

APLICABILIDADE DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO TRATAMENTO DE ROSÁCEA THE APPLICABILITY OF BOTULINUM TOXIN TYPE A IN THE TREATMENT OF ROSACEA

Thaís Miriam Pereira da Rocha¹, Wilker Pinto de Carvalho¹, Beatriz Camargo²

1 Aluno(a) do Curso de Biomedicina

2 Professora Doutora do Curso de Biomedicina

Resumo

Introdução: A rosácea é uma doença inflamatória crônica da pele que afeta principalmente a face. É caracterizada por vermelhidão, eritema, pápulas e pústulas. Sua causa é desconhecida, mas fatores genéticos, ambientais e inflamatórios podem contribuir para o desenvolvimento da doença. No decorrer dos anos, os estudos sobre a utilização de toxina botulínica tipo A para fins terapêuticos tem sido difundido por obter resultados promissores no tratamento da rosácea. **Objetivo:** Demonstrar a eficácia da toxina botulínica tipo A como mais uma terapêutica para o manejo dos sinais e sintomas de rosácea facial. **Materiais e Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica onde foram considerados artigos nos idiomas português e inglês, os dados foram pesquisados no período entre 1992 e 2023. Os dados apresentados nos artigos pesquisados demonstraram que os pacientes que receberam toxina botulínica A apresentaram melhoras significativas nos sintomas da rosácea. **Conclusão:** A aplicabilidade da toxina botulínica é uma opção terapêutica eficaz para o tratamento da rosácea, impactando direta e indiretamente nos sintomas e na auto estima e qualidade de vida do indivíduo. No entanto, são necessárias mais pesquisas para avaliar a eficácia e a segurança a longo prazo desse tratamento.

Palavras-Chave: rosácea; toxina botulínica; tratamento; eficácia; segurança.

Abstract

Introduction: Rosacea is a chronic inflammatory skin condition that primarily affects the face. It is characterized by redness, erythema, papules, and pustules. Its cause is unknown, but genetic, environmental, and inflammatory factors may contribute to the development of the disease. Over the years, studies on the use of botulinum toxin type A for therapeutic purposes have been widespread due to promising results in the treatment of rosacea. **Objective:** To demonstrate the efficacy of botulinum toxin type A as an additional therapeutic option for managing the signs and symptoms of facial rosacea. **Materials and Methods:** A literature review was conducted, considering articles in Portuguese and English, with data searched from 1992 to 2023. The data presented in the reviewed articles showed that patients receiving botulinum toxin A experienced significant improvements in rosacea symptoms. **Conclusion:** The application of botulinum toxin is an effective therapeutic option for treating rosacea, directly and indirectly impacting symptoms, self-esteem, and the individual's quality of life. However, further research is necessary to evaluate the long-term efficacy and safety of this treatment.

Keywords: rosacea; botulinum toxin; treatment; efficacy; safety.

Contato: thaís.miriam@souicesp.com.br wilker.carvalho@souicesp.com.br, beatriz.camargo@icesp.edu.br

Introdução

Rosácea é uma inflamação cutânea crônica que atinge principalmente a região central da face e em alguns casos ocorrem lesões extra faciais e oculares. Caracteriza-se por recorrentes episódios de *flushing* (períodos de sensação abrupta de vermelhidão e calor na pele), eritema transitório e/ou persistente (figura 1 A), pápulo-pustulosa (figura 1 B), fimatosa (figura 1 C) , ocular (Figura 1 D), telangiectasias (Asai *et al.*, 2016).

A doença ocorre com maior incidência na população caucasiana entre 30 e 50 anos de

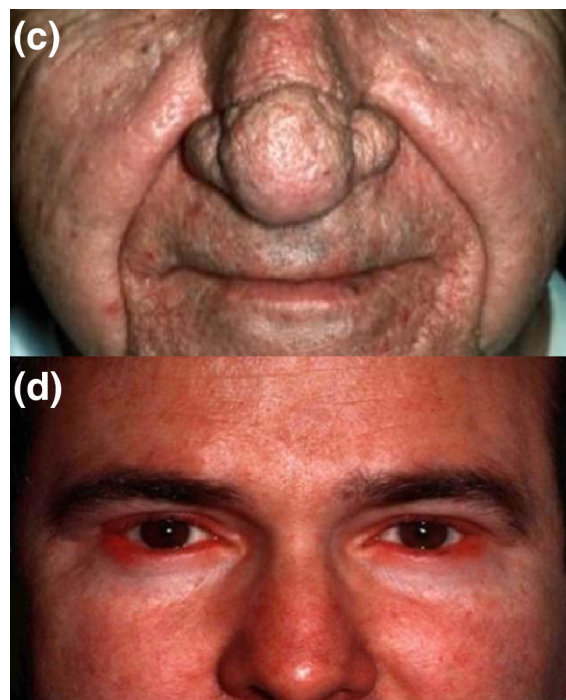
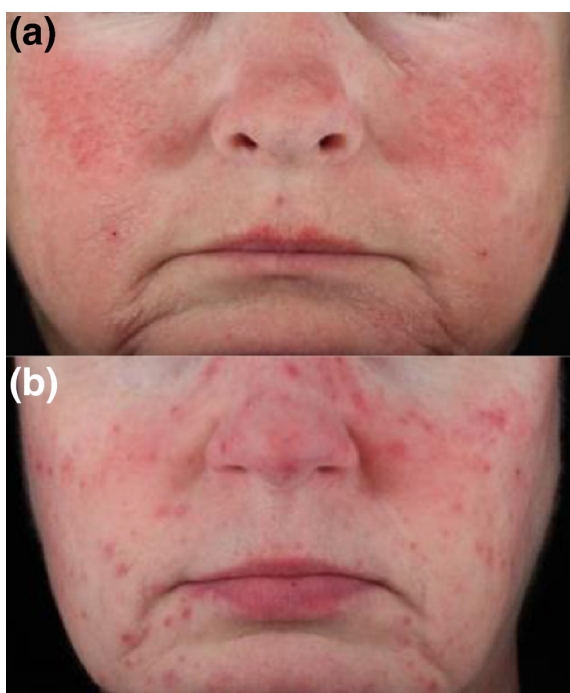
idade. Afeta principalmente indivíduos do sexo feminino, no sexo oposto a patologia se manifesta de forma mais acentuada. Sua origem ainda é incerta, cogitam-se nesse sentido, fatores genéticos, ambientais, inflamatórios, vasculares, infecciosos, medicamentosos, mecanismos neurológicos e hormonais (Silva *et al.*, 2018) , tratando-se de uma patologia , em sua grande maioria localizada, na face, reflete diretamente na qualidade de vida e autoestima (Tannus *et al.*, 2018).

