



UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA
ÂNIMA EDUCAÇÃO

Toxina botulínica como tratamento terapêutico em pacientes com rosácea

Cristiane da Mata Pinheiro¹; Marinês Toffolo²; Milene Thayna Soares Pereira ³; Nathaly Ribeiro Alves⁴; Lúdia Merlin⁵; Bruna Kuhn de Freitas Silva⁶

¹ Acadêmica do curso de Biomedicina pela UNISUL - Campus Itajaí - cristianedamata@ymail.com

² Acadêmica do curso de Biomedicina pela UNISUL - Campus Balneário Camboriú-
marinestoffolo@hotmail.com

³ Acadêmica do curso de Biomedicina pela UNISUL - Campus Itajaí -
milenehaynasoes.12@gmail.com

⁴ Acadêmica do curso de Biomedicina pela UNISUL - Campus Itajaí -
nathalyribeiroalves@hotmail.com

⁵ Mestre em Ciências Farmacêutica pela UNIVALI - Professora coorientadora da UNISUL - Campus Itajaí

⁶ Mestre em Biotecnologia pela UCDB - Professora orientadora da UNISUL - Campus Itajaí

Trabalho de conclusão de curso apresentado à coordenação responsável pela graduação em Biomedicina como requisito obrigatório para aquisição do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Profa. Msc. Bruna Kuhn de Freitas Silva

Coorientadora: Profa. MSc. Lúdia Merlin

Itajaí
2022

RESUMO

Introdução: A rosácea é uma doença vascular da pele cuja causa é inflamatória e crônica, de etiologia desconhecida, com fisiopatologia multifatorial. As principais manifestações clínicas compreendem em eritema e calor, causados por reações vasculares aumentadas. Se manifesta principalmente no centro da face, bochechas, nariz, testa, olhos e queixo. Como não possui cura, o tratamento é voltado para a diminuição das manifestações clínicas mais recorrentes de cada indivíduo. **Objetivos:** O objetivo deste trabalho foi analisar por meio de um levantamento bibliográfico os tratamentos existentes para rosácea e principalmente abordar sobre a eficácia do uso da toxina botulínica no tratamento da doença. **Metodologia:** Para fundamentar o presente estudo foi realizado um levantamento bibliográfico, por meio de uma revisão integrativa. Durante a pesquisa foram realizadas buscas nas plataformas digitais, onde foram selecionados 27 artigos, datados de 2009 a 2022, nas bases de dados da SciELO, Pubmed, Sciencedirect, Periódicos, PubMed e Google acadêmico. Utilizou-se artigos científicos, teses, dissertações e manuais técnicos oficiais do Ministério da Saúde. **Resultados:** Diversas pesquisas indicam que a injeção de toxina botulínica (BTX) diluída para o tratamento de rosácea mostrou-se promissora no alívio de sintomas vasculares e nos incômodos cutâneos causados pela afecção. **Conclusão:** Frente aos resultados de pesquisas sobre tratamentos, podemos concluir que existem inúmeras evidências que denotam a efetividade no controle dos sinais e sintomas da doença através da utilização da toxina botulínica tipo A. Já que sua administração via intradérmica tem se mostrado satisfatória, e com índice de efeitos adversos bem menores comparado aos tratamentos já utilizados.

ABSTRACT

Introduction: Rosacea is a chronic inflammatory skin vascular disease of unknown etiology with multifactorial pathophysiology. The main clinical manifestations are erythema and heat caused by increased vascular reactions, mainly in the center of the face, cheeks, nose, forehead, eyes and chin. As there is no cure, the treatment is aimed at reducing the most recurrent clinical manifestations of each individual. **Objectives:** The aim of this study was to analyze, through a literature survey, the existing treatments and especially address the effectiveness of the use of botulinum toxin in treating the disease. **Methodology:** To substantiate this study, a literature survey was conducted through an integrative review. During the research searches were conducted in digital platforms, where 27 articles were selected, dated from 2005 to 2022, in the databases of SciELO, Pubmed, Sciencedirect, Periodicals, PubMed and Google academic. We used scientific articles, theses, dissertations and official technical manuals of the Ministry of Health. **Results:** Several researches indicate that the injection of diluted botulinum toxin (BTX) for the treatment of rosacea has shown promise in the relief of vascular symptoms and skin discomfort caused by the affection. **Conclusion:** Faced with the results of research on treatments, we can conclude that there are numerous evidences that denote the effectiveness in controlling the signs and symptoms of the disease through the use of botulinum toxin type A. Since its intradermal administration has proven satisfactory, and with a much lower rate of adverse effects compared to the treatments that are already used.

