



Uso da toxina botulínica para rosácea: estudo-piloto

Use of botulinum toxin for rosacea: a pilot study

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130019>

RESUMO

Introdução: rosácea é uma doença inflamatória crônica da pele, e a aplicação intradérmica de toxina botulínica (TB) tem sido estudada como uma opção terapêutica aos pacientes de difícil manejo do *flushing* e/ou eritema facial persistente. Ainda não há protocolo-padrão para aplicação da TB na rosácea.

Objetivo: avaliar o efeito da aplicação de toxina botulínica na rosácea eritemato-telangiectásica.

Métodos: estudo-piloto com série de casos. Foi realizada a aplicação intradérmica da TB em 10 pacientes com diagnóstico de rosácea e sintomas de eritema persistente e/ou *flushing* facial. Os pacientes foram submetidos a 10 a 15 injeções por hemiface (1 unidade de TB onabotulínica por injeção) e 0 a 5 injeções na região nasal, totalizando 25 a 35 unidades por paciente.

Resultados: apresentaram redução na intensidade do *flush* e do eritema 75% dos pacientes. O tempo de acompanhamento foi de três meses e nenhum evento adverso grave foi observado.

Conclusões: a aplicação intradérmica de TB tipo A deve ser considerada no arsenal terapêutico para controle do eritema e *flushing* facial da rosácea, especialmente em casos refratários ao tratamento habitual.

Palavras-chave: Eritema; Rosácea; Rubor; Toxinas botulínicas

ABSTRACT

Introduction: Rosacea is a chronic inflammatory skin disease. The intradermal application of botulinum toxin (BT) has been studied as a therapeutic option for patients who struggle to manage flushing and/or persistent facial erythema. There is no standard protocol for TB application in rosacea.

Objective: To evaluate the effectiveness of botulinum toxin application on erythematotelangiectatic rosacea.

Methods: Pilot study with case series. We applied intradermal TB in 10 patients with a diagnosis of rosacea and symptoms of persistent erythema and/or facial flushing. Patients received 10 to 15 injections per hemiface (1 unit of onabotulinum TB per injection) and 0 to 5 injections in the nasal region, totaling 25 to 35 units per patient.

Results: Seventy-five percent of the patients presented a reduction in flush and erythema intensity. The follow-up time was three months, and no serious adverse events were observed.

Conclusions: The therapeutic arsenal to control erythema and facial flushing of rosacea, especially refractory to the usual treatment, should consider the intradermal application of TB type A.

Keywords: Erythema; Rosacea; Flushing; Botulinum toxins

Artigo Original

Autores:

Jaqueline Barbeito de

Vasconcellos¹

Isabele Oliveira Santos¹

Daniela Alves Pereira Antelo¹

¹ Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Serviço de Dermatologia, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Correspondência:

Jaqueline Barbeito de Vasconcellos

Email: jaqueline_vasconcellos@hotmail.com

Data de submissão: 29/03/2021

Decisão final: 03/05/2021

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Nenhum.

Como citar este artigo:

Vasconcellos JB, Santos IO, Antelo DAP. Uso da toxina botulínica para rosácea: estudo-piloto. Surg Cosmet Dermatol. 2021;13:e20210019.



INTRODUÇÃO

Rosácea é uma doença inflamatória crônica da pele que afeta predominantemente a região centro-facial. Caracteriza-se por episódios recorrentes de *flushing*, eritema transitório ou eritema persistente, pápulas, pústulas e telangiectasias.^{1,2} Sua prevalência varia de 1 a 22% de acordo com os diferentes estudos e populações.³

A fisiopatologia ainda não foi totalmente compreendida, porém sabe-se que ocorre desregulação do sistema imune inato e desequilíbrio da microbiota comensal da pele. Fatores desencadeantes incluem infecção pelo ácaro *Demodex folliculorum*, exposição à radiação ultravioleta, álcool, calor, exercícios físicos e alimentos condimentados, que suportam o papel da inflamação neurogênica no desenvolvimento da doença.^{4,5} Hipotetiza-se que a ativação em neurônios sensoriais periféricos dos receptores TRPV (*transient receptor potential vanilloid*) e TRPA (*transient receptor potential ankyrin*) estimule a liberação de neuropeptídeos vasoativos que causam a exacerbação da doença.⁵ Além da hiper-reatividade vascular, a desregulação do sistema imunológico inato por meio de níveis anormais de catecolinas, peptídeos antimicrobianos da pele humana, também parece ter um papel central na patogênese da rosácea.⁵

