



## ARTIGO ESPECIAL

### Consenso sobre tratamento da rosácea – Sociedade Brasileira de Dermatologia ☆,☆☆



### Consenso sobre tratamento da rosácea – Sociedade Brasileira de Dermatologia

Clivia Maria Moraes de Oliveira <sup>a,\*</sup>, Luiz Mauricio Costa Almeida <sup>b,c</sup>,  
Renan Rangel Bonamigo <sup>d</sup>, Carla Wanderley Gayoso de Lima <sup>e</sup> e Ediléia Bagatin <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil

<sup>b</sup> Departamento de Dermatologia, Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>c</sup> Serviço de Dermatologia, Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>d</sup> Serviço de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>e</sup> Serviço de Dermatologia, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

<sup>f</sup> Departamento de Dermatologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 26 de maio de 2020; aceito em 14 de agosto de 2020

Disponível na Internet em 20 de novembro de 2020

#### PALAVRAS-CHAVE

Consenso;  
Rosácea;  
Terapêutica

#### Resumo

**Fundamentos:** A rosácea é uma doença inflamatória crônica da pele, relativamente mais frequente em mulheres acima dos 30 anos, com fototipo baixo e comprovada predisposição genética. Apesar de a etiologia ser desconhecida, possivelmente multifatorial, a anormalidade imunológica associada à desregulação neurovascular e aos fatores desencadeantes são elementos importantes implicados na fisiopatologia, que levam às principais alterações de inflamação, vasodilatação e angiogênese, responsáveis pelas manifestações clínicas. A despeito da ausência de cura, inúmeras opções terapêuticas encontram-se disponíveis, indicadas para as distintas apresentações clínicas da doença, com respostas satisfatórias.

**Objetivo:** Desenvolver um consenso, com recomendações de *experts*, sobre o manejo terapêutico da rosácea na realidade brasileira.

**Métodos:** O estudo foi conduzido por cinco dermatologistas especialistas, de centros universitários, representantes das diversas regiões brasileiras, com experiência em rosácea, indicados pela Sociedade Brasileira de Dermatologia. A partir da metodologia DELPHI adaptada, os *experts* contribuíram por meio de uma revisão bibliográfica atualizada das evidências científicas, aliadas a experiências pessoais.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.08.001>

☆ Como citar este artigo: Oliveira CMM, Almeida LMC, Bonamigo RR, Lima CWG, Bagatin E. Consensus on the therapeutic management of rosacea – Brazilian Society of Dermatology. An Bras Dermatol. 2020;95(S1):53–69.

☆☆ Trabalho realizado na Sociedade Brasileira de Dermatologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [cliviaoliveiracarneiro@gmail.com](mailto:cliviaoliveiracarneiro@gmail.com) (C.M.M. Oliveira).

**Resultados:** O grupo de especialistas elaborou um consenso sobre os aspectos relevantes no manejo terapêutico da rosácea, fornecendo subsídios sobre epidemiologia, fisiopatologia, fatores desencadeantes, quadro clínico, classificação, qualidade de vida e comorbidades. O consenso foi definido com a aprovação de 90% do painel.

**Conclusão:** Apesar da impossibilidade de cura, há diversas opções terapêuticas, específicas para cada paciente, que proporcionam excelentes resultados, com chances de melhoria total e longos períodos de remissão, promovendo um impacto positivo na qualidade de vida. Este consenso oferece orientações detalhadas para auxílio na prática clínica e decisões terapêuticas na rosácea.

© 2020 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Introdução

### Epidemiologia

A rosácea é uma doença inflamatória crônica da pele, de complexa etiopatogênese, envolvendo alteração imunológica e desregulação neurovascular, que apresenta fatores de risco e quadro clínico estabelecidos, os quais podem comprometer significativamente a qualidade de vida de seus portadores. Tem ampla distribuição mundial (5% de afetados, globalmente), predominando em populações de fototipos baixos (I e II na classificação de Fitzpatrick), ainda que estudos demonstrem possibilidade de afetar diferentes etnias.<sup>1-5</sup> Um discreto predomínio feminino é observado e, apesar de também acometer crianças e idosos, a faixa etária predominante é entre 30 – 60 anos.<sup>1,2,6-8</sup>

