Uso da toxina botulínica para rosácea: estudo-piloto
Use of botulinum toxin for rosacea: a pilot study

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 eritêmato-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 flushing 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 eryhematotelangiectatic 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
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 Sua prevalência varia de 1 a 22% de acordo com os diferentes estudos e populações.²

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 condimentos, que suportam o papel da inflamação neurogênica no desenvolvimento da doença.³⁴ 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-reactividade vascular, a desregulação do sistema imunológico inato por meio de níveis anormais de cateciclinas, 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: eritêmato-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 fímatas 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.¹⁴

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 fenôtipo de cada paciente e, muitas vezes, os mesmos são sobrepostos. Agentes tópicos, como metronidazol, ácido azelaico, ivermectina e brimonidina, e agentes orais, como tetraciclinas, 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 parafetos 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 botulinica (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 botulinica 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 eritêmato-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.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-reactividade vascular, a desregulação do sistema imunológico inato por meio de níveis anormais de cateciclinas, peptídeos antimicrobianos da pele humana, também parece ter um papel central na patogênese da rosácea.⁵

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 onabotulinica (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 contratralateral.

**Tabela 1: Fatores desencadeantes de flushing facial**

| Desencadeadores de flushings | 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         | 90        | 10      |
| condimentados                | 20        | 80      |
| Exposição ao sol             | 90        | 10      |
| Uso de medicações            | 20        | 80      |
| Uso de cosméticos            | 60        | 40      |
| Período pré-menstrual        | 10        | 90      |
| Outros                      | 10        | 90      |

**Gráfico 1: Avaliação clínica do eritema e flushing facial antes da aplicação de TB e após 90 dias**
| Autor | N. | País          | Área tratada | Toxina utilizada | Diluição / concentração final | N° de pontos por área | Distância entre os pontos | Dose por ponto / dose total | Resultados (melhora do eritema) | Complicações | Duração do efeito | Follow up |
|-------|---|--------------|--------------|------------------|-------------------------------|----------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------|------------------|-----------|
| Yuzaitis et al., 2004 11 | 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 et al., 2010 12 | 1 | Estados Unidos | Malar unilateral | TB tipo A / (ONA) | 100U em 5ml SF 0,9%/ (2U/0,1ml) | *                   | 1cm                       | */10U total                  | Ineficaz (após 1 semana após aplicação) | *            | *                |           |
| Alexandroff et al., 2006 13 | 2 | Reino Unido   | Face unilateral | TB tipo B / (ONA) | 1ml TB-B em 0,1ml de NaHCO₃ 8,4% | 10-15 pontos | 1cm                        | */682U                      | Ineficaz (após 1,4 e 8 semanas) | Não   | -                | 1,4 e 8 meses |
| Oh Yi et al., 2011 14 | 15 | Coréia       | Face unilateral | TB tipo B / (ONA) | 100U em 1ml SF 0,9%/ (1,4U/0,1ml) | *                   | 0,5cm                     | 0,7U/8-12U por área           | Satisfatório (após 1 semana) | Não | 3 meses           |           |
| Bloom BS et al., 2015 15 | 25 | Estados Unidos | Fronte, nariz, malar e mento | TB tipo A / (ONA) | 300U em 3ml SF 0,9%          | *                   | *                         | */15-45U (dose média 2U)      | Satisfatório ***               | Não | 3 meses           | 1,2,3 meses |
| Eshghi et al., 2016 16 | 24 | Irã          | Malar        | TB tipo A / (ABA) | */1U/0,1ml                  | *                   | 1cm                       | 1U / 30U por área             | Satisfatório (entre a semana 2 e 3) | Não | *                | 1 mês    |
| Bharti J et al., 2018 17 | * | Índia        | *            | TB tipo A / (ABA) | */1U/0,1ml                  | *                   | 0,5cm                     | 0,5U/*                      | Satisfatório (após 1 e 2 semanas) | *            | 3,4 meses        | 4,5 meses  |
| Antonio CR et al., 2018 18 | 1 | Brasil       | Fronte, nariz, malar e mento | TB tipo A / (ONA) | 100U em 5ml 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 et al., 2018 19 | 6 | Brasil       | Malar        | TB tipo A / (ONA) | 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 et al., 2019 20 | 23 | Coreia do Sul | Malar unilateral | TB tipo A / (ONA) | */1U/0,1ml                  | *                   | 30 pontos                  | 0,5U/15U                    | Satisfatório (após 4 e 8 semanas) | Não | *                | 2,4,8,12 semanas |
| Al-Niaimi F et al., 2020 21 | 20 | Inglaterra, Dinamarca e Rússia | Malar bilateral | Pulsed dye laser + TB tipo A (ABA ou ONA) **** | 500U em 5ml (ABO) / 10U/0,1ml e 100U/2,5U (ONA) / 4U/0,1ml | *                   | *                         | */2050U por área (ABO) e 10-20U por área (ONA) | Satisfatório (Púrpura moderada em um paciente com duração de 10 dias) | *            | 2 semanas /3 e 9 meses |

SF (0,9%) - soluto 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; **** Prebotulinumtoxin A;
***** Foram realizados 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. Medicações tópicas 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. 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. 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. 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.

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, está a inibição da liberação de neupeptideos 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. 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, pode-se propor que a TB não possui somente como alvo os componentes inflamatórios neurogênicos da rosácea, mas também tem efeitos inibitórios diretos sobre mastócitos. 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.

O primeiro relato do uso de TB tipo A intradérmica como tratamento eficaz para o eritema foi publicado em 2004, por Yuraitis e Jacob. 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.

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. 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.

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, Trídio 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, Yakh TL, Di Nardo A. Botulinum toxin blocks mast cells and prevents rosacea like inflammation. J Dermatol Sci. 2019;93(1):58–64.

6. Ousseidik 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, Schauer J. Facial erythema of rosacea – Aetiology, different pathophysiology and treatment options. Acta Derm Venereol. 2016;96(5):579–89.

9. Thiboutot D, Anderson R, Cook-Bolden F, Draelos 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, Jhakhr D. Mesotherapy with Botulinum toxin for the treatment of refractory vascular and papulopustular rosacea. J Am Acad Dermatol. 2018;19:50190-9622(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-Jovicicve T, Peric-Hajzer Z, Matovic D, et al. Botulin toxin use in rosacea and facial flushing treatment. Open Access Maced J Med Sci. 2019;7(18):2985–7.

15. Kranendonk SK, Ferris LR, 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;41:59–16.

20. Eshghi G, Khezrian L, Alirezaei 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. 2012;18(10):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, Aravisskaia 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 0000-0002-9722-0719
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 0000-0002-2263-3736
Elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Daniela Alves Pereira Antelo 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.