A rosácea pode ser classificada em quatro apresentações clínicas: eritemato-telangiectásica, pápulo-pustulosa, fimatosa e ocular. De acordo com o painel ROSCO de 2017, essa classificação é flutuante, podendo uma ou mais apresentações estar presentes simultaneamente no mesmo paciente, sendo as alterações fimatosas individualmente diagnósticas de rosácea, e o eritema centro-facial persistente, associado à intensificação periódica por potenciais fatores agravantes, uma característica desta condição. Na ausência deles, o diagnóstico também pode ser estabelecido por duas ou mais características principais: pápulas e/ou pústulas, *flushing* facial, telangiectasias e manifestações oculares específicas.^{1,4}

Os regimes de manejo são projetados para suprimir as lesões inflamatórias, o eritema e, em menor grau, a telangiectasia envolvida com a rosácea.² O tratamento baseia-se no fenótipo de cada paciente e, muitas vezes, os mesmos são sobrepostos. Agentes tópicos, como metronidazol, ácido azelaico, ivermectina e brimonidina, e agentes orais, como tetraciclina, são muito utilizados. Tecnologias como luz intensa pulsada e medicamentos orais *off label*, como anti-hipertensivos betabloqueadores e agonistas adrenérgicos, podem ser utilizados para controle do *flushing*. Entretanto, os medicamentos orais costumam apresentar parafefeitos e, mesmo com o tratamento otimizado, pode ser desafiador tratar o eritema persistente e o *flushing* em casos refratários de rosácea. A aplicação intradérmica de toxina botulínica (TB) tem sido estudada como uma opção terapêutica nos pacientes nos quais o *flushing* e/ou eritema comprometem a qualidade de vida.⁶

O objetivo do nosso estudo foi avaliar o efeito da aplicação da toxina botulínica tipo A (Botox® Allergan Inc., Irvine, CA, USA) no eritema da rosácea em uma série de pacientes.

MÉTODOS

Estudo-piloto com série de casos. Foram selecionados 10 pacientes no Ambulatório de Cosmiatria do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), de ambos os sexos, com diagnóstico de rosácea eritemato-telangiectásica (eritema facial persistente e episódios de *flushing* facial). Todos os pacientes concordaram em participar da pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Como estímulo ao eritema: desligamos o ar-condicionado e expusemos a pele à máscara de LED vermelha por cinco minutos. Foi realizada antissepsia da face com solução de clorexidina 2% alcoólica e, em seguida, delimitação da região de eritema. O eritema foi classificado em: (1) ausência de eritema; (2) eritema e/ou *flushing* leve; (3) eritema e/ou *flushing* moderado; (4) eritema e/ou *flushing* intenso; (5) eritema e/ou *flushing* muito intenso.

Foram marcados de 10 a 15 pontos de aplicação por hemiface e 0 a 5 pontos na região nasal, com distanciamento de 1cm entre os pontos (Figura 1). Foi utilizada a toxina onabotulínica (Botox®), sendo o frasco de 100U reconstituído em 1ml de soro fisiológico 0,9% (1U por 0,01ml) e realizada aplicação intradérmica de 1U por ponto de marcação.

A avaliação clínica, documentação fotográfica e quantificação da intensidade do eritema foram realizadas após 30 e 90 dias.

