



Surgical & Cosmetic Dermatology

ISSN: 1984-5510

ISSN: 1984-8773

Sociedade Brasileira de Dermatologia

Silva, Luciana Couto e; Ferreira, Isadora Lopes
Oliveira; Silveira, Marina Leite da; Steiner, Denise
Estudo prospectivo para tratamento do rubor da rosácea com toxina botulínica tipo A
Surgical & Cosmetic Dermatology, vol. 10, núm. 2, 2018, Abril-Junho, pp. 121-126
Sociedade Brasileira de Dermatologia

DOI: <https://doi.org/10.5935/scd1984-8773.20181021131>

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265557850006>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais informações do artigo
- Site da revista em redalyc.org

Estudo prospectivo para tratamento do rubor da rosácea com toxina botulínica tipo A

Prospective study for the treatment of rosacea flushing with botulinum toxin type A

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20181021131>

RESUMO

Introdução: Rosácea é afecção crônica da face caracterizada por eritema, edema, telangiectasias, pápulas e eventualmente pústulas e nódulos. Existem quatro subtipos: rosácea eritêmato-telangiectásica (I), rosácea papulopustulosa (II), rosácea fímatosa (III) e rosácea ocular (IV). A patogênese é multifatorial, e os tratamentos são diversos.

Objetivo: Demonstrar o efeito da toxina botulínica na melhora do *flushing* e eritema, em pacientes com rosácea eritêmato-telangiectásica.

Métodos: Foram selecionadas seis pacientes com rosácea do subtipo I, no ambulatório do Departamento de Dermatologia de um serviço universitário. As pacientes receberam aplicações de toxina botulínica tipo A, em diluição de 100 unidades para 5ml de solução salina, com aplicação intradérmica de 0,2 a 0,5 unidades por ponto de aplicação na região acometida, tendo sido avaliadas após um, dois, três e seis meses consecutivos.

Resultados: Observou-se melhora do eritema facial e do *flushing* nos três meses consecutivos à aplicação, com retorno dos sintomas por volta do sexto mês após o tratamento, adequado ao tempo estimado de atuação da toxina.

Conclusões: Houve melhora dos sintomas e satisfação das pacientes, sendo um tratamento de fácil aplicação, com baixo índice de efeitos adversos e duração prolongada do resultado.

Palavras-Chave: Eritema; Qualidade de vida; Rosácea; Toxinas botulínicas tipo A

ABSTRACT

Introduction: *Rosacea is a chronic facial condition characterized by erythema, edema, telangiectasias, papules and possibly pustules and nodules. There are four subtypes: erythematous-telangiectatic rosacea (I), papulopustular rosacea (II), phymatous rosacea (III) and ocular rosacea (IV). Its pathogenesis is multifactorial, and the treatments, diverse.*

Objective: *To demonstrate the effect of botulinum toxin in the improvement of flushing and erythema in patients with erythematous-telangiectatic rosacea.*

Methods: *Six patients with Subtype I rosacea were selected in the Dermatology Department's outpatient clinic of a university medical service. The patients received applications of botulinum toxin type A (dilution of 100 units to 5 ml of saline solution), with intradermal injections of 0.2 to 0.5 units per point in the affected region. Evaluations were carried out after one, two, three and six consecutive months.*

Results: *There was improvement of the facial erythema and flushing during the three months following the application, with symptoms returning around the sixth month after the treatment, in line with the estimated duration of toxin effectiveness.*

Conclusions: *There was improvement of the patients' symptoms and satisfaction, and it was deemed a treatment of easy application, associated with a low index of adverse effects and prolonged duration of outcomes.*

Keywords: *Botulinum Toxins, Type A; Erythema; Quality of Life; Rosacea*

Artigo Original

Autores:

Luciana Couto e Silva¹
Isadora Lopes Oliveira Ferreira¹
Marina Leite da Silveira¹
Denise Steiner¹

¹ Serviço de Dermatologia, Universidade de Mogi das Cruzes – Mogi das Cruzes (SP), Brasil.

