

USO DA TOXINA BOTULÍNICA COMO UM MÉTODO ALTERNATIVO PARA O TRATAMENTO DA ROSÁCEA

USE OF BOTULINUM TOXIN AS AN ALTERNATIVE METHOD FOR THE TREATMENT OF ROSACEA

Renan Busato Schiavo¹

Dr^a. Gabriela Modenesi Sirtoli²

A pesquisa investigou o uso da toxina botulínica como alternativa terapêutica para a rosácea, uma condição dermatológica que frequentemente não respondia bem aos tratamentos convencionais. Conhecida por seus efeitos anti-inflamatórios e reguladores de vasodilatação, a toxina botulínica pôde oferecer uma solução eficaz para melhorar os sintomas da rosácea. A hipótese principal era que a toxina poderia reduzir significativamente a vermelhidão e a inflamação, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e apresentando alta tolerabilidade com efeitos adversos mínimos. O objetivo geral foi avaliar a segurança e a eficácia da toxina botulínica no tratamento da rosácea, enquanto os objetivos específicos incluíram examinar a diminuição da vermelhidão facial, a variação dos resultados conforme os subtipos e a gravidade da condição, a combinação com outras terapias e a tolerância aos efeitos adversos. A metodologia envolveu uma revisão bibliográfica qualitativa envolvendo 10 artigos científicos publicados entre 2012 e 2024, utilizando bases de dados como o PubMed entre outros sites. A revisão analisou a qualidade metodológica dos estudos, extraindo dados sobre características das amostras, métodos de aplicação da toxina, resultados e efeitos adversos. Os estudos destacaram a eficácia da toxina botulínica tipo A (TBA) no tratamento da rosácea, especialmente na redução de eritema, rubor e inflamação. Estudos recentes têm evidenciado melhorias significativas em pacientes tratados, com efeitos positivos que se mantêm por até três meses e poucas reações adversas. Ensaios clínicos e relatos de caso destacam a eficácia da TBA, mesmo em casos em que tratamentos convencionais não foram eficazes. Outras pesquisas corroboram essa tendência, demonstrando uma aceitação positiva por parte dos pacientes. Comparações entre diferentes métodos de aplicação e investigações sobre a combinação da TBA com associações mostram resultados promissores. Esses avanços são esperados para contribuir na redução da intensidade e frequência do rubor, além de aprofundar a compreensão dos mecanismos de ação da toxina e confirmar a segurança do tratamento. Essas descobertas corroboram para o desenvolvimento de protocolos de tratamento personalizados, consolidando a toxina botulínica como uma opção terapêutica eficaz e segura para a rosácea.

Palavras-chave: toxina botulínica, rosácea, eficácia, anti-inflamatório, tratamento.

ABSTRACT: The research investigated the use of botulinum toxin as a therapeutic alternative for rosacea, a dermatological condition that often does not respond well to

¹ Farmácia Unisales Centro Universitário Salesiano. Vitória/ ES, Brasil. renanbschiavo12@icloud.com

² Farmácia Unisales Centro Universitário Salesiano. Vitória/ ES, Brasil. gsirtoli@salesiano.br

conventional treatments. Known for its anti-inflammatory and vasodilation-regulating effects, botulinum toxin proved effective in improving rosacea symptoms. The main hypothesis was that the toxin could significantly reduce redness and inflammation, enhancing patients' quality of life with high tolerability and minimal side effects. The goal was to evaluate the safety and efficacy of botulinum toxin in treating rosacea, while specific objectives included assessing facial redness reduction, variation by subtypes and severity, combination with other therapies, and tolerance to adverse effects. The methodology involved a qualitative literature review of 10 studies published between 2012 and 2024, using databases such as PubMed. The review analyzed the methodological quality of studies, extracting data on sample characteristics, toxin application methods, outcomes, and adverse effects. The studies highlighted the effectiveness of botulinum toxin type A (BTX-A) in treating rosacea, particularly in reducing erythema, flushing, and inflammation. Recent studies showed significant improvements in treated patients, with positive effects lasting up to three months and few adverse reactions. Clinical trials and case reports emphasize the efficacy of BTX-A, even in cases where conventional treatments were ineffective. Other studies confirm this trend, demonstrating positive patient acceptance. Comparisons of different application methods and investigations into BTX-A combinations show promising results. These advances are expected to help reduce the intensity and frequency of flushing, deepen the understanding of the toxin's mechanisms, and confirm treatment safety. These findings support the development of personalized treatment protocols, establishing botulinum toxin as an effective and safe therapeutic option for rosacea.

Keywords: botulinum toxin, rosacea, efficacy, anti-inflammatory, treatment.

1 INTRODUÇÃO

Diante das limitações das terapias convencionais para a rosácea em atender completamente as necessidades dos pacientes, observa-se um crescente interesse por abordagens alternativas. A toxina botulínica, amplamente utilizada no tratamento de rugas dinâmicas e outras questões estéticas, tem despertado atenção como opção terapêutica devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e à capacidade de regular a vasodilatação. Segundo os autores, é fundamental desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes para melhorar a qualidade de vida de pessoas com rosácea, uma condição que afeta não apenas a saúde dermatológica, como também o bem-estar emocional e social dos pacientes (Dell Rosso et al., 2019).

A rosácea é uma doença cutânea multifatorial, caracterizada por vermelhidão, pápulas, pústulas e vasodilatação, que apresenta desafios fisiopatológicos significativos (Aroni et al., 2020). Sua etiologia, embora não completamente compreendida, está relacionada a fatores genéticos, ambientais e imunológicos. Além do impacto físico, essa doença pode comprometer significativamente a autoestima e a interação social, ressaltando a importância de tratamentos eficazes que melhorem não apenas os sintomas, mas também o bem-estar geral dos pacientes.

A investigação do potencial da toxina botulínica como uma intervenção com âmbito inovador oferecia a perspectiva de aliviar a sintomatologia física promovendo a

melhora significativa da qualidade de vida. Apesar da gama de opções de tratamento, como tratamentos tópicos e orais, muitos pacientes ainda enfrentam desafios no controle da sintomatologia da rosácea

A toxina botulínica surge, então, como uma alternativa promissora, com benefícios evidenciados no controle da inflamação e na modulação da vasodilatação. Estudos sobre seus protocolos de aplicação mostram que a toxina pode reduzir significativamente os sintomas da rosácea, com variações de eficácia conforme o subtipo e a gravidade da condição, especialmente quando associada a outras terapias. Além disso, foram analisados a duração dos efeitos e a tolerância aos possíveis efeitos adversos. Esses achados têm potencial para aprimorar as práticas clínicas na área de estética facial, proporcionando abordagens personalizadas que não apenas atendam aos objetivos estéticos dos pacientes, mas também promovam seu bem-estar geral.

O objetivo principal deste trabalho foi analisar se a toxina botulínica pode ser uma alternativa eficaz para o tratamento da rosácea, abordando sua segurança, eficácia e impacto na redução da sintomatologia desta patogênese. Especificamente, este estudo visou: analisar a capacidade da toxina botulínica de diminuir a sintomatologia dos pacientes com rosácea; analisar os efeitos da toxina botulínica na melhoria da qualidade de vida dos indivíduos afetados por essa condição clínica; avaliar a segurança da toxina botulínica quanto ao grau de tolerância como terapia para rosácea, incluindo a ocorrência de possíveis efeitos adversos; investigar a compatibilidade da toxina com outras terapias já estabelecidas para o tratamento da rosácea, com foco em otimizar os resultados clínicos; e fornecer informações valiosas para o desenvolvimento de protocolos de tratamento personalizados, integrando a toxina botulínica como uma opção terapêutica viável para o tratamento de pacientes com rosácea.

O estudo indica que a toxina botulínica tipo A (TBA) pode ser eficaz no tratamento da rosácea, especialmente em casos refratários, destacando redução do eritema e rubor, melhora na qualidade de vida e segurança no uso intradérmico, com efeitos duradouros e poucos efeitos colaterais. Combinações envolvendo a TBA, revelando potencial sinérgico e promissor para alternativas de tratamento minimamente invasivas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1. FISILOGIA DA PELE

A pele, maior órgão do corpo humano, desempenha um papel essencial na proteção contra agentes externos e na manutenção do equilíbrio interno do organismo. Estruturalmente, ela é composta por três camadas: epiderme, derme e hipoderme, cada uma com funções específicas para a integridade e funcionamento ideal desse órgão. Além disso, estruturas anexas como as glândulas sudoríparas, sebáceas e os folículos pilosos contribuem para a termorregulação e a defesa contra fatores ambientais (Elias *et al.*, 2008).

A epiderme, localizada na superfície da pele, é composta principalmente por

células queratinizadas chamadas queratinócitos, que formam uma barreira protetora contra microrganismos, substâncias químicas e outros agentes agressores. Logo abaixo da epiderme, encontra-se a derme, uma camada mais espessa que contém fibras de colágeno e elastina, proporcionando resistência e elasticidade à pele. Além disso, a derme abriga uma complexa rede de vasos sanguíneos, nervos e estruturas sensoriais, contribuindo para respostas imunológicas e sensoriais da pele. Por fim, a hipoderme, sendo está a camada mais profunda, é composta principalmente por tecido adiposo, que exerce a função de isolante térmico, reserva de energia e suporte estrutural à pele (Proksch *et al.*, 2008).