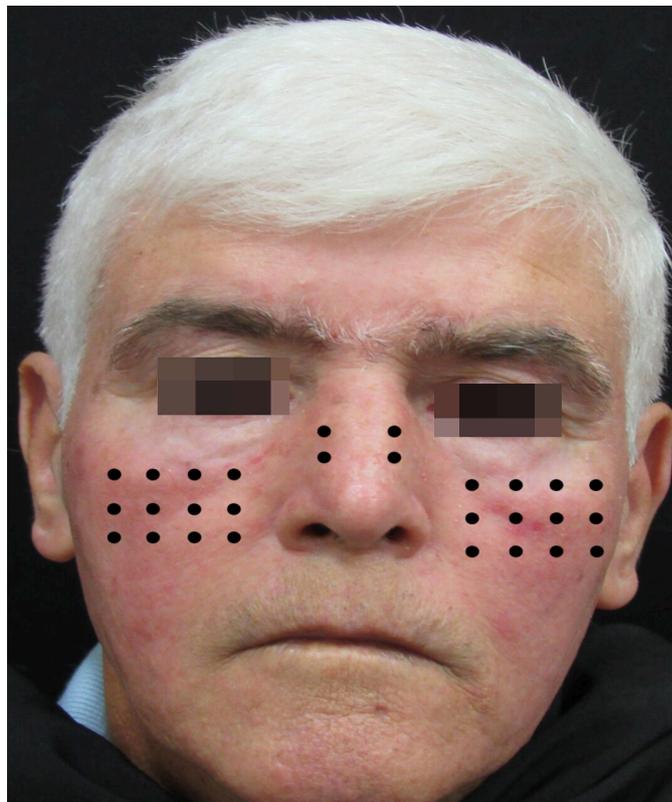


FIGURA 1: Foram realizados de 10 a 15 pontos em cada hemiface e de 0 a 5 pontos na região nasal

RESULTADOS

O tratamento foi realizado em oito pacientes do sexo feminino e dois pacientes do sexo masculino. A idade variou de 19 a 60 anos, e os fototipos, de I a III. Dentre os fatores desencadeantes de eritema e *flushing*, a exposição solar foi a mais relatada, seguida de exposição ao calor, estresse emocional e prática de atividade física (Tabela 1).

Dos 10 pacientes (P1 a P10) tratados, oito retornaram para a reavaliação nas datas agendadas (P1, P2, P3, P4, P7 e P10 compareceram em 30 dias; P1, P2, P3, P4, P5 e P6 compareceram em 90 dias).

Dos oito pacientes reavaliados, cinco relataram melhora dos sintomas de eritema e *flushing* em 30 dias, um relatou essa melhora mais tardiamente, em 90 dias, e dois não notaram melhora dos sintomas no dia a dia. Todos os pacientes que referiram melhora em 30 dias mantiveram o mesmo relato positivo em 90 dias (Figuras 2 e 3).

Em relação à análise e à classificação clínica da intensidade do eritema e *flushing* faciais após a exposição à luz de LED, 63% dos pacientes (n=5) diminuíram seu estágio de intensidade, 25% (n=2) permaneceram no mesmo estágio e 12% (n=1) aumentaram um estágio de intensidade (Gráfico 1).

Análises estatísticas com testes não paramétricos foram realizadas, avaliando-se os resultados em 30 e em 90 dias. Para o teste D0-D90, o p-valor foi de 0,035 (<0,05), então rejeitada a hipótese nula, podendo-se afirmar que existe uma redução no eritema após o tratamento, com significância estatística.

Os efeitos colaterais foram observados em apenas duas pacientes: uma apresentou equimose no local da aplicação da TB com resolução em cinco dias e outra paciente, discreta assimetria no sorriso (não percebida pela paciente) que foi corrigida com aplicação de 1U de TB na região do músculo zigomático maior contralateral.

TABELA 1: Fatores desencadeantes de *flushing* facial

Desencadeadores de <i>flushings</i>	Pacientes	
	Sim (%)	Não (%)
Calor	80	20
Frio	60	40
Prática de atividade física	60	40
Consumo de bebidas quentes	20	80
Consumo de bebidas alcoólicas	40	60
Estresse emocional	70	30
Consumo de alimentos condimentados	90	10
Exposição ao sol	90	10
Uso de medicações	20	80
Uso de cosméticos	60	40
Período pré-menstrual	10	90
Outros	10	90

