



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS



**ROSÁCEA, COMORBIDADES E HÁBITOS ALIMENTARES: UM
ESTUDO DE CASOS E CONTROLES**

PAULA BARÉA

Porto Alegre

2024



**ROSÁCEA, HÁBITOS ALIMENTARES E COMORBIDADES: UM
ESTUDO DE CASOS E CONTROLES**

PAULA BARÉA

Orientador: Prof. Dr. Renan Bonamigo

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Barea, Paula
ROSÁCEA, COMORBIDADES E HÁBITOS ALIMENTARES: UM
ESTUDO DE CASOS E CONTROLES / Paula Barea. -- 2024.
101 f.
Orientador: Renan Bonamigo.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2024.

1. Rosácea. 2. comorbidades. 3. hábitos
alimentares. 4. dieta. I. Bonamigo, Renan, orient.
II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

PAULA BARÉA

Erro! Fonte de referência não encontrada.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação de Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Aprovado em: 20 de março de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Renato Marchiori Bakos
UFRGS

Prof. Dr. Odirlei Monticielo
UFRGS

Prof. Dra. Edileia Bagatin
UNIFESP

Prof. Dra Clivia Maria Moraes de Oliveira
UFPA

Prof. Dr. Renan Bonamigo (orientador)
UFRGS

Agradecimentos

Agradeço ao meu professor e orientador Renan Bonamigo, por ter sido uma inspiração profissional em muitos momentos, e que sempre compartilhou de seu conhecimento, com paciência e dedicação.

À coorientadora Dra Juliana Catucci Boza, que com muita atenção e dedicação compartilhou seu conhecimento para auxiliar neste projeto.

Ao meu colega doutorando do Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas, Juliano Peruzzo, que com muita paciência me ensinou, orientou, auxiliou, mostrando companheirismo, respeito e amizade.

Aos professores do Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pelos ensinamentos durante o mestrado.

À minha família que sempre apoiou na trajetória acadêmica e profissional.

RESUMO

Introdução: A rosácea é uma doença inflamatória crônica da pele. O acometimento é geralmente centrofacial e pode ser caracterizado por eritema, edema, telangiectasias, pápulas e pústulas. A rosácea é uma doença bastante prevalente no nosso meio. A patogênese da rosácea não é bem estabelecida, está associada a fatores imunológicos, genéticos, desregulação vascular, associação com o meio ambiente, dieta e ação de microorganismos. Em pacientes com rosácea, há níveis mais elevados de catelicidinas, peptídeos com ação pró inflamatória. Quando clivada pela calicireína e outros peptídeos se transformam em sua forma ativa, LL-37. Os fatores que desencadeiam esta via inflamatória estão sendo estudados. Existe uma incidência aumentada de rosácea em pacientes com doenças, como doenças gastrointestinais, neurológicas e cardiovasculares, e o papel da dieta no desencadeamento da doença é controverso, ainda.

Objetivo: Avaliar o perfil clínico dos pacientes com rosácea, das suas comorbidades e dos seus hábitos alimentares, comparando-os com pacientes sem rosácea. **Métodos:** Estudo caso-controle, pareados por sexo e idade, com classificação clínica da rosácea e avaliação clínica-laboratorial quanto à presença de doenças subjacentes. O perfil de dieta foi verificado através de um questionário alimentar. **Resultados:** Foram incluídos 175 pacientes, 89 pacientes no grupo dos casos (69 do sexo feminino e 20 do masculino) e 86 pacientes no grupo dos controles (68 do sexo feminino e 18 do masculino); a idade média dos casos e controles foi de 54 anos. Os pacientes com rosácea também foram classificados através do Rosacea Clinical Scorecard, o quadro eritema telangiectásico era leve em 57 (64%) dos pacientes, 28 (31,5%) moderado e 3 (3,4%) severo. Não houve diferença significativa com relação ao uso de medicamentos e comorbidades entre os dois grupos. Glicemia de jejum, colesterol total, LDL, triglicérides e proteína C reativa se demonstram discretamente maiores no grupo dos casos, mas não houve diferença estatística entre a média dos resultados. O consumo de alimentos que contém cinamaldeído teve associação com a rosácea ($p= 0,043$) e o consumo diário de derivados do leite é maior em pacientes com rosácea ($p = 0,008$).

Conclusão: Não houve diferença significativa quanto às comorbidades e exames laboratoriais entre os grupos, esses resultados podem ser decorrentes da maior quantidade de casos leves e moderados do que casos graves de rosácea. O consumo de alimentos que contém cinamaldeído e derivados do leite pode ser fator relacionado ao desenvolvimento da rosácea leve a moderada.

Palavras chaves: rosácea; microbiota, catelicidinas, comorbidades, dieta

ABSTRACT

Introduction: Rosacea, a chronic inflammatory skin disease primarily affecting the central facial region, and typical symptoms include erythema, edema, telangiectasias, papules, and pustules. While it is highly prevalent, its exact pathogenesis has not been established. Current understanding suggests a multifactorial etiology involving immunological and genetic factors, vascular dysregulation, environmental influences, diet, and microbial activity. Elevated levels of cathelicidins, peptides with pro-inflammatory action which, when cleaved by kallikrein and other peptides, transform into their active form, LL-37 are seen in patients with rosacea. The factors that trigger this inflammatory pathway are still under investigation. There is a noted association between rosacea and systemic diseases such as gastrointestinal, neurological, and cardiovascular conditions and the role of diet in exacerbating the disease remains a topic of debate. **Aim:** To assess the clinical profile of patients with rosacea, as well as their comorbidities and dietary habits by comparing patients with and without rosacea. **Methods:** We conducted a case-control study in which the participants were matched based on sex and age, with rosacea being classified according to clinical criteria. Clinical-laboratory evaluations were performed to identify underlying diseases. Additionally, dietary profiles were assessed using a dietary questionnaire. **Results:** A total of 175 patients were included, 89 patients in the case group (69 females and 20 males) and 86 patients in the control group (68 females and 18 males); the average age of cases and controls was 54 years. Patients with rosacea were also classified using the Rosacea Clinical Scorecard, with the erythematotelangiectatic condition being mild in 57 (64%), moderate in 28 (31.5%) and severe in 3 (3.4%). There was no significant difference between the two groups regarding medication use and comorbidities. Fasting blood glucose, total cholesterol, LDL, triglycerides and C-reactive protein were slightly higher in the case group, but there was no statistical difference between the mean results. The consumption of foods containing cinnamaldehyde was associated with rosacea ($p = 0.043$) and the daily consumption of dairy products is higher in patients with rosacea ($p = 0.008$). **Conclusion:** The absence of significant differences in comorbidities and laboratory test results between the groups could be attributed to the higher prevalence of mild and moderate cases of rosacea compared to severe cases. The consumption of foods containing cinnamaldehyde and dairy products might be associated with the development of mild to moderate rosacea.