As camadas da pele trabalham em conjunto fornecendo proteção, regulação térmica, sensibilidade tátil, síntese de vitamina D e imunológica, assegurando a integridade e o funcionamento adequado da pele como um todo. A integridade dessas camadas é crucial para a saúde e bem-estar geral do organismo, pois qualquer desequilíbrio ou comprometimento em sua função pode resultar em uma variedade de condições dermatológicas, como rosácea, dermatite, acne, entre outras, impactando a qualidade de vida dos indivíduos acometidos (Elias *et al.*, 2008).

Compreender a complexidade da estrutura e a funcionalidade da pele é crucial para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção e tratamento de condições cutâneas, incluindo a rosácea, assegurando assim a saúde e o bem-estar dermatológico dos pacientes (Nestle *et al.*, 2009).

2.2. FISIOPATOLOGIA DA ROSÁCEA

A rosácea é uma doença cutânea multifatorial, caracterizada por vermelhidão, pápulas, pústulas e vasodilatação, que apresenta desafios fisiopatológicos significativos (Aroni *et al.*, 2020). Sua etiologia, embora não completamente compreendida, está relacionada a fatores genéticos, ambientais e imunológicos. Estudos recentes buscam entender a interação complexa entre esses fatores na patogênese da rosácea (Steinoff *et al.*, 2011). Estudos apontam que a condição afeta principalmente pessoas de pele clara, especialmente de origem europeia (Two *et al.*, 2015). há influência genética na predisposição à doença, que é mais prevalente em mulheres, com maior incidência e gravidade durante a menopausa. (Bamford *et al.*, 2018). Além disso, fatores ambientais, como variações extremas de temperatura e exposição solar, são comuns desencadeadores dos sintomas. A microbiota cutânea também pode influenciar a patogênese da rosácea, trazendo novas perspectivas para seu manejo (Steinoff *et al.*, 2013).

Van Zuuren e colaboradores (2019) mencionam que estudos de associação de todo o genoma (GWAS) identificaram loci genéticos relacionados à função da barreira cutânea, resposta imune e regulação vascular, com implicações importantes no desenvolvimento de terapias direcionadas. Destaca-se a necessidade de considerar os diferentes subtipos da rosácea, como a eritematolangiectásica, pápulo-pustulosa, fimatosa e ocular, cada um com características clínicas distintas que requerem abordagens terapêuticas específicas. Compreender essas variantes é fundamental para oferecer tratamentos eficazes e personalizados, além de ressaltar a importância de uma abordagem integrativa na pesquisa e prática clínica da rosácea (Gallo *et al.*, 2018).

2.3. SUBTIPOS DA ROSÁCEA

A rosácea é classificada em diferentes subtipos, incluindo eritemato-telangiectásica, pápulo-pustulosa, fimatosa e ocular, cada um com suas particularidades clínicas. Essa diversidade reflete a natureza complexa da doença, que envolve alterações nos sistemas vascular, imunológico e inflamatório. Uma característica central da rosácea é a hiper-reatividade dos vasos sanguíneos, que resulta em vasodilatação e vermelhidão facial constante. Além disso, a inflamação crônica na pele desempenha um papel fundamental no desenvolvimento da condição, contribuindo para o surgimento de lesões como pápulas, pústulas e nódulos (Steinhoff *et al.*, 2013).

No caso específico da rosácea eritematotelangiectásica, o quadro clínico é marcado por vermelhidão persistente, devido à dilatação dos vasos sanguíneos na pele, especialmente na região central do rosto, como bochechas, nariz, testa e queixo. Esses sintomas incluem sensação de queimação e calor na pele, sendo a telangiectasia uma das maiores preocupações estéticas dos pacientes. Fatores como exposição solar, variações extremas de temperatura e consumo de certos alimentos e bebidas podem desencadear ou agravar os sintomas (Wilkin *et al.*, 2002).

2.4. TRATAMENTOS PARA A ROSÁCEA

O tratamento da rosácea visa controlar a sintomatologia e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Os tratamentos tópicos com metronidazol, ácido azelaico e ivermectina são amplamente utilizados para reduzir a inflamação e combater a presença do ácaro *Demodex*, frequentemente associado à rosácea (Bamford *et al.*, 2018). Além disso, antibióticos orais como a doxíciclina e a minociclina podem ser prescritos para controlar a inflamação e tratar as lesões provocadas pela condição. Contudo, o uso prolongado dessas terapias antimicrobianas pode levar a efeitos colaterais adversos, como intolerância gastrointestinal, e ao preocupante desenvolvimento de resistência bacteriana (Van Zuren *et al.*, 2019).

Diante dessas limitações, é crucial conduzir mais pesquisas clínicas bem elaboradas para avaliar tanto a eficácia quanto a segurança da toxina botulínica no tratamento da rosácea. Adicionalmente, é essencial desenvolver protocolos de tratamento padronizados que considerem as características individuais de cada paciente, como o subtipo de rosácea, a gravidade dos sintomas e o histórico médico. Novas modalidades terapêuticas estão sendo investigadas, incluindo o uso de antagonistas dos receptores da calcitonina gene-relacionada (CGRP) e tratamentos com a toxina botulínica. Essas abordagens demonstraram eficácia em estudos clínicos na redução da vermelhidão facial e podem representar avanços significativos no manejo da rosácea, uma condição dermatológica complexa que exige estratégias personalizadas para cada paciente (Aroni *et al.*, 2020).

Além das terapias convencionais, procedimentos estéticos têm desempenhado um papel importante no manejo da rosácea, especialmente para pacientes que não respondem adequadamente às opções tópicas ou orais. Terapias a laser, como o laser de corante pulsado (PDL) e a luz intensa pulsada (IPL), são amplamente reconhecidas por sua eficácia na redução da vermelhidão e telangiectasias características da rosácea. Estudos mostram que esses métodos são bem tolerados e promovem melhorias significativas na aparência da pele e no bem-estar dos

pacientes (Kauvar et al., 2017). Em paralelo, a toxina botulínica tem se destacado como uma alternativa promissora devido às suas propriedades anti-inflamatórias e capacidade de modular a vasodilatação, oferecendo uma abordagem complementar no manejo da rosácea (Dell Rosso et al., 2019). Esses avanços sugerem que a integração de tratamentos estéticos e terapias inovadoras pode transformar a abordagem terapêutica dessa condição.

2.5. TOXINA BOTULÍNICA

A toxina botulínica é uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, sendo este um organismo anaeróbio, gram-positivo e formador de esporos. A descoberta da toxina aconteceu no final do século XIX, quando o médico alemão Justinus Kerner investigou casos de envenenamento alimentar e criou o termo “*botulismo*”. Tendo sido o primeiro a sugerir que essa substância foi a causadora do botulismo e poderia ser utilizada terapeuticamente em doses menores para tratar distúrbios neuromusculares (Souza et al., 2019). A toxina foi identificada como agente causador de intoxicações alimentares em alimentos mal-conservados, especificamente carnes enlatadas, o que levou a estudos mais aprofundados sobre suas propriedades.

2.5.1. Estruturas e tipos de toxinas botulínicas

De acordo com Schwindt e colaboradores (2018), a toxina botulínica é uma substância biológica bem estabelecida e potente conhecida por ter uma estrutura molecular complexa. Existem 7 subtipos de toxina botulínica, toxinas A, B, C1, D, E, F e G, cada uma produzida por uma cepa diferente de *Clostridium botulinum*. Os tipos A, B e E são mais comumente usados clinicamente devido à sua melhor eficácia. As toxinas botulínicas são compostas por uma cadeia pesada e uma cadeia leve, conectadas por uma ligação dissulfeto. A cadeia pesada é responsável pela ligação e internalização da toxina nas terminações nervosas, enquanto a cadeia leve exerce a atividade enzimática, clivando proteínas específicas envolvidas na exocitose de neurotransmissores, como a SNAP-25 (Rodrigues et al., 2020).

A toxina botulínica tipo A (TBA) é uma neurotoxina derivada da bactéria *Clostridium botulinum*, usada amplamente em tratamentos médicos e estéticos. Sua principal ação é bloquear temporariamente a liberação de acetilcolina nas terminações nervosas, resultando na paralisção dos músculos, o que é útil para tratar distúrbios musculares, hiperidrose e rosácea eritematosa, entre outros (Aoki et al., 2001); (Carruthers et al., 2004). Além de seus efeitos musculares, a TBA possui propriedades anti-inflamatórias, aumentando seu potencial terapêutico em condições neurogênicas e inflamatórias (Yaraskavitch et al., 2008). Seus efeitos adversos são geralmente leves e transitórios (Jabbari et al., 2008).

A toxina botulínica tipo B (BoNT/B) é utilizada principalmente em casos em que os pacientes desenvolvem resistência ao tipo A. A Myobloc é a formulação comercial mais conhecida; embora BoNT/B seja eficaz, possui menor potência e duração de efeito em comparação com BoNT/A, além de maiores riscos de efeitos adversos, como dor no local da aplicação (Simmons et al., 2001).