Há inclusive uma série de terapias e aplicações estéticas voltadas para a mitigação dos

impactos da rosácea como: (antimicrobianos, antiinflamatórios, corticóides, eletrocauterização, laser, luz pulsada, dermoabrasão, *peeling* e toxina botulínica) tratando-se, por sua vez, de uma patologia crônica, o tratamento é voltado ao controle dos sintomas, pois não há cura para rosácea (Pereira *et al.*, 2020).

No decorrer dos anos, os estudos sobre a utilização de Toxina Botulínica (TB) tipo A para fins terapêuticos tem sido difundido por obter resultados promissores, como por exemplo: o tratamento de estrabismo, na estética para amenizar rugas e marcas de expressão e algumas doenças dermatológicas como a rosácea (Antonio *et al.*, 2014).

Figura - 1 subtipos clínicos da rosácea.



Fonte: Asai *et al.*, 2016 A) Eritema, (B) Rosácea pápulo-pustulosa, (C) Rosácea fimatosa grave e (D) Rosácea ocular com infiltração de lipídios das glândulas de meibomianas que revestem a margem da pálpebra

A toxina botulínica é uma neurotoxina gerada pela bactéria anaeróbia, *Clostridium botulinum*, que em quantidades significativas pode ter o potencial de desencadear o botulismo, uma condição séria conhecida por induzir paralisia nos membros, nos músculos faciais e, em situações mais graves e agressivas, afetar os músculos respiratórios, podendo levar ao óbito (Antonio *et al.*, 2014).

Nessa perspectiva, a administração intradérmica de toxina botulínica em pacientes com rosácea têm sido uma opção terapêutica com resultados satisfatórios principalmente em indivíduos que apresentam eritema, manchas avermelhadas, *flushing*, sensação brusca de rubor e calor local comparado a uma erupção vasodilatadora (Dayan *et al.*, 2012). O presente estudo teve como objetivo apresentar a eficácia da toxina botulínica tipo A como mais uma terapêutica para o manejo dos sinais e sintomas de rosácea facial.

Metodologia

Foi realizada uma revisão bibliográfica nos bancos de dados Scielo, PubMed e Researchgate. A busca da literatura ocorreu com a delimitação de palavras-chaves, como: toxina botulínica, tratamento de rosácea, rosácea, afecção cutânea, tratamento para Rosácea, *botulinum toxin*, eritema, *flushing* facial.

Foram considerados artigos nos idiomas português e inglês, os dados foram pesquisados no período entre 1992 a 2023, onde os pacientes receberam aplicações de toxina botulínica, em altas diluições de solução salina, com aplicações intradérmicas nas regiões acometidas.

Referencial Teórico

Rosácea e sua incidência na população.

A rosácea é uma doença inflamatória crônica, polimórfica, de causas ainda desconhecidas, com períodos de remissões e recidivas, que acomete principalmente a região central da face, caracterizado pela presença de rubor, eritema, edema, telangiectasias, pápulas e pústulas, o que gera um impacto negativo na vida social dos pacientes (Barco; Alomar, 2008; Culp ; Scheinfeld, 2009).

Trata-se de doença relativamente comum e está presente em cerca de 16 milhões de pessoas só nos Estados Unidos da América. No Brasil, estima-se cerca de 2 milhões de casos por ano. É menos comum nos países tropicais que nos países de clima temperado, visto que ela acomete preferencialmente pessoas de pele clara, daquelas que não costumam ficar bronzeadas, mesmo quando são frequentemente expostas ao sol. Neste grupo, a prevalência chega a ser de até 10% (Pinheiro, 2013).

A rosácea é mais comum em pessoas com descendência inglesa, irlandesa e escocesa (Pinheiro, 2013).

patologia tem sua prevalência variável entre 1% a 22% que atinge com maior incidência adultos de pele sensível, de fototipos I e II, é mais comum em mulheres, raramente manifestada em crianças e em pacientes do sexo masculino (Silva *et al.*, 2018; Anzengruber *et al.*, 2017). Os adultos do norte da Europa, caucasianos, com pele clara e sensível ao sol (fototipos I e II de Fitz Patrick) parecem ter o maior risco para a rosácea (Rainer *et al.*, 2021).