Keywords: rosacea; microbiota, cathelicidins, comorbidities, diet

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estratégia de busca em bases de dados	13
Figura 2. Marco conceitual... ..	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DNA: ácido desoxirribonucleico

FAN: fator antinuclear

FGF2: fator de crescimento de fibroblastos 2

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HDL: high density lipoproteins

HLA: antígeno leucocitário humano

IGA-RSS: Investigator Global Assessment of Rosacea Severity Score

IL - 1 α : interleucina 1 α

IL-6: interleucina 6

IL-8: interleucina 8

IMC: índice de massa corporal

LDL: low density lipoprotein

MHC: complexo principal de histocompatibilidade

MMP- metaloproteinase de matriz

MMP 1- metaloproteinase de matriz 1

MMP 2- metaloproteinase de matriz 2

MMP 8- metaloproteinase de matriz 8

MMP-9: metaloproteinase de matriz 9

mTOR: mammalian target of rapamycin

NK: natural killer

Nd:YAG: neodymium-doped yttrium aluminium garnet

OTUs: unidades taxonômicas operacionais

PACAP: peptídeo ativador da adenilato ciclase na pituitária

PCR: proteína C reativa

PH: potencial hidrogeniônico

RNA: ácido ribonucleico

SIBO: supercrescimento bacteriano do intestino delgado

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

TLR2: toll-like receptor 2

TNF: fator de necrose tumoral

TNF- α : fator de necrose tumoral alfa

TRP: receptores de potencial transitório

TRPA: receptores de potencial transitório anquirina

TRPA 1: receptores de potencial transitório anquirina1

TRPV: receptores de potencial transitório vaniloide

TRPV1: receptores de potencial transitório vaniloide 1

TSH: thyroid stimulating hormone

UFRGS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul

UV: ultravioleta

UVA: ultravioleta A

UVB: ultravioleta B

VEGF: fator de crescimento do endotélio vascular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1 Estratégia para localizar e selecionar informações	13
2.2.1 Definição	13
2.2.2 Epidemiologia	14
2.2.3 Classificação	14
2.2.4 Patogênese	15
2.2.4.1 Fatores Genéticos	15
2.2.4.2 Disfunção Imune	15
2.2.4.3 Alterações vasculares	17
2.2.4.4 Microbioma cutâneo	17
2.2.4.5 Microbioma intestinal	18
2.2.4.6 Dieta	19
2.2.4.7 Radiação UV	20
2.2.5 Comorbidades	21
2.2.6 Tratamento	23
3 MARCO CONCEITUAL	24
4 JUSTIFICATIVA	25
5 OBJETIVOS	27
5.1 Objetivo geral	27
5.2 Objetivos específicos	27
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
7 ARTIGO	34
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	85
9 PERSPECTIVA FUTURAS	85

1 INTRODUÇÃO

Rosácea é uma doença inflamatória crônica da pele, é caracterizada por presença de eritema facial persistente com ou sem edema e telangiectasias e tendência a rubor facial (1,2). A patogênese da rosácea, embora não seja completamente compreendida, envolve microrganismos, desregulação neurovascular, fatores genéticos, imunológicos e ambientais (1,3).

A desregulação imune é um componente importante da patogênese da rosácea (1). A ativação do sistema imune inato por estímulos leva a um aumento da produção de citocinas e peptídeos antimicrobianos (1), que podem estimular angiogênese e quimiotaxia (4). A catelicidina é uma proteína antimicrobiana (1), quando clivada pela calicreína 5 e proteinase, se transforma em sua forma ativa LL-37 (1). Em pacientes com rosácea, LL-37 é visto em maiores níveis, além da atividade antimicrobiana, apresenta atividade pró inflamatória, induz a quimiotaxia de leucócitos e outras citocinas e promove maior angiogênese (1,3,4,5).

A associação da dieta com a rosácea é controversa, alguns alimentos podem estar associados com exacerbação da rosácea (6) ou até mesmo como fator de proteção através da regulação da flora intestinal (7). Há evidências crescentes de que a saúde intestinal exerce um efeito sobre doenças não gastrointestinais (8). Um microbioma intestinal diversificado e saudável impede a passagem de substâncias nocivas (incluindo bactérias, alérgenos e toxinas prejudiciais) pela mucosa (8).

A rosácea é associada a diversas doenças, entre elas comorbidades, neurológicas, psiquiátricas, gastrointestinais e cardiovasculares (9). A associação entre rosácea e alguns parâmetros da síndrome metabólica também foi descrita. Essa relação pode ser resultante dos mesmos fatores desencadeantes como aumento das catelicidinas, citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo (10).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Estratégias para localizar e selecionar informações

Foram utilizados artigos identificados nas bases de dados PubMed e Lilacs sem delimitação de período, com os seguintes unitermos: rosácea e/ou comorbidades e/ou microbiota e/ou catelicidinas e/ou dieta. As expressões de busca foram: “rosacea”, “rosacea AND diet”, “rosácea AND comorbidities”, “rosácea AND microbiota”, “rosácea AND cathelidin”. Foram excluídos artigos duplicados, artigos que não se relacionavam diretamente ao tema e artigos cujo conteúdo na íntegra não pode ser acessado.

Figura 1. Estratégia de busca em bases de dados.

PALAVRAS-CHAVE / BASES DE DADOS	PUBMED	LILACS	INCLUÍDOS
Rosacea	5069	2834	34
Rosacea and diet	61	40	3
Rosacea and comorbidities	129	74	21
Rosacea and microbiota	65	62	9
Rosacea and cathelidin	112	81	3
TOTAL			70

Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

2.2 Rosácea

2.2.1 Definição

Rosácea é uma doença inflamatória crônica da pele, é caracterizada por presença de eritema facial persistente com ou sem edema e telangiectasias e tendência a rubor facial

(1,2). Podem ocorrer pápulas e pústulas (2), além de formação de fima e acometimento ocular.

2.2.2 Epidemiologia

A rosácea acomete igualmente homens e mulheres predominantemente entre 45 – 60 anos (11). Alguns estudos descrevem uma prevalência maior em mulheres (12), isso pode estar associado ao fato de as mulheres procurarem mais atendimento médico.