Keywords: Facial erythema; Cutaneous flushing; Botulinum toxin; Rosacea.

1 INTRODUÇÃO

A rosácea é uma doença inflamatória crônica da pele caracterizada por várias manifestações clínicas como: eritema, rubor, telangiectasia, pápulas e pústulas, alterações fímatosas e envolvimento ocular. A doença afeta cerca de 10% da população mundial, principalmente indivíduos de pele clara, do sexo feminino, normalmente compreendendo a faixa etária de 30 a 60 anos. Se manifesta principalmente no centro da face, mas pode se expandir para as bochechas, nariz, testa, ao redor dos olhos e queixo (KARAOSMANOGLU; KARAASLAN; CETINKAYA, 2020).

Alguns fatores importantes contribuem na fisiopatologia da rosácea, tais como: predisposição genética, desregulação da resposta imune inata, desregulação de receptores neurovasculares, alterações na barreira cutânea e fatores ambientais ou hábitos de vida, chamados “fatores desencadeantes” (OZTURK, 2020).

Como alguns dos fatores desencadeantes podemos citar os fatores alimentares, emocionais, clima, temperatura, cosméticos e medicamentos e condições de saúde (BUDDENKOTTE; STEINHOFF, 2018).

Autores como Two *et al.* (2015a; 2015b) relatam que a rosácea é uma patologia de origem multifatorial, e que um dos possíveis fatores desencadeantes é a presença de microrganismos considerados como agentes infecciosos. Alguns dos microrganismos com potencial infeccioso que podem estar presentes são: *Demodex*, *Helicobacter pylori*, *Bacillus oleronius* e *Staphylococcus epidermidis*. O *S. epidermidis* é encontrado em grande número na pele humana e é responsável pela proteção contra a entrada de patógenos.

Outro microrganismo que pode estar presente em maior quantidade nos pacientes portadores da disfunção é o *D. folliculorum*. Um ácaro que se encontra nas glândulas sebáceas da região facial. Dessa forma, a utilização de antibióticos e antimicrobianos de uso oral ou tópico é uma opção utilizada pelos profissionais, na tentativa de controlar os sinais e sintomas da rosácea.

A rosácea é classificada em quatro subtipos: rosácea eritematotelangiectásica, papulopustular, fímatosa e ocular (CARDWELL *et al.*, 2016). É uma doença que não tem cura, sendo a indicação do tratamento estético adequado a partir de avaliação criteriosa para conhecimento de qual fase clínica da doença o paciente encontra-se. Tais tratamentos têm a função de melhorar a manifestação e inflamação, havendo inúmeras opções terapêuticas disponíveis, indicadas para as distintas apresentações clínicas da doença, com respostas satisfatórias (SIDDIQUI; GOLD; GILL, 2016). As terapias tópicas, orais e associações com

lasers e outras tecnologias são as opções recomendadas como tratamento (MALACHOSKI; RIBAS, 2021).

O uso de peelings químicos também podem ser uma opção para o controle da doença. Alguns autores como Costa e Mesquita (2010) apresentaram em estudo a experiência do tratamento da rosácea com aplicação da solução de Jessner seguida da aplicação de ácido tricloroacético (ATA) a 35%. Bem como o uso de ácidos em baixas concentrações para manutenção dos resultados obtidos através de tratamentos coadjuvantes como é o caso dos peelings químicos.

Motivados por alguns resultados de redução de eritema com o uso de toxina botulínica para fins cosméticos, Dayan, Pritzker e Arkins (2012) realizaram um estudo com 13 pacientes portadores de rosácea. Ao longo de dois anos, os pacientes receberam microinjeções de toxina botulínica nas áreas afetadas. Os resultados indicaram redução significativa do eritema e rubor associado às lesões acnéicas da área tratada. Além da redução de rugas apresentaram também uma melhora na qualidade da pele, como superfície mais homogênea, entre duas e quatro semanas após a aplicação.