Em um estudo piloto, transversal e controlado, Trivelin *et al.*, 2020, concluíram que a doença é causada por uma inflamação que afeta os vasos sanguíneos e as glândulas sebáceas da pele. Essa inflamação leva ao desenvolvimento de vermelhidão na pele, com sintomas como queimação, dor, coceira e rubor.

De acordo com Holmes; Steinhoff, 2017 a rosácea é clinicamente subdividida em 4 subtipos (Quadro 1), cada subtipo apresentando suas características específicas que permite um diagnóstico de acordo com a sua classificação.

Quadro 01: Subtipos da rosácea.

Subtipos	Características
Subtipo 1 (eritemato-telangiectasia)	Apresenta os sintomas de <i>flushing</i> “rubor” e eritema frequente, em alguns casos apresenta telangiectasias-microvasos
Subtipo 2 “papulopustulosa”	Integra os sintomas do subtipo 1 e a presença de pápulas e pústulas;
Subtipo 3 (fimatoso)	Caracteriza-se pelo espessamento da pele com superfície irregulares, rifoma que acomete o nariz é a manifestação mais comum;
Subtipo 4 (ocular)	Observa-se a presença ou sintomas similares de

	conjuntivite, blefarite e em alguns casos calázios.
Variante granulomatosa	Pápulas ou nódulos cutâneos amarelados, acastanhados ou avermelhados

Fonte: Adaptado de Holmes; Steinhoff, 2017.

Indivíduos acometidos por rosácea eritemato-telangiectásica apresentam apenas vermelhidão e pequenos vasos dilatados à superfície da pele. Geralmente, estas alterações afetam principalmente o nariz e maçãs do rosto, eventualmente pode afetar outros locais, como orelhas e queixo (Cerejeira, 2020).

Na pápulo-pustulosa observa-se pápulas e pústulas (espinhas com ou sem exsudato, semelhantes às de acne). Pela semelhança pode ser confundida com acne, porém uma das diferenças é a ausência de comedões abertos ou fechados (pontos negros ou brancos, respectivamente) (Wilkin *et al.*, 2004).

Acometidos com rosácea fimatosa apresentam um aumento de regiões pontuais como nariz volumoso e deformado (rinofima). Além disso, nota-se um aumento da espessura da pele e desenvolvimento das glândulas sebáceas. O local mais atingido é o nariz, mas também pode ocorrer envolvimento do queixo, da testa ou das bochechas (Van Zuuren, 2019).

Na rosácea ocular os olhos podem ficar irritados e vermelhos, além de sensação de coceira, sensação de picadas ou corpo estranho e fotofobia (Cerejeira, 2020). De acordo com Tannus *et al.*, 2018, por se tratar de uma doença com sintomas centro-faciais, impacta a auto estima refletindo diretamente na qualidade de vida, podendo levar à depressão, ansiedade, vergonha, baixa autoestima e fobia social.

Embora sua etiopatogenia seja pouco esclarecida, tem-se demonstrado como uma doença multifatorial, envolvendo o sistema imunológico, vascular e nervoso, além de se apresentar como uma predisposição genética, produção de espécies reativas de oxigênio, disfunção da barreira epidérmica, alterações vasculares com aumento da expressão do fator de crescimento endotelial vascular, e inflamação neurogênica com liberação de neuromediadores no local da inflamação resultando em vasodilatação (Lima, 2010). Segundo, Rainer, B.M *et al.*, 2017, a rosácea pode ser agravada por fatores externos, como exposição à luz solar (raios UV), ingestão de alimentos picantes e estresse, que levariam a uma exacerbação da resposta imune inata, devido a níveis elevados de catelicidina e/ou disfunção neurovascular.

Múltiplos tipos celulares foram implicados na promoção da rosácea, incluindo queratinócitos, mastócitos, neurônios, células endoteliais, macrófagos, fibroblastos e células Th1 / Th17 (Rainer *et al.*, 2018).

Chang *et al.* 2015., relaciona a predisposição genética para transportar a variante polimórfica rs3733631 no gene do receptor de taquiquinina TACR3 e o polimorfismo da enzima glutathione S-transferase (GST), à doença. Identificaram ainda, que genes associados ao rs763035 são expressos em amostras de pele de rosácea e constataram que três alelos de classe II do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), inclusive HLA-DRB1, HLA-DQB1 e HLA-DQA1, estão envolvidos.

A desregulação da resposta imune inata aumenta a liberação de peptídeos antimicrobianos (PAM) e citocinas, por ativação de receptores toll-like 2 (TLR-2). O principal PAM é a catelicidina, clivada pela calicreína 5 (CLC-5) no peptídeo ativo LL-37. Esse é o mediador crucial

Fatores desencadeantes da rosácea

para a ativação e o comando de vários processos; liberação de citocinas e metaloproteinases (MMP) por leucócitos, mastócitos e queratinócitos, regulação da expressão dos componentes da matriz extracelular e elevação na proliferação das células endoteliais, que provocam angiogênese. As MMP-2 e 9 estão elevadas na pele dos pacientes, exercendo funções inflamatórias, angiogênicas e de desestruturação do arcabouço dérmico, auxiliando na ativação da CLC-5 e realimentando o sistema.

A MMP 9 é diretamente estimulada pelo ácaro *Demodex folliculorum*, que vive dentro dos folículos pilosos na pele humana, em pequenas quantidades e alimenta-se de células mortas da pele. Esse tipo é encontrado principalmente no rosto e tende a ser mais prevalente ao redor dos olhos, afetando as pálpebras e cílios. Se torna problemático quando em grande quantidade exacerbando condições de pele como a rosácea. (Bonamigo *et al.*, 2015; Chang *et al.*, 2015).