A prevalência na população em geral é de 5,5% (11), mas pode variar entre as populações. Pessoas com fototipo mais baixo (I e II de Fitzpatrick), são mais acometidas (13). As estimativas em relação às prevalências nos diferentes países são: Estônia 20%, Alemanha 12%, Suécia 10%, Rússia 5%, Estados Unidos 5%, Colômbia 3%, França 3%. Países como China, Brasil, Índia e Austrália apresentam taxas não confiavelmente reconhecidas (14)

2.2.3 Classificação

Inicialmente a rosácea foi classificada em 4 subtipos. (15)

1. Rosácea eritemato - telangiectásica: Ocorre rubor facial que pode ser secundário a um fator desencadeante (exercícios, constrangimentos ou ambientes quentes) ou ser fixo. Pode ser acompanhado por sensação de queimação ou ardor. Pode ocorrer também presença de telangiectasias.
2. Rosácea pápulo-pustulosa: Caracteriza-se por eritema na região central da face, além de presença de pápulas que podem estar acompanhadas de pústulas. Pode ocorrer edema leve. Pode haver história de rubor, porém este é mais leve que na rosácea eritemato-telangiectásica. Esse subtipo pode evoluir para o fimatoso porém isso é mais descrito em homens
3. Rosácea fimatosa: Ocorre espessamento acentuado da pele de forma irregular, pode ocorrer nas áreas sebáceas da face como nariz, queixo, testa, orelhas e pálpebras. Mas o acometimento nasal é a forma mais comum (rinofima).

4. Rosácea ocular: Blefarite e conjuntivite são os achados mais comuns. Pode ocorrer calázio recorrente, inflamação das glândulas meibomianas, além de hiperemia e telangiectasias conjuntivais

Didaticamente, essa classificação não permite a avaliação de todos os sinais e sintomas que podem ocorrer individualmente em pacientes com rosácea. Também não permite a ocorrência simultânea de mais de um subtipo e a progressão potencial de um subtipo para outro.

Uma nova classificação permite abranger várias combinações entre os sinais e sintomas, permite maior flexibilidade para estudo, diagnóstico e avaliação (16).

Conforme a nova classificação, para o diagnóstico é necessário um fenótipo diagnóstico (eritema centrofacial fixo que pode intensificar esporadicamente e alterações fimatosas) ou dois fenótipos maiores (pápulas e pústulas, rubor, telangiectasias, manifestações oculares como telangiectasia palpebral e esclerite). Os fenótipos secundários podem ocorrer com 1 ou mais fenótipos diagnósticos ou fenótipos maiores. Os fenótipos secundários são queimação e ardência, edema, aparência seca, manifestações oculares (crosta melicérica, irregularidade da margem palpebral, disfunção lacrimal (16).

2.2.4 Patogênese

A patogênese da rosácea, embora não seja completamente compreendida, envolve microrganismos, desregulação neurovascular, fatores genéticos, imunológicos e ambientais (1,3).

2.2.4.1 Fatores Genéticos

A alta prevalência em celtas e a população do norte da Europa demonstra associação genética (2,3), além de maior acometimento em gêmeos monozigóticos comparado aos dizigóticos (1). Foi observada associação de uma variante intergênica entre HLA-DRA e o gene *BTNL2* (17), entre outros alelos do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II.

2.2.4.2 Disfunção Imune

A desregulação imune é um componente importante da patogênese da rosácea (1). A desregulação do sistema imune inato parece estar envolvida no desenvolvimento de alterações inflamatórias e vasculares da rosácea (4). A ativação do sistema imune inato por estímulos leva a um aumento da produção de citocinas e peptídeos antimicrobianos (1), que podem estimular angiogênese e quimiotaxia (4). O aumento destes peptídeos pode levar à mudança do microbioma cutâneo que, associado às demais alterações, pode culminar nas manifestações clássicas da rosácea (18).

A catelicidina é uma proteína antimicrobiana que fica armazenada em neutrófilos (1), mastócitos, células *natural killer* (NK), nos tratos gastrintestinal e respiratório e nos corpos lamelares dos queratinócitos (4,5). Quando clivada pela calicreína 5 e proteinase, se transforma em sua forma ativa LL-37 (1). LL-37 age contra bactérias, fungos e parasitas, é expresso em neutrófilos, mastócitos, macrófagos e grânulos de monócitos (1). Em pacientes com rosácea, LL-37 é visto em maiores níveis, além da atividade antimicrobiana, apresenta atividade pró inflamatória, induz a quimiotaxia de leucócitos e outras citocinas e promove maior angiogênese (1,3,5). LL-37 também influencia a atividade dos mastócitos através da indução de quimiotaxia, degranulação e liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e MMP-9 (19), e a expressão de TLR2 (20). Em um estudo, quando LL-37 foi injetado em ratos causou eritema, dilatação vascular, telangiectasias e flushing, sintomas característicos da rosácea (1).

Pacientes com rosácea apresentam altos níveis de *Toll like receptor 2* (TLR2) e MMPs. TLR2 ativa o braço inato do sistema imune, isso gera também aumento dos níveis de calicreína 5 e LL-37(1). A função anormal TLR2 pode explicar resposta inflamatória anormal a estímulos ambientais (21).

Além disso, sabe-se que a catelicidina pode ser ativada pela vitamina D, que é, por sua vez, ativada pela radiação ultravioleta, tido como um dos principais fatores desencadeantes da rosácea (3,4,22).

As MMP são enzimas envolvidas na regulação dos processos inflamatórios, entre outras funções (23). A calicreína 5, por exemplo, é ativada após a clivagem através de MMP (1,3). A expressão de diversas MMP, incluindo MMP-2 e MMP-9, está aumentada

nos pacientes com rosácea, levando a níveis aumentados de calicreína 5 e LL-37 (3). Concentrações aumentadas de IL-1 α , MMP-8 e MMP-9 também foram encontradas na lágrima de pacientes com rosácea ocular, relacionando inclusive com a gravidade dos sintomas (24,25). Uma relação positiva entre a expressão de MMP-9 nos fibroblastos e a presença de *Demodex folliculorum* nos pacientes com rosácea também já foi demonstrada (26). MMP-1 e MMP-9 também foram associadas às lesões granulomatosas da rosácea (27).