Estudos mais recentes relatam experiências positivas na aplicação da Mesoterapia através da administração de pequenas doses de Toxina Botulínica, pois como neuromodulador injetável, a toxina botulínica, especialmente do tipo A, é útil para melhorar as condições da pele e defeitos cosméticos (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi analisar a eficácia do tratamento da rosácea com a utilização da toxina botulínica.

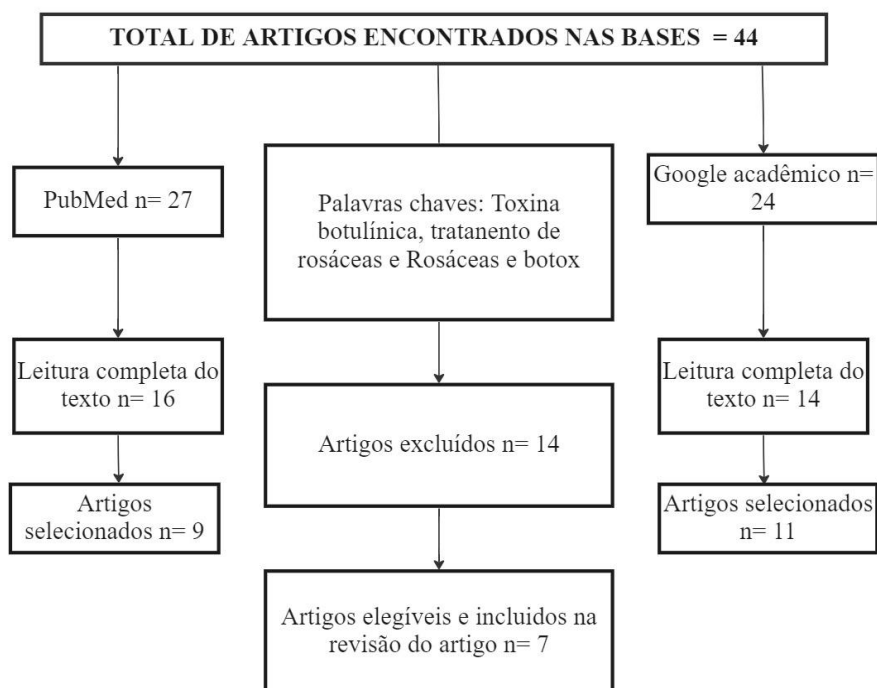
2 METODOLOGIA

“Trata-se de um estudo realizado por meio de levantamento bibliográfico e baseado na experiência vivenciada pelas autoras por ocasião da realização de uma revisão integrativa” (SOUZA, SILVA; CARVALHO, 2010, p. 103), a qual tem como finalidade proporcionar a síntese de conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática.

Os critérios de inclusão pautaram-se em artigos disponibilizados na íntegra, de forma gratuita, publicados entre os anos de 2009 a 2022, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhol. As pesquisas foram realizadas utilizando as seguintes bases de dados indexadas da saúde: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Pubmed, Sciencedirect, Surgical and Cosmetic Dermatology, RSD Journal, Periódicos, PubMed e Google acadêmico. Utilizou-se artigos

científicos, teses, dissertações e manuais técnicos oficiais do Ministério da Saúde. Para seleção das produções foram elencados os seguintes Descritores da Saúde (DEC's): “Toxina Botulínica”, “Tratamento de Rosáceas” e “Rosáceas e Botox”.

Figura 1: Total de artigos encontrados nas bases



miro

Fonte: Próprio autor

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 12 artigos para demonstrar a eficácia da toxina botulínica no tratamento da rosácea.