Os mecanismos fisiopatológicos, em particular os inflamatórios e os vasculares, se potencializam no desencadeamento e manutenção da rosácea, induzindo a aceleração da proliferação, diferenciação epidérmica e a disfuncionalidade do estrato córneo, com diminuição da capacidade de atrair e reter água, o que piora o processo inflamatório agravando o dano à barreira da pele (Addor, 2016).

De acordo com o estudo conduzido pela National Rosacea Society (NRS) 2002, alguns fatores externos foram descritos como agravantes, como a exposição a raios ultravioleta, ingestão de alimentos picantes ou condimentados, variações climáticas, ingestão de álcool, fumo, ansiedade, estresse, que levariam a exacerbação da resposta imune inata. Onde 1.066 pacientes portadores de rosácea foram identificados os

principais fatores relacionados entre eles, conforme descrito no quadro 2.

Quadro 2: Fatores desencadeadores da rosácea.

Exposição solar	81%
Estresse emocional	79%
Clima quente	75%
Vento	57%
Exercícios físicos intensos	56%
Consumo de álcool	52%
Banhos quentes	51%
Clima frio	46%
Alimentos condimentados	45%
Umidade	44%
Produtos para o cuidado da pele	41%
Bebidas quentes	36%
Cosméticos	27%
Medicamentos	15%
Condições médicas	15%

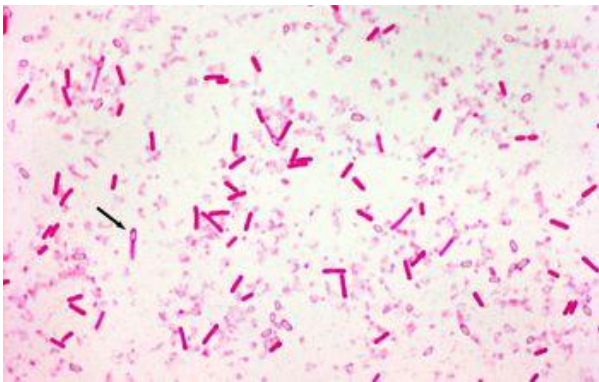
Fonte: Rosacea.org 2023.

Para Egeberg *et al.*, a variabilidade dos sintomas da rosácea pode ser um desafio para os pacientes e médicos. Alguns pacientes podem apresentar apenas um ou dois sintomas, enquanto outros podem apresentar todos os sintomas da doença. Os sintomas também podem variar em intensidade e frequência, o que dificulta o diagnóstico que é realizado com base na história clínica do paciente, nos sintomas e exame físico.

Toxina botulínica

A toxina botulínica (TB), mais popularmente conhecida pelo nome comercial “botox”, é uma neurotoxina produzida pela cultura da bactéria anaeróbia Gram-positiva, *Clostridium botulinum* (figura 2). Existem oito tipos de toxina botulínica identificados, numerados de 1 a 8, sendo que apenas os tipos A, B, E e, em menor escala, F são comumente usados em medicina, sendo a A a mais utilizada devido a sua potência (Setler, 2002).

Figura 2 – Gram bactéria *Clostridium botulinum*



Fonte: Microbiology 2011.

A história da TB teve início em 1817, através da primeira publicação sobre botulismo "nome dado à intoxicação por TB" feita pelo físico Justinus Kerner, onde o autor relacionou as mortes ocorridas por intoxicação alimentar na Europa com um veneno presente em salsichas defumadas, inclusive, o termo “*botulus*” do latim que significa salsicha, foi utilizado para nomear a doença em anos posteriores (Panicker *et al.*, 2003; Colhado *et al.*, 2009).

Somente em 1895, na Bélgica, durante um surto de botulismo que o microbiologista Emile Van Ermengem isolou com sucesso a bactéria responsável pela doença, a qual chamou de *Bacillus botulinus*, que mais tarde foi rebatizada como *Clostridium botulinum*. E, além disso, desvendou o mecanismo de ação responsável

pela toxicidade do botulismo e tais descobertas só foram publicadas posteriormente em 1897 (Lang, 2004; Cereser *et al.*, 2008; Silva, 2012). Para fins terapêuticos em 1970, Scott foi o pioneiro, com a finalidade de tratar o estrabismo. Em 1980, para o tratamento de distonias, enxaqueca, espasmos hemifaciais, casos de sialorréia, "perda de modo não intencional de saliva pela boca", hiperidrose e tratamentos estéticos (Scott *et al.*, 1973).

Após a liberação de sua utilização pelo Ministério da Saúde em 1992, a toxina botulínica se tornou um dos procedimentos não-cirúrgicos mais populares dos Estados Unidos e também do Brasil (Xavier *et al.*, 2021).

Atualmente a toxina botulínica é amplamente utilizada para reduzir a aparência de linhas e rugas faciais, e profusamente em outras áreas da medicina, incluindo o tratamento de distúrbios neurológicos, oftalmológicos e também cosméticos. (Hexsel *et al.*, 2007).

No entanto, a toxina botulínica pode ser nociva, causa o botulismo, uma doença que promove a paralisação dos músculos faciais e de membros, em altas doses e, se administrada de forma inadequada, pode causar paralisia muscular, dificuldade respiratória e até mesmo óbito, podendo ser considerada uma das substâncias mais tóxicas da natureza. Por isso, é consideravelmente importante que sua utilização seja sempre realizada por profissionais de saúde qualificados e experientes (Benecke, 2012; Silva, 2018).