2.2.4.3 Alterações vasculares

Pacientes com rosácea apresentam maior quantidade de receptores de potencial transitório (TRP) (28). Esses receptores podem ser de dois tipos (TRPV - vaniloide - e TRPA - anquirina), levam à liberação de mediadores, como a substância P, o peptídeo ativador da adenilato ciclase na pituitária (PACAP) e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) (1). Eles respondem a diversos estímulos, como calor, frio, radiação ultravioleta (UV), álcool, substâncias picantes de vegetais e pimentas (como a capsaicina), estímulos mecânicos e ingredientes cosméticos, e estão relacionados a diversas funções, como vasorregulação e imunomodulação(2,13,28,29). Além disso, a pele com rosácea apresenta um limiar mais baixo a esses estímulos, apresentando vasodilatação e sensibilidade com maior facilidade (30). Acredita-se que os estímulos externos com a consequente ativação destes receptores seja um dos fatores responsáveis pelo rubor (*flushing*) e pelo eritema da rosácea (1,2,13).

2.2.4.4 Microbioma Cutâneo

A microbiota atua como uma barreira de proteção para a pele. Sua composição depende de vários fatores incluindo Ph, composição lípidica, temperatura, umidade, sexo, idade, estresse, local do corpo. Em situações normais, os microrganismos residentes e transitórios não são patogênicos, se ocorre alteração desse equilíbrio, ocorre disbiose e pode agravar doenças de pele (31).

Corynebacterium, *Propionibacterium* e *Staphylococcus* são os três gêneros mais comumente identificados em pessoas saudáveis. Além das bactérias, *Malassezia* (levedura) e *Demodex* (parasita) também são encontrados em indivíduos saudáveis (31).

Os pacientes com rosácea apresentam diferenças na composição do microbioma cutâneo. Uma destas alterações é o aumento da prevalência e da densidade do *Demodex folliculorum* em relação aos controles (32). No entanto, o impacto desta alteração ainda é desconhecido. As lesões poderiam se desenvolver como resultado da inflamação desencadeada pelo *Demodex* na unidade pilossebácea (4).

A microbiota que reside no *Demodex* pode estar envolvida nesse processo. O *Bacillus oleronius* é uma bactéria não pertencente à flora natural humana e foi isolada junto ao *Demodex*, sugerindo uma relação de simbiose (33). Antígenos contra *Bacillus oleronius* induzem a proliferação periférica de células mononucleares em pacientes com rosácea e podem estimular a produção de catelicidinas, MMP-9, TNF e IL-8 (31).

Em pacientes com rosácea esse processo inflamatório pode desencadear um aumento da temperatura facial e alterar o equilíbrio da microbiota e modificar o comportamento do *S. epidermidis*, de modo que secrete mais proteínas (31). Além disso, os antígenos do *S. epidermidis* são reconhecidos pelo TLR2, resultando em aumento da produção dos peptídeos antimicrobianos (3).

O microorganismo mais comumente identificado nos pacientes com e sem rosácea é o *Cutibacterium acnes* (34). O *C. acnes* é suspeito de ter um efeito protetor na pele saudável, pois quebra o sebo em ácidos graxos livres, isso pode prevenir o crescimento de patógenos (31). A demonstração de uma menor quantidade desta bactéria nos pacientes com rosácea em relação aos controles sugere que ela possui um papel protetor na manutenção de um microbioma cutâneo saudável (34,35).

As alterações na composição do microbioma cutâneo podem atuar diretamente na expressão do TLR2 causando as alterações inflamatórias já mencionadas, mas não se sabe se estas alterações são a causa ou a consequência (36).

2.2.4.5 Microbioma Intestinal

O trato gastrointestinal humano é o lar de vários ecossistemas microbianos diferentes que colonizam toda a mucosa gastrointestinal. Esse sistema é influenciado pela genética, dieta e vários outros fatores ambientais.

Há evidências crescentes de que a saúde intestinal exerce um efeito sobre doenças não gastrointestinais (8). O chamado "eixo intestino-pele" propõe que a saúde do sistema gastrointestinal afeta a homeostase cutânea através de interações entre os sistemas nervoso, imune e metabólico (37). Um microbioma intestinal diversificado e saudável impede a passagem de substâncias nocivas (incluindo bactérias, alérgeno e toxinas prejudiciais) pela mucosa (8). O comprometimento desta superfície, seja através de doenças inflamatórias ou autoimunes ou seja por alteração da composição do microbioma intestinal, pode levar à passagem de substâncias nocivas e a efeitos adversos à distância (8).

Os estudos que avaliaram a microbiota intestinal nos pacientes com rosácea demonstraram quantidade semelhante, mas diferença na composição das bactérias intestinais quando comparados aos controles (38,39). Em um deles, *Acidaminococcus*, *Megasphaera* e *Lactobacillales* foram gêneros observados em maior quantidade nos pacientes com rosácea, enquanto *Peptococcaceae*, *Methanobrevibacter*, *Slackia*, *Coprobacillus*, *Citrobacter* e *Desulfovibrio* estavam em menor quantidade (38). Em outro, *Rhodochlamydia*, *CF231*, *Bifidobacterium*, *Sarcina*, *Ruminococcus* encontraram-se em maior quantidade nos pacientes com rosácea e, em menor quantidade, foram observados os gêneros de *Lactobacillus*, *Megasphaerae*, *Acidaminococcus*, *Hemophilus*, *Roseburia*, *Clostridium* e *Citrobacter* (39).

A possível associação da rosácea ao *Helicobacter pylori* talvez seja a mais estudada. Na tentativa de esclarecer a relação entre a rosácea e o *H. pylori*, diversos estudos foram feitos e parece haver uma associação fraca. Além disso, parece haver uma tendência de melhora dos sintomas de rosácea após o tratamento da infecção (40). O mecanismo proposto seria devido a produção de citocinas e espécies reativas de oxigênio levando à inflamação da mucosa gástrica e consequente liberação de outras substâncias vasoativas, como citocinas, prostaglandinas e histamina, culminando em vasodilatação, inflamação e estímulo do sistema imune (39,41).

O supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SIBO), definido como a presença de mais de 10^5 unidades formadoras de colônia/ml no aspirado jejunal, também parece estar relacionado à rosácea. O SIBO pode desencadear rosácea pelo aumento das citocinas circulantes, especialmente TNF- α (42). Pacientes com rosácea têm até 13 vezes mais chance de ter SIBO do que controles (43).