Quadro 1 – Artigos selecionados

Título	Autores/Ano	Metodologia	Principais achados
Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea	KORTING; SCHÖLLMAN (2009)	Revisão de literatura	De acordo com os dados atualmente disponíveis, o metronidazol tópico e o ácido azelaico podem ser considerados essencialmente seguros. Ambos permitem um tratamento seguro e eficaz a curto prazo da rosácea papulopustular, em que o ácido azelaico tem uma ligeira vantagem em relação à eficácia e o metronidazol em relação à tolerabilidade.
Botulin Toxin Use in Rosacea and Facial Flushing Treatment	PARK <i>et al.</i> (2015)	Revisão de literatura	A injeção intradérmica de toxina botulínica pode ser um tratamento eficaz para eritema refratário e rubor da rosácea.
Tratamento de rosácea com toxina botulínica	ANTONIO; TRÍDICO; ANTONIO (2018)	Revisão de literatura	Os resultados demonstram que as aplicações intradérmicas são eficazes tanto na redução do eritema da rosácea como na diminuição das lesões inflamatórias.
Estudo prospectivo para tratamento do rubor da rosácea com toxina botulínica tipo A	SILVA <i>et al.</i> (2018)	Revisão de literatura	Conclui-se que a injeção intradérmica de toxina botulínica vem se 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.
Botulinum toxin blocks mast cells and prevents rosacea like inflammation	CHOI <i>et al.</i> (2019)	Revisão de literatura	Como tratamento complementar temos uma variedade de opções, tratamento sistêmico e tópicos são usados para rosácea, tetraciclinas orais e ivermectina tópica, metronidazol, ácido azelaico e brimonidina.
Recursos de tratamento para rosácea: Revisão de Literatura	DEODATO <i>et al.</i> (2019)	Revisão de literatura	Segundo as pesquisas, os melhores recursos e tratamentos para a rosácea foram: Metronidazol em gel, Ácido Azelaico, Nicotinamida, Adapaleno, toxina botulínica e fototerapia com Luz Intensa Pulsada (LIP).
Botulin Toxin Use in Rosacea and Facial Flushing Treatment	SCALA <i>et al.</i> (2019)	Revisão de literatura	Em conclusão, as aplicações inovadoras para o uso de BTX no tratamento de rosácea e rubor facial, mesmo que seu mecanismo complexo não seja completamente compreendido, sugerem que as injeções intradérmicas de BTX são seguras e eficazes para reduzir o eritema e rubor na rosácea.

Tratamento do eritema da rosácea com toxina botulínica comparando-se a técnica de injeção com agulha e eletroporação	GAÓN <i>et al.</i> (2020)	Revisão de literatura	Observamos a efetividade da TB em reduzir o eritema, que se faz evidente desde a 2ª semana, tanto com o método de agulhas quanto com a eletroporação, persistindo este efeito até a semana 12. É interessante pontuar que ambas as técnicas foram efetivas e que há um pico de funcionamento na semana seis com as duas técnicas.
Use of Botulinum Toxin in Treating Rosacea: A Systematic Review	KARAOSMANOGLU; KARAASLAN; CETINKAYA (2020)	Revisão de literatura	A toxina botulínica pode ter eficácia e segurança satisfatórias no tratamento da rosácea.
Botulinum Toxin: An Effective Treatment for Flushing and Persistent Erythema in Rosacea	LUQUE <i>et al.</i> (2021)	Revisão de literatura	A toxina botulínica é uma alternativa de tratamento que deve ser considerada em pacientes com eritema refratário e eritema associado com rosácea. Nos três pacientes apresentados aqui, resultados satisfatórios foram alcançados sem efeitos colaterais.
Uso da toxina botulínica para rosácea: estudo piloto	VASCONCELOS; SANTOS; ANTELO (2021)	Revisão de literatura	O protocolo realizado (diluição no padrão 1:1 (1U por 0,01ml) gerou bons resultados clínicos sem eventos adversos significativos
Abordagem terapêutica da rosácea por toxina botulínica intradérmica: uma revisão de literatura	VÊNCIO <i>et al.</i> (2022)	Revisão de literatura	O tratamento da rosácea através da aplicação intradérmica de toxina botulínica mostrou-se uma alternativa segura e eficaz, com um bom tempo de duração.

Fonte: Próprio autor

De acordo com os estudos descritos anteriormente, nota-se que os resultados obtidos, após aplicação da toxina botulínica, foram demasiados positivos. Luque *et al.* (2021) conclui, em seus três casos clínicos, que os resultados esperados foram alcançados e sem efeitos colaterais. Esses resultados foram igualmente efetivos, no estudo de Gaón *et al.* (2020), tanto com o método de agulhas, quanto com a eletroporação.

Entretanto, várias vezes é pontuado, como no estudo de Scala *et al.* (2019), que ainda são necessários estudos mais aprofundados, para que seja obtida a dose e o tempo exato para o tratamento com a toxina botulínica.