Fatores desencadeadores de *flushing* facial



FIGURA 2: Antes da aplicação da TB e após 30 dias



FIGURA 3: Antes da aplicação da TB e após 30 dias

Avaliação clínica do eritema e *flushing*

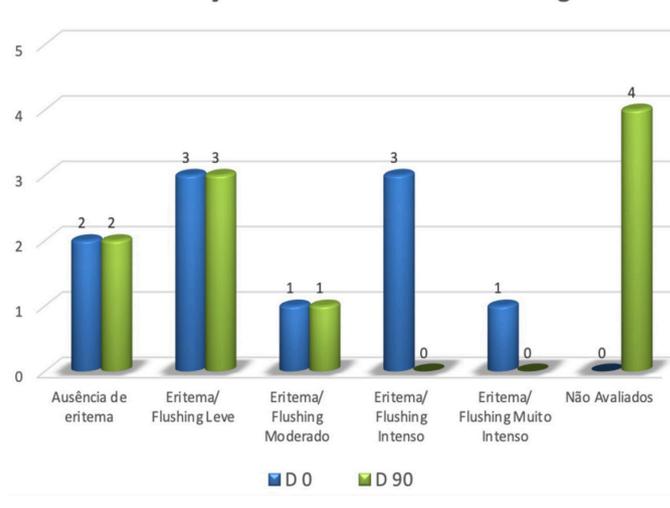


GRÁFICO 1: Avaliação clínica do eritema e *flushing* facial antes da aplicação de TB e após 90 dias

TABELA 2: Estudos que utilizaram TB para tratamento do flushing e eritema facial persistente

Autor	N.	País	Área tratada	Toxina utilizada	Diluição / concentração final	Nº de pontos por área	Distância entre os pontos	Dose por ponto/dose total	Resultados (melhora do eritema)	Complicações	Duração do efeito	Follow up
Yuraitis M <i>et al.</i> , 2004 ¹²	1	Estados Unidos	Malar	TB tipo A	100U em 5ml SF 0,9%/ 2U/0,1ml	*	1cm	*/ 10U (por área)	Satisfatório (após 2 semanas)	*	*	2 semanas /1 mês
Kranendonk SK <i>et al.</i> , 2005 ¹⁵	1	Estados Unidos	Malar unilateral	TB tipo A	*/ 4U/0,1ml	4 pontos	1cm	2U/ 8U total	Insatisfatório	Sim (queda do lábio superior uma semana após aplicação)	*	*
Alexandrov AB <i>et al.</i> , 2006 ¹⁶	2	Reino Unido	Face unilateral	TB tipo A (ONA)	100U em 5ml SF 0,9%/ (2U/0,1ml)	*	1cm	*/ 10U total	Insatisfatório (sem melhora após 6 semanas)	*	*	*
Oh YJ <i>et al.</i> , 2011 ¹³	15	Coreia	Face unilateral	TB tipo B	1ml TB-B em 0,1ml de NaHCO ₃ 8,4%	10-15 pontos	1cm	*/ 682U	Insatisfatório (após 1, 4 e 8 semanas)	Não	-	1, 4 e 8 meses
Dayan SH <i>et al.</i> , 2012 ¹⁷	13	Estados Unidos	Malar	TB tipo A (ONA)	100U em 7ml SF 0,9%/ (1,4U/0,1ml)	*	0,5cm	0,7U/ 8-12U por área	Satisfatório (após 1 semana)	Não	3 meses	*
Park KY <i>et al.</i> , 2015 ¹⁸	2	Coreia do Sul	Malar, mento e frente	TB tipo A (ONA)	50U em 2,5ml SF 0,9%/ (2U/0,1ml)	*	1cm	*/ 40-50U total **	Satisfatório (após 1 semana)	Não	4 meses	1 semana/3 meses
Bloom BS <i>et al.</i> , 2015 ¹⁹	25	Estados Unidos	Frente, nariz, malar e mento	TB tipo A (ABO)	300U em 3ml SF 0,9%	*	*	*/ 15-45U (dose média: 25U)	Satisfatório ***	Não	3 meses	1, 2, 3 meses
Eshghi G <i>et al.</i> , 2016 ²⁰	24	Irã	Malar	TB tipo A	*	*	1cm	1U / 30U por área	Satisfatório (entre a semana 2 e 3)	Não	*	1 mês
Bharti J <i>et al.</i> , 2018 ¹¹	*	Índia	*	TB (tipo *)	*/ 1U/0,1ml	*	0,5cm	0,5U/*	Satisfatório (após 1 a 2 semanas)	*	3-4 meses	4-5 meses
Antonio CR <i>et al.</i> , 2018 ³	1	Brasil	Frente, nariz, malar e mento	TB tipo A (ONA)	100U em 8ml SF 0,9%/ (1,25U/0,1ml)	10 pontos	0,5cm	0,625U / 5-7,5U por área	Satisfatório (após 2 semanas e realizada uma segunda aplicação)	*	*	14 dias/ 24 dias/ 2 meses
Silva LC <i>et al.</i> , 2018 ²¹	6	Brasil	Malar	TB tipo A	100U em 5ml SF 0,9%/ (2U/0,1ml)	*	0,5cm	0,2-0,5U / 6-15U por área	Satisfatório (nos primeiros 3 meses)	*	6 meses	1, 2, 3, 6 meses
Kim MJ <i>et al.</i> , 2019 ²²	23	Coreia do Sul	Malar unilateral	TB tipo A ****	*/ 1U/0,1ml	30 pontos	1cm	0,5U/ 15U	Satisfatório (após 4 e 8 semanas)	Não	*	2, 4, 8, 12 semanas
Al-Niaimi F <i>et al.</i> , 2020 ²³	20	Inglaterra, Dinamarca e Rússia	Malar bilateral	Pulsed dye laser + TB tipo A (ABO ou ONA) ****	500U em 5ml (ABO)/ 10U/0,1ml e 100U/ 2,5ml (ONA)/ 4U/0,1ml	*	*	*/2050U por área (ABO) e 10-20U por área (ONA)	Satisfatório	Sim (Púrpura moderada em um paciente com duração de 10 dias)	*	2 semanas/3 e 9 meses