A toxina botulínica tipo C1 (BoNT/C1) é menos utilizada clinicamente, mas tem sido objeto de estudos por clivar as duas proteínas essenciais na exocitose vesicular, a SNAP-25 e a Sintaxina conferindo-lhe um potencial terapêutico único, embora ainda limitado em aplicações práticas (Rossetto *et al.*, 2014).

A toxina botulínica tipo D (BoNT/D) é utilizada principalmente na medicina veterinária, sendo menos eficaz em humanos e, portanto, não utilizada na prática clínica humana (Hill *et al.*, 2007).

A toxina botulínica tipo E (BoNT/E) tem uma duração de efeito mais curta em comparação às demais toxinas tipo A e B, o que limita seu uso clínico. No entanto, sua rápida ação pode ser benéfica em determinadas situações terapêuticas que requerem um início de ação mais rápido (Montal *et al.*, 2010).

A toxina botulínica tipo F (BoNT/F) é conhecida por ter a menor duração de efeito entre as toxinas botulínicas, o que a torna menos adequada para tratamentos que requerem uma ação prolongada. Apesar disso, mostra-se útil em pesquisas e aplicações específicas onde uma ação de curta duração é desejada (Elopra *et al.*, 1997).

A toxina botulínica tipo G (BoNT/G) é a menos estudada e raramente utilizada em contextos clínicos. Pouco se sabe sobre sua eficácia e perfil de segurança, tornando-a uma opção limitada para o tratamento (Schiavo *et al.*, 1990).

2.5.2. Mecanismo de ação e farmacocinética das toxinas botulínicas

O mecanismo de ação das toxinas botulínicas envolve a inibição da liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares, resultando em paralisia muscular temporária. Esse processo ocorre em várias etapas, incluindo a ligação à célula-alvo, translocação da cadeia leve para o citoplasma, que envolve proteínas essenciais para a função vesicular, e a internalização. Segundo Jankovic e colaboradores (2004), “A toxina botulínica tipo A cliva especificamente a proteína SNAP-25, impedindo a liberação de acetilcolina e, conseqüentemente, bloqueando a transmissão do impulso nervoso”.

A forma cinética da toxina envolve etapas críticas que determinam a eficácia e segurança da substância. Após a injeção intramuscular, a toxina é rapidamente absorvida pelas terminações nervosas pré-sinápticas por meio da endocitose mediada por receptores. Uma vez dentro da célula nervosa, a toxina é clivada por proteases em duas cadeias: a cadeia leve e a cadeia pesada. A cadeia leve, a parte ativa da toxina, inibe a liberação de acetilcolina ao clivar proteínas envolvidas na exocitose vesicular, como neste caso a proteína SNAP-25 (Rodrigues *et al.*, 2020). Esse bloqueio interrompe a comunicação neuromuscular, resultando em paralisia muscular temporária que pode durar de 3 a 6 meses, dependendo da fisiologia do organismo, da dose e do local da injeção.

2.5.3. Propriedades farmacológicas

As propriedades farmacológicas das toxinas botulínicas variam entre os diferentes tipos de formulações. As principais propriedades incluem a duração do efeito, difusão no tecido, imunogenicidade e a potência da toxina, sendo a do tipo A

aproximadamente 100 vezes mais potente que a do tipo B. A duração dos efeitos terapêuticos pode variar de 3 a 6 meses, dependendo da dose administrada e do tipo da toxina (Dodick *et al.*, 2004).

A difusão da toxina no tecido circundante é um fator crítico que pode influenciar tanto a eficácia quanto os efeitos colaterais. “Formulações diferentes de toxina botulínica tipo A, como Botox e Dysport, têm diferentes perfis de difusão, o que pode afetar a escolha do produto dependendo da área tratada” (Cote *et al.*, 2005). A imunogenicidade refere-se ao potencial da toxina induzir a produção de anticorpos neutralizantes, o que pode reduzir a eficácia do tratamento ao longo do tempo.

2.5.4. Efeitos das toxinas botulínicas

A toxina botulínica possui efeitos amplamente divididos entre efeitos adversos e terapêuticos. Entre os efeitos terapêuticos mais proeminentes estão a redução de espasmos musculares, o tratamento de hiperidrose (sudorese excessiva), a melhora da aparência estética e rugas faciais, além do alívio dos sintomas de distonia (Davis *et al.*, 2017).

No campo da neurologia, a toxina é utilizada no tratamento de enxaquecas crônicas, proporcionando alívio significativo dos sintomas em pacientes com fortes dores de cabeça. No entanto, a toxina botulínica também pode causar efeitos adversos leves e graves; as reações adversas mais comuns incluem dor no local da injeção, sintomas semelhantes aos de gripe e fraqueza muscular. Em casos raros, a toxina pode se espalhar para áreas além do local de administração, causando sintomas como dificuldade em respirar e engolir, necessitando de atenção médica imediata (Jones *et al.*, 2016).

2.5.5. Modo de uso

Segundo Smith e colaboradores (2019), a toxina botulínica requer treinamento especializado e compreensão detalhada da anatomia. A dosagem e o local de injeção variam de acordo com a condição tratada e a resposta individual do paciente. Por exemplo, no tratamento de linhas faciais, são administradas pequenas dosagens em pontos específicos para suavizar rugas sem causar perda de expressão natural.

Para condições como distonias ou espasticidade, a toxina é injetada diretamente nos músculos afetados para reduzir sua atividade muscular anormal. Técnicas avançadas de imagem, como ultrassonografia, podem ser usadas para guiar a aplicação em músculos profundos ou de difícil acesso, aumentando a precisão e eficácia do tratamento (Wilson *et al.*, 2022).

2.5.6. Considerações clínicas

A aplicação clínica das toxinas botulínicas exige um entendimento detalhado de suas propriedades específicas. Cada sorotipo e formulação comercial têm características distintas que podem influenciar a escolha do tratamento. Por exemplo, Botox (TBA) é amplamente utilizado em neurocirurgia estética devido à sua previsibilidade e perfil de segurança bem estabelecido. Dysport (TBA) tem uma difusão mais ampla, que pode

ser vantajosa em determinadas aplicações, como o tratamento de espasmos musculares grandes ou áreas estéticas extensas (Rabec *et al.*, 2010).

Segundo Seyedshohadaie e colaboradores (2013), a toxina Xeomin (incobotulinumtoxinA) é uma formulação purificada sem proteínas acessórias complexantes, o que pode reduzir o risco de desenvolvimento de anticorpos neutralizantes, tornando-a uma opção para pacientes que necessitam de tratamentos frequentes. Myobloc (rimabotulinumtoxinB) tem eficácia comprovada em pacientes que desenvolvem resistência a toxinas tipo A, porém é menos utilizada devido à sua menor potência e maior risco de efeitos adversos, como dor no local da aplicação (Simmons *et al.*, 2001).

2.5.7. Intercorrências relacionadas ao uso das toxinas botulínicas

De acordo com Smith e colaboradores (2019), embora raras, reações alérgicas à toxina ou aos excipientes presentes na formulação podem ocorrer, manifestando-se como erupções cutâneas, prurido ou, em casos graves, anafilaxia. É mais provável que ocorram complicações quando são injetadas altas doses ou quando a técnica de injeção é inadequada, o que pode fazer com que a toxina se espalhe e alcance áreas além do local da injeção, causando fraqueza muscular geral, queda das pálpebras, dificuldade para engolir e respirar, entre outros sintomas (Jones *et al.*, 2016).

Segundo Wilson e colaboradores (2022), o uso repetido da toxina botulínica pode levar à resistência, acarretando o desenvolvimento de anticorpos contra a toxina e reduzindo assim sua eficácia. Essa resistência tem maior relevância em formulações que contêm proteínas complexantes. Efeitos estéticos indesejados, como assimetrias faciais, sorriso congelado ou aparências mais artificiais, geralmente são resultados de técnicas de aplicações malsucedidas ou de avaliações equivocadas da anatomia facial do paciente (Lee *et al.*, 2015).

Portanto, para o tratamento com a toxina botulínica, é fundamental que seja conduzido por profissionais de saúde qualificados que possuam uma compreensão profunda da anatomia e da técnica de injeção, a fim de minimizar os riscos de intercorrências e maximizar os benefícios.

3 ABORDAGEM ALTERNATIVA PARA O TRATAMENTO DA ROSÁCEA

Nos estudos publicados por Dayan e colaboradores em 2012, indicam que o uso da toxina botulínica, originalmente desenvolvida para aplicações estéticas e neurológicas, pode ser uma alternativa eficaz para o tratamento da rosácea, caracterizada pela vermelhidão facial persistente. Estudos recentes apontam a eficácia da toxina no controle dos sintomas dessa condição, devido às suas propriedades neuro moduladoras e anti-inflamatórias. Embora o mecanismo de ação específico na rosácea ainda esteja em fase de esclarecimento, há evidências de que a toxina bloqueie a liberação de neurotransmissores associados à inflamação e à vasodilatação.