A maioria dos relatos epidemiológicos é europeu e americano, embora artigos recentes descrevam a rosácea como um problema de saúde em diferentes regiões do mundo.<sup>1-5,9</sup> A certificação de que a doença parece ser universal, e não restrita apenas a brancos, é um mérito coletivo das diferentes publicações recentes.<sup>2-6,8,9</sup>

A distribuição mundial da rosácea parece variar entre 2% – 22%. 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.<sup>2-10</sup>

No Brasil, não há relatos sobre a doença que apoiem nossa heterogeneidade populacional. Estudo conduzido no Sul do país, que incluiu 62 casos e 124 controles, confirmou a faixa entre 40 – 50 anos e o predomínio feminino, além da ancestralidade europeia, na maioria dos casos.<sup>6</sup> No entanto, há inúmeros casos acompanhados nos serviços de dermatologia das diversas regiões brasileiras, com pacientes de fototipos mais elevados, que precisam ser considerados.

Neste artigo serão apresentados os principais aspectos da rosácea, com objetivo de sintetizar o conhecimento e apontar direções para o melhor manejo terapêutico atual.

### Fisiopatologia

Embora a patogênese da rosácea não esteja completamente esclarecida, é considerada uma doença multifatorial.<sup>11</sup> Predisposição genética, anormalidades do sistema

imunológico e desregulação neurovascular, associadas a fatores desencadeantes, são os principais elementos envolvidos na fisiopatologia da doença.<sup>12</sup>

A predisposição genética para transportar a variante polimórfica rs3733631 no gene do receptor de taquiquinina *TACR3* e o polimorfismo na enzima glutatona S-transferase (*GST*) estão relacionados à doença.<sup>13-15</sup> Chang et al. identificaram que genes associados ao rs763035 são expressos em amostras de pele de rosácea e identificaram que três alelos de classe II do complexo principal de histocompatibilidade (*MHC*), inclusive *HLA-DRB1*, *HLA-DQB1* e *HLA-DQA1*, estão envolvidos.<sup>16-18</sup>

A desregulação da resposta imune inata aumenta a secreção de peptídeos antimicrobianos (*PAM*) e citocinas, via ativação de receptores *tool-like 2* (*TLR-2*). O principal *PAM* é a catelicidina, clivada pela calicreína 5 (*CLC-5*) no peptídeo ativo LL-37. Esse é o mediador fundamental para a ativação e o controle de inúmeros processos; liberação de citocinas e metaloproteinases (*MMP*) por leucócitos, mastócitos e queratinócitos, regulação da expressão dos componentes da matriz extracelular e aumento na proliferação das células endoteliais, que provocam angiogênese. As *MMP-2* e *9* estão elevadas na pele dos pacientes, exercendo funções inflamatória, angiogênica e de desestruturação do arcabouço dérmico, além de auxiliar na ativação da *CLC-5* e realimentar o sistema. A *MMP 9* é diretamente estimulada pelo ácaro *Demodex folliculorum* (*Df*).<sup>17,19-22</sup>

O comprometimento da barreira cutânea na rosácea ocorre para a fisiopatologia da doença, uma vez que sua integridade é imprescindível para o sistema imunológico inato. É observado aumento na perda de água transepidermica e pH mais alcalino, possivelmente pela ativação de proteases epidérmicas, sobretudo a *CLC-5*. Importante também é o fato de *Df* poder levar à ruptura da barreira cutânea, causar microabrasões na pele e propiciar a hipersensibilidade na rosácea.<sup>23-27</sup>

Há predomínio de citocinas das vias *Th1/Th17*, na imunidade adaptativa. A *IL-17* parece induzir a angiogênese por meio do *VEGF* e afetar a expressão de LL-37 nos queratinócitos.<sup>28,29</sup> Os níveis séricos de vitamina D nos pacientes com rosácea se mostraram superiores aos do grupo controle. Provavelmente, esse hormônio esteroide influencia a via associada ao *TLR-2*, *CLC-5* e LL-37 e altera o sistema imunológico.<sup>17,23,24</sup>

Na desregulação neurovascular, os receptores vaniloides e da anquirina, presentes nos tecidos neuronais, no endotélio e nos queratinócitos, podem liberar neuropeptídeos importantes no *flushing* característico da rosácea e podem

ser estimulados por calor, frio, álcool, alimentos picantes e produtos químicos.<sup>2,7,8,11,17,30-32</sup>