2.2.4.6 Dieta

Determinados alimentos podem servir como gatilhos para o desenvolvimento de rosácea. Os elementos da dieta mais comumente associados com a exacerbação da rosácea são as bebidas quentes, como café e chá, os alimentos apimentados (contém capsaicina), os alimentos que contêm cinamaldeído, como tomate, chocolate e cítricos, além do consumo de bebidas alcoólicas (6, 44). Alimentos que contenham formalina (crustáceos, tofu, cogumelo shitake seco) e temperaturas frias também podem atuar como estímulo através da ativação do canal de Receptor Potencial Transitório de anquirina 1 (TRPA1). O Potencial de Receptor transitório vaniloide (TRPV1), também conhecido como receptor de capsaicina, está localizado em nervos sensoriais de e queratinócitos (45). Embora o mecanismo de exacerbação não seja completamente compreendido, alguns alimentos e temperaturas quentes ou frias podem ativar o canal de Receptor Potencial Transitório (TRP) e causar vasodilatação neurogênica (46). Alguns alimentos ricos em histamina, como por exemplo, carne processada, queijo envelhecido e vinhos podem servir como gatilhos (44). O álcool também pode ser um gatilho para a rosácea através da histamina, devido ao metabolismo da acetona e acetaldeído (44). Alimentos gordurosos podem ser fatores de risco para a rosácea (7).

O microbioma intestinal pode ser afetado por vários fatores, inclusive a dieta. A dieta rica em fibras auxilia a promover um microbioma saudável. As fibras atuam como prebióticos, que são ingredientes não digeríveis que estimulam o crescimento de algumas bactérias benéficas (6). Os laticínios podem ter um papel na regulação da flora intestinal e na redução da permeabilidade do epitélio intestinal (7). Alimentos com alto índice glicêmico podem estar associados à inflamação e exacerbação da rosácea (44).

2.2.4.7 Radiação UV

A radiação ultravioleta é um gatilho bem conhecido da rosácea. A exposição à radiação UV pode causar rubor e agravamento dos sintomas da rosácea. A associação com a radiação solar é descrita pelo fato das lesões acometerem as regiões convexas da face, que estão mais expostas ao sol (1,15). Além disso, a maior associação em paciente de pele e olhos claros, predileção por surtos no início da primavera e presença de elastose no anatomopatológico corroboram ainda mais essa associação (15).

O ultravioleta A (UVA) promove a expressão de MMP-1, que pode causar a desnaturação do colágeno dérmico, dano observado em pacientes que possuem rosácea (1,47). Enquanto o ultravioleta B (UVB) aumenta a produção do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e do fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGF2), associados à angiogênese (1,48–50). A radiação UV também induz o estresse do retículo endoplasmático, que por sua vez pode levar a eventual ativação de TLR2, que sinaliza a propagação da cascata inflamatória (1,49).

2.2.5 Comorbidades

Existe uma incidência aumentada de **doenças gastrointestinais** em pacientes com rosácea (9). A associação mais consistente é com a doença inflamatória intestinal (51), porém associações com doença celíaca, colite ulcerativa e síndrome do intestino irritável já foram descritas (52-54). Além disso, conforme já citado anteriormente, existem as relações com SIBO e a ainda controversa com infecção por *H. pylori*.

A associação com o eixo intestino-cérebro também foi estabelecida por meio de várias vias paralelas entre eles, incluindo o sistema nervoso autônomo e o eixo hipófise-hipotálamo-adrenal (54).

Entre as **doenças neurológicas**, a enxaqueca é a mais associada. Ambas doenças compartilham as alterações vasculares na sua patogênese (9). Além disso, tem surgido crescente evidência da associação com doença de Parkinson e, como possível mecanismo, a ativação das MMP, comum às duas doenças, tem sido proposta(9,55,56). A doença de Alzheimer, a demência, a esclerose múltipla também foram descritas. O risco glioma também está aumentado nestes pacientes (9,23).

A rosácea também já foi associada com **doenças psiquiátricas** como depressão e ansiedade, transtorno obsessivo compulsivo e transtorno do pânico, além da piora da qualidade de vida. (9,57,58) O tratamento para rosácea, especialmente para rubor, pode ajudar a melhorar os sintomas depressivos e a ansiedade. Da mesma forma, o manejo eficaz dos sintomas da rosácea resulta em uma melhora significativa na qualidade de vida.(54)

Entre as **neoplasias**, há relato de associação entre rosácea e câncer de tireoide e carcinoma basocelular (59). Além disso a rosácea já foi associada a **doenças autoimunes** como DM tipo 1, artrite reumatóide, doença celíaca e esclerose múltipla, porém novos estudos são necessários para avaliar essa associação (60).

A presença de um infiltrado inflamatório na pele de pacientes com rosácea e o sucesso de medicamentos antiinflamatórios apóiam a hipótese de que a rosácea é uma desordem inflamatória (9).

As doenças inflamatórias crônicas como por exemplo artrite reumatoide e psoríase estão associadas a um aumento do risco cardiovascular. A rosácea é uma doença inflamatória crônica que acomete a pele e também pode estar relacionada com o aumento do **risco cardiovascular** (61).

Níveis elevados de colesterol total (>200mg/dL), LDL (>130 mg/dL), PCR (>0,8 mg/L), história familiar de doença cardiovascular precoce, tabagismo, e consumo de álcool foram significativamente mais comuns em pacientes com rosácea em comparação com controles (62). Alguns estudos também demonstram risco aumentado de hipertensão e diabetes mellitus em pacientes com rosácea (61,63).

A síndrome metabólica é uma doença crônica, que inclui desordens como intolerância à glicose, resistência insulínica, dislipidemia, obesidade central e hipertensão. A associação entre rosácea, resistência insulínica e alguns parâmetros da síndrome metabólica também foi descrita. Essa relação pode ser resultante dos mesmos fatores desencadeantes como aumento das catelicidinas, citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo (10) A duração da rosácea foi associada à doença metabólica e a gravidade foi associada à doença metabólica e do sistema cardiovascular. (64)

A medida da espessura da gordura epicárdica e da espessura da íntima-média carotídea tem se tornado popular para indicar o risco de doença cardiovascular, esses índices foram avaliados em uma pequena população de pacientes com rosácea e foi observado que os pacientes com rosácea tinham volumes de espessura da gordura epicárdica e espessura íntima-média carotídea significativamente maiores do que os controles. (65)

A associação com aumento do risco cardiovascular ou aumento de mortalidade em pacientes com rosácea é controverso. (62, 63, 66). Devido ao risco de associação e a frequência de comorbidades assintomáticas como diabetes, hipertensão e dislipidemia, alguns autores indicam a investigação dessas comorbidades em pacientes que apresentam rosácea (61,63) e inclusive acompanhamento cardiológico(65). É importante também a abordagem multidisciplinar para tratar as outras comorbidades (54). O risco dessa associação parece ser maior nos pacientes com rosácea moderada e grave quando comparados aos com quadros mais leves (67). Portanto, os médicos devem avaliar cuidadosamente os pacientes com rosácea em termos de comorbidades sistêmicas;a

importância de tal avaliação aumenta à medida que a aumenta a duração e severidade da rosácea. (64)

2.2.6 Tratamento

O tratamento geralmente inicia com a educação do paciente para que o paciente reconheça os possíveis gatilhos de exacerbação. Evitar os fatores desencadeantes, como exposição solar, álcool, comidas apimentadas e extremos de temperatura, é medida comum a todos os pacientes (68). Além disso é importante que o paciente seja orientado a realizar limpeza da pele com produtos adequados, uso diário de filtro solar e hidratantes para pele sensível. O paciente deve evitar uso de tônicos, produtos que contenham álcool em sua composição e demais cosméticos irritativos(68).