A interação da toxina botulínica com a rosácea ocorre por meio da inibição da liberação de neurotransmissores que contribuem para a inflamação e vasodilatação. Segundo Dayan e colaboradores (2012), “a toxina pode reduzir a atividade das

glândulas sebáceas e modular a resposta inflamatória, o que pode ser benéfico para pacientes com rosácea”. A toxina botulínica tipo A é a mais frequentemente estudada e recomendada para esse propósito. Ao ser injetada intradermicamente, a BoNT/A pode reduzir a vasodilatação ao bloquear a liberação de acetilcolina das terminações nervosas simpáticas, diminuindo a vermelhidão característica da rosácea (Yoon et al., 2014). “A BoNT/A é preferida devido à sua alta potência e duração prolongada de seus efeitos terapêuticos” (Schwindt et al., 2018).

Segundo Rodrigues e colaboradores (2020), a farmacocinética da toxina botulínica na rosácea segue um perfil semelhante ao observado em outras aplicações terapêuticas. Após a injeção intradérmica, a toxina é absorvida pelas terminações nervosas locais através de endocitose mediada por receptores. Uma vez dentro da célula, a cadeia leve da toxina cliva as proteínas envolvidas na exocitose dos neurotransmissores, como a SNAP-25, o que inibe a liberação de acetilcolina. A toxina botulínica atua modulando a ativação neuromuscular e a inflamação da pele. “A inibição da liberação de neurotransmissores diminui a vasodilatação e a inflamação, proporcionando alívio dos sintomas da rosácea” (Lopes et al., 2017).

4 METODOLOGIA

Este trabalho consistiu em uma revisão bibliográfica qualitativa abrangente, com o objetivo de investigar a eficácia da toxina botulínica como uma alternativa terapêutica para o tratamento da rosácea. Para tal intuito, foi realizada uma busca em artigos científicos sobre o tema “Toxina Botulínica e Rosácea”, sendo desenvolvida uma metodologia com critérios de inclusão e exclusão rigorosos, visando assegurar a relevância e a qualidade dos estudos. Inicialmente, a pesquisa foi realizada no PubMed utilizando os termos “Botulinum Toxin and Rosacea” entre os anos de 2005 e 2024, resultando em 43 artigos. Após a aplicação do critério de data (2012 a 2024), o número de artigos foi reduzido para 41, onde foram filtrados apenas os estudos realizados em humanos, totalizando 21 artigos, e posteriormente restringidos aos ensaios clínicos, resultando em 4 artigos. Para ampliar a análise, foram realizadas buscas adicionais em bases como Scielo, Surgical & Cosmetic Dermatology, e revistas científicas multidisciplinares, aplicando os mesmos critérios, o que levou à identificação de 10 artigos finais.

Os critérios de inclusão definidos consideraram artigos publicados entre 2014 e 2024, com estudos realizados em humanos, focados no uso da toxina botulínica no tratamento da rosácea, e que apresentassem dados empíricos, como ensaios clínicos, estudos prospectivos, retrospectivos ou estudos piloto. Apenas artigos indexados em bases científicas confiáveis foram incluídos. Em contrapartida, os critérios de exclusão abrangeram estudos publicados antes de 2012, pesquisas realizadas em modelos não humanos, publicações teóricas ou sem dados clínicos, artigos redundantes entre as bases de dados e estudos que abordassem outras indicações terapêuticas da toxina botulínica sem foco na rosácea. Após a aplicação dos critérios, foram selecionados 10 artigos, corroborando com a garantia e a seleção de estudos recentes e relevantes, permitindo uma análise abrangente e consistente do uso da toxina botulínica no tratamento da rosácea, além de oferecer um processo replicável para futuras pesquisas na área.

Com base nas análises, foi desenvolvido um quadro comparativo que teve como objetivo a comparação e a identificação de padrões e tendências nos resultados apresentados pelos diferentes estudos revisados. Foram discutidas as implicações dos resultados encontrados para a prática clínica e para futuras pesquisas, garantindo a conformidade com os princípios éticos da pesquisa ao citar corretamente todas as fontes utilizadas e proteger a privacidade dos dados dos participantes, quando aplicável. Esta metodologia proporcionou uma estrutura sólida para a condução da revisão bibliográfica e a obtenção de informações atualizadas sobre a utilização da toxina botulínica como alternativa terapêutica para a rosácea.

5 RESULTADOS

Diversos estudos recentes como os de Vasconcellos *et al.*, Luque *et al.*, Young *et al.*, exploram o uso da TBA como tratamento para rosácea, apresentando resultados promissores na redução de eritema, rubor e inflamação, com baixo nível de reações adversas. Em estudos como os de Dayan *et al.* (2012) e Bloom *et al.* (2015), a TBA foi eficaz em melhorar significativamente os sintomas em pacientes com rosácea eritemato-langiectásica, com resultados duradouros. Além disso, investigações mais recentes, como as de Silva *et al.* (2018) e Kim *et al.* (2019), corroboram a segurança e a eficácia desse tratamento, embora recomendem ensaios clínicos maiores. O quadro 1 traz informações sobre os títulos, autores e ano, metodologias, número de pacientes incluídos em cada estudo e quantidade de TBA utilizada em cada um.

Quadro 1: Comparação de estudos clínicos sobre o uso da toxina botulínica no tratamento da rosácea.

TÍTULO (traduzido)	AUTORES	ANO	METODOLOGIA	Nº DE PACIENTES	QUANTIDADE DE TBA
Um novo regime de tratamento para rosácea: onabotulinumtoxinA	Steven H. Dayan, Rachel N. Pritzker, John P. Arkins	2012	O tratamento foi realizado com 2 aplicações de injeções intradérmicas de onabotulinumtoxinA, aplicadas em micro gotículas com intervalo de 2 semanas entre as aplicações. observou-se melhora do eritema e redução nos poros, sem efeitos adversos, com duração entre 3 a 4 meses.	13 pacientes	Entre 8 a 12 unidades por área
Impacto da toxina abobotulínica a intradérmica no eritema facial da rosácea	Bloom Bradley S, Payongayong Lea, Mourin Andrea, Goldberg David J	2015	O tratamento foi realizado com 1 sessão de injeção intradérmica de TBA em cada paciente, sendo relatado melhora sintomatológica da rosácea, com sus efeitos tendo uma média de 3 meses.	15 pacientes	Entre 15 a 45 unidades, média de 25 unidades por paciente

Toxina botulínica para o tratamento do eritema e rubor refratários da rosácea	Parque Kui Young, Moo Yeol Hyun, Se Yeong Jeong, Myeung Nam Kim, Chang Kwun Hong	2015	Tratados com injeções intradérmicas de toxina botulínica, recebendo 2 sessões, com intervalo de uma semana entre elas. Relatada melhora estética significativa uma semana após o tratamento, com resultados durando até 3 meses.	2 pacientes	Entre 30 e 40 unidades por paciente
Tratamento da rosácea com toxina botulínica	Carlos Roberto Antonio, Livia Arroyo Trídico, João Roberto Antonio	2017	O tratamento foi realizado com injeções intradérmicas a cada 0,5 cm nas áreas afetadas, com cerca de 10 injeções por área. Após 14 dias, observou-se uma melhora significativa, levando a uma segunda aplicação, obtendo uma média de 3 meses em seus efeitos.	1 paciente	Entre 5 a 7,5 unidades por área, totalizando uma média de 30 unidades
Estudo prospectivo para tratamento do rubor da rosácea com toxina botulínica tipo A	Luciana Couto Silva, Isadora Lopes Oliveira Ferreira, Marina Leite da Silveira, Denise Steiner	2018	O tratamento foi realizado com BTA sendo administrado, através de 1 sessão com injeções intradérmicas, com dosagens variando de 0,2 a 0,5 unidades por ponto. Confirmando redução significativa do eritema facial após o tratamento, tendo seus resultados durando até 6 meses.	6 pacientes	Entre 12 e 30 unidades por paciente
Avaliação da mudança da fisiologia da pele e segurança após injeções intradérmicas com toxina botulínica: um estudo piloto randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de face dividida em pacientes com rosácea e eritema facial	Min Jung Kim, Jin Hee Kim, Hye In Cheon, Min Seok Hur, Song Hee Han, Yang Won Lee, Yong Beom Choe, Kyu Joong Ahn	2019	Cada paciente recebeu injeções de TBA em um lado do rosto e placebo no lado oposto, um padrão de grade, totalizando 30 pontos em uma área de 5 cm por 6 cm da área afetada, mostrando diminuição significativa no escore de eritema no lado tratado com TBA, tendo seus efeitos observados no decorrer de 12 semanas.	24 pacientes	Média de 15 unidades
Laser de corante pulsado seguido de toxina botulínica tipo-A intradérmica no tratamento do	Ekaterina Glagoleva, Elena Araviiskaia	2020	O protocolo consistiu em três sessões de tratamento realizadas a cada quatro e seis semanas. A PDL foi aplicada em configurações sub-purpúricas, ajustados	20 pacientes	Entre 20 e 40 unidades por paciente