Também são mostradas outras alternativas eficazes, a fim de comparar os tratamentos, como por exemplo, o uso do metronidazol tópico, ivermectina tópica e do ácido azelaico (CHOI *et al.*, 2019).

4 DISCUSSÃO

A toxina botulínica é uma proteína produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* aquela que, se ingerida em grandes quantidades, provoca botulismo. Porém, se injetada em pontos específicos, em volumes pequenos, somente os impulsos nervosos que orientam os músculos atingidos são paralisados. O uso de toxina botulínica como terapêutica para rosácea parece ser eficaz, uma vez que irá inibir a liberação dos principais mediadores de vasodilatação e rubor, a acetilcolina e o peptídeo intestinal vasoativo. E ainda, pode ajudar na resposta imune auxiliando na redução da inflamação por inibir a degranulação de mastócitos (VÊNCIO *et al.*, 2022).

Desde a década de 1980, a toxina botulínica tem sido usada para distonia, espasmo hemifacial, correção de estrabismo, tratamento para enxaqueca e mais recentemente tem sido aplicada em casos de sialorréia, hiperidrose e tratamentos estéticos (SILVA *et al.*, 2018).

O uso de toxina botulínica no tratamento da rosácea se mostrou opção terapêutica eficaz no eritema facial, característica comum nos quadros de rosácea de difícil tratamento. Além disso, foi possível observar melhora das lesões inflamatórias, tais como pápulas e pústulas (ANTONIO; TRÍDICO; ANTONIO, 2017).

O primeiro caso bem-sucedido de rubor facial tratado com toxina botulínica foi relatado há mais de uma década, com estudos subsequentes apoiando seu uso. A avaliação de uma melhora no eritema é medida usando escalas, como a escala Clinician Erythema Assessment e a escala Global Aesthetic Improvement. Embora não sejam usadas rotineiramente pelos médicos, essas escalas são úteis para avaliar quantitativamente a eficácia das injeções intradérmicas. Outra opção é o uso de um sistema de fotografia médica digital apoiado por um software que usa iluminação polarizada para analisar a vermelhidão e medir objetivamente o componente vascular, avaliar os resultados e melhorar os pontos de aplicação e doses para cada paciente. Diferentes esquemas terapêuticos de toxina botulínica têm sido usados. A neurotoxina é aplicada por via intradérmica nas áreas hipervasculares da face e o intervalo de dose sugerido varia de 15 a 50UI, diluído em soro fisiológico. Entretanto, os intervalos de aplicação recomendados variam de 0,5 a 1 cm. As injeções intradérmicas seguem um padrão de grade na glabella e nas bochechas. Áreas com eritema proeminente são

cobertas com microgotículas de 0,05 mL. O efeito é observado nas primeiras 2 a 6 semanas e persiste por quatro a seis meses (LUQUE *et al.*, 2021).

Antonio, Trídico e Antonio (2017), relatam em seu estudo, os achados de Bloom *et al.*, que aplicaram toxina botulínica em pacientes com eritema persistente no dorso, ponta e asa nasal e também observaram a capacidade da toxina botulínica em garantir eficácia e segurança ao tratar o eritema da rosácea. No que diz respeito a forma de aplicação da TB, embora o uso de mesoterapia de toxina diluída a cada 4 a 5 meses esteja associado ao alívio dos sinais e sintomas vasculares da rosácea recalcitrante, o procedimento é limitado pelo custo e pela necessidade de injeções repetidas. Entende-se que o tratamento terapêutico com toxina botulínica deve respeitar o tempo de aplicação (intervalo de 4 a 5 meses), período em que o efeito da TB vai perdendo sua ação gradualmente, assim como quando aplicado, tem uma resposta orgânica individual.

A toxina botulínica intradérmica (Dysport®) diluída a 25% foi injetada nas bochechas e no queixo. Um total de 20 unidades (0,75U por 0,02mL) foram aplicadas em intervalos de 1 cm em cada ponto (26 pontos) com uma seringa de 1 mL de calibre 30. Após três semanas, o eritema foi reduzido em 60% (LUQUE *et al.*, 2021).

Segundo Vêncio *et al.* (2022), os efeitos adversos da aplicação intradérmica de toxina botulínica não foram significativos. Na maioria dos casos não foram relatados efeitos colaterais ou rebote como acontece em outras terapias intradérmicas.

No estudo de Vasconcelos, Santos e Antelo (2021, p. 05):

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.

