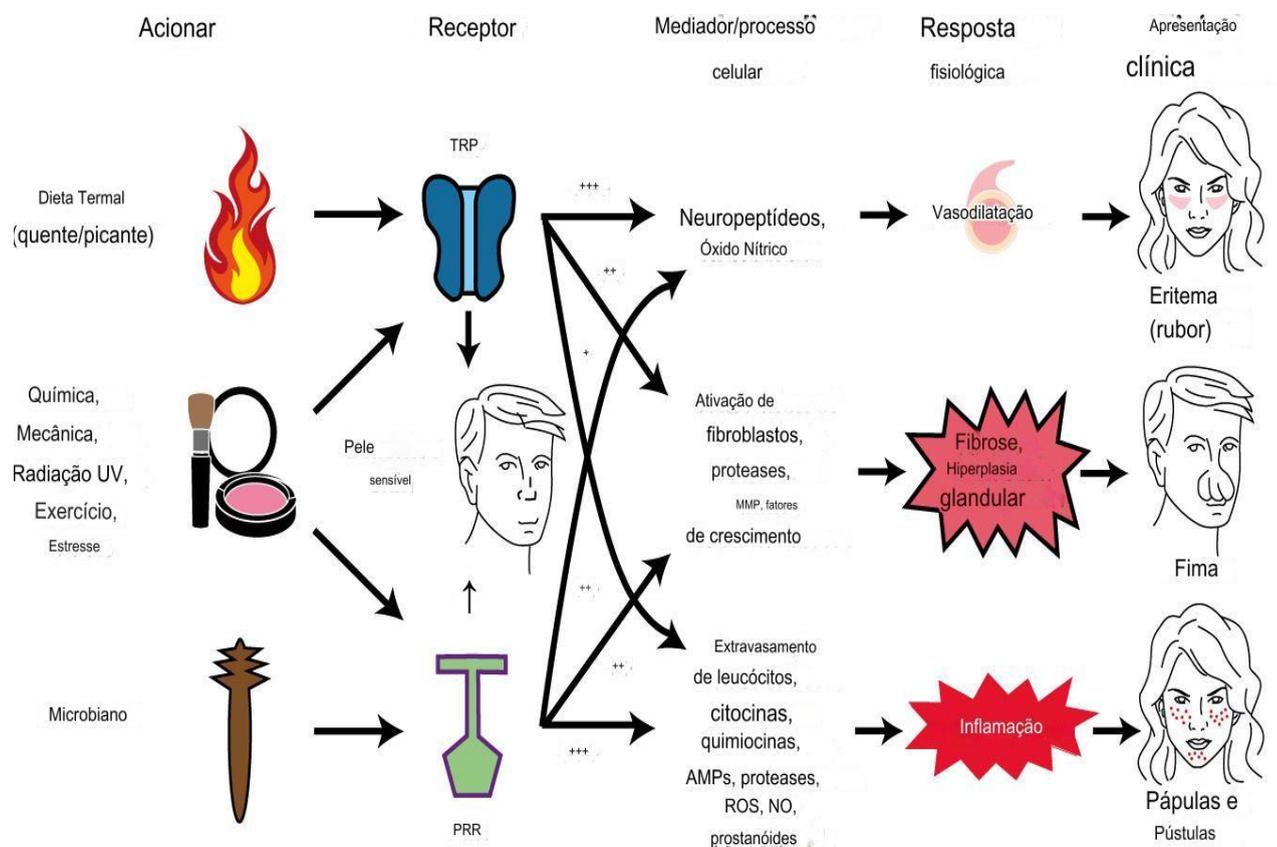


Figura 3 - Fisiopatologia da rosácea (HOLMES; 2017).

Pelo fato da fisiopatologia dessa doença ainda não ter sido totalmente compreendida e o que se sabe é que hipoteticamente, a ativação em neurônios sensoriais periféricos dos receptores TRPV (Potencial receptor vanilloid) e TRPA (Potencial receptor transitório anquirina), possa estimular a liberação dos neuropeptídeos vasoativos, sendo relatados como os causadores da protuberância e exacerbação da doença. Sabe-se também que ocorre uma desregulação do sistema imune inato e um desequilíbrio da microbiota comensal da pele (VASCONCELLOS; 2021).