Correspondência:

Luciana Couto e Silva
Rua Dom Antônio Cândido
Alvarenga, 70
Centro, Mogi das Cruzes – SP, Brasil.
08780-070
E-mail: lucouto_fmit@hotmail.com

Data de recebimento: 10/01/2018

Data de aprovação: 29/05/2018

Trabalho realizado na Universidade de Mogi das Cruzes (UMC) – Policlínica de Especialidades - Mogi das Cruzes (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de Interesses: Nenhum.



INTRODUÇÃO

Rosácea é afecção crônica da face caracterizada por eritema, edema, telangiectasias e pápulas que podem ser acompanhadas por pústulas e nódulos.¹ Os parâmetros clínicos e histológicos da doença ainda são escassamente definidos, embora seja dermatose relativamente comum.²

Em 2002 uma publicação de consenso definida pelo Comitê de Especialistas da Sociedade Nacional de Rosácea dos EUA, estabeleceu uma classificação para rosácea, a fim de padronizar subtipos e variantes, que desde então tem sido amplamente aceita e utilizada.^{2,4}

Definiram-se quatro subtipos com base nas características clínicas: subtipo I, ou rosácea eritêmato-telangiectásica, inclui indivíduos com tendência ao rubor, associado a eritema facial persistente e algumas vezes telangiectasias; subtipo II ou rosácea papulopustulosa, caracterizada por erupção centro-facial de múltiplas pápulas eritematosas pequenas (< 3mm), podendo ser encimadas por pústula serosa, isoladas ou em grupo; subtipo III ou rosácea fimatosa, em que se observa espessamento da pele com contornos irregulares recobrindo orelhas (otofima), pálpebras (blefarofima), mento (gnatofima), fronte (metofima) e nariz (rinofima). A expressão mais comum é o rinofima, predominante no sexo masculino; subtipo IV, ou rosácea ocular, que pode ocorrer sem manifestações cutâneas ou ainda ser observada em pacientes com quaisquer dos outros subtipos da doença; caracteriza-se por queixas inespecíficas, como prurido, lacrimejamento, secura, assim como blefarites frequentes.¹⁻³

O subtipo I ou eritêmato-telangiectásico será o foco do presente estudo. Pode ser clinicamente graduado pela frequência e intensidade: 0 = pele clara, sem sinais de eritema, 1 = leve eritema, 2 = eritema leve com rubor definido, 3 = eritema moderado com rubor acentuado e 4 = eritema persistente e pronunciado com rubor intenso (de acordo com o Clinician's Erythema Assessment (CEA – avaliação clínica do eritema).⁵⁻⁷ Os episódios de rubor podem ocorrer sem provação ou em resposta ao estresse emocional, álcool, bebidas quentes, alimentos picantes, exercício físico, frio ou calor e banhos quentes.^{5,8}

A prevalência de rosácea nos últimos anos variou entre 1 e 22%, dependendo da metodologia utilizada e da população analisada. As taxas mais recentes, de bancos de dados de estudos retrospectivos, variam entre 1,3% e 2,1%. Esses baixos índices se devem ao provável registro apenas de pacientes com sintomas mais graves da doença, subnotificando-se uma parcela significativa de pacientes com sintomas mais leves.^{3,9,10}

Acomete mais mulheres do que homens, e o subtipo I é o mais prevalente, seguido pelo subtipo II. A rosácea fimatosa é vista principalmente em homens com mais de 40 anos de idade.¹¹ A rosácea ocular se apresenta com sintomas inespecíficos e, portanto, é de difícil diagnóstico, com taxas de incidência variando entre 6% e 72%, e afeta ambos os sexos igualmente.¹² Levando todos esses fatores em consideração, rosácea é entidade dermatológica mais comum do que se suspeitava anteriormente.³

A exata patogênese da rosácea ainda é desconhecida, porém alguns fatores são considerados relevantes para sua ocorrência, tais como: disfunção do sistema imunológico inato; exposição à radia-

