



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO BIOMEDICINA

ANA JAQUELINE COSTA OLIVEIRA SANTOS

**EFEITOS DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DA
ROSÁCEA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

SALVADOR – BA

2020

ANA JAQUELINE COSTA OLIVEIRA SANTOS

**EFEITOS DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DA
ROSÁCEA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,
como parte dos requisitos para obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Esp. Vinícius Said de
Lima.

SALVADOR – BA

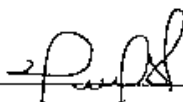
2020

ANA JAQUELINE COSTA OLIVEIRA SANTOS

**EFEITOS DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DA ROSÁCEA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado à obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina e aprovada em sua forma final pelo Curso de Biomedicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Salvador – BA, dia mês ano.



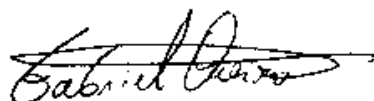
Prof. Esp. Vinícius Said de Lima,

Academia Brasileira de Estudos em Saúde e Estética



Prof. Dra. Mayara Maya Alves

Universidade de Fortaleza - UNIFOR



Prof. MSc. Gabriel Andrade Nonato Queiroz

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

“It is possible for ordinary people to choose to be extraordinary.”

Elon musk

SUMÁRIO

1. ARTIGO CIENTÍFICO 6

- LISTA DE ABREVIATURAS.....7
- RESUMO8
- INTRODUÇÃO9
- MATERIAL E MÉTODOS 12
- RESULTADOS E DISCUSSÃO13
- CONCLUSÃO 18
- AGRADECIMENTOS19
- REFERÊNCIAS 20

2. PROPOSTA DE SUBMISSÃO 22

- 2.1 REVISTA: REVISTA BRASILEIRA DE ESTÉTICA.....22
- 2.2 REGRAS PARA SUBMISSÃO:22

1. Artigo Científico

**EFEITOS DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DA
ROSÁCEA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

EFFECTS OF BOTULINIC TOXIN ON THE TREATMENT OF ROSACEA: A
SYSTEMATIC REVIEW

Ana Jaqueline Costa Oliveira Santos¹ Vinícius Said de Lima²

- 1. Graduanda em biomedicina na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.
- 2. Biomédico, Especialista em biomedicina estética, Academia Brasileira de Estudos em Saúde e Estética

*Autor correspondente:

Celular (71) 991884783.Email:anajaqueline.santos.6@gamil.com. Endereço: Rua José Augusto Tourinho Dantas -Praia do flamengo, Salvador-Ba.

Seção: **Revista Brasileira de Estética**

Nome do membro do Conselho Editorial: **Dra. Jeanete Moussa Alma**

Título abreviado: **Toxina botulínica no tratamento da rosácea**

Número total de caracteres no texto:**23.977**

Número de palavras nos resumos: **135**

Número de figuras:**1**

Número de tabelas: **2**

Número de referências: **20**

LISTA DE ABREVIATURAS:

AMP- peptídeos antimicrobianos

CAP 18-Cationic antimicrobial protein

KLK5 – Calicreína

LL-37- 37-amino-acid peptide

MMP-Metaloproteinase matriz

SNAP25 -Synaptosome Associated Protein 25

TRL2- Recptor Toll Like.

TRP- Receptores de potencial transitório

TRPA- Receptores de potencial transitório anquirina

TRPV- Receptores de potencial transitório vanilóide

TRVP2- Receptores de potencial transitório vanilóide 2

VAMP2- Vesicle-associated membrane protein 2

RESUMO

Rosácea é uma condição inflamatória que acomete a pele, principalmente na região da face, e traz como principais sintomas: *flushing*, eritema persistente, telangiectasias, pápulas e pústulas. Recentemente, tratamentos à base de toxina botulínica se tornaram uma nova e eficaz alternativa ao tratamento dessa disfunção. Por conseguinte, o objetivo da presente revisão sistemática é demonstrar os efeitos da toxina botulínica no tratamento da rosácea. Foram selecionados estudos científicos publicados nos últimos 10 anos, cuja busca foi feita nos bancos de dados *PubMed*, *BVS* e *Scielo*, seguindo determinados critérios de inclusão e exclusão. Em todos os artigos foi observado melhora nos sintomas da rosácea após a aplicação da toxina botulínica. Entretanto, o mecanismo molecular da toxina botulínica que promove a melhora nos quadros clínicos de rosácea ainda não foi completamente elucidado.

Palavras-chave: Toxina botulínica; Rosácea; Botox®.

ABSTRACT

Rosacea is an inflammatory condition that affects the skin, mainly in the facial region. The main symptoms are: flushing, persistent erythema, telangiectasias, papules and pustules. Botulinum toxin has recently become a new and efficient treatment option for the dysfunction. Thus, the objective of this systematic review is to demonstrate botulinum toxin's effects in the treatment of rosacea. Scientific studies published in the last 10 years were searched and selected at PubMed, VHL and Scielo databases, following some inclusion and exclusion criteria. Improvement in rosacea symptoms was observed in all articles after application of botulinum toxin. However, the molecular mechanism of botulinum toxin that promotes improvement in clinical outcomes of rosacea has not been fully elucidated.

Keywords: Botulinum toxin; Rosacea; Botox®.