Toxina Botulínica (TB)

Recentemente, o uso da TB vem sendo estudada como modalidade terapêutica para a melhora dos sintomas de pacientes com rosácea, sendo que seu mecanismo de ação consiste no bloqueio transitório dos receptores pré sinápticos de acetilcolina na junção neuromuscular (COUTO E SILVA; 2018). Na tabela a seguir (tabela 1), é possível observar os vários tipos de toxinas disponíveis atualmente.

Tabela 1. Grupos de Toxina Botulínica.

<u>GRUPOS:</u>	<u>TOXINAS</u>
Grupo I	Toxina Botulínica A; Toxina Botulínica B; Toxina Botulínica F.
Grupo II	Toxina Botulínica B; Toxina Botulínica E.
Grupo III	Toxina Botulínica C; Toxina Botulínica D.
Grupo IV	Toxina Botulínica G.

Fonte: Fujita e Hurtado (2021). Adaptado.

Dentre todos os sorotipos existentes, somente os subtipos A e B estão disponíveis comercialmente. O subtipo A é o mais potente entre todos, além de ser o primeiro a se tornar disponível para o uso na medicina. O subtipo B exibiu benefícios nos seres humanos e passou a ser disponibilizado e comercializado. Embora os demais subtipos não tenham sido estudados aprofundadamente, alguns estudos envolvendo a TXB-E e TXB-F, demonstram períodos curtos de ação, porém podem

ser úteis em pacientes cirúrgicos e pacientes traumáticos. A TXB-A é majoritariamente usada em procedimentos estéticos, enquanto utiliza-se o tipo B para distúrbios neuromusculares (ÊNIA; 2021).

Na tabela 2 é possível comparar e observar as características da TXB-A e a TXB-B.

Tabela 2. Características da TXB-A e TXB-B.

TXB-A	TXB-B
Ampla gama de indicações;	Menor durabilidade do efeito;
Utilizada em diversos países;	Uso terapêutico;
Bem descrita na literatura;	Maior dor a injeção;
Comercializada como Botox (onabotu-linumtoxinA, Allergan), Dysport (abobotu-linumtoxinA, psen) e Xeomin (incobotu-linumtoxinA, Merz).	Comercializada como Myobloc (rimabo-tulinumtoxinB, Solstice Neurosciences) e NeuroBloc (sem licença da FDA, Lisal).

Fonte: FLÁVIO; 2019.

Atualmente, há três principais tipos de produtos da TXB-A no mercado do hemisfério ocidental: toxina onabotulínica A (ONA, Botox, Allergan), a toxina abo-botulínica A (ABO; Dysport/ Azzalure, Ipsen) e a toxina incobotulínica A (INCO; Xeomin / Bocouture, Merz), sendo que todas possuem mecanismos de ação semelhante. Essa proteína atua especificamente nos neurônios pré sinápticos da junção neuromuscular (sendo que os efeitos da TXB-A são especificamente mais intensos nos músculos hipercinéticos por conterem mais receptores nicotínicos que os músculos em situação de normalidade) (FLÁVIO; 2019).

Em um estudo recente, a toxina botulínica intradérmica (BoNT), foi investigada, sendo um novo tratamento para o eritema facial refratário e rubor, ela inibe não

apenas a liberação de acetilcolina (ACh), como também ajuda a modular outros peptídeos, também podendo ser incluso os peptídeos intestinais vasoativos (mediador chave da vasodilatação do rubor, assim como a ACh), o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, além da substância P (CHOI GAE, ET AL.; 2019).

Segundo SILVEIRA et. al. (2018) e DAYAN et. al. (2012) a injeção intradérmica de toxina botulínica demonstrou ser uma opção bastante segura e eficaz para o tratamento do eritema facial consequente da rosácea, com fácil aplicação e baixo índice de efeitos adversos, obtendo no resultado uma duração prolongada. Foram realizadas aplicações de micro injeções da TB, com diluição de 7ml de solução salina para cada 100 unidades de toxina botulínica, com distância de 0,5 cm entre os pontos de aplicações da área a ser tratada, totalização em média de 8 a 12 unidades por área tratada. O uso desse protocolo demonstrou uma redução significativa do rubor e do eritema. A determinação da dose ideal e a estimativa do tempo de duração do tratamento, ainda necessitam de mais estudos.