Os mecanismos fisiopatológicos, em particular os inflamatórios e os vasculares, que se potencializam no desencadeamento e na manutenção da rosácea, induzem a aceleração da proliferação e diferenciação epidérmica e a disfuncionalidade do estrato córneo, com diminuição da capacidade de atrair e reter água, o que piora o processo inflamatório e agrava o dano à barreira da pele.<sup>33</sup>

## Fatores desencadeantes

Uma das características da rosácea é a possibilidade de os sinais e sintomas (em especial o *flushing*) serem desencadeados por fatores ambientais ou hábitos de vida, chamados “fatores desencadeantes”. Em 2002, a *National Rosacea Society* (NRS) conduziu um estudo com 1.066 pacientes portadores de rosácea para identificar os principais fatores relacionados. Os mais citados foram: exposição solar (81%), estresse emocional (79%), clima quente (75%), vento (57%), exercícios físicos intensos (56%), consumo de álcool (52%), banhos quentes (51%), clima frio (46%), alimentos condimentados (45%), umidade (44%), certos produtos para o cuidado da pele (41%), bebidas quentes (36%), certos cosméticos (27%), medicamentos (15%), condições médicas (15%), entre outros.<sup>34</sup>

Estudos posteriores relacionaram o ácaro *Df* como um importante fator desencadeante, apesar de não ser citado nesta pesquisa.<sup>35</sup>

Em enquetes não científicas, também conduzidas pela NRS, o controle desses fatores em pacientes com rosácea que os identificaram e evitaram resultou em melhora em graus variados de sua condição, em mais de 90% dos entrevistados.<sup>36</sup>

## Classificação

Em 2002, a NRS elaborou uma classificação, revisada em 2004, que forneceu critérios padronizados para pesquisas, análise de resultados e comparação de dados de diferentes fontes, servindo como referência diagnóstica na prática clínica.<sup>37,38</sup> A rosácea foi dividida em quatro subtipos: 1) eritemato-telangiectásica; 2) papulopustulosa; 3) fimatosa; e 4) ocular. Apesar de excelente do ponto de vista didático, essa classificação claramente ignorava as diferenças de intensidade das manifestações clínicas, a possibilidade de progressão entre as diferentes formas e mesmo as chances de superposição de subtipos.<sup>35</sup>

A etiopatogênese da rosácea era então desconhecida e não havia marcadores histológicos ou sorológicos para a doença. O sistema foi baseado meramente na morfologia característica para fornecer uma “estrutura” que pudesse ser atualizada diante de novas descobertas. Portanto, desde a sua introdução, a classificação da NRS foi proposta como um sistema provisório, que deveria ser modificado/atualizado à medida que o conhecimento científico e a experiência da prática clínica avançassem.<sup>39</sup>

Os achados da rosácea podem abranger vários subtipos, progredir entre diferentes subtipos, demonstrar intensidades variáveis ou mesmo ser patognômicos (p.ex., fimas).<sup>40,41</sup> Um sistema baseado em

fenótipos – características observáveis que podem resultar de influências genéticas e/ou ambientais – propicia os meios necessários para avaliar e propor tratamentos de maneira individualizada, de acordo com a apresentação de cada paciente.<sup>42</sup>

Com essa proposta, o painel *Rosacea Consensus* (ROSCO) – composto por dermatologistas e oftalmologistas da África, Ásia (inclusive Índia, China e Cingapura), Europa, América do Norte e América do Sul – foi o primeiro a adotar e propor uma abordagem global para abordar o diagnóstico e a classificação da rosácea. O objetivo foi estabelecer um consenso internacional sobre diagnóstico, gravidade e opções de tratamento, a fim de melhorar os resultados diagnósticos e terapêuticos.<sup>42</sup> Em seguida, ainda em 2017, a NRS, por meio de um painel de especialistas, adotou critérios muito semelhantes aos do painel ROSCO, recomendando também a avaliação por fenótipos.<sup>39</sup>

## Diagnóstico e aspectos clínicos

### Critérios fenotípicos diagnósticos

Tanto a nova classificação ROSCO como a da NRS atualizada consideram duas manifestações como sinais ou critérios diagnósticos quando presentes de maneira isolada ou associados a outras manifestações (tabela 1).<sup>39,42</sup>