Existem diversas apresentações de toxina botulínica disponíveis para o uso em todo mundo desde sua aprovação pelo Food and Drug Administration dos Estados Unidos (FDA), em 2002, no Brasil contamos com 6 marcas do tipo A autorizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) que permite apenas o uso da toxina botulínica do tipo A para fins estéticos e

terapêuticos desde 2000 , Até o presente momento, 7 marcas comerciais estão registradas na ANVISA sendo elas: Botox® (Allergan Pharmaceuticals., Ireland Westport., Irlanda), sendo a mais conhecida, bem como Xeomin®(Merz Pharma GmbH & Co. KGaA., Dessau., Rosslau., Alemanha), Botulin® (Hugel Inc., Chuncheon ., Coreia do Sul), Botulift® (Medytox., Coreia do Sul), Dysport® (Ipsen Biopharm Ltd., Ash Road North., Wrexham ., Reino Unido), Prosigne® (Lanzhou Instituto of Biological Products., Yanchang Road., Lanzhou., Provincia de Gansu., China), Nabota® (Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd 35-14, Jeyakgongdan 4-Gil,Hyangnam-Eup,Hwaseong-Si,Gyeonggi-Do., República da Coréia), seguindo a ordem de introdução no Brasil (Meski, 2010).

De acordo com estudos de McMahon, *et.al.*, 1992, 2000, foi demonstrado que a toxina botulínica é responsável por reduzir o prurido induzido por histamina, assim como reações vasomotoras e inflamação neurogênica, além de reduzir a liberação de glutamato, substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina.

Os efeitos colaterais são mínimos e relacionam-se com a injeção local. Dor ou edema podem surgir em torno do local da injeção.Em casos raros, os pacientes podem desenvolver fraqueza temporária dos músculos vizinhos, ou dor de cabeça, ou sobrelance e/ou pálpebra caída, também temporariamente (SBD, 2021).

As sequelas que podem ocorrer em qualquer local após uma injeção de toxina botulínica incluem dor, edema, eritema, equimose e hipostesia de curto prazo. Estes não diferem dos efeitos colaterais após outros tipos de injeções (Witmanowski; Błochowia, 2020).

Os tratamentos tradicionais para a rosácea são direcionados para o controle dos sintomas e a prevenção de agravamentos. Embora a cura definitiva ainda não esteja disponível, os tratamentos podem melhorar significativamente a qualidade de vida do paciente (Berg; Liden, 2013).

Os protocolos de tratamento tradicionais envolvem uma combinação de medicamentos tópicos e orais. Os medicamentos tópicos mais comumente usados incluem metronidazol, ácido azelaico e ivermectina, que ajudam a reduzir a inflamação e a vermelhidão (Zuuren *et al.*, 2015).

Os antimicrobianos orais, como a doxiciclina, são frequentemente prescritos para pacientes com rosácea mais grave ou quando os medicamentos tópicos não são eficazes. Eles ajudam a reduzir a inflamação e podem ser usados em combinação com tratamentos tópicos (Mikkelsen *et al.*, 2016).

A toxina botulínica surge como mais uma terapêutica bloqueando a liberação do neurotransmissor acetilcolina situada nos nervos periféricos, por meio do mecanismo de clivagem das proteínas do complexo SNARE (do inglês "SNAP (Soluble NSF Attachment Protein) Receptor"), que são responsáveis pela adesão e fusão das vesículas que contêm acetilcolina na junção neuromuscular pré-sináptica o que impede a contração muscular causando paralisia flácida e pode reduzir espasmos musculares e outras condições médicas. (Alouf *et al.*, 2015).

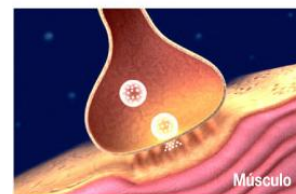
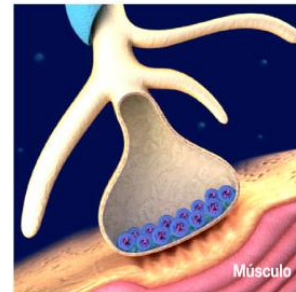
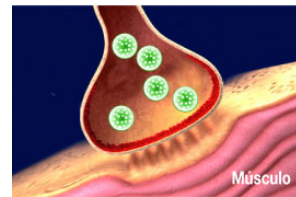
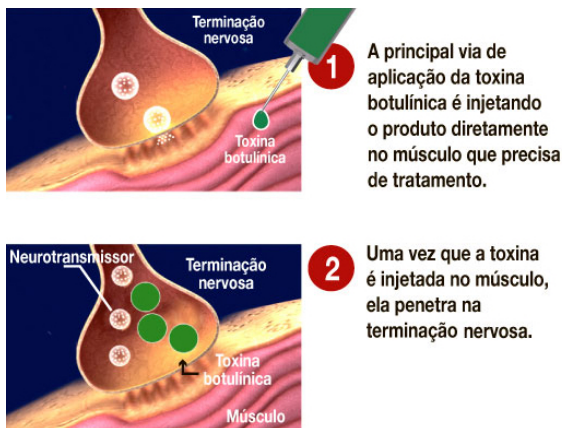
O mecanismo de ação da toxina botulínica envolve várias etapas (figura 3). Primeiro, a toxina se liga às terminações nervosas pré-sinápticas. Em seguida, ela é internalizada na célula nervosa por endocitose, uma vez dentro da célula, a toxina botulínica é clivada em duas subunidades, a cadeia pesada e a cadeia leve, através de proteases a cadeia leve é então liberada no citoplasma da célula nervosa, onde inibe a

A toxina botulínica no tratamento da rosácea

liberação de acetilcolina, bloqueando assim a transmissão do impulso nervoso para o músculo resultando na paralisação dos músculos afetados. Essa propriedade a torna útil terapêuticamente, em uma série de condições onde exista excesso de contração muscular (Aoki, 2005).