Mecanismos de Ação da Toxina Botulínica

Os estudos demonstraram que os mastócitos humanos expressam proteínas SNARE (receptor de proteína de ligação ao fator sensível N-etilmaleimida solúvel), incluindo as proteínas de membrana associada a vesícula (VAMP) e a proteína 25 (associada ao sinaptossomo - SNAP-25) (CHOI GAE, ET AL.; 2019).

A TXB-A deve ser aplicada diretamente no músculo, atingindo o terminal nervoso colinérgico por meio da difusão e dispersão para o desencadeamento do seu mecanismo de ação. A quebra das proteínas de fusão (associada ao sinaptossoma de 25kDa - SNAP-25), é feita pela TXB-A, sendo essenciais para a mediação da exocitose da acetilcolina, inibindo a contração muscular nas fibras que receberam a injeção (FLÁVIO; 2019). Na imagem a seguir (Figura 4) é possível observar os mecanismos de ação da TXB.

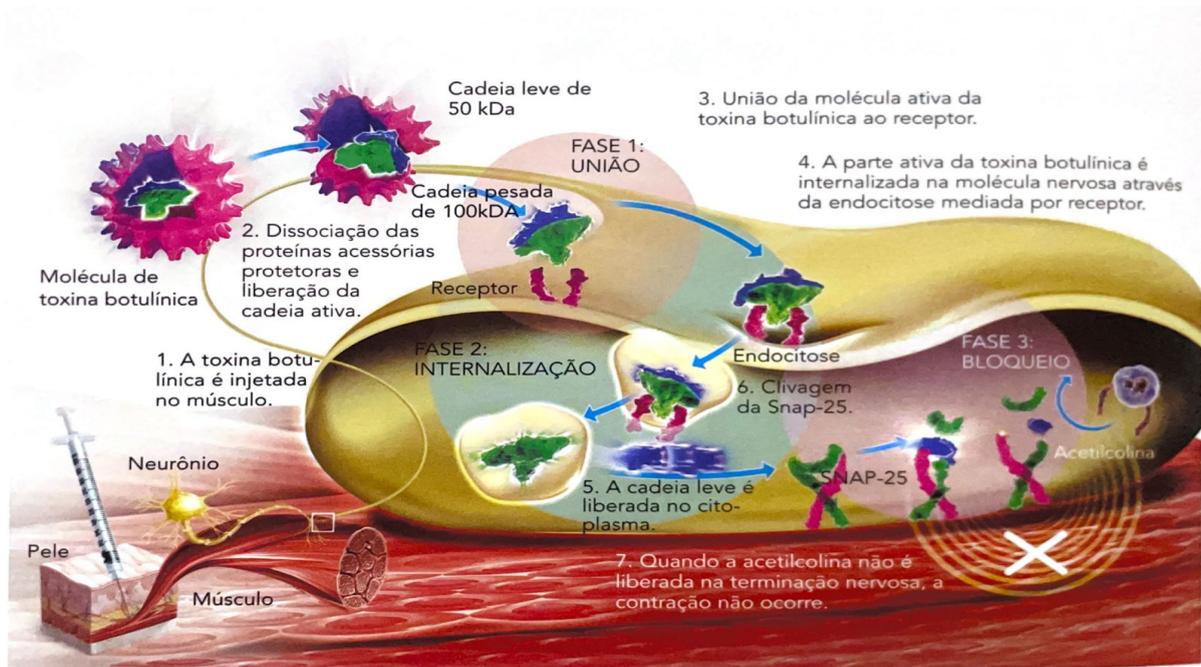


Figura 4. Mecanismo de ação da TXB. (FLÁVIO; 2019).

Os mediadores da toxina botulínica tem ação direta na vasodilatação cutânea, promovendo uma regressão na vascularização excessiva das regiões acometidas pela patologia. Nos subtipos II e III da rosácea, a ação da toxina tem papel na atuação das glândulas sebáceas, pois essas glândulas também dependem da acetilcolina para ter sua ação. Vale ressaltar que é de extrema valia, já que o tratamento é apenas para o controle dos sintomas e sinais, sendo possível a diminuição ao máximo dos efeitos sistêmicos para com o organismo. As ações responsáveis pela eficácia da toxina botulínica na redução dos sintomas da rosácea são lógicas, mas ainda não estão claramente delineadas (DOS SANTOS MALACHOSKI; 2021).

A TB intradérmica bloqueia a liberação de acetilcolina e modula outros neuropeptídeos, promovendo um efeito anti inflamatório que alivia o rubor facial (VÊNCIO; 2022).