Como tratamento complementar temos uma variedade de opções, tratamento sistêmico e tópicos são usados para rosácea, tetraciclina orais e ivermectina tópica, metronidazol, ácido azelaico e brimonidina (CHOI *et al.*, 2019).

Moduladores alfa-adrenérgicos tópicos, luz intensa pulsada (IPL) e lasers vasculares, em um total de 3 sessões de tratamento com 30 dias de intervalo, mostrou-se eficaz em alcançar fortes melhorias clínicas em 50% dos pacientes e melhorias moderadas em 28,6% dos pacientes com efeitos colaterais mínimos e transitórios. Eritema e telangiectasia melhoraram significativamente (SANTOS, 2020).

O ácido azelaico (AzA) é classificado como um Ácido dicarboxílico saturado com excelentes propriedades anti-inflamatórias, Antioxidante, agente despigmentante e agente antibacteriano. Existe principalmente na forma 15% gel ou 20% creme. AzA, o principal ingrediente ativo, é aprovado para o tratamento da rosácea. Vários países, incluindo o Brasil, experimentaram intensidade leve a moderada. O ativo tem comprovadamente muito eficaz na redução de lesões inflamatórias de pápulas e pústulas, além de ter poucos efeitos colaterais, como queimação, coceira e picadas (PEREIRA *et al.*, 2020).

Na doença leve a moderada da rosácea, a abordagem terapêutica tópica é considerada a primeira linha, para tratamentos home care.

Metronidazol 0,75% (gel, creme ou loção) com aplicação duas vezes ao dia; metronidazol 1% (gel e creme) com aplicação uma vez ao dia; ácido azelaico 15% gel, com aplicação duas vezes ao dia e ivermectina 1% creme, com aplicação uma vez ao dia, são aprovados pelo FDA dos EUA para tratar lesões inflamatórias da rosácea e geralmente são bem tolerados. A ivermectina tópica parece ser um pouco mais eficaz que o metronidazol tópico para a rosácea papulopustular. O gel de tartarato de brimonidina a 0,33%, com aplicação uma vez ao dia, foi aprovado pelo FDA como o primeiro medicamento para o tratamento tópico de eritema facial persistente (SANTOS, 2020, p. 03).

Segundo Korting e Schöllmann (2009, p. 877) “os regimes terapêuticos mais utilizados e estabelecidos são o metronidazol tópico e o ácido azelaico tópico, bem como a doxiciclina oral”.

Embora os antibióticos orais e tópicos sejam comumente usados para tratar a rosácea fulminante, houve uma mudança marcante no tratamento, após a introdução do uso de isotretinoína em 1987, que se caracterizou por, além de corticosteróides tópicos e sistêmicos, aumento da dependência de isotretinoína. Novas terapias foram associadas a uma melhora, como a monoterapia com antibióticos, notavelmente taxas de cura significativamente mais baixas, embora a redução na recorrência da doença tenha sido menos pronunciada (WALSH; ENDICOTT; SHINKAI, 2017).

Um estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico de 573 pacientes com rosácea papulopustulosa e hipertrófica, comparou diferentes doses (0,3; 0,5; 1 mg/kg/dia) com doxiciclina 100 mg/dia, 14 dias e 50 mg/dia versus 50 mg/dia, com placebo. Após 12 semanas, a dose de 0,3 mg/kg/dia foi mais eficaz que o placebo com eficácia igual ou maior que a doxiciclina (90% versus 83% de redução nas lesões) e menos efeitos colaterais (BAGATIN *et al.*, 2020). Portanto os dados acima constataam que a maior eficácia pertence à dose de 0,3mg/kg/dia.

5 CONCLUSÃO

A fim de encontrar uma opção terapêutica para o tratamento da rosácea, tendo em vista que a mesma não é curável, foram indicados vários meios para esse tratamento, inclusive o da aplicação intradérmica de toxina botulínica.

O referido método, após análise aprofundada de estudos e casos clínicos, geraram algumas respostas satisfatórias, pois, apesar de ainda serem necessários mais estudos para obtenção da dose e tempo de tratamento exato, o mesmo vem se mostrando muito eficaz e seguro, além de possuir uma fácil aplicação e índices baixos de efeitos colaterais.