No tratamento da rosácea, supõe-se ainda, que ocorra a inibição da liberação de neuropeptídeos associados à vasodilatação e inflamação, tais como a acetilcolina e peptídeo intestinal vasoativo, ou que a toxina impede a liberação de neuropeptídeos envolvidos na atividade sebácea, homeostase vascular e inflamação, como a substância P, calcitonina e glutamato, causando significativa redução no rubor, poros, edema, eritema e telangiectasias e com efeitos de duração entre 3 a 4 meses onde faz-se necessário uma nova aplicação para remissão dos sintomas. (Lee *et al.*, 2015; Nybaek ; Jemec, 2005).

Figura 3: Mecanismo de ação da toxina botulínica



Fonte: Da Silva, 2022.

O primeiro relato do uso de toxina botulínica tipo A intradérmica como tratamento efetivo para o eritema facial foi publicado em 2004, por Yuraitis e Jacob. A toxina botulínica foi reconstituída com 5ml de soro fisiológico isotônico para uma diluição final de 2UI por 0,1mL, aplicados com distância de 1cm entre os pontos, totalizando 10UI por região. Foi observado resultado satisfatório no decorrer de duas semanas da aplicação, tendo o paciente retornado um mês após para continuidade do tratamento em outras áreas (Yuraitis, Jacob, 2004).

Um outro estudo foi realizado em 2012 por Dayan *et al.*, onde analisou 13 pacientes com rosácea eritêmato-telangiectásica ao longo de dois anos. Os pacientes receberam microinjeções de TB, na diluição de 7ml de solução salina para cada 100 unidades de toxina botulínica e com 0,5cm de distância entre os pontos de aplicação nas áreas afetadas, totalizado em média de oito a 12 unidades por área. Os resultados foram positivos onde demonstraram redução significativa do

eritema e rubor da área tratada entre a segunda e a quarta semana após a aplicação, com resultado mantido durante o período de até três meses após tratamento.

Ainda no mesmo ano, 2012 um outro relato de aplicação de toxina botulínica administrada por meio de Mesobotox, técnica de microinjeção e associada a LIP (Luz Intensa Pulsada) no tratamento da rosácea, com resposta satisfatória. O frasco foi reconstituído em 10 mL de solução fisiológica estéril a 0,9%. Cada hemiface e a fronte receberam oito pontos de 0,1 mL de TB (1U de TB-A por injeção para uma dose total de 8U), com 2 cm de espaçamento. (Bedewi, 2012).

Mais tarde em 2015, Bloom *et al.*, demonstraram tratamento semelhante apresentando resultado com relevância estatística nos pacientes acompanhados, evidenciando melhora nos sintomas de eritema nos três primeiros meses após o tratamento. Neste estudo, utilizou-se a toxina botulínica em diluição de 100 unidades para cada 5mL de solução salina, com aplicação intradérmica de 0,2 a 0,5 unidades por ponto de aplicação, com distância de 0,5cm entre os pontos, mostrando resultados semelhantes aos da literatura revisada, com melhora estatisticamente significativa do eritema transitório, eritema persistente e inflamação facial nos três primeiros meses consecutivos à aplicação, e retorno dos sintomas por volta do sexto mês pós-tratamento.

Em um estudo brasileiro também foi observado a eficácia similar em que se administrou a TB em pacientes que apresentavam eritema e lesões inflamatórias. Foi avaliado a segurança do tratamento com TB onde 10 pacientes, sendo 8 mulheres e 2 homens, foram expostos à luz de LED (Diodo Emissor de Luz) para estimular o eritema da rosácea. A idade dos pacientes variou de 19 a 60 anos, e os fototipos,

de I a II (Antonio *et al.*, 2018).

Nesse mesmo estudo realizado por Antonio *et al.*, 2018 os fatores desencadeantes de eritema e *flushing* mais relatados foram exposição solar, exposição ao calor, estresse emocional e prática de atividade física. Oito pacientes retornaram para a reavaliação em 30 e 90 dias. Cinco pacientes relataram melhora dos sintomas em 30 dias, um paciente relatou melhora em 90 dias e dois pacientes não notaram melhora.

Como resultado final desse estudo brasileiro utilizando a TB, a análise clínica da intensidade do eritema e *flushing* facial mostrou que 63% dos pacientes apresentaram redução no estágio de intensidade, 25% permaneceram no mesmo estágio e 12% apresentaram aumento no estágio de intensidade. Análises estatísticas não paramétricas mostraram que houve redução significativa no eritema após o tratamento ($p = 0,035$). (Antonio *et al.*, 2018).

Os efeitos colaterais observados foram equimose no local da aplicação da TB em uma paciente e discreta assimetria no sorriso em outra paciente, que foi corrigida com aplicação de toxina botulínica na região do músculo zigomático maior contralateral (Antonio *et al.*, 2018).