Observando alguns estudos, foi possível analisar que o mecanismo da TB no tratamento da rosácea envolve o bloqueio da desgranulação dos mastócitos pela inativação do complexo SNARE dentro da célula. A TXB-A não visa apenas o

componente inflamatório neurogênico da rosácea, porém também é possível observar os efeitos inibitórios nos mastócitos, sendo que esses vários alvos da TXB-A, oferecem vantagens terapêuticas sobre as medicações atualmente disponíveis (VELASCO;2021).

Portadores de rosácea tratadas com a toxina botulínica

A TXB-A é investigada em vários estudos de casos de pacientes com rosácea. Entre as doses usadas, a média é entre 15-45 U. As injeções intradérmicas de TXB-A na glabella e/ou bochechas são realizadas em intervalos de 0,5 cm. Pacientes relataram uma melhora nos sintomas dentro de 2 semanas de tratamento e os efeitos duraram até 4 meses. São realizadas 2 sessões de tratamento com TXB-A intradérmica em intervalos de 1 semana. A dose total foi de 50 unidades nas 2 sessões. Os efeitos duraram 3 meses (VELASCO; 2021).

Entre os trabalhos revisados foi possível analisar diferentes casos para o tratamento com a toxina, entre eles, um estudo selecionou homens e mulheres com rosácea eritematosa leve a moderada, incluindo alguns com poucas pápulas e pústulas. Os critérios de seleção foram idade entre 25 e 75 anos, tipos de pele I a IV de Fitzpatrick, não fumantes nos últimos dois anos, com rosácea eritêmato-telangiectásica ou papulopustular (com até duas-quatro lesões inflamatórias) nas bochechas de ambos os lados e dispostos a seguir as instruções de acompanhamento. Excluíram-se pessoas com outras doenças dermatológicas faciais, HIV, hepatite, supressão imunológica, miopatias, doenças neurodegenerativas, gravidez, lactação, uso recente de certos medicamentos, alergias específicas e aqueles com dispositivos elétricos implantados ou trabalhando mais de quatro horas diárias ao ar livre (GAÓN; 2020).

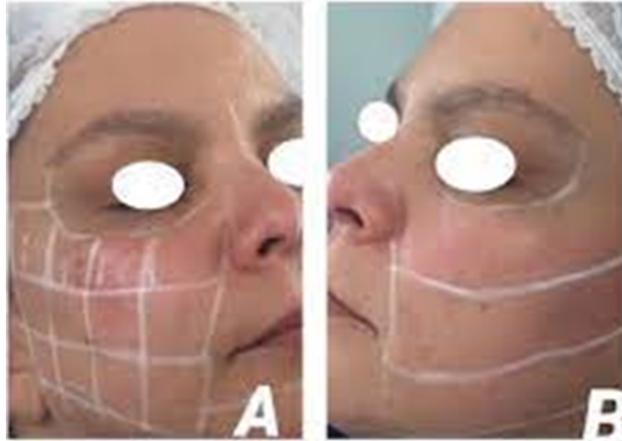


Figura 5. A - Bochecha direita: aplicação com agulhas com marcação a cada 2cm². B - Bochecha esquerda: eletroporação com marcação para passar o eletroporador (GAÓN; 2020).

Este estudo utilizou uma diluição de toxina botulínica (TB) e a aplicou em dois lados do rosto da paciente. No lado direito, a toxina foi administrada por injeções intradérmicas em áreas específicas, enquanto no lado esquerdo, foi aplicada por eletroporação facial, uma técnica que usa pulsos elétricos para permitir que a toxina penetre nas células da pele. Esta abordagem é relatada como indolor e sem efeitos colaterais. Na análise após 12 semanas, obteve uma média: melhoria de 1,43 (desvio-padrão: 1,09). Em suma, 85,71% de melhora de um a três graus (Figura 6) (GAÓN; 2020).



Figura 6. Evolução do lado do tratamento ministrado com toxina botulínica em 12 semanas (GAÓN; 2020).