Tratando-se do papel do biomédico no contexto citado, de acordo com o próprio Conselho Federal de Biomedicina, uma vez que habilitado, o biomédico estético está autorizado a atuar normalmente na aplicação da toxina botulínica como forma de tratamento da rosácea.

REFERÊNCIAS

- ANTONIO, C. R.; TRÍDICO, L. A.; ANTONIO, J. R. Tratamento de rosácea com toxina botulínica. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, São José do Rio Preto, v. 10, n. 3, p. 36-39, jul. 2018. Disponível em: http://www.surgicalcosmetic.org.br/Content/imagebank/pdf/v10/10_n3_667_pt.pdf. Acesso em: 26 nov. 2022.
- BAGATIN, E. *et al.* Consensus on the use of oral isotretinoin in dermatology - Brazilian Society of Dermatology. **An. Bras. Dermatol.**, v. 95, suppl. 1, p. 19-38, nov./dec. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/knCz7zQ8yBz5L6xNGwP4qKp/?lang=en>. Acesso em: 29 nov. 2022.
- BUDDENKOTTE, J.; STEINHOFF, M. Recent advances in understanding and managing rosacea. **F1000Res.**, v. 7, p. 1885, dec. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30631431/>. Acesso em: 15 set. 2022.
- CARDWELL, L. A. *et al.* New developments in the treatment of rosacea - role of once-daily ivermectin cream. **Clin Cosmet Investig Dermatol.**, v. 9, p. 71-77, mar. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27051311/>. Acesso em: 18 set. 2022.
- CHOI, J. E. *et al.* Botulinum toxin blocks mast cells and prevents rosacea like inflammation. **Journal of Dermatological Science**, v. 93, n. 1, p. 58-64, jan. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0923181118304547>. Acesso em: 29 nov. 2022.

COSTA, I. M. C.; MESQUITA, K. C. Peeling químico médio em lesões papulonodulares de rosácea. **Surg Cosmet Dermatol.**, v. 2, n. 3, p. 237-239, 2010. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-600142>. Acesso em: 20 out. 2022.

DAYAN, S. H.; PRITZKER, R. N.; ARKINS, J. P. Um novo regime de tratamento para rosácea: onabotulinumtoxinA. **Jdd**, v. 11, n. 12, p. 1-4, dez. 2012. Disponível em: https://jddonline-com.translate.goog/articles/a-new-treatment-regimen-for-rosacea-onabotulinumtoxin-S1545961612P0076X/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=pt&_x_tr_hl=pt-BR&_x_tr_pto=sc. Acesso em: 25 nov. 2022.

DEODATO, T. A. *et al.* Recursos de tratamentos para rosácea: revisão de literatura. **Revista Saúde em Foco**, v. 11, n. 1, p. 1336-1350, 2019. Disponível em: <https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/11/RECURSOS-DE-TRATAMENTOS-PARA-ROS%C3%81CEA.pdf>. Acesso em: 23 nov. 2022.

GAÓN, N. Q. *et al.* Botulinum toxin for the treatment of erythema and flushing of rosacea with two different techniques: intradermal injections and facial electroporation. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 4, p. 326-331, out./nov. 2020. Disponível em: <https://www.redalyc.org/journal/2655/265568335004/265568335004.pdf>. Acesso em: 26 nov. 2022.

KARAOSMANOGLU, N.; KARAASLAN, E.; CETINKAYA, P. O. Evaluation of serum uric acid levels in patients with rosacea. **Arch Dermatol Res.**, v. 312, n. 6, p. 447-451, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32020322/>. Acesso em: 13 set. 2022.

KORTING, H. C.; SCHÖLLMANN, C. Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 23, n. 8, p. 876-882, ago. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19508315/>. Acesso em: 30 nov. 2022.

LUQUE, A. *et al.* Botulinum Toxin: An Effective Treatment for Flushing and Persistent Erythema in Rosacea. **J Clin Aesthet Dermatol.**, v. 14, n. 3, p. 42-45, 2021. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8021409/pdf/jcad_14_3_42.pdf. Acesso em: 26 nov. 2022.

MALACHOSKI, K. G. G. dos S.; RIBAS, J. L. C. Treatments used to control signs and symptoms in rosacea. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 2, e55610212780, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/12780/11595>. Acesso em: 24 nov. 2022.