Impacto da Rosácea na Autoestima e a Importância do Tratamento

A exigência da pele perfeita e da aparência impecável na sociedade é um fenômeno que tem sido cada vez mais discutido nos últimos anos. Essa pressão estética pode ter um impacto negativo na saúde mental e física das pessoas, levando a comportamentos compulsivos, como distúrbios alimentares e de imagem corporal (Mattos, 2010).

De acordo a American Psychiatric Association, 2014, pessoas com fobia social frequentemente temem ser julgadas por sua

aparência, e as imperfeições no rosto podem aumentar esse medo, podem evitar situações sociais, como ir a festas ou reuniões, por medo de serem expostas ao julgamento dos outros.

Apesar da rosácea não apresentar gravidade clínica pode ter um impacto significativo na qualidade de vida e na autoestima de um indivíduo, desencadeia tipos de angústia emocional e desafios psicológicos como: percepção negativa da própria imagem, angústia, transtornos psicológicos, ansiedade, receio de interação social, pensamentos suicidas e quadros depressivos. (Bowe; Logan, 2011).

Segundo, Kroenke *et al.*, 2001 a depressão é comum em pacientes com a rosácea e a gravidade desta, está diretamente relacionada à gravidade da depressão.

Estudos demonstram que a rosácea pode afetar a autoestima e a qualidade de vida de diversas maneiras. A aparência física é um aspecto crucial da identidade pessoal e a rosácea, sendo uma condição visível, pode provocar sentimentos de vergonha e embaraço (Su *et al.*, 2017). Além disso, pode ser mal interpretada por outras pessoas como um sinal de abuso de álcool ou falta de higiene pessoal, o que pode levar a estigmatização e discriminação. (Rainer *et al.*, 2018)

Conclusão

A rosácea sendo uma doença inflamatória da pele ainda sem cura que afeta principalmente o rosto e que apresenta como sintomas mais comuns eritema, *flushing*, pápulas e pústulas. O tratamento da rosácea é multidisciplinar e envolve o uso de medicamentos tópicos, orais e procedimentos estéticos.

A TB é uma terapia que pode ser administrada para tratar os sinais e sintomas da rosácea. Atua bloqueando a liberação de acetilcolina, um neurotransmissor que causa

contração muscular.

O uso da TB na rosácea tem sido analisado em diversos estudos clínicos. Os resultados desses estudos mostraram que a TB é eficaz no controle do eritema e do *flushing* da rosácea. É um tratamento seguro e eficaz, no entanto, é importante ressaltar que o emprego da toxina não é um tratamento que traz a cura para a doença, é uma terapêutica que deve ser continuado para manter os benefícios.

Com base nos resultados dos estudos clínicos, algumas recomendações podem ser realizadas para o uso da TB na rosácea, como ser utilizada como um tratamento complementar ao tratamento da doença, ser administrada por um profissional de saúde qualificado e os pacientes devem ser monitorados durante o tratamento.

Pesquisas futuras devem ser realizadas para avaliar a eficácia da TB no tratamento de outras manifestações da rosácea, como pápulas e pústulas, além de avaliar a segurança a longo prazo nos indivíduos tratados com a toxina.

Agradecimentos

Primeiramente, queremos agradecer a Deus por nossas vidas e por nos permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo da realização deste trabalho.

Agradecemos imensamente a todos que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho. Sem o apoio e incentivo, este projeto não teria sido possível. Aos nossos queridos Mestres, Elane Maciel, Túlio Ferreira e Fernanda Ramos.

À nossa querida orientadora Beatriz Camargo pela orientação, paciência e valiosas sugestões ao longo deste processo. Seu conhecimento, parceria e dedicação foram fundamentais para o sucesso deste trabalho. Também somos gratos aos nossos colegas de

classe e amigos que forneceram apoio moral e compartilharam ideias ao longo dessa jornada acadêmica.

Nossas famílias merecem um agradecimento especial por seu constante encorajamento e compreensão. Suas palavras de incentivo foram pilares fundamentais.

Por fim, agradecemos a todas as fontes de

pesquisa e instituições que disponibilizaram informações e recursos que foram essenciais para a elaboração deste trabalho.

Este trabalho é dedicado a todos vocês, e esperamos que ele possa contribuir de alguma forma para o avanço do conhecimento na área.

Muito obrigado a todos!

Referências

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-5). 5ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

AOKI, K R. "Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A." *Neurotoxicology* vol. 26,5 (2005): 785-93. doi:10.1016/j.neuro.2005.01.017

ANTONIO , Carlos Roberto; ANTONIO , João Roberto; TRÍDICO, Livia Arroyo; AIDAR FERNANDES, Tatiane Ester. toxina botulínica: revisão de sua aplicabilidade em doenças ao alcance do dermatologista: revisão de sua aplicabilidade em doenças ao alcance do dermatologista. toxina botulínica, [s. l.], 13 ago. 2014. DOI ISSN-e 1984. Disponível em: 13/08/2014. Acesso em: 15 mar. 2023. <http://www.surgicalcosmetic.org.br/details/346/pt-BR/toxina-botulinica--revisao-de-sua-aplicabilidade-em-doenças-ao-alcance-do-dermatologista>

ASAI Y, Tan J; BAIBERGENOVA, A; BARANKIN,B; COCHRANE, CL; HUMPHREY, S; LYNDE,CW; MARCOUX D; POULIN Y; RIVERS JK; SAPIJASZKO,M; SIBBALD RG; TOOLE J; ULMER M; Zip C. Canadian Clinical Practice Guidelines for Rosacea. J Cutan Med Surg. 2016 Setembro ;20(5):432-45. doi: 10.1177/1203475416650427. Epub 2016 Maio 17. Errata em: J Cutan Med Surg. 2021 Julho-Agosto ;25(4):466. PMID: 27207355.