Foi realizado também um outro estudo onde foram selecionados dez pacientes (P1 a P10), no Ambulatório de Cosmiatria do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), de ambos os sexos, com diagnóstico de rosácea eritemato-telangiectásica (eritema facial persistente). Para estimulação desse eritema, foi desligado o ar condicionado e exposta a pele à máscara de LED vermelha durante 5 minutos. Realizada toda antissepsia da face com clorexidina 2% alcoólica e a região do eritema delimitada. Foi realizada a classificação do eritema (de acordo com a figura 2). Foi realizada a marcação de 10 a 15 pontos por hemiface e 0 a 5 pontos na região nasal (distanciamento de 1cm entre os pontos - figura 6). Foi aplicado a toxina onabotulinica (frasco de 100U reconstituído de 1mL de soro fisiológico - 1U por 0,01ml), sendo realizada a aplicação intradérmica de 1U por ponto (VASCONCELOS; 2021).

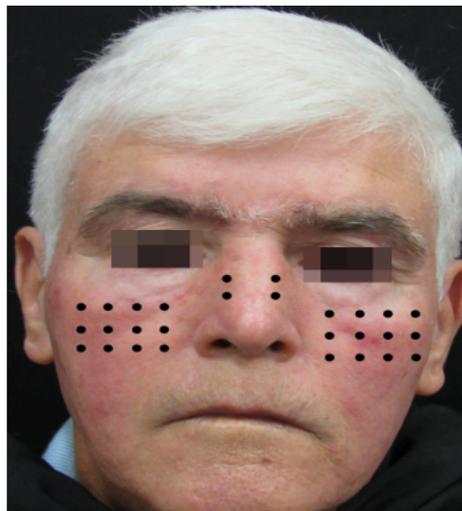


Figura 7. Foram realizados de 10 a 15 pontos em cada hemiface e de 0 a 5 pontos na região nasal (VASCONCELOS; 2021).

Desse estudo, oito deles retornaram para reavaliação. Cinco relataram melhora nos sintomas de eritema e flushing em 30 dias, um experimentou melhora em 90 dias, e dois não notaram melhora. Todos os que relataram melhora em 30 dias também mantiveram esse relato positivo em 90 dias (Figura 8 - A e B) (VASCONCELOS; 2021).



Figura 8. Antes e depois da aplicação da TB e após 30 dias (VASCONCELOS; 2021).

Contraindicações para o uso da TB e outros possíveis tratamentos para a rosácea

Cerca de 10% dos pacientes que são tratados com TB desenvolvem anticorpos à toxina. Segundo pesquisas, isso pode acontecer quando ocorre uma administração de doses altas em intervalos curtos de tempo. O recomendado é que as doses por sessão sejam as menores possíveis. O uso da TB também pode provocar dor, astenia, hematomas ou equimose nos locais de aplicação. Raras vezes, podem acontecer reações sistêmicas, como síndrome gripal e fraqueza muscular em músculos distantes da injeção. Não existe contraindicação absoluta para a utilização da TB. As contraindicações relativas são: precauções com a gravidez e lactação, com o uso de antibióticos, com doenças neuromusculares e com hipersensibilidade à TB (BRASIL, 2022).

Atualmente estão disponíveis ativos de uso tópico como: ácido azelaico, ivermectina, metronidazol e tartarato de brimonidina; que ajudam a reduzir o número e a gravidade das lesões inflamatórias causadas pela rosácea, além de prolongar os períodos entre as crises e melhorar a aparência estética facial. Conclui-se que por se tratar de uma doença de natureza multifatorial, que não há um tratamento padronizado, sendo necessário identificar as particularidades de cada caso para selecionar o tratamento mais indicado (DE ALMEIDA; 2020).

Os pacientes com rosácea tendem a ser mais sensíveis a tratamentos tópicos e tendem a sofrer irritação da pele com o seu uso. O cuidado adequado da pele é essencial quando se trata da rosácea, otimizando e mantendo o resultado do

tratamento tópico, já que a pele desses pacientes apresenta aumento da perda de água transepidermica centrofacial devido a uma função defeituosa da barreira de permeabilidade do estrato córneo (DOS SANTOS; 2020).

CONCLUSÃO

Após a revisão da literatura foi possível observar que a aplicação da toxina botulínica intradérmica mostrou uma redução da inflamação da pele associada à rosácea, inibindo diretamente a desgranulação dos mastócitos, bloqueando a liberação de acetilcolina e modulando outros neuropeptídeos, promovendo um efeito anti inflamatório que alivia o rubor facial. Entre os casos clínicos observados, foi possível notar que houve uma boa resposta terapêutica, com significativa melhora nas primeiras duas semanas e com duração de 3 a 4 meses de bons resultados. Embora ainda não exista cura para a rosácea, este método demonstrou bons resultados para tratar as manifestações clínicas dessa dermatose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FLÁVIO, ALTAMIRO; Livro Toxina Botulínica para Harmonização Facial; Editora Napoleão Ltda., v. 1, n.1, p. 12-43, 2019.