O tratamento medicamentoso da rosácea varia muito de acordo com o subtipo. Para os casos de *flushing*, a recomendação é baseada especialmente na opinião de especialistas e os agentes alfa-adrenérgicos, como a oximetazolina, parecem ter eficácia(69). A brimonidina e oximetazolina podem ser prescritos nos casos de eritema persistente e parecem apresentar resposta prolongada na maioria dos pacientes (69,70). O tratamento do rubor também pode ser realizado com betabloqueadores (propranolol, carvedilol)(68).

Os pacientes com predomínio de lesões pápulo-pustulosas, de gravidade leve a moderada costumam apresentar boa resposta ao tratamento tópico. Opções de primeira linha incluem metronidazol 0,75% a 1%, ácido azelaico 15% a 20% e ivermectina 1% (70).

Os casos de rosácea pápulo-pustulosa moderados a graves e os refratários aos tratamentos tópicos costumam ser manejados com tratamento sistêmico. As tetraciclina (tetraciclina, doxiciclina e minociclina) são os tratamentos de escolha (69,70). Isotretinoína oral, prescrita normalmente em doses mais baixas, é tratamento de escolha especialmente nos casos refratários (68).

As modalidades não-farmacológicas incluem *lasers*, como o *laser* de corante pulsado (*pulsed dye laser*) e o *neodymium-doped yttrium aluminium garnet* (Nd:YAG) *laser*, e a luz intensa pulsada. São alternativas de tratamento para eritema persistente e para as telangiectasias (70).

Para o tratamento do fima já estabelecido ou não inflamado, a eletrocirurgia é a modalidade de escolha. (68,69)

3 MARCO CONCEITUAL

A rosácea é uma doença inflamatória crônica da pele caracterizada por eritema centrofacial, flushing, pápulas e/ou pústulas e também pode ocorrer alterações fimatosas. A patogênese da rosácea está associada a fatores imunológicos, genéticos e ambientais. Entre os fatores ambientais relacionados com a exacerbação da rosácea estão: radiação UV, exercício físico, alterações emocionais agudas e dieta. O tratamento envolve medidas comportamentais como por exemplo evitar exposição solar e evitar alimentos que podem causar exacerbação para determinado indivíduo (alimentos apimentados e quente, bebidas alcoólicas ou derivados de leite e laticínios, alimentos que contêm cinamaldeído ou histamina, por exemplo). Além disso, o tratamento também pode ser realizado com medicamentos via oral com o uso de betabloqueadores, tetraciclina e isotretinoína ou medicamentos tópicos como por exemplo metronidazol, ivermectina e ácido azelaico.

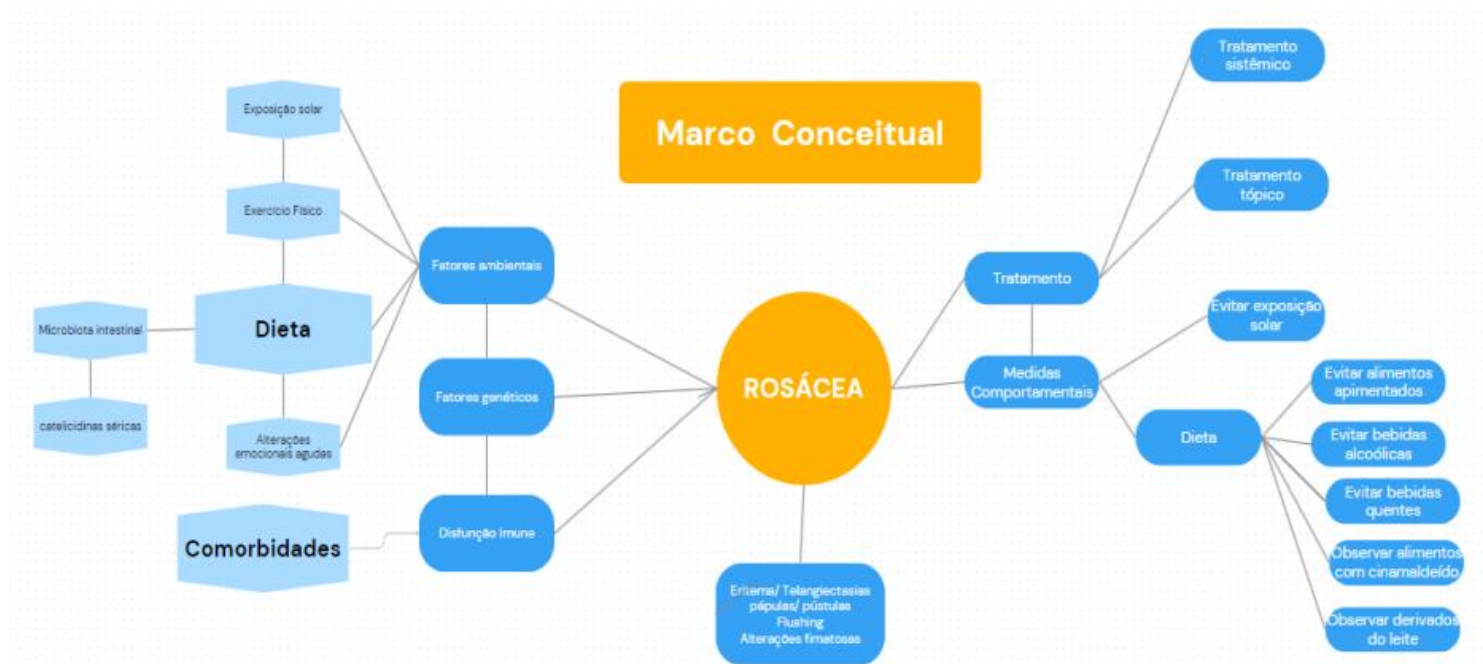


Figura 2: Marco conceitual

Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

4 JUSTIFICATIVA

A rosácea é uma doença que possui sua patogênese ainda pouco compreendida. A dieta pode ser um gatilho para exacerbação da rosácea e também pode influenciar a microbiota intestinal, a qual tem sido relacionada a processos patogênicos da dermatose. Esta associação entre a microbiota intestinal e a rosácea possui investigações com resultados conflitantes.