ção ultravioleta, que provoca aumento da angiogênese e da produção de espécies reativas de oxigênio; alterações vasculares aumentando a expressão do fator de crescimento do endotélio vascular e marcadores endoteliais linfáticos; disfunção da barreira epidérmica; inflamação neurogênica – nervos sensitivos liberam neuromediadores no local da inflamação resultando em vasodilatação; recrutamento de células inflamatórias e extravasamento de proteínas plasmáticas e também ação microbiana – demodex folliculorum e brevis e intenso infiltrado inflamatório perifolicular. Tais fatores levam a estado inflamatório persistente que se cronifica.^{2,3}

Os tratamentos propostos para essa patologia são diversos, incluindo terapias tópicas, orais e associações com lasers e outras tecnologias. Alguns resultados casuais de redução de eritema e acne com o uso de toxina botulínica para fins cosméticos motivaram um estudo de Dayan et al. realizado em 2012, com 13 pacientes portadores de rosácea. Ao longo de dois anos, os doentes receberam microinjeções de toxina botulínica nas áreas afetadas, e os resultados indicaram redução significativa do eritema e rubor da área tratada entre duas e quatro semanas após a aplicação.¹³

Em todo o mundo, a toxina botulínica se tornou um dos produtos mais usados no rejuvenescimento, desde sua aprovação inicial para o tratamento de estrabismo, espasmos e blefaroespasmus hemifacial.¹⁴ Depois de anos de sucesso e demonstração de segurança para seu uso, o tratamento com a toxina botulínica tem-se expandido para muitas outras indicações.¹³ Atualmente, a aplicação da toxina botulínica na dermatologia consiste principalmente em amenizar rugas dinâmicas da face e da região cervical e no tratamento de hiperidrose localizada: axilar, palmoplantar e craniofacial.^{14,15} No entanto novos estudos têm sido propostos para ampliação de suas indicações citando-se: neuralgia do trigêmeo e pós-zóster, disidrose, doença de Hailey-Hailey, psoríase invertida, paquioníquia congênita, melhora da textura cutânea e controle da oleosidade, cicatrização, queloides, notalgia parestésica, fenômeno de Raynaud e fissura anal entre outras.¹⁶

A toxina botulínica é produzida pela cultura do *Clostridium botulinum*, bactéria anaeróbica gram-positiva. Existem sete sorotipos de neurotoxinas imunologicamente distintos (de A a G), sendo a do tipo A (BTX-A) a mais potente e mais utilizada. Seu mecanismo de ação consiste no bloqueio da liberação do neurotransmissor acetilcolina a partir de nervos periféricos. Tem sido proposto que a acetilcolina desempenha um papel na vasodilatação cutânea e consequentemente no eritema reacional da rosácea.^{5,13,17}

Diversas apresentações de toxina botulínica estão disponíveis no mercado dos cinco continentes. No Brasil existem cinco apresentações de BTX-A disponíveis: Botox (toxina onabotulínica A - ONA), Dysport (toxina abobotulínica A - ABO), Prosygme (toxina botulínica A - TBA), Xeomin (toxina inco-botulínica A - INCO) e Botulift (toxina botulínica A - TBA), segundo sua ordem de introdução no Brasil.^{17,18}

O objetivo do presente estudo é observar a eficácia de injeções de toxina botulínica do Tipo A no tratamento do rubor ou eritema reacional da rosácea eritêmato-telangiectásica. Trata-se de tratamento de fácil aplicação e com baixos índices de efeitos colaterais.