ANDERSON, M. S. et al. Spotlight on brimonidine topical gel 0.33% for facial erythema of rosacea: safety, efficacy, and patient acceptability. *Patient Preference and Adherence*, v. 11, n. 6, p. 1143-1150, 2017. Acesso em 2023, 08 de outubro. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5505675/>.

ANTONIO, C. R.; TRÍDICO, L. A.; ANTONIO, J. R. Tratamento de rosácea com toxina botulínica. 2017. 4 f. Curso de Dermatologia, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, 2016. Disponível em: http://www.surgicalcosmetic.org.br/Content/imagebank/pdf/v10/10_n3_667_pt.pdf.

ANTONIO CR, Trídico LA, Antonio JR. Tratamento de rosácea com toxina botulínica. *Surg Cosmet Dermatol.* 2018;10(3):36–9. Disponível em: <http://www.surgicalcosmetic.org.br/details/667/pt-BR>.

ASAI, Y. et al. Canadian Clinical Practice Guidelines for Rosacea. *J Cutan. Med. Surg.*, New York, v. 20, n. 5, p. 432-445, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27207355/>.

BARAKJI YA , Rønnstad ATM , Christensen MO, et al. Avaliação da frequência dos subtipos de rosácea em pacientes com rosácea : uma revisão sistemática e meta-análise . *JAMA Dermatol.* 2022;158(6):617–625. doi:10.1001/jamadermatol.2022.0526. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2790693>.

BRASIL; NOTA TÉCNICA AVALIAÇÃO TECNOLÓGICA EM SAÚDE ; NAT-JUS, núcleo de apoio técnico judiciário; TJCE, tribunal de justiça do Estado do Ceará; (2022); acesso em 2023, 08 de outubro; disponível em: <https://www.tjce.jus.br/wp-content/uploads/2022/12/TOXINA-BOTULINICABOTOX®-PARA-PACIENTE-COM-ESPASTICIDADE-DE-MEMBROS-DECORRENTE-DE-SEQÜELAS-NEUROLÓGICAS-GRAVES-OCASIONADAS-POR-TRAUMATISMO-CRANIOENCEFÁLICO.pdf>.

CHOI JAE, et al. Botulinum Toxin Blocks Mast Cells And Prevents Rosacea like inflammation. *Journal of Dermatological Science* [Internet]. 2019 Jan 01 [acesso em 2023 october 03];93(1):58-64. Disponível em: [https://www.jdsjournal.com/article/S0923-1811\(18\)30454-7/fulltext](https://www.jdsjournal.com/article/S0923-1811(18)30454-7/fulltext).

COUTO E SILVA, Luciana, Lopes Oliveira Ferreira, Isadora, Leite da Silveira, Marina, Steiner Denise. Estudo prospectivo para tratamento do rubor da rosácea com toxina botulínica tipo A. *Dermatologia Cirúrgica e Cosmética* [en línea]. 2018, 10(2), 121-126[fecha de Consulta 19 de setembro de 2023]. ISSN: 1984-5510. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265557850006>.

DAYAN, Steven & Pritzker, Rachel & Arkins, John. (2012). A New Treatment Regimen for Rosacea: OnabotulinumtoxinA.. *Journal of drugs in dermatology : JDD.* 11. e76-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23377526/>.

DE ALMEIDA, M.B.; Pereira, M.D.; Pereira, M.D. ;Mota, D.R.; Tratamento Farmacológico tópico para a rosácea: uma revisão da literatura; *Revista Saúde e Meio Ambiente – RESMA, Três Lagoas*, v. 11, n. 2, p. 286-296, agosto/dezembro. 2020. ISSN: 2447-8822.; acesso em 2023, 08 de outubro. Disponível em: <https://periodicos.ufms.br/index.php/sameamb/article/view/10658>.

DOS SANTOS, L.B.A; Rosácea: uma revisão dos novos tratamentos; *BWS Journal.* 2020 Julho; 3, 20070066: 1-9. Disponível em: <https://bwsjournal.emnuvens.com.br/bwsj/article/download/66/71/349>.