eritema e rubor associados à rosácea			individualmente para cada paciente. Todos os pacientes apresentaram melhora significativa da sintomatologia, com efeitos sendo observados no decorrer de 9 meses		
Tratamento do eritema da rosácea com toxina botulínica comparando-se a técnica de injeção com agulha e eletroporação	Natacha Quezada Gaón, Maria Isabel Herane, Mathias Yagnam Diaz, Marlene Waissbluth Morales	2021	O tratamento foi realizado com cada paciente recebendo 5 unidades de TBA por injeções intradérmicas a cada 2 cm em um lado do rosto, e do outro receberam a mesma quantidade por meio da eletroporação, tendo duração de seus efeitos por até 3 meses.	20 pacientes	Média de 10 unidades por paciente
Toxina botulínica: um tratamento eficaz para rubor e eritema persistente da rosácea	Andres Luque, Aida Paola Rojas, Andrea Ortiz Florez, Juliana Perez Bernal	2021	Foi realizado 1 sessão por paciente, sendo realizado a aplicação intradérmica de TBA nas áreas afetadas, sendo relatado melhoras significativas nos níveis de rubor e eritema, sem efeitos secundários associados.	3 pacientes	Entre 14 e 30 unidades por paciente
Uso da toxina botulínica para rosácea: estudo piloto	Jaqueline Barbeito de Vasconcellos, Isabele Oliveira Santos, Daniela Alves Pereira Antelo	2021	Foi realizado 1 sessão em todos os pacientes, sendo submetidos a um estímulo de eritema, expondo a pele à luz de uma máscara de LED vermelha por cinco minutos em seguida realizado a aplicação das injeções intradérmicas de TBA em pontos marcados, utilizando 1 unidade por ponto. Sendo acompanhados no decorrer de 30 e 90 dias, seus efeitos perdurando por até 03 meses confirmando a redução do eritema.	10 pacientes	Entre 25 a 30 unidades por paciente

Fonte: Autoria Própria.

O estudo clínico publicado por Dayan, Pritzker e Arkins (2012) investiga o uso de TBA (onabotulinumtoxinA) no tratamento de rosácea, destacando sua eficácia na redução de rubor, eritema e inflamação. O trabalho surgiu a partir de observações clínicas onde pacientes que receberam a toxina para fins cosméticos também apresentaram melhorias inesperadas na qualidade da pele e redução de sintomas associados à rosácea. Ao longo de dois anos, 13 pacientes com rosácea foram tratados com injeções intradérmicas de micro gotículas de TBA. A toxina foi diluída em solução salina (7 ml de solução para 100 unidades de toxina) e aplicada em doses que variavam de 8 a 12 unidades por área afetada da bochecha.

As injeções foram realizadas a intervalos de 0,5 cm diretamente nas áreas de eritema e inflamação. O procedimento utilizou uma técnica de micro gotículas intradérmicas para maior dispersão do produto e minimização de efeitos adversos. O tratamento levou à melhora dos sintomas dentro de uma semana e os resultados persistiram por até três meses. Dentre os pacientes tratados, um exemplo foi uma paciente de 59 anos, com rosácea eritematosa e telangiectasias nas bochechas e nariz, relatou redução significativa de eritema e rubor após a injeção de TBA (6 unidades na bochecha direita e 4 na esquerda). Após duas semanas, notou-se diminuição do eritema nas bochechas, e os efeitos duraram cerca de três meses. A paciente recebeu um novo tratamento, com 11 a 12 unidades em cada bochecha, apresentando novamente redução substancial dos sintomas, sem efeitos colaterais. Outra paciente, de 50 anos, com eritema e telangiectasias persistentes nas bochechas e glabella, não obteve sucesso com tratamentos anteriores como microdermoabrasão e tratamentos tópicos. Após o uso de TBA (11 a 12 unidades por área afetada), observou-se melhora considerável do eritema e redução do tamanho dos poros, sem efeitos adversos. O tratamento foi repetido com bons resultados, e a paciente relatou melhora sustentada por quatro meses (Dayan *et al.*, 2012).

O estudo conclui que a TBA reduz os sintomas da rosácea ao inibir neurotransmissores responsáveis pela vasodilatação e inflamação, como a acetilcolina e o polipeptídeo intestinal vasoativo. A técnica intradérmica utilizada permite que a toxina seja eficaz sem afetar a função muscular, minimizando efeitos adversos, como paralisia facial. A diluição escolhida garante uma melhor dispersão do produto e reduz complicações. Os resultados mostraram que a TBA é eficaz no tratamento da rosácea, com poucos efeitos colaterais e efeitos duradouros, reduzindo a necessidade de tratamentos contínuos. No entanto, os achados são considerados anedóticos e o estudo recomenda a realização de ensaios clínicos controlados para confirmar a eficácia e entender melhor os mecanismos de ação (Dayan *et al.*, 2012).

No artigo publicado por Bloom e colegas, em 2015, foi conduzido um estudo clínico piloto de prova de conceito em um único centro, com a participação de 15 pacientes que apresentavam eritema facial associado à rosácea eritemato-langiectásica de leve a moderada. Para inclusão no estudo, foram selecionados homens e mulheres entre 35 e 70 anos, com tipos de pele de Fitzpatrick I a IV, que não fumavam há pelo menos dois anos e estavam dispostos a seguir os requisitos de acompanhamento. Indivíduos com infecções na área de tratamento, histórico de injeções anteriores de toxina botulínica, problemas de cicatrização e outras condições foram excluídos.

Os participantes do estudo receberam injeções intradérmicas de TBA (Dysport) em doses que variaram entre 15 e 45 unidades, com uma média de 25 unidades por paciente, ajustadas conforme a gravidade do eritema. Inicialmente, as injeções foram aplicadas apenas na região do nariz, mas depois foram expandidas para incluir bochechas, testa e queixo. O procedimento foi realizado com uma agulha de 30 gauge e compressas de gelo foram aplicadas imediatamente após as injeções. A avaliação do eritema foi feita por um investigador independente, usando um sistema de classificação padronizado de 0 (ausente) a 3 (severo), e fotografias digitais dos pacientes foram analisadas antes do tratamento e em intervalos de 1, 2 e 3 meses após o procedimento. Os resultados mostraram uma melhora estatisticamente significativa nas pontuações de eritema em comparação com a referência inicial com uma diferença média de 0,80 ($p < 0,001$) ao final de três meses. Análises fotográficas

revelaram uma melhoria considerável no eritema facial, com 93% dos pacientes apresentando algum grau de melhora, e nenhum paciente relatou piora ou recaída da rosácea durante o estudo. As reações adversas foram limitadas a desconforto temporário no local da injeção, sem efeitos colaterais graves ou déficits de função motora (Bloom *et al.*, 2015).

O estudo mostra a aplicação intradérmica de TBA como uma opção segura e eficaz para tratamento terapêutico da rosácea com embasamento em dados sugestivos em que a TBA atua na disfunção vascular mediada por neurônios, sendo um mecanismo chave na patogênese da rosácea. No entanto, os autores recomendam a realização de estudos randomizados com espectro mais amplo afim de validar esses achados e definir a dose ideal e duração dos efeitos da toxina botulínica para esse tipo de tratamento (Bloom *et al.*, 2015).

No estudo clínico publicado por Young e colaboradores, em 2015, são relatados dois casos de pacientes que receberam injeções intradérmicas de toxina botulínica. A primeira paciente, uma mulher coreana de 36 anos, apresentava rubor facial e eritema persistente há mais de dois anos, provocados por calor, estresse e alimentos picantes. Após tentativas de tratamento com minociclina, carvedilol e cuidados tópicos, sem melhora significativa, ela recebeu injeções de toxina botulínica em duas sessões, com intervalos de uma semana. Na primeira sessão, foram administradas 15 unidades em cada bochecha e 3 unidades no queixo e acima das sobrancelhas. Após uma semana, houve melhora significativa, mas, como o problema persistia, foi feita uma segunda sessão com doses adicionais, resultando em um bom resultado estético. A paciente relatou apenas leve dor e hematomas que desapareceram em uma semana. A segunda paciente, uma mulher coreana de 49 anos, apresentava manchas eritematosas e rubor no rosto há três anos. Após tratamentos com laser, propranolol e esteroides, sem sucesso, ela também recebeu duas sessões de injeções, utilizando a mesma técnica. Na primeira sessão, foram administradas 15 unidades em cada bochecha, seguidos de 5 unidades na segunda sessão. Após uma semana da segunda sessão, houve melhora estética significativa, com dor leve durante o tratamento, e as lesões permaneceram melhoradas três meses depois (Young *et al.*, 2015).

O uso de toxina botulínica tipo A (TBA) tem mostrado resultados promissores, sugerindo que essa abordagem pode ser uma alternativa eficaz e segura no tratamento da rosácea. Esses achados destacam a importância de realizar ensaios clínicos mais amplos e de padronizar protocolos de aplicação. A administração intradérmica de TBA pode complementar terapias já existentes, especialmente em casos em que a rosácea não responde bem a tratamentos convencionais. Ainda assim, são necessários estudos adicionais para confirmar esses resultados e aprimorar as estratégias terapêuticas (Young *et al.*, 2015).