OLIVEIRA, C. M. M. *et al.* Consensus on the therapeutic management of rosacea – Brazilian Society of Dermatology. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 95, suppl. 1, p. 53-69, nov./dez. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/PhP8KdVW9jrZRZsqf8q5jxF/?format=html#:~:text=The%20group%20of%20experts%20reached%20a%20consensus%20on,approval%20by%20at%20least%2090%25%20of%20the%20panel>. Acesso em: 15 set. 2022.

OZTURK, M.; AN, I. Do blood groups play a role in etiology of rosacea? *J Cosmet Dermatol.*, v. 19, n. 2, p. 400–403, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31486572/>. Acesso em 15 set. 2022.

PARK, K. Y. *et al.* Botulinum Toxin for the Treatment of Refractory Erythema and Flushing of Rosacea. **Dermatology**, v. 230, n. 4, p. 299-301, 2015. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/273465180_Botulinum_Toxin_for_the_Treatment_of_Refractory_Erythema_and_Flushing_of_Rosacea#:~:text=Several%20studies%20confirm%20that%20rosacea%20flares%20are%20triggered,decrease%20the%20severity%20and%20duration%20of%20facial%20flushing. Acesso em: 26 nov. 2022.

PEREIRA, M. D. *et al.* Tratamento farmacológico tópico para a rosácea: uma revisão da literatura. *Revista Saúde e Meio Ambiente, Três Lagoas*, v. 11, n. 2, p. 286-296, dez. 2020.

SANTOS, L. S. A. Rosácea: Uma revisão dos novos tratamentos. **BWS Journal**, v. 3, 20070066, p. 1–9, 2020.

SCALA, J. *et al.* Botulin Toxin Use in Rosacea and Facial Flushing Treatment. *Maced J Sci.*, v. 7, n. 18, p. 2985-2987, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6910814/pdf/OAMJMS-7-2985.pdf>. Acesso em: 26 nov. 2022.

SIDDIQUI, K.; GOLD, L. S.; GILL, J. The efficacy, safety, and tolerability of ivermectin compared with current topical treatments for the inflammatory lesions of rosacea: a network meta-analysis. **Springerplus.**, v. 5, n. 1, p. 1151, jul. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27504249/>. Acesso em: 20 nov. 2022.

SILVA, L. C. *et al.* Estudo prospectivo para tratamento do rubor da rosácea com toxina botulínica tipo A. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, São Paulo, v. 10, n. 2, p. 121-126, 2018. Disponível em: <https://www.redalyc.org/journal/2655/265557850006/html/>. Acesso em: 25 nov. 2022.

SOUZA, M. T. de; SILVA, M. D. da; CARVALHO, R. de. Integrative review: what is it? how to do it?. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102-106, mar. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/?lang=en>. Acesso em: 25 nov. 2022.

TWO, A. M. *et al.* Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. **J Am Acad Dermatol.**, v. 72, n. 5, p. 749-758, 2015a. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25890455/>. Acesso em: 29 nov. 2022.

TWO, A. M. *et al.* Rosacea: part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. **J Am Acad Dermatol.**, v. 72, n. 5, p. 761-770, 2015b. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25890456/>. Acesso em: 29 nov. 2022.

VASCONCELLOS, J. B. de; SANTOS, I. O.; ANTELO, D. A. P. Use of botulinum toxin for rosacea: a pilot study. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, v. 13, jan. 2021. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/355753675_Use_of_botulinum_toxin_for_rosacea_a_pilot_study. Acesso em: 25 nov. 2022.

VÊNCIO, A. V. *et al.* Abordagem terapêutica da rosácea por toxina botulínica intradérmica: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 2, p. 10692-10703, fev. 2022. Disponível em:

https://www.researchgate.net/publication/363092736_Abordagem_terapeutica_da_rosacea_por_toxina_botulinica_intradermica_uma_revisao_de_literatura_Therapeutic_approach_to_rosacea_by_intradermal_botulinum_toxin_a_literature_review. Acesso em: 23 nov. 2022.

WALSH, R. K.; ENDICOTT, A. A.; SHINKAI, K. Diagnosis and Treatment of Rosacea Fulminans: a comprehensive review. **Am J Clin Dermatol.**, v. 19, n. 1, p. 79-86, jun. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28656562/>. Acesso em: 30 nov. 2022.