SF 0,9% - cloreto de sódio a 0,9%

NaHCO₃ 8,4% - bicarbonato de sódio 8,4%

* Não informado; ** Foram realizadas duas aplicações de TB com uma semana de intervalo; *** 15/25 pacientes tiveram melhora nos escores de eritema em 1, 2 e 3 meses após tratamento; **** Prbotulinumtoxin A;

***** Foram realizadas três sessões de pulsed dye laser seguidas da aplicação de TB com intervalos de quatro a seis semanas

DISCUSSÃO

O arsenal terapêutico para o tratamento da rosácea visa, principalmente, ao controle da inflamação vascular. Medicamentos tópicos como metronidazol, ácido azelaico e, mais recentemente descrita, a ivermectina reduzem o eritema relacionado à inflamação vascular, assim como o grupo das ciclinas orais. No entanto, elas têm efeitos insignificantes no eritema causado por vasos superficiais permanentemente dilatados.⁷ Medicamentos vasoconstritores, como a brimonidina, que atua como agonista alfa-adrenérgico, promovem efeitos transitórios no eritema facial (9 a 12 horas) com relatos de efeito rebote.⁸ Algumas drogas orais, como os anti-inflamatórios não esteroidais, anti-histamínicos, clonidina e betabloqueadores, apresentam uso off label para controle do *flushing* na rosácea, com resultados variáveis e presença de efeitos colaterais.⁹ De acordo com o painel ROSCO 2019, agentes moduladores alfa-adrenérgicos tópicos e betabloqueadores orais tiveram seu uso desencorajado devido a evidências científicas limitadas no tratamento do *flushing*.¹⁰

Buscando outros horizontes no tratamento do *flushing* e eritema facial, aventou-se o uso da TB. Seu mecanismo de ação ainda não é totalmente elucidado. Entre as hipóteses, estão a inibição da liberação de neuropeptídeos associados a vasodilatação e inflamação, como substância P (SP), peptídeo relacionado ao gene calcitonina (CGRP), peptídeo intestinal vasoativo (VIP) e, propriamente, a acetilcolina (ACh) a partir da vesícula pré-sináptica.⁵