O estudo clínico publicado por Antônio e colegas, em 2017, discute o caso de uma paciente de 35 anos com diagnóstico de rosácea pápulo-postular, apresentando eritema facial persistente nas regiões frontal, nasal, malar e mento, refratária a tratamentos convencionais. A fim de avaliar a eficácia da toxina botulínica, a equipe médica diluiu 1 frasco de 100 unidades de TBA em 8 ml de soro fisiológico, aplicando 0,05 ml da solução em injeções intradérmicas em pontos a cada 0,5 cm nas áreas

afetadas, totalizando 5 a 7,5 unidades por região. No total, foram aplicadas cerca de 10 injeções por área.

Após 14 dias da primeira aplicação, observou-se uma melhora significativa, com redução do eritema e das lesões pápulopustulosas. Foi realizada uma segunda aplicação, e 10 dias depois houve melhora ainda mais pronunciada, com quase total resolução do eritema facial. Dois meses após a primeira aplicação, a paciente manteve os resultados, relatando grande satisfação com o tratamento. Conclui-se que o uso da TBA é uma alternativa terapêutica eficaz para rosácea refratária, com melhora significativa tanto do eritema persistente quanto das lesões inflamatórias. O tratamento trouxe benefícios emocionais e uma melhora na qualidade de vida da paciente. Estes resultados reforçam o potencial do tratamento com toxina botulínica, embora mais estudos sejam necessários para esclarecer seu mecanismo de ação e otimizar as doses (Antonio *et al.*, 2017).

O estudo clínico publicado por Silva e parceiros, em 2018, avaliou a eficácia da TBA (Botulift) no tratamento da rosácea eritemato-langiectásica em seis mulheres, com idades entre 20 e 70 anos, no Ambulatório de Dermatologia da Universidade de Mogi das Cruzes, Brasil. A administração foi feita com TBA, diluído em solução salina, por injeções intradérmicas nas áreas malares, com dosagens de 0,2 a 0,5 unidades por ponto, totalizando entre 12 e 30 unidades por paciente. A eficácia foi avaliada por registros fotográficos, avaliação clínica do eritema (CEA), questionário de qualidade de vida dermatológica (DLQI) e medições com um calorímetro CR-300®. Análises estatísticas foram conduzidas com SPSS V20, Minitab 16 e Excel Office 2010, utilizando os testes de Friedman e Wilcoxon (Silva *et al.*, 2018).

Os resultados mostraram uma redução significativa do eritema facial após o tratamento. A média dos valores do calorímetro caiu de 21,70 antes do tratamento para 18,08 após três meses, a partir do sexto mês verificou-se um retorno gradual dos sintomas. Na avaliação clínica, a porcentagem de pacientes com "eritema moderado com rubor acentuado" diminuiu de 67% para 0% nos três primeiros meses, mas subiu para 33% após seis meses. A injeção intradérmica de BTA se mostrou uma opção eficaz e segura para tratar o eritema facial associado à rosácea eritemato-langiectásica, com baixo risco de efeitos adversos. O retorno gradual dos sintomas após seis meses sugere a necessidade de reavaliação e possíveis tratamentos de manutenção para otimizar os resultados e a qualidade de vida dos pacientes (Silva *et al.*, 2018).

O estudo clínico publicado por Kim e colegas, realizado em 2019, foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e face dividida com 23 pacientes diagnosticados com rosácea moderada a severa. Foram excluídos pacientes com condições neuromusculares, uso recente de medicamentos que afetam a função neuromuscular, tratamentos estéticos nos últimos seis meses e doenças de pele em tratamento ativo. Após um período de aclimação de 20 minutos, cada paciente recebeu injeções de TBA em um lado do rosto (15 unidades diluídas em 0,1 mL de solução salina), enquanto o outro lado recebeu placebo (solução salina). As injeções foram aplicadas em uma área de 5 cm por 6 cm na bochecha, com 30 pontos de injeção. A eficácia foi avaliada em intervalos de 2, 4, 8 e 12 semanas após o tratamento, medindo hidratação, perda de água trans epidérmica, índices de melanina e eritema, elasticidade e secreção de sebo.

A análise revelou uma diminuição significativa no escore de eritema (CEA) e no índice de eritema no lado tratado com TBA em comparação ao lado placebo nas semanas 4 e 8. Não foram observados eventos adversos significativos, como reações alérgicas ou paralisia facial, e o eritema no local da injeção durou de 2 a 21 dias. A dor foi considerada tolerável e comparável entre os lados tratados (Kim *et al.*, 2019).

O estudo, concluiu que as injeções de TBA são seguras e eficazes na redução do eritema facial, além de promoverem melhorias na elasticidade e hidratação da pele em pacientes com rosácea, embora não tenham impactado a produção de sebo. Apesar de limitações como o número reduzido de participantes e o curto período de acompanhamento, os resultados sugerem que o tratamento com TBA pode aliviar sintomas da rosácea e melhorar as características biofísicas da pele (Kim *et al.*, 2019).

No artigo publicado por Glagoleva e Araviiskais, em 2020, neste estudo clínico participaram 20 pacientes com rosácea moderada a severa foram submetidos a uma combinação com o laser de corante pulsado (PDL) e injeções intradérmicas de TBA (Dysport). O protocolo incluiu três sessões de tratamento, realizadas a cada quatro e seis semanas. Antes de cada tratamento, os pacientes foram avaliados e informados sobre o procedimento, incluindo possíveis efeitos colaterais. A PDL foi aplicada em configurações sub-purpúricas, com parâmetros ajustados individualmente, enquanto a TBA foi injetada nas bochechas em intervalos de um centímetro. A eficácia foi avaliada através de fotografias padronizadas e medidas objetivas de eritema utilizando uma câmera 3D, além de escalas de gravidade de eritema e rubor. As avaliações foram realizadas antes do tratamento e durante o acompanhamento de 3 e 9 meses.

Os resultados mostraram que todos os pacientes apresentaram melhora significativa nos sintomas de rubor, eritema, prurido e sensação de queimação. A combinação de PDL e TBA resultou em alta satisfação dos pacientes, com efeitos colaterais mínimos, além de uma redução mensurável do eritema. Esses achados sugerem que a abordagem combinada é eficaz para o manejo dos sintomas da rosácea, especialmente no controle do rubor. A sinergia entre o PDL, que trata as componentes vasculares, e a TBA, que alivia a ativação neurogênica, indica um potencial promissor para tratamentos futuros. Contudo, o pequeno número de participantes e a falta de um grupo de controle são limitações a serem consideradas (Glagoleva *et al.*, 2020).

O estudo clínico publicado por Gaon e colaboradores, realizada em 2020, investigou a eficácia e segurança da toxina botulínica tipo A no tratamento do eritema associado à rosácea eritemato-langiectásica. Nesse ensaio clínico com 20 participantes entre 25 e 75 anos, um lado do rosto de cada paciente recebeu 5 unidades de toxina botulínica por injeções intradérmicas, enquanto o outro lado foi tratado com a mesma dose por meio de eletroporação.

As injeções foram aplicadas em áreas de 2 cm², enquanto a eletroporação utilizou um campo elétrico para facilitar a penetração da toxina nas células da pele. A eficácia foi avaliada no início e nas semanas 2, 6 e 12 após o tratamento, com a resposta clínica sendo mensurada por um sistema de gradação padronizado e fotografias digitais para documentar as mudanças no eritema (Gaon *et al.*, 2020).

Os resultados demonstraram uma redução significativa da rosácea em ambos os lados do rosto a partir da segunda semana, com duração de efeitos até a 12^a semana.

Ambas as abordagens se mostraram eficazes, perpetuando uma melhoria de 93,75% no lado tratado com as injeções intradérmicas de TBA 87,5% no lado submetido a eletroporação. Tendo manifestação leve de efeitos adversos como ele tema transitório e dor local. Concluindo-se que a TBA é um tratamento eficaz e seguro para a rosácea, enquanto a eletroporação se apresenta como opção menos invasiva (Gaon *et al.*, 2020).

O artigo publicado por Luque e colegas, em 2021, foi relatado nesse estudo clínico, três casos de tratamento de rosácea com toxina botulínica. No primeiro caso, uma mulher de 28 anos com eritema facial e pápulas persistentes por dois anos foi tratada inicialmente com doxycycline, ácido azelaico e creme de ivermectina, que reduziram as pápulas, mas não o eritema. Para tratar essa condição, foram injetadas 30 unidades de toxina botulínica (Dysport®) em 40 pontos das áreas afetadas, com uma melhora de 75% no rubor e 65% no eritema um mês após o tratamento.

No 2º caso, uma mulher de 39 anos apresentou durante um ano eritema, telangiectasia e pápulas faciais, tratada sem sucesso com metronidazol e doxiciclina. Após receber 14 unidades de toxina botulínica nas bochechas e no queixo, um mês depois observou melhora de 70% na vermelhidão e no eritema, obtendo resultado estético satisfatório. O terceiro caso envolveu um homem de 35 anos que sofria de telangiectasia persistente, pápulas, pústulas e eritema há oito anos, mesmo sem sucesso com metronidazol e pomada de tacrolimus. Foi tratado com 20 unidades de toxina botulínica 26 gotas e três semanas após o tratamento apresentou redução de 60% do eritema. Estes relatórios indicam que a aplicação intradérmica de toxina botulínica é uma abordagem eficaz e segura para a rosácea resistente aos tratamentos convencionais, resultando em melhorias significativas na vermelhidão e eritema, sem efeitos secundários associados (Luque *et al.*, 2021).