### Eritema fixo centrofacial

Apresenta um padrão característico que se intensifica periodicamente por fatores desencadeantes. Em pacientes com fototipos de pele Fitzpatrick I a IV, essa é a apresentação mais frequente da rosácea. O diagnóstico diferencial com lúpus eritematoso, dermatite seborreica, fotodermatoses e rosácea induzida pelo uso de esteroides precisa ser considerado. Em pacientes com fototipos V e VI, a pigmentação da pele pode dificultar a avaliação clínica; no entanto, sintomas de irritação, como queimação e pinicação, podem auxiliar o diagnóstico. Pápulas e pústulas podem ser os primeiros sinais claramente visíveis nesse fototipo.<sup>43</sup>

### Alterações fimatosas

Nas novas classificações, esse é um achado patognômico da rosácea.<sup>39,42</sup> É mais frequente no sexo masculino e, apesar de poder acometer qualquer área da face, a região nasal é a mais habitual (rinofima).<sup>44</sup> Apresenta-se inicialmente como um espessamento da pele, com eritema e edema, visivelmente inflamatório. Progredir com a proliferação de tecido fibroso e glândulas sebáceas, acentuação dos orifícios foliculares com tampões de sebo e queratina que drenam um material de odor desagradável, um quadro residual já sem inflamação evidente.<sup>45</sup>

### Critérios fenotípicos maiores

Os critérios fenotípicos principais da rosácea podem surgir associados ou não aos critérios diagnósticos. Se não forem associados, são necessários pelo menos dois critérios maiores para que seja considerado diagnóstico.<sup>39,42</sup>

**Tabela 1** Fenótipos da rosácea – características diagnósticas, principais e secundárias<sup>a</sup>

Diagnóstico <sup>b</sup>	Critérios maiores <sup>c</sup>	Critérios secundários
Eritema centrofacial persistente associado à intensificação periódica por possíveis fatores desencadeantes Alterações fimatosas	<i>Flushing</i>  Pápulas e pústulas Telangiectasia Manifestações oculares: • Telangiectasia na margem da pálpebra • Blefarite  • Ceratite/conjuntivite/escleroceratite	Sensação de queimação na pele  Ardor na pele Edema Ressecamento da pele Manifestações oculares:  • Acúmulo de crosta e colarete na base dos cílios • Irregularidade da margem da pálpebra • Disfunção na evaporação da lágrima

<sup>a</sup> Modificado de Tan et al., 2017<sup>39</sup> e Gallo et al., 2017.<sup>42</sup>

<sup>b</sup> Esses achados por si só são diagnósticos de rosácea.

<sup>c</sup> Dois ou mais achados são considerados diagnósticos.

### Flushing

Consiste em eritema difuso, que ocorre em surtos de duração e frequência variáveis, intensificando a vermelhidão centrofacial; surtos de longa duração são comuns. Frequentemente ocorre associado a edema de graus variáveis e pode cursar com sensações de calor, queimação e/ou dor. Em indivíduos com fototipos altos, pode ser de difícil percepção e, às vezes, não observado (apenas subjetivo). Sua ocorrência está ligada a estímulos neurovasculares desencadeados por diversos fatores.<sup>46,47</sup>

### Pápulas e pústulas

As pápulas são eritematosas, dispostas predominantemente na região centrofacial, algumas maiores e mais profundas, acompanhadas ou não por pústulas. A associação com eritema e edema de graus variáveis é comum. Comedões, quando presentes, sinalizam concomitância de acne não relacionada à rosácea, e auxiliam no diagnóstico diferencial.<sup>47-49</sup>

### Telangiectasias

As telangiectasias têm localização centrofacial. Como sua presença nas asas nasais é frequente na população em geral, não são consideradas no diagnóstico. É importante excluir o uso de esteroides e o dano actínico crônico como fatores causais. Em pacientes de fototipos altos, V e VI, a dermatoscopia pode auxiliar no diagnóstico.<sup>39</sup>

### Alterações oculares

Podem fazer parte dos critérios primários ou secundários e serão abordadas em tópico à parte.