BERG M; LIDÉN S. An epidemiological study of rosacea. Acta Derm Venereol. 1989;69(5):419-23. PMID: 2572109.

BOWE, W.P; AND LOGAN, A.C. (2011) Acne Vulgaris, Probiotics and the Gut-Brain-Skin Axis-Back to the Future? Gut Pathogens, 3, 1. <https://doi.org/10.1186/1757-4749-3-1>

CEREJEIRA A. Rosácea [Internet]. Saudebemestar.pt. 2020 [acesso em: 04 de Outubro de 2023].disponivem em: <https://www.saudebemestar.pt/pt/clinica/dermatologia/rosacea/>

DAYAN, S.H; PRITZKER, R.N.; ARKINS J.P. A New Treatment Regimen for Rosacea: OnabotulinumtoxinA. Journal Of Drugs In Dermatology. Chicago, p. 76-79. dez. 2012.

EGEBERG, A; HANSEN, P. R; GISLASON, G. H; THYSEN, J. P. (2016). Clustering of autoimmune diseases in patients with rosacea. Journal of the American Academy of Dermatology, 74(4), 667–72.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.11.004>

FLÁVIO, A. Botulinum Toxin for Facial Harmony. [S. l.]: Quintessence, 2018.

GUERRA NETO, Pedro Gonçalves da Silva. Toxina Botulínica Tipo A: ações farmacológicas e riscos de uso nos procedimentos estéticos faciais. Monografia - Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa, 2016. Disponível em: <<http://www.cceursos.com.br/img/resumos/tcc---pedro-guerra.pdf>>. Acesso em 29 de abril de 2022.

MATTOS, P. S. A beleza velada: a construção do ideal de beleza e suas repercussões na vida das mulheres. São Paulo: Editora Unesp, 2010.

MCMAHON, HT; FORAN, P; DOLLY, JO; VERHAGE, M; WIEGANT, VM, NICHOLLS, DG. Tetanus toxin and botulinum toxins type A and B inhibit glutamate, gamma-aminobutyric acid, aspartate, and met-enkephalin release from synaptosomes. Clues to the locus of action. J Biol Chem. 1992 Oct 25;267(30):21338-43. PMID: 1356988.

MIKKELSEN,CS; HOLMGREN, H; KJELLMAN, P; HEIDENHEIM, M; KAPPINNEN, A; BJERRING, P. Rosacea: a clinical review. Dermatology Reports. 2016;8:6387.

K. KROENKE, R.L.; SPITZER, J.B. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. J Gen Intern Med., 16 (2001), pp. 606-613 <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x> | Medline

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>

PINHEIRO,P. Rosácea (acne rosácea): tipos, causas e tratamento [Internet]. MD.Saúde. 2013 [atualizado em 04 de outubro de 2023]. disponível em : <https://www.mdsaude.com/dermatologia/rosacea/>

PURKISS,J; WELCH,M; DOWARD,S; FOSTER, K. Capsaicin-stimulated release of substance P from cultured dorsal root ganglion neurons: involvement of two distinct mechanisms. Biochem Pharmacol. 2000; 59(11):1403-6

RAINER, BM; KANG S; CHIEN, AL. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. Dermatoendocrinol. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29484096/6.2018>

SBD - Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2021,toxina botulínica tipo A. Acesso em: 05 de Outubro de 2023. Disponível em <https://www.sbd.org.br/tratamentos/toxina-botulinica-tipo-a/>

SILVA, L.C; FERREIRA L.O, Isadora; SILVEIRA, L. Marina; STEINER, Denise. Estudo prospectivo para tratamento do rubor da rosácea com toxina botulínica tipo A. Surgical & Cosmetic Dermatology, [s.l.], v. 10, n. 2, p.121- 126, 2018.

SU, D ;DRUMMOND, P.D. (2012), Blushing Propensity and Psychological Distress in People with Rosacea. Clin. Psychol. Psychother., 19: 488-495. <https://doi.org/10.1002/cpp.763>

TANNUS, F.C; PICOSSE,F.R; SOARES, J.M; BAGATIN, E. Rosacea-specific quality of life questionnaire: translation, cultural adaptation and validation for Brazilian Portuguese. Anais Brasileiros de Dermatologia, [s.l.], v. 93, n. 6, p.836-842, dez. 2018.

TRIVELIN, MLOAA; ALCHORNE,A.O.I.; ALCHORNE, M.M. Evaluation of the clinical effect of photobiomodulation therapy using low intensity laser in erythemato - telangiectatic rosacea: Pilot Study. Braz. J. of Develop 2020 .Acesso em: 05 de Outubro de 2023. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/13762/11517>

XAVIER, Elisângela Costa; DE ANDRADE, Leonardo Guimarães; LOBO, Livia Cabral. toxina botulínica

Aplicada Para Fins Terapêuticos. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, v. 7, n. 9, p. 513-532, 2021.

WILKIN, J, Dahl, M; Detmar, M, Drake, L; Liang, M. H; Odom, R; Powell, F; National Rosacea Society Expert Committee (2004). Standard grading system for rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 50(6), 907–912. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.01.048>

WITMANOWSKI, Henryk; BŁOCHOWIAK, Katarzyna. Toda a verdade sobre a toxina botulínica - uma revisão. *Postepy dermatologii i alergologii* vol. 37,6 (2020): 853- 861. doi:10.5114/ada.2019.82795