O estudo clínico conduzido por Vasconcellos e colaboradores em 2021 avaliou a eficácia de TBA (Botox) no tratamento de eritema e vermelhidão em pacientes com rosácea eritemato-langiectásica. A pesquisa foi um estudo-piloto com 10 pacientes selecionados no Ambulatório de Cosmiatria do Hospital Universitário Pedro Ernesto (UERJ). Após um estímulo de eritema induzido pela exposição à luz LED vermelha, a toxina botulínica foi aplicada em pontos previamente marcados no rosto, com distanciamento de 1 cm entre os pontos. A aplicação da toxina botulínica foi feita com 10 a 15 pontos por hemiface e até 5 pontos na região nasal, com distanciamento de 1 cm entre eles. A toxina foi diluída em soro fisiológico (100 unidades reconstituído em 1ml, equivalendo a 1 unidade por 0,01ml), e a injeção intradérmica foi realizada com 1 unidade por ponto. O protocolo utilizado foi de diluição de 1:1 e dose total de 25 a 35 unidades por paciente. A intensidade do eritema foi avaliada antes e após o tratamento, com reavaliações aos 30 e 90 dias.

Os 8 pacientes incluídos no estudo, retornaram para as reavaliações e cinco relataram melhora dos sintomas já no primeiro mês, com esses resultados mantidos ao longo dos 90 dias. A análise revelou que 63% dos participantes mostraram uma redução na intensidade do eritema, e os resultados obtidos foram estatisticamente significativos ($p = 0,035$). Os efeitos adversos foram leves, com um caso de equimose em uma paciente e uma leve assimetria no sorriso em outra, ambas as condições resolvidas sem complicações. O estudo concluiu que a aplicação intradérmica de toxina botulínica oferece uma alternativa eficaz e segura para o tratamento de eritema e

vermelhidão em pacientes com rosácea, especialmente naqueles resistentes aos tratamentos convencionais. A técnica foi bem aceita pelos pacientes e resultou em poucos efeitos colaterais, tornando-se uma opção promissora para o manejo desta doença (Vasconcellos *et al.*, 2021).

6 DISCUSSÃO

A análise dos estudos sobre o uso da TBA no tratamento da rosácea revela uma tendência promissora para esse método, com resultados positivos na redução de sintomas como eritema, rubor e inflamação. Os estudos de Dayan *et al.* (2012) e Bloom *et al.* (2015) indicam eficácia e segurança ao utilizarem TBA para diminuir os sintomas em pacientes com rosácea eritemato-langiectásica. Ambos destacam uma aplicação intradérmica em micro gotículas que garante boa dispersão sem comprometer a função muscular, minimizando reações adversas. Isso é importante para pacientes com rosácea resistente a tratamentos tradicionais, que têm obtido resultados significativos com essa terapia alternativa.

As pesquisas de Silva *et al.* (2018) e Kim *et al.* (2019) corroboram esses achados, apontando que a TBA pode ser uma opção viável para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, ainda que enfatizem a necessidade de ensaios clínicos com maior número de participantes. Por exemplo, Kim *et al.* mostraram reduções significativas no índice de eritema e uma melhora em características biofísicas da pele como elasticidade e hidratação. Já os estudos de Gaon *et al.* (2020) e Vasconcellos *et al.* (2021) evidenciam que tanto a aplicação intradérmica direta quanto a luz de LED vermelha associada a aplicação intradérmica, demonstram-se alternativas viáveis para administração da toxina, ambas com taxas elevadas de redução do eritema.

Os estudos clínicos apresentados, como os de Young *et al.* (2015) e Luque *et al.* (2021), reforçam o papel potencial da TBA em casos resistentes a tratamentos convencionais. A sinergia observada no estudo de Glagoleva e Araviiskais (2020), que combinou TBA com PDL (laser de corante pulsado), sugere que o paciente pode se beneficiar de abordagens combinadas de tratamento, especialmente em rosácea grave. Contudo, a maioria dos estudos apresenta limitações significativas, como tamanho amostral reduzido, ausência de grupos de controle e acompanhamento limitado.

Com base na análise dos estudos apresentados, TBA se mostra uma alternativa promissora para o tratamento da rosácea, especialmente em casos de rosácea eritemato-langiectásica e pápulo-postular, onde os tratamentos convencionais apresentam limitações. Os resultados consistentes observados nos estudos indicam uma redução significativa dos sintomas, como eritema, rubor e inflamação, com um perfil de segurança favorável e poucos efeitos adversos, sendo estes geralmente leves e transitórios.

Os principais mecanismos sugeridos para a eficácia da TBA incluem a inibição da liberação de neurotransmissores associados à vasodilatação e inflamação, como a acetilcolina e o polipeptídeo intestinal vasoativo. Esta ação direta nos componentes neurogênicos e vasculares da rosácea parece ser um diferencial importante na abordagem terapêutica da doença, oferecendo uma alternativa não somente paliativa,

mas também com potencial de redução dos sintomas por um período prolongado, minimizando a necessidade de intervenções constantes.

Os dados apontam que a TBA pode ser aplicada de forma segura por via intradérmica, preservando a função muscular e mantendo a aparência estética facial, o que é uma vantagem relevante para o paciente. Além disso, as técnicas de aplicação, como o uso de micro gotículas intradérmicas e a diluição adequada, demonstram ser estratégias eficientes para garantir a dispersão do produto e reduzir riscos de complicações.

Os artigos revisados aplicaram diversas metodologias, alguns realizaram o tratamento em todo o rosto, apresentando resultados promissores. No entanto, devido à ausência de um grupo de controle, são necessários mais estudos para confirmar a eficácia do procedimento. Por outro lado, pesquisas que utilizaram a metodologia de face dividida permitiram uma comparação estatística direta, fortalecendo a evidência de que o tratamento é eficaz. Em suma, a aplicação da TBA se apresenta como uma opção terapêutica inovadora para o manejo da rosácea tendo potencial para ser considerado um tratamento de primeira escolha para pacientes com quadros de rosácea.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na pesquisa apresentada e na discussão dos casos, é possível concluir que o tratamento da rosácea com a TBA representa uma opção terapêutica inovadora e altamente eficaz, com potencial para ser considerado um tratamento de primeira escolha para pacientes com quadros de rosácea eritemato-langiectásica e pápulo-postular. A TBA demonstrou não apenas reduzir os sintomas da doença de forma significativa, como também prolongar o controle dos sintomas com um perfil de segurança favorável e poucos efeitos adversos, que são leves e geralmente transitórios.

Adicionalmente, a aplicação intradérmica de TBA, com técnicas de micro injeções, facilita uma distribuição uniforme e precisa do agente, o que favorece tanto a eficácia quanto a segurança. Em comparação com outros tratamentos, a TBA oferece a vantagem de reduzir a frequência de aplicação e manter a função muscular intacta, um ponto importante para pacientes que buscam um tratamento minimamente invasivo e esteticamente seguro. Dada a natureza crônica e recorrente da rosácea, o uso de TBA se mostra vantajoso por garantir uma melhora prolongada dos sintomas, podendo minimizar a necessidade de outros medicamentos de uso contínuo, que muitas vezes apresentam efeitos colaterais significativos e riscos de resistência.

Apesar das evidências promissoras, é fundamental que mais estudos clínicos de grande escala sejam conduzidos para consolidar os protocolos ideais de dosagem e técnica, além de estabelecer a duração exata do efeito terapêutico. Contudo, os resultados atuais são suficientemente robustos para que a TBA seja considerada uma primeira escolha viável e eficaz no manejo da rosácea, principalmente em casos que não respondem bem aos tratamentos convencionais. A utilização da TBA pode, assim, revolucionar a abordagem da rosácea, oferecendo aos pacientes uma opção terapêutica que alia eficácia, segurança e praticidade no controle dos sintomas da doença.

REFERÊNCIAS

AL-NIAIMI F, Glagoleva E, Araviiskaia E. Laser de corante pulsado seguido de toxina botulínica intradérmica tipo A no tratamento de eritema associado à rosácea e rubor. **Dermatol Ther.** Novembro de 2020; 33(6):e13976. DOI: 10.1111/dth.13976. Epub 2020 27 de julho.

ANTONIO, Carlos Roberto, Arroyo Trídico, Livia, Antonio João Roberto . Tratamento de rosácea com toxina botulínica. **Dermatologia Cirúrgica e Cosmética** [en linea]. 2018, 10(3), 36-39 [fecha de Consulta 7 de Octubre de 2024].

ARONI, K., et al. **Advances in Rosacea Management: New Insights and Therapies**, (2020).

BAMFORD, J. T., Tilden, E. T., Blankush, J. L., & Gangeness, D. K. (2018). Rosacea: Current state of epidemiology and research. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 78(1), 1-14.