### Critérios fenotípicos secundários

Nas classificações do ROSCO e da NRS, as manifestações dermatológicas fenotípicas secundárias são similares e incluem sensação de queimação, de pinicação, de ressecamento e edema. A diferença das duas classificações reside apenas em critérios oftalmológicos.<sup>39,42</sup>

### Ardor e queimação

Ambos são mais frequentes em pacientes portadores de rosácea. Lonne-Rahm et al. avaliaram pacientes com queixa de ardor e demonstraram maior incidência nessa população, sobretudo na região malar.<sup>50</sup> Embora possa ocorrer, o prurido não é um sintoma característico.

### Edema

O edema na rosácea pode estar ligado às alterações vasculares e à inflamação; sua associação com eritema e *flushing* é bastante comum. Apesar de frequentemente estar associado a outras manifestações, pode ocorrer isoladamente. Pode ser depressível ou não, autolimitado ou persistente, com duração variável. Os vasos responsáveis podem ser tanto linfáticos quanto sanguíneos, e a dominância é variável.<sup>46,51,52</sup>

### Ressecamento da pele

A região central da face pode ser áspera e descamativa, apesar de o paciente relatar ter “pele oleosa”. A coexistência de dermatite seborreica traz maiores dificuldades diagnósticas, uma vez que a rosácea pode simular um quadro eczematoso.

### Rosácea ocular

A rosácea ocular é regularmente negligenciada pelos dermatologistas, que tendem a abordar unicamente as manifestações cutâneas. Conhecimento mais amplo por dermatologistas e oftalmologistas pode levar a uma melhora no diagnóstico e na condução desses pacientes.<sup>52</sup> É importante enfatizar que essa manifestação pode se comportar de maneira independente das lesões cutâneas, pode estar presente em quadros leves, moderados, graves ou mesmo na ausência de critérios fenotípicos principais.<sup>37,39</sup>

O painel ROSCO atribui a possibilidade elevada de associação à rosácea as seguintes manifestações oculares:<sup>52</sup>

- Telangiectasias das margens das pálpebras: vasos visíveis ao redor das margens das pálpebras.

- Blefarite: inflamação da margem palpebral, mais comumente decorrente de disfunção das glândulas de Meibomius.
- Queratite: inflamação da córnea, que pode levar a defeitos e, nos casos mais graves, à perda de visão.
- Conjuntivite: inflamação da mucosa que reveste a superfície interna das pálpebras e conjuntiva bulbar. É tipicamente associada a congestão vascular e edema conjuntival.
- Uveíte anterior: inflamação da íris e/ou corpo ciliar.

A nova classificação da NRS inclui ainda sintomas que comumente surgem na rosácea, mas não são específicos, como queimação, pinicação, fotossensibilidade e sensação de corpo estranho.<sup>39</sup>

O diagnóstico de rosácea ocular, na maioria das vezes, é eminentemente clínico. A avaliação de telangiectasias nas margens de pálpebras, telangiectasias e eritemas conjuntivais interpalpebrais, além da inspeção das glândulas de Meibomius e do calázio, pode ser feita sem o auxílio de instrumentos e por profissionais não especializados. Há, entretanto, situações nas quais o auxílio de um oftalmologista pode ser necessário, como nas queratites, esclerites e em infiltrados com vascularização da córnea.<sup>39</sup>

## Métodos

Este consenso foi elaborado por cinco dermatologistas, das distintas regiões brasileiras, experientes em rosácea, indicados pela Sociedade Brasileira de Dermatologia. Foi feita uma revisão sistemática atualizada sobre o assunto, baseada em evidências científicas, aliadas a experiências pessoais. A partir da metodologia *DELPHI* modificada, os *experts* apontaram sua concordância em escala *Likert*, mensurada pelas variáveis: 1) concordo plenamente; 2) concordo parcialmente; 3) nem concordo, nem discordo; 4) discordo parcialmente; 5) discordo totalmente. A partir dessa resposta, foi possível descobrir diferentes níveis de intensidade de opinião sobre um mesmo assunto. Todas as resoluções foram instituídas à distância, sem reuniões presenciais, assim como todos os membros responderam a todas as perguntas. Os dados obtidos foram avaliados e o grau de concordância do painel foi maior do que 90% para todos os itens do manuscrito.