INTRODUÇÃO

A rosácea é descrita como uma doença inflamatória crônica que acomete a pele, principalmente, na região central da face ⁽¹⁾. A condição é comumente caracterizada pela presença de alguns sintomas, tais como: rubor, eritema, edema, telangiectasias, pápulas e pústulas ⁽²⁾, além de nódulos em determinadas situações ⁽³⁾.

Clinicamente é subdividida em 4 subtipos com características clínicas específicas: subtipo 1 (eritemato-telangiectásia) apresenta os sintomas de *flushing* (rubor) e eritema constantes, em alguns casos a presença de telangiectasias; o subtipo 2 (papulopustulosa) inclui os sintomas do subtipo 1 e a presença de pápulas e pústulas; o subtipo 3 (fimatoso) caracteriza-se pelo espessamento da pele com superfície irregulares, sendo o rifoma que acomete o nariz a manifestação mais comum; o subtipo 4 (ocular) observa-se a presença de conjuntivite, blefarite e em alguns casos calázios. ⁽⁴⁾.

De acordo com Anzengruber, et al, 2017, a prevalência varia entre 1% a 22% e tem início, normalmente, em indivíduos adultos na faixa etária de 30 a 50 anos, embora possa se manifestar em crianças em alguns casos ⁽⁵⁾. A rosácea é mais comum em indivíduos com pele clara, com fototipos cutâneos I e II, sendo mais rara em pessoas com fototipos de III a VI, pela escala de Fitzpatrick. O maior acometimento em geral se dá no sexo feminino, enquanto o subtipo fimatoso é mais comum no sexo masculino ⁽⁶⁾.

A patogênese da rosácea não é totalmente elucidada, entretanto, relatos sugerem sua relação com: fatores genéticos, alterações vasculares, infecção por microrganismos, desregulação do sistema imunológico e neurogênico, problemas emocionais, radiação ultravioleta, entre outros. Dentre os microrganismos que podem gerar sinais característicos da disfunção, estudos sugerem que *Demodex folliculorum*, *Helicobacter pylori*, *Bacillus oleronius*, *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus aureus* são algumas espécies que podem contribuir com a patogênese em questão ⁽⁴⁾. Alguns fatores conhecidos como gatilhos do *flushing* da rosácea como álcool, variações climáticas, alimentos picantes, estresse, exercícios físicos contribuem para desregulação neurogênica. Esses fatores ativam os receptores de potencial transitório (TRP) tais como TRVP (receptor vanilóide) e TRPA (receptor anquirina) que exercem funções regulatórias imunológicas, inflamatórias e vasodilatadoras que contribuem para o *flushing* ^(4 e 7).

Estudos mostram que a desregulação no sistema imunológico possui um papel importante na patogênese da rosácea. Um estudo realizado por Yamsaki et al (2007) observou altos níveis

de catelicidinas em sua forma ativa a LL-37 e da serina protease KLK5 (Calicreína) na pele de pacientes com rosácea. As catelicidinas são peptídeos antimicrobianos (AMP) que atuam na defesa contra micro-organismos e na regulação da resposta imune do hospedeiro. A catelicidina é inicialmente secretada na sua forma inativa a CAP 18 (cationic antimicrobial protein) e necessita ser clivada pela KLK5 para se tornar ativa. Nos pacientes com rosácea a catelecidina ativada LL-37 também se apresenta em cadeias moleculares mais curtas, conhecidas como formas aberrantes, que induzem a inflamação e angiogênese e consequentemente aparecimento das manifestações clínicas. Alguns fatores contribuem para o aumento da expressão da KLK-5 e consequentemente o aumento da LL-37 induzindo a inflamação. O aumento da expressão das MMP (Metaloproteinase matriz) principalmente MMP-2 e MMP-9 e dos receptores TRL2 (Toll like) contribuem para o aumento da produção da KLK5. Estudos recentes mostram que os mastócitos participam da patogênese da rosácea, devido a liberação de mediadores inflamatórios e seu potencial de elevar os níveis de LL-37 e MMP-9 que contribuem para desenvolvimento dos sintomas da rosácea ^(4,7,8 e 9).

Os sintomas dessa afecção afetam significativamente a aparência e a qualidade de vida dos pacientes, que podem apresentar problemas sociais e psicológicos ⁽¹⁰⁾. A terapia tópica, oral e procedimentos a laser, luz intensa pulsada entre outras tecnologias são algumas alternativas de tratamento. Os principais medicamentos utilizados na terapia tópica são sulfacetamida de sódio a 10% com 5% de enxofre, metronidazol e ácido azeláico são utilizados no tratamento do subtipo 1 e 2. O ácido azeláico reduz a expressão da KLK-5 e da LL-37. Antibióticos orais como Tetraciclina e Eritromicina são utilizadas para o tratamento dos subtipos papulopustuloso e ocular. Alguns fármacos com ação vasoconstrictora como beta-bloqueadores também são opções ao tratamento ^(11 e 12). Importante salientar que a cura da rosácea, até onde vai nosso conhecimento, ainda não foi descrita. Entretanto, para cada subtipo da patologia, existem tratamentos e ferramentas de controle específicas, e a toxina botulínica foi recentemente apresentada como uma nova forma terapêutica ⁽¹³⁾.

A toxina botulínica é uma exotoxina derivada da bactéria anaeróbica Gram-positiva *Clostridium botulinum*, que possui 8 sorotipos (A, B, C1, C2, D, E, F e G), sendo sorotipo A o mais utilizado ⁽¹⁴⁾. Ela atua bloqueando a liberação do neurotransmissor acetilcolina, através do mecanismo de clivagem das proteínas do complexo SNARE, responsáveis pela adesão e fusão das vesículas contendo a acetilcolina na junção neuromuscular ⁽¹³⁾.