Em um estudo recente, Choi et al. comprovaram por meio de testes in vivo que o mecanismo da toxina botulínica no tratamento da rosácea envolve o bloqueio da degranulação de mastócitos por meio da clivagem de proteínas SNARE (*soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment protein receptor*). Portanto, pôde-se propor que a TB não possui somente como alvo o componente inflamatório neurogênico da rosácea, mas também tem efeitos inibitórios diretos sobre mastócitos.⁵ Já foi relatado também seu efeito na redução no tamanho dos poros perceptíveis, com seu benefício terapêutico possivelmente explicado devido ao bloqueio de acetilcolina direcionado aos músculos eretores do pelo, reduzindo o tamanho dos poros, e receptores muscarínicos localizados nas glândulas sebáceas.¹¹

O primeiro relato do uso de TB tipo A intradérmica como tratamento eficaz para o eritema facial foi publicado em 2004, por Yuraitis e Jacob.¹² Os autores reconstituíram a TB-A com 5ml de soro fisiológico isotônico para uma diluição final de 2UI por 0,1ml. A aplicação foi realizada em pontos com distância de 1cm entre si, em um total de 10UI de TB, em cada região tratada. O resultado satisfatório foi observado em duas semanas após a aplicação, tendo o paciente retornado um mês após para

continuidade do tratamento em outras áreas. Porém, nem todos os sorotipos de TB são eficazes no tratamento da rosácea. Em 2011, na Coreia, foi conduzido um estudo aberto, duplo-cego e split-face com o objetivo de avaliar a eficácia da TB-B para tratamento de *flushing* facial. Quinze indivíduos participaram do estudo, em que, em um lado da face, foi aplicado um total de 682 unidades de TB-B e, em outro lado, solução salina como forma de controle. No entanto, após avaliação do índice de eritema entre os dois lados tratados, o lado da injeção de TB-B não apresentou diminuição significativa no eritema quando comparado ao lado controle.¹³

De acordo com a literatura, não há critérios explícitos para a diluição, dose e frequência do tratamento, tendo em vista as diferentes apresentações de TB e a experiência de cada autor. Em uma revisão de 2019, 30 artigos foram analisados sobre uso de TB para tratamento de *flushing* facial e rosácea. A dose de TB aplicada variou entre 1 a 6UI a cada cm² de área tratada, o número de sessões oscilou de 1 a 3 com diferentes intervalos de tempo entre elas. Todos os artigos obtiveram resultados satisfatórios.¹⁴ Na tabela 2, podemos visualizar uma revisão da literatura sobre os estudos que utilizaram TB para tratamento do *flushing* e eritema facial persistente com suas diluições, doses, complicações, duração, tempo de acompanhamento e resultados.^{3,11-13,15-23} No presente estudo, optamos pela observação clínica do eritema após exposição a uma máscara de LED vermelha (com emissão de calor) como uma tentativa de padronização do estímulo, uma vez que o calor foi um dos gatilhos mais relatados pelos pacientes. Em nossa casuística, encontramos resultados satisfatórios, com poucos efeitos colaterais na diluição da TB de 1:1 e dose total que variou de 25 a 35U por paciente.

Nossas limitações incluem o pequeno tamanho amostral, estudo aberto, a falta de um grupo controle para comparação de resultados e a falta de acompanhamento a longo prazo. Estudos maiores, randomizados, cegos e com grupo placebo são necessários para padronização e consenso da dose ideal, técnica e estimativa de duração do tratamento.

CONCLUSÃO

A aplicação intradérmica de TB pode ser considerada uma alternativa terapêutica para o controle do eritema e *flushing* facial da rosácea, sem efeito rebote ou repercussão sistêmica. Não há consenso na literatura quanto a melhor diluição, número de pontos, dose e frequência da aplicação nestes casos. O protocolo realizado (diluição no padrão 1:1 (1U por 0,01ml) gerou bons resultados clínicos sem eventos adversos significativos. ●

REFERÊNCIAS:

1. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Tan J, Van Der Linden MMD, Arents BWM, Carter B, et al. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol*. 2019;181(1):65–79.
2. Abokwidir M, Feldman SR. Rosacea management. *Skin Appendage Disord*. 2016;2(1–2):26–34.
3. Antonio CR, Trídico LA, Antonio JR. Tratamento de rosácea com toxina botulínica. *Surg Cosmet Dermatol*. 2018;10(3):36–9.
4. Schaller M, Almeida LM, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Kautz G, et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol*. 2017;176(2):465–71.
5. Choi JE, Werbel T, Wang Z, Chi Wu C, Yaksh TL, Di Nardo A. Botulinum toxin blocks mast cells and prevents rosacea like inflammation. *J Dermatol Sci*. 2019;93(1):58–64.
6. Oussedik E, Bourcier M, Tan J. Psychosocial burden and other impacts of rosacea on patients' Quality of life. *Dermatol Clin*. 2018;36(2):103–13.
7. 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(5):761–70.
8. Steinhoff M, Schmelz M, Schaubert J. Facial erythema of rosacea – Aetiology, different pathophysiologies and treatment options. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(5):579–89.
9. Thiboutot D, Anderson R, Cook-Bolden F, Draeos Z, Gallo RL, Granstein RD, et al. Standard management options for rosacea: The 2019 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(6):1501–10.
10. Schaller M, Almeida LMC, Bewley A, Cribier B, Del Rosso J, Dlova NC, et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea COnsensus 2019 panel. *Br J Dermatol*. 2020;182(5):1269–76.
11. Bharti J, Sonthalia S, Jakhar D. Mesotherapy with Botulinum toxin for the treatment of refractory vascular and papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2018;19:S0190-9622(18)30808-9.
12. Yuraitis M, Jacob CI. Botulinum toxin for the treatment of facial *flushing*. *Dermatol Surg*. 2004;30(1):102–4.
13. Oh YJ, Lee NY, Suh DH, Koh JS, Lee SJ, Shin MK. A split-face study using Botulinum Toxin type B to decrease facial erythema index. *J Cosmet Laser Ther*. 2011;13(5):243–8.
14. Scala J, Vojvodic A, Vojvodic P, Vlaskovic-Jovicevic T, Peric-Hajzler Z, Matovic D, et al. Botulinum toxin use in rosacea and facial *flushing* treatment. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(18):2985–7.
15. Kranendonk SK, Ferris LK, Obagi S. Re: Botulinum Toxin for the Treatment of Facial. *Dermatol Surg*. 2005;31(4):491.
16. Alexandroff AB, Sinclair SA, Langtry JA. Letter: Successful use of botulinum toxin a for the treatment of neck and anterior chest wall *flushing*. *Dermatol Surg*. 2006;32(12):1536.
17. Dayan SH, Pritzker RN, Arkins JP. A new treatment regimen for rosacea: onabotulinumtoxinA. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(12):e76–9.
18. Park KY, Hyun MY, Jeong SY, Kim BJ, Kim MN, Hong CK. Botulinum toxin for the treatment of refractory erythema and *flushing* of rosacea. *Dermatology*. 2015;230(4):299–301.
19. Bloom BS, Payongayong L, Mourin A, Goldberg DJ. Impact of intradermal abobotulinumtoxinA on facial erythema of rosacea. *Dermatol Surg*. 2015;41:S9–16.
20. Eshghi G, Khezrian L, Alirezai P. Botulinum toxin-a in treatment of facial *flushing*. *Acta Med Iran*. 2016;54(7):454–7.
21. Silva LC, Ferreira ILO, Silveira ML, Steiner D. Estudo prospectivo para tratamento do rubor da rosácea com toxina botulínica tipo A. *Surg & Cosmet Dermatol*. 2018;10(2):121–6.
22. Kim MJ, Kim JH, Cheon HI, Hur MS, Han SH, Lee YW, et al. Assessment of Skin Physiology Change and Safety After Intradermal Injections With Botulinum Toxin: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Split-Face Pilot Study in Rosacea Patients With Facial Erythema. *Dermatol Surg*. 2019;45(9):1155–62.
23. Al-Niaimi F, Glagoleva E, Araviiskaia E. Pulsed dye laser followed by intradermal botulinum toxin type-A in the treatment of rosacea-associated erythema and *flushing*. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13976.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Jaqueline Barbeito de Vasconcellos  ORCID 0000-0002-9726-0719

Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Isabele Oliveira Santos  ORCID 0000-0002-2263-3736

Elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Daniela Alves Pereira Antelo  ORCID 0000-0001-8203-1772

Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.