## Tratamento

### Medidas gerais

A rosácea se caracteriza por pele sensível na face, com barreira cutânea comprometida e hiper-reatividade vascular. Muitos pacientes se queixam de sensibilidade exagerada aos agentes de limpeza e cosméticos. Portanto, orientações sobre fatores desencadeantes e agravantes e medidas gerais sobre o cuidado da pele são fundamentais em qualquer forma e gravidade para a manutenção da integridade da pele em longo prazo e para o sucesso do tratamento.

As orientações devem ser dirigidas à identificação e prevenção da exposição a fatores desencadeantes, que causam agressão à barreira cutânea e/ou vasodilatação.<sup>53-59</sup>

Os cuidados gerais devem incluir: limpeza suave, apenas uma a duas vezes ao dia, com agentes sem sabões,

ou seja, loções para peles sensíveis como água micelar ou com sabonetes suaves, com pH 5,5; uso diário de hidratantes não gordurosos, com composição semelhante ao fator de hidratação natural da pele, de preferência rico em ceramidas, ácido hialurônico, glicerina, alantoína, *licorice*, niacinamida, óleos de plantas (triglicerídios, polifenóis, triterpenos, ácidos graxos livres, fosfolípidos, antioxidantes, como tocoferol etc.) e sem alfa-hidroxiácidos.<sup>60</sup>

Como a inflamação compromete a função de barreira, aumenta a perda de água transepidérmica e deixa a pele seca e sensível, os hidratantes com função oclusiva e umectante devem ser aplicados, preferencialmente à noite, quando a recuperação da barreira epidérmica é mais lenta e a permeabilidade e a perda de água são mais elevadas. Os hidratantes para peles sensíveis são mais indicados, alguns com pigmento verde, útil para mascarar o eritema.<sup>61</sup>

A fotoproteção de amplo espectro deve ser diária, contínua, com fator de proteção superior a 30, preferencialmente contendo dimeticone, óxido de zinco ou dióxido de titânio para evitar dermatite irritativa e coloridos, que funcionam como corretivos. A camuflagem é muito útil quando existe eritema transitório ou persistente, melhora o impacto na qualidade de vida e reduz o estresse causado pela aparência da pele.

Mesmo com cuidado na escolha dos produtos a serem prescritos, sempre há riscos de eventos adversos, dada a sensibilidade da pele, e isso deve ser esclarecido aos pacientes. Devem ser evitados cosméticos à prova de água, pela dificuldade de remoção; tônicos e adstringentes que contêm álcool, mentol, cânfora, óleo de eucalipto; produtos com laurilsulfato de sódio, fragrâncias fortes, ácidos de frutas e esfoliantes.<sup>54-59</sup>

### Tratamentos tópicos

Visam a controlar os surtos, com opções terapêuticas que levem ao controle eficaz, boa tolerabilidade, satisfação e impacto positivo na qualidade de vida. É relevante enfatizar que, apesar de não haver tratamento de cura, existem chances de melhora total e longos períodos de remissão; nos casos leves a moderados, os tratamentos tópicos têm bom nível de evidência e podem ser suficientes.

Os tratamentos tópicos mais citados na literatura são: metronidazol a 0,75% em gel ou creme e 1% em creme; ácido azelaico 15% em gel ou 20% em creme; agonistas do receptor  $\alpha$ -1 adrenérgico (tartarato de brimonidina 0,5% em gel e oximetazolina 1% em creme) e ivermectina 1% em creme.<sup>53-57,59</sup> Apesar de ainda não ser vendida no Brasil, a minociclina tópica em espuma a 4% também tem sido descrita mais recentemente.<sup>59</sup>

O metronidazol foi relatado em estudos dos anos 1990 e seus principais mecanismos de ação são o efeito anti-inflamatório e a redução da densidade de Df.<sup>53,54</sup> No Brasil, está disponível para venda a 0,75% em gel; as demais apresentações podem ser usadas sob manipulação.