Estudos recentes apontam a toxina botulínica como recurso terapêutico, capaz de reduzir os principais sintomas da rosácea, tais como: rubor facial, eritema, pápulas e pústulas, apresentando evolução eficaz, com resultados satisfatórios ⁽¹⁵⁾.

O objetivo do presente estudo é apresentar, com base na revisão literária, os quadros clínicos de rosácea onde a toxina botulínica pode ser indicada como opção eficaz de tratamento.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura, visando dissertar a respeito do uso da toxina botulínica no tratamento da rosácea. O estudo foi realizado seguindo as recomendações do PRISMA (*Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Os dados bibliográficos foram captados nos bancos de dados PubMed/Medline (*US National Library of Medicine National Institutes of Health*) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scielo (Scientific Electronic Library Online) utilizando as palavras-chave: *Botulinum toxin*, Rosacea e Botox, nas línguas inglesa e portuguesa. Como estratégia de busca foram utilizados os operadores booleanos (AND e OR), seguindo a seguinte equação de busca: “Botox” OR “botulinum toxin” OR “botox” AND “rosacea”.

A seleção dos artigos foi mediante a leitura do resumo durante o período de setembro de 2019 a fevereiro de 2020, adotando os seguintes critérios de inclusão: artigos na língua portuguesa e inglesa, artigos publicados durante o período de 2010 a 2020 e artigos relacionados especificamente aos seguintes temas: toxina botulínica e rosácea. Para critérios de exclusão: artigos de revisão, artigos repetidos, artigos com modelo animal, artigos que abordam o uso da toxina botulínica no tratamento de outras patologias, estudos que associam a toxina botulínica a outras formas de tratamento da rosácea. Após o processo de seleção, foi realizada a leitura dos artigos e os resultados foram organizados no programa “Microsoft Word”. Para confecção dos resultados foram utilizados como base em nove variáveis: Autor/ano; Local de estudo; Tipo de estudo; Amostra; Faixa etária; Efeitos adversos; Manifestações clínicas; Dose; Resultados pós-tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao final da busca nos bancos de dados, foram encontrados 16 artigos, sendo 1 repetido. Após a leitura dos títulos, apenas um artigo foi excluído, pois não abordava o assunto de interesse. Foram selecionados 14 artigos para leitura do resumo. Dentre os artigos selecionados com base no resumo, foram excluídos artigos de revisão, artigos que abordam o uso da toxina botulínica no tratamento de outras patologias, estudos que associam a toxina botulínica a outras formas de tratamento da rosácea (figura 1). Ao final das buscas, foram selecionados 5 artigos para compor esta revisão.