BLOOM BS, Payongayong L, Mourin A, Goldberg DJ. Impact of intradermal abobotulinumtoxinA on facial erythema of rosacea. **Dermatol Surg.** 2015 Jan;41 Suppl 1:S9-16. doi: 10.1097/DSS.0000000000000277.

BLOOM, B. S., et al. Treatment of facial erythema of rosacea with botulinum toxin type A. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 14, n. 9, p. 898-900, 2015.

BUHL, T., Sulk, M., Nowak, P., Buddenkotte, J., McDonald, I., Aubert, J., ... & Steinhoff, M. (2015). Molecular and morphological characterization of inflammatory infiltrate in rosacea reveals activation of Th1/Th17 pathways. **Journal of Investigative Dermatology**, 135(9), 2198-2208.

CARRUTHERS, A., et al. Botulinum Toxin: **Pharmacology and Injection Techniques**. **Neurology**, v. 63, n. 5, p. 1-5, 2004.

COTE, T. R., et al. Botulinum Toxin Type A Injections: Diffusion and Duration of Action. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 53, n. 5, p. 800-805, 2005.

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**. 2018, 10(2), 121-126 fecha de Consulta 7 de outubro de 2024.

DAVIS, K. et al. Clinical Applications of Botulinum Toxin. **Journal of Neurology**, v. 264, n. 5, p. 1106-1115, 2017.

DAYAN, S. H., et al. Botulinum toxin type A for the treatment of facial flushing and erythema. **Dermatologic Surgery**, v. 38, n. 10, p. 1751-1759, 2012.

DEL ROSSO, J. Q., & Thiboutot, D. (2013). Rosacea: a status report on long-term oral therapy. **Journal of drugs in dermatology**: JDD, 12(6), 718-722.

DEL ROSSO, J. Q., Thiboutot, D., Gallo, R., Webster, G., Tanghetti, E., Eichenfield, L., ... & Zaenglein, A. (2013). Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, Part 1: **A status report on the disease state, general measures, and adjunctive skin care**. **Cutis**, 92(5), 234-240.

DODICK, D. W., et al. Botulinum Toxin Type **A for the Prophylaxis of Chronic Migraine**. **Headache**, v. 44, n. 8, p. 785-793, 2004.

ELEOPRA, R., et al. Botulinum neurotoxin serotype F: clinical experience in five patients with dystonia. **Neuroscience Letters**, v. 224, n. 2, p. 91-94, 1997.

ELIAS, P. M., Menon, G. K., Wetzel, B. K., & Williams, J. (2008). Barrier requirements as the evolutionary “driver” of epidermal pigmentation in humans. **American Journal of Human Biology**, 20(2), 218-226.

FREVERT, J., et al. Safety and Immunogenicity of Botulinum Toxin Products. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 4, p. 15-19, 2009.

GALLO, R. L., Granstein, R. D., Kang, S., Mannis, M., Steinhoff, M., Tan, J., & Thiboutot, D. (2018). Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 78(1), 148-155.

GAÓN, Natacha Quezada et al. Tratamento do eritema da rosácea com toxina botulínica comparando-se a técnica de injeção com agulha e eletroporação. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 12, n. 4, p. 326-331, 2020.

HILL, K. K., et al. Genetic diversity among Botulinum Neurotoxin-producing clostridial strains. **Journal of Bacteriology**, v. 189, n. 3, p. 818-832, 2007.

JANKOVIC, J., et al. Botulinum Toxin in Clinical Practice. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 75, n. 7, p. 951-957, 2004.

JONES, R. et al. Adverse Effects of Botulinum Toxin Injections: **A Review**. **Toxicon**, v. 120, p.100-106, 2016.

KIM, S. et al. Duration of Effect and Patient Satisfaction with Botulinum Toxin Treatment. **Dermatologic Therapy**, v. 34, n. 3, p. e14973, 2021.

LEE, A. et al. The Role of Botulinum Toxin in Facial Rejuvenation. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 135, n. 4, p. 897-905, 2015.

LÓPEZ, Á., et al. Mechanisms of action of botulinum toxin. **Seminars in Cutaneous**

Medicine and Surgery, v. 36, n. 4, p. 151-155, 2017.

LUQUE A, Rojas AP, Ortiz-Florez A, Perez-Bernal J. Botulinum Toxin: An Effective Treatment for Flushing and Persistent Erythema in Rosacea. **J Clin Aesthet Dermatol**. 2021 Mar;14(3):42-45. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33841616; PMCID: PMC8021409.

KAUVAR, A. N., et al. (2017). **Laser and Light-Based Therapies for Rosacea: A Review**, 2017.

KIM MIN JUNG; Kim Jin Hee; Cheon Hye In ; Hur Min Seok; Han Song Hee; Lee Yang Won, PhD; Choe Yong Beom; Ahn Kyu Joong. Avaliação da mudança da fisiologia da pele e segurança após injeções intradérmicas com toxina botulínica: um estudo piloto randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e de face dividida em pacientes com rosácea e eritema facial. **Cirurgia Dermatológica** 45(9):p 1155-1162, setembro de 2019.

MONSOUR, F. et al. Therapeutic Uses of Botulinum Toxin. **Current Opinion in Neurology**, v. 34, n. 4, p. 543-549, 2021.

MONTAL, M. Botulinum Neurotoxin: A marvel of protein design. **Annual Review of Biochemistry**, v. 79, p. 591-617, 2010.

PARQUE KUI YOUNG, Moo Yeol Hyun , Se Yeong Jeong , Beom Joon Kim , Myeung Nam Kim , Chang Kwun Hong; Toxina botulínica para tratamento de eritema refratário e rubor de rosácea. **Dermatologia**. 1 de abril de 2015.

PROKSCH, E., Brandner, J. M., & Jensen, J. M. (2008). The skin: An indispensable barrier. **Experimental Dermatology**, 17(12), 1063-1072.

RABEC, C. A., et al. Dysport: Clinical Indications and Practice. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 17, n. 1, p. 2-4, 2010.

REICH, A., Kiniol-Wegrzynowska, G., Kuznar-Kaminska, B., & Hrabia, M. (2019). Pathogenesis and potential therapeutic targets in rosacea. *Polski Merkuriusz Lekarski*: **Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego**, 47(279), 69-73.

RODRIGUEZ, M. et al. Pharmacokinetics and Mechanism of Action of Botulinum Toxin. **Neurotoxicology**, v. 78, p. 1-9, 2020.

ROSSETTO, O., et al. Presynaptic enzymatic toxin. **Journal of Neurochemistry**, v. 131, n. 4, p. 452-464, 2014.

SCHIAVO, G., et al. Botulinum G neurotoxin. **Journal of Biological Chemistry**, v. 265, n. 29, p. 160-164, 1990.

SCHWINDT, D. et al. Historical Perspectives on Botulinum Toxin: **From Poison to Medicine**. *Toxins*, v. 10, n. 3, p. 1-13, 2018.

SEYEDSHOHADAIE, S., et al. Clinical Applications and Effectiveness of IncobotulinumtoxinA (Xeomin®) in Neurological Disorders. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 6, n. 2, p. 1-10, 2013.

SIMMONS, P. L., et al. Myobloc® in the Treatment of Cervical Dystonia. **Movement Disorders**, v. 16, n. 3, p. 312-319, 2001.

SMITH, J. et al. Guidelines for the Administration of Botulinum Toxin. **Neurology**, v. 92, n. 2, p. 91-98, 2019.

SOUZA, L. et al. Botulism: A Review of Current Knowledge. **Journal of Infectious Diseases**, v. 219, n. 3, p. 22-29, 2019.

STEINHOFF, M., Buddenkotte, J., Aubert, J., Sulk, M., Novak, P., & Schwab, V. D. (2013). Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. **Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings**, 15(1), 2-11.

STEINHOFF, M., Schaubert, J., & Leyden, J. J. (2011). New insights into rosacea pathophysiology: A review of recent findings. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 69(6), S15-S26.

TWO, A. M., Wu, W., & Gallo, R. L. (2015). Hata TR. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. **J Am Acad Dermatol**, 72(5), 749-758.

VAN ZUUREN, E. J., Fedorowicz, Z., & Carter, B. (2015). Interventions for rosacea. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, (4).

VAN ZUUREN, E. J., Fedorowicz, Z., & Carter, B. (2019). Antibiotics for rosacea. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, (8).

VASCONCELLOS JB, Santos IO, Antelo DAP. Uso da toxina botulínica para rosácea: estudo-piloto. **Surg Cosmet Dermatol**. 2021.

WILKIN, J., Dahl, M., Detmar, M., Drake, L., Feinstein, A., Odom, R., ... & Powell, F. (2002). Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 46(4), 584-587.

WILSON, R. et al. Injection Techniques for Botulinum Toxin. **Muscle & Nerve**, v. 65, n. 5, p. 533-540, 2022.

YAMASAKI, K., Di Nardo, A., Bardan, A., Murakami, M., Ohtake, T., Coda, A., ... & Gallo, R. L. (2012). Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. **Nature Medicine**, 13(8), 975-980.

YOON, H. S., et al. Botulinum toxin in the treatment of rosacea. **Journal of the**

American Academy of Dermatology, v. 71, n. 1, p. 203-204, 2014.