MÉTODOS

Estudo prospectivo, intervencionista, em série de casos, que avaliou seis pacientes do sexo feminino com idade entre 20 e 70 anos, selecionadas no Ambulatório de Dermatologia da Universidade de Mogi das Cruzes, São Paulo, Brasil, com fototipo variando de I a IV pela classificação de Fitzpatrick, e diagnóstico clínico de rosácea eritêmato-telangiectásica. O estudo foi devidamente inserido na plataforma Brasil e aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da Universidade de Mogi das Cruzes. Foi administrada toxina botulínica do tipo A (TBA – Botulift®, Medy-Tox Inc., Coreia do Sul, representada no Brasil pelo Laboratório Bergamo), diluída em 5ml de solução salina a 0,9% para cada 100 unidades (2 unidades/0,1ml), por injeções de 0,2 a 0,5 unidades por ponto de aplicação. Foram aplicadas injeções intradérmicas nas regiões malaras, com intervalo de 0,5cm por ponto de aplicação, totalizando volume que variou de seis a 15 unidades por região malar afetada (12 a 30 unidades totais, equivalentes a 0,6 a 1,5ml da diluição). Para avaliação das pacientes foram utilizados registros fotográficos antes, durante e após o tratamento, avaliação da melhora clínica com base na escala de avaliação clínica do eritema (CEA), questionário de satisfação (DLQI-Dermatology Quality of Life Index) e avaliação visual objetiva da melhora do rubor utilizando o colorímetro CR-300® (Konica Minolta Brasil, São Paulo, Brasil), analisador de cores compacto para medir cores reflexivas da superfície. O aparelho consiste numa ponteira de medição e no processador de dados DP-301. A ponteira tem área de medição de 8mm de diâmetro e utiliza iluminação difusa e ângulo de visão zero grau (componente espectral incluído) para medições precisas de uma grande variedade de superfícies. Uma lâmpada de arco de xenônio pulsado em uma câmara de mistura fornece iluminação na superfície da amostra. As seis fotocélulas de silício de alta sensibilidade, filtradas para coincidir com a resposta-padrão do observador, padrão CIE (Commission Internationale de l'Eclairage), são usadas pelo sistema de *feedback* do duplo feixe do medidor para medir a luz incidente e refletida. O medidor detecta assim qualquer ligeiro desvio na luz extra colocada pela lâmpada de arco de xenônio pulsado e o compensa automaticamente. As medições absolutas podem ser exibidas como valores tristimulus de Yxy, L* a*b*, L* C* H°, Hunter Lab ou XYZ. Os dados podem ser convertidos entre sistemas de cores ou entre medições absolutas e de diferença pelo processador de dados. Utilizamos o sistema L*a*b*, no qual L* é a luminosidade, que varia de preto (0) a branco (100); a* é a variação de verde a vermelho; e b* é a variação de azul a amarelo. Os resultados obtidos foram estatisticamente analisados por: teste de Friedman, teste de Wilcoxon, teste de igualdade de duas porções, intervalo de confiança para a média e *p*-value. Foram utilizados os softwares: SPSS V20, Minitab 16 e Excel Office 2010.

RESULTADOS

Os testes de Friedman e de Wilcoxon, não paramétricos, foram utilizados para verificar se os tratamentos aplicados junto aos indivíduos surtiram efeito ou não. Concluiu-se que existe

diferença estatisticamente significante entre os tempos para os três parâmetros do Colorímetro (Tabela 1).

Para análise da melhora no eritema da rosácea, utilizou-se predominantemente o parâmetro A. Exemplificando: há maiores valores de A no sexto mês (média de 24,23), e menores no segundo (19,76) e no terceiro (18,08) mês conforme mostra a tabela 1. Dessa forma, infere-se que nos meses dois e três do estudo houve melhora estatisticamente significante (*p*<0,001) no eritema (Figuras 1, 2 e 3), o que coincide com o tempo de maior atuação da toxina botulínica, e assim melhor controle do *flushing* malar da rosácea. O valor maior da média no sexto mês também é compatível com o fato de o efeito da toxina botulínica já estar reduzido no local, levando a consequente piora no eritema. O segundo parâmetro avaliado foi a melhora clínica com relação à diminuição do rubor, eritema e inflamação com base na escala de avaliação clínica do eritema – CEA: 0 = pele clara, sem sinais de eritema, 1 = leve eritema, 2 = eritema leve com rubor definido, 3 = eritema moderado com rubor acentuado e 4 = eritema persistente e pronunciado com rubor intenso. Exemplificando: o resultado para a distribuição da resposta “Eritema moderado com rubor acentuado”, que apresentava no pré-tratamento o percentual de 67% foi reduzido para zero nos três primeiros meses (Tabela 2; Figuras 4 e 5), sendo estatisticamente significativo (Tabela 3). Após 6 meses, tempo de efeito da droga sobre os mecanismos do eritema, o percentual subiu novamente para 33%. Por fim, analisou-se a evolução dos resultados da distribuição das dez perguntas do questionário DLQI utilizando-se o teste de igualdade de duas proporções. Concluiu-se que não existem diferenças estatisticamente significantes entre os meses de tratamento em relação ao momento inicial, ou seja, as frequências variam, mas não significativamente, uma vez que os achados se pulverizam em função do pequeno tamanho da amostra.