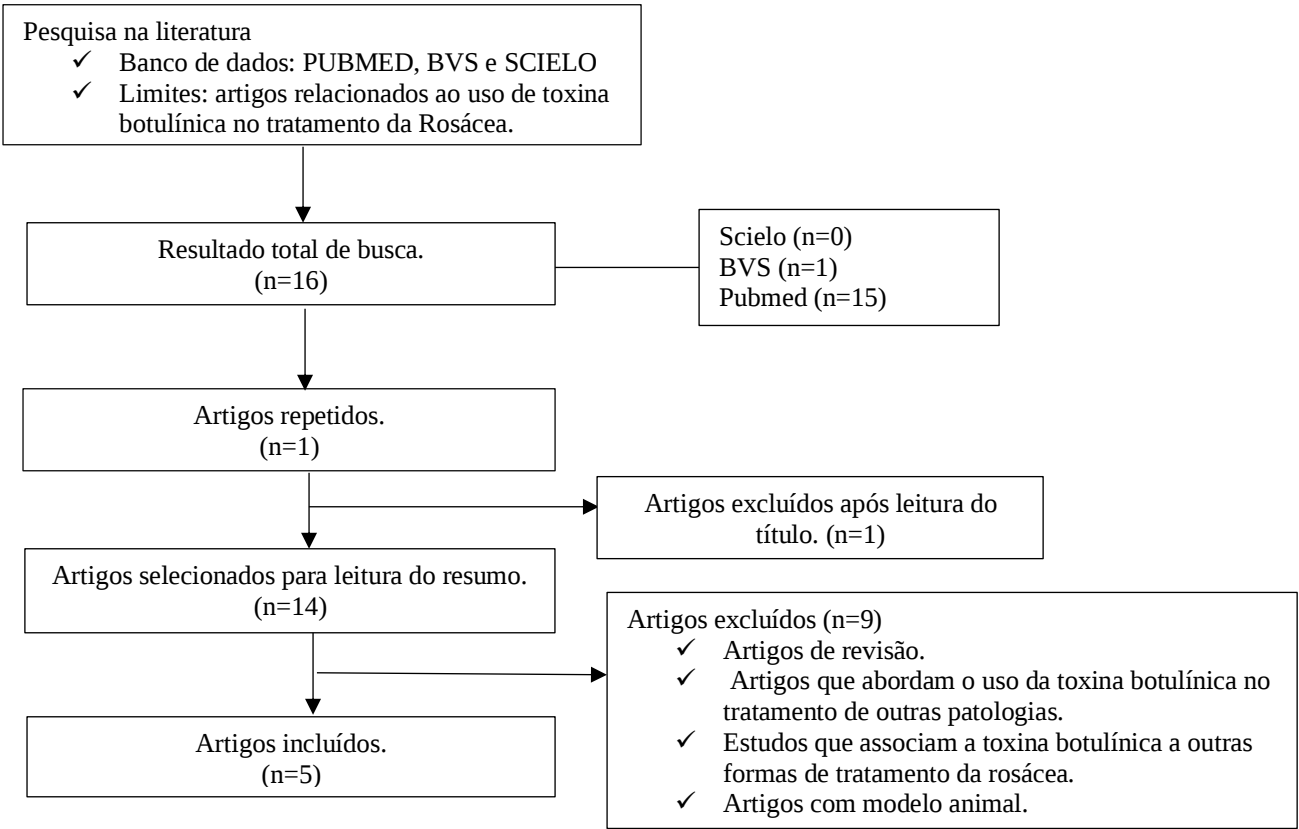


Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos

Dentre os estudos selecionados, dois são relato de caso, um desafio clínico e dois são ensaios clínicos sendo um deles randomizado, duplo-cego, placebo controlado e face dividida. Os estudos foram realizados em três países diferentes sendo eles: Coreia do Sul, Índia e EUA. Todos os artigos foram publicados entre o ano de 2015 e 2019. A faixa etária média nos pacientes dos estudos foi de 35 a 70 anos, ou não foi informada. A amostragem dos estudos variou de 1 a 23 pacientes, assim como apresentado na Tabela 1.

Tabela I- Características dos estudos e da população estudada.

Autor/ano	Tipo de estudo	Amostra	Faixa etária	Local de estudo
Park et al, 2015	Relato de caso	2	36 e 49	Coreia do Sul
Dayan et al, 2012	Relato de caso	2	50 e 59	EUA
Bharti et al. 2018	Desafio clínico	1	Não informado	Índia
Kim et al, 2019	Ensaio clínico randomizado, duplo -cego, placebo controlado, face dividida.	23	Média de idade de 35.2 ± 10.9	Coreia do Sul
Bloom et al, 2015	Ensaio clínico	15	35 a 70	EUA

Os relatos de caso de Park e colaboradores (2015)⁽¹⁶⁾ e Dayan e colaboradores (2012)⁽¹⁷⁾, tiveram as seguintes manifestações clínicas relatadas pelas pacientes: rubor, eritema persistente e telangiectasias na região da face. Em ambos estudos, poucas semanas após a aplicação da toxina botulínica, houve uma melhora significativa no *flushing*, no eritema e consequentemente no aspecto da pele. Além disso, no estudo de Park e colaboradores, a paciente observou redução dos poros após a aplicação. Felizmente, apenas no estudo de Dayan e colaboradores, as pacientes relataram dor e hematomas após a aplicação.

O desafio de Bharti e colaboradores (2018)⁽¹⁸⁾ foi a relação dos sintomas de rubor, edema, eritema e telangiectasias, que persistiram em alguns pacientes, após a realização de outras formas de tratamento da rosácea (terapia tópica, oral e luz intensa pulsada). Nesse estudo, foi observado que duas semanas após a aplicação de toxina botulínica, houve redução significativa no rubor, eritema, edema, telangiectasias, poros e nas lesões papulo-pustulosas. Segundo o estudo, a melhora nos sintomas permaneceu por um período de 3 a 4 meses, sendo necessária uma nova aplicação para remissão dos sintomas, sem relatos de efeitos adversos.

Os ensaios clínicos analisaram a segurança e eficácia da toxina botulínica no tratamento do eritema da rosácea. Os pacientes recrutados para esses estudos apresentavam de leve a moderado os sintomas do subtipo 1 de rosácea. A pesquisa de Bloom e colaboradores (2015)⁽¹⁹⁾, avaliou o grau do eritema por meio de registros fotográficos em quatro momentos: pré-tratamento, no primeiro, segundo e terceiro mês após o tratamento. O estudo classificou o grau do eritema de 0 a 3 (0= ausente, 1= leve, 2= moderado e 3= severo). O estudo observou uma redução no grau do eritema durante os três meses avaliados após a aplicação. Após a

análise das fotografias feitas ao longo do estudo, o artigo relatou que 93 % dos pacientes apresentaram melhora no aspecto do eritema após o tratamento. Apenas um paciente não obteve melhora na sintomatologia, entretanto não houve alteração no grau do eritema no decorrer do estudo. Os pacientes relataram apenas desconforto durante a aplicação.

Kim e colaboradores (2019) ⁽²⁰⁾, utilizaram as escalas CEA (*Clinician Erythema Assessment*) e GAIS (*Global Aesthetic Improvement Scale*) para avaliar o eritema. Em seu estudo a aplicação de toxina botulínica foi feita em uma bochecha e na outra bochecha foi aplicada solução salina (placebo). Nas 12 semanas de duração do estudo, foi observada a redução no eritema dos pacientes com a aplicação da toxina botulínica. Os resultados apontaram que quatro e oito semanas após o tratamento houve uma redução na pontuação da escala CEA para as áreas tratadas com toxina botulínica. Na escala de GAIS as áreas tratadas com toxina botulínica apresentaram uma pontuação elevada, mostrando melhora no quadro no período da 2, 4 e 8 semanas após o tratamento. Todos os pacientes apresentaram leve eritema após a aplicação que durou dois dias. A dor durante a aplicação foi descrita como tolerável. A dose de toxina botulínica em cada estudo variou de acordo com a Tabela 2.