A rosácea também já foi associada a diversas comorbidades como doenças gastrointestinais, neurológicas, psiquiátricas, neoplásicas, síndrome metabólica e aumento do risco cardiovascular, em populações do exterior. Essas associações podem decorrer do aumento das catelicidinas, citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo.

Ainda existem lacunas a serem preenchidas para melhor compreender a patogênese da rosácea e sua interface com outras importantes doenças.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo geral

Verificar a prevalência de comorbidades em pacientes com rosácea.

5.2 Objetivos específicos

- a) Avaliar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com rosácea
- b) Verificar os fatores desencadeadores clássicos da rosácea
- c) Verificar possíveis associações da rosácea com comorbidades
- d) Verificar os hábitos alimentares e possíveis associações com a rosácea

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ahn CS, Huang WW. Rosacea Pathogenesis. *Dermatol Clin*. 2018;36(2):81–6.
2. Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. *F1000Research*. 2018;7 1-10.
3. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(5):749–58.
4. Margalit A, Kowalczyk MJ, Żaba R, Kavanagh K. The role of altered cutaneous immune responses in the induction and persistence of rosacea. *J Dermatol Sci*. 2016;82(1):3–8.
5. Koczulla R, von Degenfeld G, Kupatt C, Krötz F, Zahler S, Gloe T, et al. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *J Clin Invest*. 2003;111(11):1665–72.
6. Weiss E, Katta R. Diet and rosacea: the role of dietary change in the management of rosacea. *Dermatol Pract Concept*. 2017;7(4):31–7.
7. Yuan X, Huang X, Wang B, Huang Y-X, Zhang Y-Y, Tang Y, et al. Relationship between rosacea and dietary factors: A multicenter retrospective case-control survey. *J Dermatol*. 2019;46(3):219–25.
8. Searle T, Ali FR, Carolides S, Al-Niaimi F. Rosacea and the gastrointestinal system. *Australas J Dermatol*. 2020;61(4):307–11.
9. Haber R, El Gemayel M. Comorbidities in rosacea: A systematic review and update. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(4):786-792.e8.
10. Belli AA, Gok SO, Akbaba G, Etku F, Dogan G. The relationship between rosacea and insulin resistance and metabolic syndrome. *Eur J Dermatol*. 2016;26:260-4.
11. Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, Thyssen JP. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018;179(2):282–9.
12. Spoenclin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *Br J Dermatol*. 2012;167(3):598–605.

13. Steinhoff M, Schmelz M, Schaubert J. Facial erythema of rosacea - aetiology, different pathophysiologicals and treatment options. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(5):579–86.
14. Oliveira CMM, Almeida LMC, Bonamigo RR, Lima CWG, Bagatin E. Consenso sobre tratamento da rosácea–Sociedade Brasileira de Dermatologia. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2020; 95: 53-69
15. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(3):327–41; quiz 342–4.
16. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, Mannis M, Steinhoff M, Tan J, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(1):148–55.
17. *Chang AL., Raber I, Xu J, Li R, Spitale R, Chen J, Tung JY, et al.* Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *Journal of Investigative Dermatology.* 2015;135 (6): 1548–1555.
18. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, Murakami M, Ohtake T, Coda A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med.* 2007;13(8):975–80.
19. Muto Y, Wang Z, Vanderberghe M, Two A, Gallo RL, Di Nardo A. Mast Cells Are Key Mediators of Cathelicidin-Initiated Skin Inflammation in Rosacea. *J Invest Dermatol.* 2014;134(11):2728–36.
20. Li Y, Xie H, Deng Z, Wang B, Tang Y, Zhao Z, et al. Tranexamic acid ameliorates rosacea symptoms through regulating immune response and angiogenesis. *Int Immunopharmacol.* 2019;67:326–34.
21. Yamasaki K, Kanada K, Macleod DT, Borkowski AW, Morizane S, Nakatsuji T, et al. TLR2 Expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2011;131(3):688–97.
22. Schaubert J, Dorschner RA, Coda AB, Büchau AS, Liu PT, Kiken D, et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest.* 2007;117(3):803–11.

23. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Association of Rosacea With Risk for Glioma in a Danish Nationwide Cohort Study. *JAMA Dermatol*. 2016;152(5):541.
24. Lam-Franco L, Perfecto-Avalos Y, Patiño-Ramírez BE, Rodríguez García A. IL-1 α and MMP-9 Tear Levels of Patients with Active Ocular Rosacea before and after Treatment with Systemic Azithromycin or Doxycycline. *Ophthalmic Res*. 2018;60(2):109–14.
25. Määttä M, Kari O, Tervahartiala T, Peltonen S, Kari M, Saari M, et al. Tear fluid levels of MMP-8 are elevated in ocular rosacea--treatment effect of oral doxycycline. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2006;244(8):957–62.
26. Bonamigo R, Bakos L, Edelweiss M, Cartell A. Could matrix metalloproteinase-9 be a link between *Demodex folliculorum* and rosacea? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(5):646–7.
27. Park JB, Suh KS, Jang JY, Seong SH, Yang MH, Kang JS, et al. Immunohistochemical Evaluation of Matrix Metalloproteinases-1, -9, Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1, and CD117 in Granulomatous Rosacea Compared with Non-granulomatous Rosacea. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(13):1284–5.
28. Sulk M, Seeliger S, Aubert J, Schwab VD, Cevikbas F, Rivier M, et al. Distribution and expression of non-neuronal transient receptor potential (TRPV) ion channels in rosacea. *J Invest Dermatol*. 2012;132(4):1253–62.
29. Aubdool AA, Brain SD. Neurovascular aspects of skin neurogenic inflammation. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2011;15(1):33–9.
30. Guzman-Sanchez DA, Ishiuj Y, Patel T, Fountain J, Chan YH, Yosipovitch G. Enhanced skin blood flow and sensitivity to noxious heat stimuli in papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(5):800–5.
31. Kim HS. Microbiota in Rosacea. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(S1):25–35.
32. Chang Y-S, Huang Y-C. Role of *Demodex* mite infestation in rosacea: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(3):441-447.e6.

33. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol.* 2007;157(3):474–81.
34. Rainer BM, Thompson KG, Antonescu C, Florea L, Mongodin EF, Bui J, et al. Characterization and Analysis of the Skin Microbiota in Rosacea: A Case-Control Study. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(1):139–47.
35. Wang R, Farhat M, Na J, Li R, Wu Y. Bacterial and fungal microbiome characterization in patients with rosacea and healthy controls. *Br J Dermatol.* 2020;183(6):1112–4.
36. Musthaq S, Mazuy A, Jakus J. The microbiome in dermatology. *Clin Dermatol.* 2018;36(3):390–8
37. Wang F-Y, Chi C-C. Rosacea, Germs, and Bowels: A Review on Gastrointestinal Comorbidities and Gut–Skin Axis of Rosacea. *Adv Ther.* 2021;38(3):1415–24.
38. Nam J-H, Yun Y, Kim H-S, Kim H-N, Jung HJ, Chang Y, et al. Rosacea and its association with enteral microbiota in Korean females. *Exp Dermatol.* 2018;27(1):37–42.
39. Chen Y-J, Lee W-H, Ho HJ, Tseng C-H, Wu C-Y. An altered fecal microbial profiling in rosacea patients compared to matched controls. *J Formos Med Assoc.* 2021;120(1):256–64.
40. Jørgensen A-HR, Egeberg A, Gideonsson R, Weinstock LB, Thyssen EP, Thyssen JP. Rosacea is associated with *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2017;31(12):2010–5.
41. Casas C, Paul C, Lahfa M, Livideanu B, Lejeune O, Alvarez-Georges S, et al. Quantification of *Demodex folliculorum* by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. *Exp Dermatol.* 2012;21(12):906–10.
42. Parodi A, Paolino S, Greco A, Drago F, Mansi C, Rebora A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2008;6(7):759–64.
43. Drago F, De Col E, Agnoletti AF, Schiavetti I, Savarino V, Rebora A, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: A 3-year follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(3):e113–5.

44. Searle T, Ali FR, Carolides S, Al-Niami F. Rosacea and diet: what is new in 2021? *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021;14(12):49–54.
45. Maarouf M, Platto JF, Shi VY. The role of nutrition in inflammatory pilosebaceous disorders: Implication of the skin-gut axis. *Australas J Dermatol*. 2019;60(2):e90–8.
46. Katta R, Kramer MJ. Skin and Diet: An update on the role of dietary change as a treatment strategy for skin disease. *Skin Therapy Lett*. 2018;23(1):1–5.
47. Naru E, Suzuki T, Moriyama M, Inomata K, Hayashi A, Arakane K, et al. Functional changes induced by chronic UVA irradiation to cultured human dermal fibroblasts. *Br J Dermatol*. 2005;153 Suppl 2:6–12.
48. Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci*. 2009;55(2):77–81.
49. Woo YR, Lim JH, Cho DH, Park HJ. Rosacea: Molecular Mechanisms and Management of a Chronic Cutaneous Inflammatory Condition. *Int J Mol Sci*. 2016;17(9).
50. Bielenberg DR, Bucana CD, Sanchez R, Donawho CK, Kripke ML, Fidler IJ. Molecular regulation of UVB-induced cutaneous angiogenesis. *J Invest Dermatol*. 1998;111(5):864–72.
51. Holmes AD, Spoenclin J, Chien AL, Baldwin H, Chang ALS. Evidence-based update on rosacea comorbidities and their common physiologic pathways. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):156–66.
52. Egeberg A, Fowler JF, Gislason GH, Thyssen JP. Nationwide Assessment of Cause-Specific Mortality in Patients with Rosacea: A Cohort Study in Denmark. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(6):673–9.
53. Wu C-Y, Chang Y-T, Juan C-K, Shieh J-J, Lin Y-P, Liu H-N, et al. Risk of inflammatory bowel disease in patients with rosacea: Results from a nationwide cohort study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(5):911–7.
54. Woo YR, Han YJ, Kim HS, Cho SH, Lee JD. Updates on the Risk of Neuropsychiatric and Gastrointestinal Comorbidities in Rosacea and Its Possible Relationship with the Gut-Brain-Skin Axis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22).
55. Ravn A-H, Thyssen JP, Egeberg A. Skin disorders in Parkinson's disease: potential biomarkers and risk factors. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:87–92.

56. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Exploring the Association Between Rosacea and Parkinson Disease: A Danish Nationwide Cohort Study. *JAMA Neurol.* 2016;73(5):529–34.
57. Hung C-T, Chiang C-P, Chung C-H, Tsao C-H, Chien W-C, Wang W-M. Risk of psychiatric disorders in rosacea: A nationwide, population-based, cohort study in Taiwan. *J Dermatol.* 2019;46(2):110–6.
58. Gupta MA, Gupta AK, Chen SJ, Johnson AM. Comorbidity of rosacea and depression: an analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey and National Hospital Ambulatory Care Survey--Outpatient Department data collected by the U.S. National Center for Health Statistics from 1995 to 2002. *Br J Dermatol.* 2005;153(6):1176–81.
59. Vera N, Patel, NU, Seminario-Vidal L. Rosacea Comorbidities. *Dermatologic Clinics* 2018; 36(2):115–122.
60. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Clustering of autoimmune diseases in patients with rosacea. *J AM ACAD DERMATOL.* 2016; 74(4): 667-72.
61. Zhang J, Yan Y, Jiang P, Liu Z, Liu Y, Liu Y, et al. Association between rosacea and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol.* 2020;jocd.13884.
62. Duman N, Ersoy Evans S, Atakan N. Rosacea and cardiovascular risk factors: a case control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(9):1165–9.
63. Chen Q, Shi X, Tang Y, Wang B, Xie H, Shi W, et al. Association between rosacea and cardiometabolic disease: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(5):1331–40.
64. Aksoy B , Ekiz O, Unal E , Yavuz GO, Gonul M, Cakmak SK, et al. Systemic comorbidities associated with rosacea: a multicentric retrospective observational study. *International Journal of Dermatology.* 2019;58: 722–8.
65. Belli AA, Gok SO, Akbaba G, Etgu F, Dogan G. The relationship between rosacea and insulin resistance and metabolic syndrome. *Eur J Dermatol.* 2016;26:260-4.
66. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Assessment of the risk of cardiovascular disease in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(2):336–9.

67. Rainer BM, Fischer AH, Luz Felipe da Silva D, Kang S, Chien AL. Rosacea is associated with chronic systemic diseases in a skin severity–dependent manner: Results of a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(4):604–8.
68. van Zuuren E J. Rosacea. *New England Journal of Medicine.* 2017; 377: 1754-64.
69. Schaller M, Almeida LMC, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Kautz G, et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROS acea CO nsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol.* 2017;176(2):465–71.
70. 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.

7 ARTIGO

Artigo formatado e será submetido na revista *Dermatology Practical & Conceptual*