TABELA 1: EVOLUÇÃO DE ACORDO COM OS PARÂMETROS DO COLORÍMETRO

Colorímetro	Média	Mediana	Desvio-padrão	N	IC	P-valor
A	Antes	21,70	21,38	2,67	12	1,51
	mês 1	22,71	22,80	1,88	12	1,06
	mês 2	19,76	19,66	1,69	12	0,95
	mês 3	18,08	20,63	7,03	12	3,98
	mês 6	24,23	24,43	2,03	12	1,15
	Antes	12,58	12,82	2,44	12	1,38
B	mês 1	12,19	12,69	2,27	12	1,28
	mês 2	13,83	14,82	2,03	12	1,15
	mês 3	10,25	12,03	4,15	12	2,35
	mês 6	12,51	11,48	3,56	12	2,02
	Antes	61,55	55,06	16,32	12	9,23
	mês 1	58,36	59,23	2,84	12	1,60
L	mês 2	55,52	55,56	1,54	12	0,87
	mês 3	68	63,45	13,47	12	7,62
	mês 6	59,75	58,98	3,72	12	2,10



FIGURA 1: A - pré tratamento; B - Dois meses após aplicação da toxina; C - após três meses da aplicação



FIGURA 2: A - pré tratamento; B - pós um mês; C - após dois meses da aplicação; D - pós três meses da aplicação da toxina



FIGURA 3: A - pré tratamento; B - Pós um mês; C - após dois meses da aplicação; D - pós três meses da aplicação da toxina

DISCUSSÃO

A rosácea é doença cutânea inflamatória cujas manifestações principais incluem eritema facial, pápulas, pústulas, telangiectasias e *flushing* recorrente, com sensação de calor, ardência e ressecamento local. O eritema facial pode causar desconforto, redução da autoestima, ansiedade e sintomas depressivos, levando a um grande impacto na qualidade de vida do paciente.^{1,2,19} Há alguns tratamentos propostos para o eritema/*flushing* da rosácea, entre eles a brimonidina tópica, betabloqueadores orais e terapias com lasers e luz intensa pulsada.¹⁹ A toxina botulínica tem sido estudada recentemente como modalidade terapêutica para esses pacientes. Seu mecanismo de ação consiste no bloqueio transitório dos receptores pré-sinápticos de acetilcolina na junção neuromuscular. Desde a década de 1980 já vem sendo

usada para distonias, espasmos hemifaciais, correção de estrabismo, tratamento para enxaqueca e mais recentemente tem sido aplicada em casos de sialorreia, hiperidrose e tratamentos estéticos.^{14,15,20} Sua aplicação em casos de rosácea é recente, com poucos estudos publicados.^{2,3,13,20} Um estudo realizado em 2012 por Dayan *et al.* analisou 13 pacientes com rosácea eritêmato-telangiectásica ao longo de dois anos. Os doentes receberam microinjeções de toxina botulínica, na diluição de 7ml de solução salina para cada 100 unidades de toxina botulínica e com 0,5cm de distância entre os pontos de aplicação nas áreas afetadas, totalizado em média de oito a 12 unidades por área. Os resultados indicaram redução significativa do eritema e rubor da área tratada entre a segunda e a quarta semana após a aplicação, com resultado manti-