Tabela II- Variáveis do estudo

Autor/ano	Manifestações clínicas	Efeitos adversos	Dose	Resultados Pós- tratamento
Park et al.	Rubor, eritema persistente e telangiectasias	Dor e hematomas	Paciente 1, 50 unidades. Paciente 2 ,40 unidades.	Melhora no eritema em ambos os casos.
Dayan et al.	Rubor, eritema persistente e telangiectasias	Não relatado	Caso 1, 10 e 11,2 unidades. Caso 2, 11,2 unidades.	Caso 1, redução significativa no eritema. Caso 2, redução substancial no rubor, eritema, tamanho dos poros e melhora na qualidade da pele.
Kim et al.	Sintomas do subtipo 1	Eritema leve após aplicação	15 unidades.	Redução no grau do eritema no período da pesquisa. A pontuação na escala CEA diminuiu e houve aumento na pontuação da escala GAIS, evidenciando melhora no aspecto do eritema.
Bloom et al.	Sintomas do subtipo 1	Desconforto durante a aplicação	15 a 45 unidades.	Foi observado redução no grau da contínua no grau do eritema três

				meses após o tratamento.
Bharti et al.	Eritema, edema, telangiectasias, pápulas e pústulas	Não relatado	10 unidades.	Redução nos sintomas rubor, eritema, edema, telangiectasias, poros e nas lesões papulo-pustulosas, duas semanas após a aplicação.

Os artigos empregados na presente revisão sistemática mostraram que uso da toxina botulínica pode ser benéfico para o tratamento dos sintomas dos subtipos eritemato-telangiectásia e papulopustuloso da rosácea. Em todos os estudos analisados, foi unânime a melhora nos quadros de eritema. Nos estudos de Park e colaboradores, Dayan e colaboradores e Barthi e colaboradores, também foi possível observar melhora em outros sintomas relacionados a rosácea como *flushing*, telangiectasias, pápulas e pústulas. Os estudos também mostraram que as melhoras clínicas após a aplicação da toxina botulínica duraram por alguns meses. Esse fato pode ser explicado pelo tempo de duração do efeito da toxina botulínica de 3 a 6 meses ⁽¹⁶⁻²⁰⁾.

O uso da toxina botulínica no tratamento da rosácea ainda é recente e com poucas publicações, porém os resultados dos estudos são promissores. Em um estudo prospectivo realizado em 2018 no Brasil, Silva e colaboradores analisaram 6 mulheres com quadro de rosácea eritemato-telangiectásia, com o objetivo de avaliar a eficácia da aplicação da toxina botulínica do tipo A no tratamento dessa disfunção. O estudo observou que houve melhora no eritema e no controle do *flushing* no segundo e terceiro mês após o tratamento ⁽²⁾. Contudo, seis meses após a aplicação quando o efeito da toxina botulínica é menor, houve piora no eritema. Em outro estudo realizado no Brasil, Antônio e colaboradores (2018) apresentaram de um relato de caso de uma paciente com rosácea pápulo-pustular tratada com toxina botulínica, demonstrando redução nas pápulas, pústulas e do eritema. Além disso, dois meses após a aplicação, a paciente apresentou redução quase completa do eritema ⁽¹⁵⁾.

Apesar de estudos que demonstram a eficácia clínica, o mecanismo de ação da toxina botulínica sobre os sintomas da rosácea não foi completamente elucidado ⁽¹⁵⁾. Desta forma, acredita-se que a toxina botulínica inibe a liberação de neuropeptídios ligados a vasodilatação e inflamação como substância P, (CGRP) (*calcitonin gene-related peptide*), VIP (peptídeo intestinal vasoativo) e acetilcolina ⁽²¹⁾. Sendo que o VIP e a acetilcolina possuem papel importante no *flushing* e na vasodilatação ⁽²²⁾.

Choi e colaboradores (2018) ⁽²²⁾, realizaram um estudo com modelo animal, a fim de investigar o mecanismo molecular da toxina botulínica sobre o eritema e o *flushing* da rosácea. Os resultados revelaram aspectos moleculares da interação da toxina botulínica com os mastócitos. A pesquisa mostrou que os mastócitos expressam proteínas do complexo SNARES como SNAP-25 e VAMP2, desta forma a toxina botulínica bloqueia a degranulação dos mastócitos clivando essas proteínas. O estudo também analisou dois grupos de ratos que foram injetados ILL-37, o grupo que foi tratado com toxina botulínica do tipo A apresentou redução na inflamação e no eritema. O estudo também observou que a toxina botulínica reduziu a expressão de biomarcadores da rosácea como a KLK5, MMP-9 e TRVP2 (receptor vanilóide). Até onde vai nosso conhecimento, o estudo de Choi e colaboradores é o único artigo de investiga o mecanismo molecular da toxina botulínica sobre os sintomas da rosácea. Assim sendo, se faz necessária a realização de mais estudos para compreensão desse mecanismo e para o melhor entendimento sobre o assunto.