DOS SANTOS MALACHOSKI, Karla Glazielle Gonçalves; RIBAS, João Luiz Coelho. Tratamentos utilizados para o controle dos sinais e sintomas na rosácea. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 2, p. e55610212780-e55610212780, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/12780>.

ÊNIA, Juliana & Fernandes, Jéssica & Nascimento, Fernando & de Araújo Mendes Silva, Luciana & Reis, Tais & Dietrich, Lia. (2021). Toxina botulínica no tratamento da paralisia facial: um tratamento reabilitador minimamente invasivo. *Research, Society and Development.* 10. e40510515204. 10.33448/rsd-v10i5.15204. Disponível em:

https://www.researchgate.net/publication/351499711_Toxina_botulinica_no_tratamento_da_paralisia_facial_um_tratamento_reabilitador_minimamente_invasivo.

FUJITA, Rita Lilian Rodrigues; HURTADO, Carola Catalina Navarro. Aspectos relevantes do uso da toxina botulínica no tratamento estético e seus diversos mecanismos de ação. *Saber Científico* (1982-792X), v. 8, n. 1, p. 120-133, 2021. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/335183241_ASPECTOS_RELEVANTES_DO_USO_DA_TOXINA_BOTULINICA_NO_TRATAMENTO_ESTETICO_E_SEUS_DIVERSOS_MECANISMOS_DE_ACAO.

GAÓN, Maria Isabel Herane Herane, Mathias Yagnam Diaz, Marlene Waissbluth Morales, Natacha Quezada. Tratamento do eritema da rosácea com toxina botulínica comparando-se a técnica de injeção com agulha e eletroporação; outubro/novembro2020 [acesso em 04 de outubro de 2023]; disponível em: http://www.surgicalcosmetic.org.br/Content/imagebank/pdf/v12/12_n4_835_pt.pdf.

HOLMES, AD e Steinhoff, M. (2017), Conceitos integrativos da fisiopatologia da rosácea, apresentação clínica e novas terapêuticas. *Exp Dermatol*, 26: 659-667. <https://doi.org/10.1111/exd.13143>.

OLIVEIRA, Mauro D.; VALADÃO, Ingrid Ferreira. A Utilização da Toxina Botulinica Em Odontologia. *Ciência Atual–Revista Científica Multidisciplinar do Centro Universitário São José*, v. 9, n. 1, 2017. Disponível em: <https://revista.saojose.br/index.php/cafsj/article/view/288>.

OZTURK, M.; AN, I. Do blood groups play a role in etiology of rosacea? *Journal of Cosmetic Dermatology*, v. 19, n. 2, p. 400-403, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31486572/>.

PEREIRA, M. D., & Pereira, M. D. (2020). Cuidados dermocosméticos no tratamento da rosácea: uma revisão da literatura sobre as perspectivas mundiais. *Revista De Ciências Médicas E Biológicas*, 19(2), 361–366. <https://doi.org/10.9771/cmbio.v19i2.35617>

VASCONCELLOS JB, Santos IO, Antelo DAP. Uso da toxina botulínica para rosácea: estudo-piloto. *Surg Cosmet Dermatol*. 2021;13:e20210019. Disponível em: <http://www.surgicalcosmetic.org.br/Content/imagebank/pdf/v13/v13a19.pdf>.

VELASCO, Rogério Gonçalves; *Novos Usos da Toxina Botulínica e seus Derivados na Harmonização Facial e Odontologia*; Instituto Velasco; Publicado em 12 de dezembro de 2021 (Acesso em 04 de outubro de 2023). Disponível em: <https://institutovelasco.com.br/novos-usos-da-toxina-botulinica/>.

VÊNCIO, Andressa Vitoi et al. Abordagem terapêutica da rosácea por toxina botulínica intradérmica: uma revisão de literatura Therapeutic approach to rosacea by intradermal botulinum toxin. *Brazilian Journal of Development*, v. 8, n. 2, p. 10692-10703, 2022. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/43941/pdf>.

YANG R, Liu C, Liu W, Luo J, Cheng S, Mu X. Botulinum Toxin A Alleviates Persistent Erythema and Flushing in Patients with Erythema Telangiectasia Rosacea. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 Oct;12(10):2285-2294. doi: 10.1007/s13555-022-00784-0. Epub 2022 Aug 4. Erratum in: *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 Sep 13;; PMID: 35925473; PMCID: PMC9515256. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13555-022-00784-0>.