TABELA 2: Evolução da distribuição de eritema

Eritema	Antes		mês 1		mês 2		mês 3		mês 6	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Pele clara, sem sinais de eritema	0	-	2	33	0	-	0	-	0	-
Leve eritema	0	-	2	33	4	67	1	17	1	17
Eritema leve com rubor definido	1	17	2	33	2	33	5	83	3	50
Eritema moderado com rubor acentuado	4	67	0	-	0	-	0	-	2	33
Eritema persistente e pronunciado, com rubor intenso	1	17	0	-	0	-	0	-	0	-

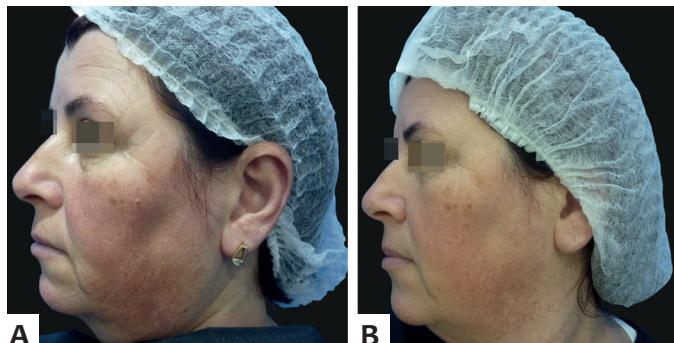


FIGURA 4: A - pré tratamento; B - após três meses da aplicação da toxina botulínica



FIGURA 5: A - pré tratamento; B - Dois meses após aplicação da toxina

do durante até três meses após tratamento.¹³ Mais tarde, em 2015, Bloom *et al.* demonstraram tratamento semelhante apresentando resultado com significância estatística nos pacientes acompanhados, evidenciando melhora nos escores de eritema nos três primeiros meses após o tratamento.⁵ O presente estudo utilizou a toxina botulínica em diluição de 100 unidades para cada 5ml de solução salina, com aplicação intradérmica de 0,2 a 0,5 unidades por ponto de aplicação, com distância de 0,5cm entre os pontos, mostrando resultados semelhantes aos da literatura revisada, com melhora estatisticamente significante do eritema facial nos três primeiros meses consecutivos à aplicação, e retorno dos sintomas

TABELA 3: P-valores da tabela 2

Eritema	mês 1	mês 2	mês 3	mês 6
Pele clara, sem sinais de eritema	0,121	1	1	1
Leve eritema	0,121	0,014	0,296	0,296
Eritema leve com rubor definido	0,505	0,505	0,021	0,221
Eritema moderado com rubor acentuado	0,014	0,014	0,014	0,248
Eritema persistente e pronunciado, com rubor intenso	0,296	0,296	0,296	0,296

por volta do sexto mês pós-tratamento. Assim como em outros tratamentos para hiperidrose e distúrbios hipercinéticos, quantidades diferentes da toxina foram aplicadas em cada paciente de acordo com a área afetada pelo eritema. A maior diluição e a aplicação intradérmica da droga em pontos determinados permitem melhor disseminação do produto e menor chance de acometimento muscular, o que poderia levar a prejuízo na musculatura da mímica facial.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a injeção intradérmica de toxina botulínica se vem mostrando opção eficaz e segura de tratamento do eritema facial relacionado à rosácea, sendo de fácil aplicação, com baixo índice de efeitos adversos e duração prolongada do resultado. Evita-se dessa forma o uso de terapias tópicas e orais diárias, facilitando a adesão e melhorando a qualidade de vida dos pacientes tratados. Tem sido proposto que a acetilcolina, importante neuromediador relacionado ao mecanismo de inflamação neurogênica a partir de nervos periféricos, desempenha um papel na vasodilatação cutânea e consequentemente no eritema reacional da rosácea. O exato mecanismo de ação na melhora do eritema ainda não está completamente elucidado, porém a ação no bloqueio da acetilcolina é uma das principais evidências. A limitação do estudo inclui o pequeno número da amostra e a falta de um grupo placebo para comparação de resultados. Mais estudos com grupos maiores são necessários para determinação da dose ideal e melhor estimativa do tempo de duração do tratamento. ●