CONCLUSÃO:

A rosácea é uma doença dermatológica bastante comum e pode afetar negativamente a qualidade de vida dos pacientes. Como já visto, a patogênese da rosacea não foi completamente compreendida e está associada a diversos fatores que contribuem para o aparecimento das manifestações clínicas, portanto não existe cura evidente para essa patologia. Desta forma, é necessário apresentar aos pacientes uma alternativa de tratamento eficaz no controle dos sintomas. O presente estudo demonstra que apesar de poucas publicações, a toxina botulínica se demonstrou uma opção terapêutica eficaz no tratamento de *flushing*, eritema, telangiectasias, pápulas e pústulas ligados a rosácea. Além disso, apresenta resultados a longo prazo e oferece segurança e qualidade de vida aos pacientes acometidos pela rosácea.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a minha família pelo carinho e apoio incondicional. Agradeço a meus amigos e colegas de turma pelo apoio e ajuda nos momentos mais difíceis da graduação. Agradeço a todos os professores do curso de biomedicina que foram extremamente importantes para a minha formação. E por último, agradeço ao meu orientador Vinícius Said que foi extremamente cuidadoso e essencial na construção do trabalho, além de ser um exemplo para mim.

REFERÊNCIAS:

1. Steinhoff M, Schaubert J, Leyden J. New insights into rosacea pathophysiology: A review of recent findings. *Journal Of The American Academy Of Dermatology* 2013; 69:15-26.
2. Silva L, Ferreira I, Silveira M, Steiner D. Estudo prospectivo para tratamento do rubor da rosácea com toxina botulínica tipo A. *Surgical & Cosmetic Dermatology* 2018;10:121-126.
3. Holmes HS, Hordinsky, Maria K. Acne, rosácea e distúrbios relacionados. In: SOUTOR, Carol. *Dermatologia Clínica: Lange*. Porto Alegre: Mc Graw Hill, 2015.p 138-151.
4. Two AM, Wu W, Gallo R, HataT. Rosacea. *Journal Of The American Academy Of Dermatology* 2015; 72:749-758.
5. Anzengruber, F. et al. Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea. *Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology* 2017; 31:1775-1791.
6. WOLFF, Klaus; JOHNSON, Richard A.; SAAVEDRA, Arturo. Distúrbios das Glândulas Sebáceas e Apócrinas. *Dermatologia de Fitzpatrick: Atlas e texto*. 7 ed. Porto Alegre: Amgh, 2014.p2-17.
7. Barbosa HIM. A rosácea e a sua compreensão: etiopatogenia e clínica. Coimbra. Tese [Mestrado Integrado em Medicina]. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.
8. Yamasaki, K et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nature Medicine* 2007; 13:975-980.
9. Muto Y, Wang Z, Vanderberghe M, Two A, Gallo RL, Di Nardo A. Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea. *The Journal of investigative dermatology*. 2014; 134:2728-36.
10. Tannus F, Picosse F, Soares J, Bagatin E. Rosacea-specific quality of life questionnaire: translation, cultural adaptation and validation for Brazilian Portuguese. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2018; 93:836-842.
11. Abokwidir M; Feldman S. Rosacea Management. *Skin Appendage Disorders* 2016; 2:26-34.

12. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: Part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72:761-70.
13. Ayres EL. Seção B | Flushing e Rosácea. *Toxina botulínica na dermatologia: Guia prático de técnicas e produtos*. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
14. Azulay DR, Azulay RD, Azulay LA. Acne e Doenças Afins. *Dermatologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.p691-704.
15. Antonio C, Trídico L, Antonio J. Tratamento de rosácea com toxina botulínica. *Surgical & Cosmetic Dermatology* 2018; 10:36-39.
16. Park K, Hyun M, Jeong S, Kim B, Kim M, Hong C. Botulinum Toxin for the Treatment of Refractory Erythema and Flushing of Rosacea. *Dermatology*, 2015;230:299-301.
17. Dayan S, Pritzker R, Arkins J. A New Treatment Regimen for Rosacea: OnabotulinumtoxinA. *Journal Of Drugs In Dermatology* 2012;11 :76-79.
18. Bharti J, Sonthalia S, Jakhar D. Mesotherapy with botulinum toxin for the treatment of refractory vascular and papulopustular rosacea. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2018; 5:327-345.
19. Bloom B, Payongayong L, Mourin A, Goldberg D. Impact of Intradermal AbobotulinumtoxinA on Facial Erythema of Rosacea. *Dermatologic Surgery* 2015; 41:9-16.
20. Kim M, et al. Assessment of Skin Physiology Change and Safety After Intradermal Injections With Botulinum Toxin. *Dermatologic Surgery* 2019;45: 1155-1162.
21. Carmichael N, Dostrovsky J, Charlton M. Peptide-mediated transdermal delivery of botulinum neurotoxin type A reduces neurogenic inflammation in the skin. *Pain* 2010; 149:316-324.
22. Choi J, Werbel T, Wang Z, Wu C, Yaksh T, Nardo A. Botulinum toxin blocks mast cells and prevents rosacea like inflammation. *Journal Of Dermatological Science* 2018; 93:58-64.

2. Proposta de submissão

2.1 Revista: REVISTA BRASILEIRA DE ESTÉTICA

2.2 Regras para Submissão:

A Revista Brasileira de Estética é uma publicação com periodicidade trimestral e está aberta para a publicação e divulgação de artigos científicos das várias áreas relacionadas à Estética. Os artigos publicados em Revista Brasileira de Estética poderão também ser publicados na versão eletrônica da revista (Internet) assim como em outros meios eletrônicos (CDROM) ou outros que surjam no futuro. Ao autorizar a publicação de seus artigos na revista, os autores concordam com estas condições.

A Revista Brasileira de Estética assume o “estilo Vancouver” preconizado pelo Comitê Internacional de Diretores de Revistas Médicas, com as especificações que são detalhadas a seguir. Ver o texto completo em inglês das Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals no site do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), www.icmje.org, na versão atualizada de dezembro de 2013. Submissões devem ser enviadas através de cadastro no portal.

<http://www.plugfacil.com.br/RBE/Login.aspx?Autor=S> A publicação dos artigos é uma decisão dos editores, baseada em avaliação por revisores anônimos (Artigos originais, Revisões, Perspectivas e Estudos de Caso) ou não.

Como os leitores da Revista Brasileira de Estética têm formação muito variada, recomenda-se que a linguagem de todos os artigos seja acessível ao não-especialista. Para garantir a uniformidade da linguagem dos artigos, as contribuições às várias seções da revista podem sofrer alterações editoriais. Em todos os casos, a publicação da versão final de cada artigo somente acontecerá após consentimento dos autores.

1. Editorial e Seleção dos Editores

O Editorial que abre cada número da Revista Brasileira de Estética comenta acontecimentos estéticos recentes, política científica, aspectos da estética relevantes à sociedade em geral, e o conteúdo da revista. A Seleção dos Editores traz uma coletânea de notas curtas sobre artigos publicados em outras revistas no bimestre que interessem ao público-alvo da revista. Essas duas

seções são redigidas exclusivamente pelos Editores. Sugestões de tema, no entanto, são bem-vindas, e ocasionalmente publicaremos notas contribuídas por leitores na Seleção dos Editores.

2. Artigos originais

São trabalhos resultantes de pesquisa científica apresentando dados originais de descobertas com relação a aspectos experimentais ou observacionais. Todas as contribuições a esta seção que suscitarem interesse editorial serão submetidas a revisão por pares anônimos. Formato: O texto dos artigos originais é dividido em Resumo, Introdução, Material e métodos, Resultados, Discussão, Conclusão, Agradecimentos e Referências. Texto: A totalidade do texto, incluindo a literatura citada e as legendas das figuras, não deve ultrapassar 25.000 caracteres (espaços incluídos), e não deve ser superior a 12 páginas A4, em espaço simples, fonte Times New Roman. A distribuição do texto nas demais seções é livre, mas recomenda-se que a Discussão não ultrapasse 1.000 palavras. Tabelas: Recomenda-se usar no máximo seis tabelas, no formato Excel ou Word. Figuras: Máximo de 8 figuras, em formato .tif ou .gif, com resolução de 300 dpi. Referências: Máximo de 50 referências.

3. Revisão

São trabalhos que expõem criticamente o estado atual do conhecimento em alguma das áreas relacionadas à Estética. Revisões consistem necessariamente em síntese, análise, e avaliação de artigos originais já publicados em revistas científicas. Todas as contribuições a esta seção que suscitarem interesse editorial serão submetidas a revisão por pares anônimos. Formato: Embora tenham cunho histórico, revisões não expõem necessariamente toda a história do seu tema, exceto quando a própria história da área for o objeto do artigo. O texto deve conter um resumo de até 200 palavras em português e outro em inglês. O restante do texto tem formato livre, mas deve ser subdividido em tópicos, identificados por subtítulos, para facilitar a leitura. Texto: A totalidade do texto, incluindo a literatura citada e as legendas das figuras, não deve ultrapassar 25.000 caracteres, incluindo espaços. Figuras e Tabelas: mesmas limitações dos artigos originais. Referências: Máximo de 100 referências.

4. Perspectivas

Perspectivas consideram possibilidades futuras nas várias áreas da Estética, inspiradas em acontecimentos e descobertas científicas recentes. Contribuições a esta seção que suscitarem interesse editorial serão submetidas a revisão por pares. Formato: O texto das perspectivas é livre, mas deve iniciar com um resumo de até 100 palavras em português e outro em inglês. O restante do texto pode ou não ser subdividido em tópicos, identificados por subtítulos. Texto: A totalidade do texto, incluindo a literatura citada e as legendas das figuras, não deve ultrapassar

10.000 caracteres, incluindo espaços. Figuras e Tabelas: máximo de duas tabelas e duas figuras. Referências: Máximo de 20 referências.

5. Estudo de caso

São artigos que apresentam dados descritivos de um ou mais casos clínicos ou terapêuticos com características semelhantes. Contribuições a esta seção que suscitarem interesse editorial serão submetidas a revisão por pares. Formato: O texto dos Estudos de caso deve iniciar com um resumo de até 200 palavras em português e outro em inglês. O restante do texto deve ser subdividido em Introdução, Apresentação do caso, Discussão, Conclusões e Literatura citada. Texto: A totalidade do texto, incluindo a literatura citada e as legendas das figuras, não deve ultrapassar 10.000 caracteres, incluindo espaços. Figuras e Tabelas: máximo de duas tabelas e duas figuras. Referências: Máximo de 20 referências.

6. Opinião

Esta seção publicará artigos curtos, de no máximo uma página, que expressam a opinião pessoal dos autores sobre temas pertinentes à Estética: avanços recentes, política científica, novas idéias científicas e hipóteses, críticas à interpretação de estudos originais e propostas de interpretações alternativas, por exemplo. Por ter cunho pessoal, não será sujeita a revisão por pares. Formato: O texto de artigos de Opinião tem formato livre, e não traz um resumo Destacado. Texto: Não deve ultrapassar 3.000 caracteres, incluindo espaços. Figuras e Tabelas: Máximo de uma tabela ou figura. Referências: Máximo de 20 referências.