REFERENCES

1. Sampaio SAP, Rivitti EA. Foliculoses. In: Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. São Paulo: Artes Médicas; 2007. p.397-401.
2. Powell FC, Raghallaig H. Rosácea e distúrbios relacionados. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatologia. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015. P.561-570
3. Weinkle AP, Doktor V, Emer J. Update on the management of Rosacea. Clin Cosmet Invest Dermatol. 2015;8:159-177.
4. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake I, Feinstein A, Odom R, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. J Am Acad Dermatol. 2002;46(4):584-587.
5. Bloom BS, Payongayong L, Mourin A, Goldberg DJ. Impact of Intradermal Abobotulinumtoxin A on Facial Erythema of Rosácea. Dermatol Surg. 2015;41 Suppl 1:S9-16.
6. Fowler J, Jarratt M, Moore A, Meadows K, Pollack A, Steinhoff M, et al. Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies. Br J Dermatol. 2012;166:633-41.
7. Tan J, Liu H, Leyolen JJ, Leoni MJ. Reliability of clinician erythema assessment grading scale. J Am Acad Dermatol. 2014; 71(4):760-3.
8. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. J Am Acad Dermatol. 2004;51:327-44;
9. Abram K, Silm H, Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification. Acta Derm Venereol. 2010;90(3):269-73.
10. Tran J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. J Am Acad Dermatol. 2013;69(6 Suppl 1):S27-35.
11. Tüzün Y, Wolf R, Kutlubay Z, Karaku O, Engin B. Rosacea and rhinophyma. Clin Dermatol. 2014;32(1):35-46.
12. Vieira AC, Mannis MJ. Ocular rosacea: common and commonly missed. J Am Acad Dermatol. 2013;69(6 Suppl 1):S36-41.
13. Dayan SH, Pritzker RN, Arkins JP. A new treatment regimen for rosacea: onabotulinumtoxin A. J Drugs Dermatol. 2012; 11:e76-9.
14. Park KY, Hyun MY, Jeong SY, Kim BJ, Kim MN, Hong CK. Botulinum Toxin for the Treatment of Refractory Erythema and Flushing of Rosácea. Dermatology 2015;230:299-301.
15. Chen S: Clinical uses of botulinum neurotoxins: current indications, limitations and future developments. Toxins (Basel) 2012;4:913-939.
16. Ayres EL, Sandoval MHL. Toxina Botulínica na Dermatologia: guia prático de técnicas e produtos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016.
17. Mateus A, Palermo E. Cosmiatria e laser: prática no consultório médico; 1ed. São Paulo: AC Farmacêutica, 2012; cap 33- p.327-332;
18. Meski APG, Almeida ART. Toxina botulínica. In: Lupi O, Belo J, Cunha PR. Rotinas de diagnóstico e tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia. São Paulo: Ac Farmacêutica; 2010. p.477-81
19. Solomon CG, Zuuren EJ. Rosacea. N Engl J Med. 2017 Nov 2;377(18):1754-1764.
20. Teive HAG, Troiano AR, Robert F, Iwamoto FM, Maniglia JJ, Mocellin M, et.al. Botulinum toxin for treatment of Frey's Syndrome: Report of two cases. Arq Neuropsiquiatr. 2003;61(2-A):256-258.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Luciana Couto e Silva  0000-0002-0516-130
Avaliação clínica, revisão bibliográfica, escrita e correção do manuscrito.

Isadora Lopes Oliveira Ferreira  0000-0002-6119-8415
Avaliação clínica, revisão bibliográfica, escrita e correção do manuscrito.

Marina Leite da Silveira  0000-0002-1430-190X
Avaliação clínica, e correção do manuscrito.

Denise Steiner |  0000-0001-6450-9234
Avaliação clínica, e correção do manuscrito.