7. Resenhas Publicaremos resenhas de livros relacionados à Estética escritas a convite dos editores ou enviadas espontaneamente pelos leitores. Resenhas terão no máximo uma página, e devem avaliar linguagem, conteúdo e pertinência do livro, e não simplesmente resumi-lo. Resenhas também não serão sujeitas a revisão por pares. Formato: O texto das Resenhas tem formato livre, e não traz um resumo destacado. Texto: Não deve ultrapassar 3.000 caracteres, incluindo espaços. Figuras e Tabelas: somente uma ilustração da capa do livro será publicada. Referências: Máximo de 5 referências.

8. Cartas Esta seção publicará correspondência recebida, necessariamente relacionada aos artigos publicados na Revista Brasileira de Estética ou à linha editorial da revista. Demais contribuições devem ser endereçadas à seção Opinião. Os autores de artigos eventualmente citados em Cartas serão informados e terão direito de resposta, que será publicada simultaneamente. Cartas devem ser breves e, se forem publicadas, poderão ser editadas para atender a limites de espaço.

PREPARAÇÃO DO ORIGINAL

1. Normas gerais

1.1 Os artigos enviados deverão estar digitados em processador de texto (Word), em página A4, formatados da seguinte maneira: fonte Times New Roman tamanho 12, com todas as formatações de texto, tais como negrito, itálico, sobrescrito, etc.

1.2 Tabelas devem ser numeradas com algarismos romanos, e Figuras com algarismos arábicos.

1.3 Legendas para Tabelas e Figuras devem

(4) uma frase garantindo que o conteúdo é original e não foi publicado em outros meios além de anais de congresso;

(5) uma frase em que o autor correspondente assume a responsabilidade pelo conteúdo do artigo e garante que todos os outros autores estão cientes e de acordo com o envio do trabalho;

(6) uma frase garantindo, quando aplicável, que todos os procedimentos e experimentos com humanos ou outros animais estão de acordo com as normas vigentes na Instituição e/ou Comitê de Ética responsável;

(7) telefones de contato do autor correspondente.

2. Página de apresentação

A primeira página do artigo traz as seguintes informações:

- Seção da revista à que se destina a contribuição;
- Nome do membro do Conselho Editorial cuja área de concentração melhor corresponde ao tema do trabalho;
- Título do trabalho em português e inglês;
- Nome completo dos autores;
- Local de trabalho dos autores;
- Autor correspondente, com o respectivo endereço, telefone e E-mail;
- Título abreviado do artigo, com não mais de 40 toques, para paginação;
- Número total de caracteres no texto;
- Número de palavras nos resumos e na discussão, quando aplicável;
- Número de figuras e tabelas;
- Número de referências.

3. Resumo e palavras-chave

A segunda página de todas as contribuições, exceto Opiniões e Resenhas, deverá conter resumos do trabalho em português e em inglês. O resumo deve identificar, em texto corrido

(sem subtítulos), o tema do trabalho, as questões abordadas, a metodologia empregada (quando aplicável), as descobertas ou argumentações principais, e as conclusões do trabalho. Abaixo do resumo, os autores deverão indicar quatro palavras-chave em português e em inglês para indexação do artigo. Recomenda-se empregar termos utilizados na lista dos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) da Biblioteca Virtual da Saúde, que se encontra em <http://decs.bvs.br>.

4. Agradecimentos

Agradecimentos a colaboradores, agências de fomento e técnicos devem ser inseridos no final do artigo, antes da Literatura Citada, em uma seção à parte.

5. Referências

As referências bibliográficas devem seguir o estilo Vancouver. As referências bibliográficas devem ser numeradas com algarismos arábicos, mencionadas no texto pelo número entre parênteses, e relacionadas na literatura citada na ordem em que aparecem no texto, seguindo as seguintes normas:

Livros - Sobrenome do autor, letras iniciais de seu nome, ponto, título do capítulo, ponto, In: autor do livro (se diferente do capítulo), ponto, título do livro (em grifo - itálico), ponto, local da edição, dois pontos, editora, ponto e vírgula, ano da impressão, ponto, páginas inicial e final, ponto

Exemplo: 1. Phillips SJ, Hypertension and Stroke. In: Laragh JH, editor. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New-York: Raven press; 1995. p.465-78.

Artigos – Número de ordem, sobrenome do(s) autor(es), letras iniciais de seus nomes (sem pontos nem espaço), ponto. Título do trabalho, ponto. Título da revista ano de publicação seguido de ponto e vírgula, número do volume seguido de dois pontos, páginas inicial e final, ponto. Não utilizar maiúsculas ou itálicos. Os títulos das revistas são abreviados de acordo com o Index Medicus, na publicação List of Journals Indexed in Index Medicus ou com a lista das revistas nacionais, disponível no site da Biblioteca Virtual de Saúde (www.bireme.br). Devem ser citados todos os autores até 6 autores. Quando mais de 6, colocar a abreviação latina et al.

Exemplo: Yamamoto M, Sawaya R, Mohanam S. Expression and localization of urokinase-type plasminogen activator receptor in human gliomas. Cancer Res 1994; 54:5016-20. Todas as contribuições devem ser enviadas através do portal <http://www.plugfacil.com.br/RBE/Login.aspx?Autor=S>