O ácido azelaico é considerado eficaz por sua atividade anti-inflamatória estabelecida em estudos *in vitro*, por meio da inibição das funções dos neutrófilos e geração de espécies reativas de oxigênio (ROS).<sup>62,63</sup> Estudo recente demonstrou seu efeito anti-inflamatório *in vivo* na acne

da mulher adulta, por meio da redução significativa da expressão do TLR-2 que também está envolvido na fisiopatologia da rosácea.<sup>64</sup> Sua eficácia comparada ao veículo na rosácea foi demonstrada em estudo randomizado e confirmada em revisão sistemática.<sup>65,66</sup> No Brasil, estão à disposição as apresentações do ácido azelaico a 15% em gel e a 20% em creme.

Os agonistas do receptor  $\alpha$ -1 adrenérgico presentes nos vasos dérmicos, particularmente nas arteríolas, determinam vasoconstricção. A brimonidina 0,5% gel foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 2014. Houve uma grande expectativa como solução para o eritema transitório e persistente da rosácea; no entanto, foram relatados eventos adversos em aproximadamente 31% dos pacientes.<sup>67</sup> Um estudo publicado em 2017 observou piora do eritema, *flushing*, rebote, dermatite de contato, prurido, queimação em cerca de 10% a 20%, com interrupção do uso por 17%. Os autores sugeriram que o seu uso poderia ser útil apenas para o eritema persistente.<sup>68</sup> Ainda em 2017, o FDA aprovou o uso da oximetazolina 1% creme, uma vez ao dia, de manhã, para o eritema persistente. Vários autores comprovaram a eficácia desse fármaco na melhora do eritema em dois graus de acordo com a escala usada.<sup>68,69</sup> Eventos adversos como dermatite e/ou eritema, parestesia, dor, ressecamento e prurido ocorreram em 8,2% dos pacientes, mais frequentes nos primeiros 90 dias do tratamento; apenas 3,2% dos pacientes interromperam uso, sem piora do eritema. Houve rebote em menos de 1% dos pacientes. Evidentemente, não houve efeito sobre as telangiectasias. De qualquer modo, os autores consideram que, pelo pouco tempo de uso, não é possível assegurar a segurança, eficácia e tolerabilidade. No Brasil, só é possível o uso da brimonidina 0,5% em gel, a qual já é comercializada.

A ivermectina 1% em creme foi aprovada pelo FDA em 2017, indicada para a rosácea papulopustulosa moderada a grave, com menor eficácia na forma mais branda, com menos lesões.<sup>70</sup> Mais recentemente, têm sido descritos seus efeitos benéficos sobre alterações oculares.<sup>71</sup> Seu mecanismo de ação se baseia na inibição da via da catelicidina e na redução da densidade de Df que ativa o receptor TLR-4, com liberação de mediadores inflamatórios, ou seja, atua como anti-inflamatório, com diminuição da expressão do TNF- $\alpha$  e IL-1 beta.<sup>70</sup> O papel de Df na rosácea ainda é controverso; no entanto, alguns autores sugerem que a demodicidose rosácea-símile e a rosácea podem ser consideradas dois fenótipos de uma mesma doença que melhoram pela ação não só anti-inflamatória, mas também antiparasitária da ivermectina.<sup>72</sup> Os efeitos colaterais foram: irritação, xerose, queimação e prurido.<sup>73</sup> Revisão sistemática publicada em 2018 confirmou a eficácia da ivermectina tópica comparada a outros tópicos, mas não foram identificados estudos comparativos com doxiciclina e isotretinoína de maneira isolada ou em associação.<sup>74</sup> No Brasil, pode-se usá-la sob a forma de manipulação.

Outros agentes tópicos para o tratamento da rosácea já relatados em publicações antigas são: sulfacetamida de sódio 10%, loções de enxofre 5% ou 10%, peróxido de benzoíla 5% e os retinoides (retinaldeído 0,05%; tretinoína 0,025% ou 0,05%). Os dois últimos apresentam alto risco de causar dermatite irritativa e só têm o uso justificado se a rosácea estiver associada à acne ou fotoenvelhecimento.<sup>53,54</sup>

## Tratamentos sistêmicos

Casos mais graves ou refratários exigem tratamento sistêmico isolado ou, mais comumente, associado ao tópico.

As drogas de uso sistêmico são os antibióticos, especialmente do grupo das ciclinas (tetraciclina, doxiciclina e minociclina), metronidazol e isotretinoína, as quais serão detalhadas a seguir, sendo ressaltados seus eventos adversos que devem ser monitorados. Apesar de na prática ser frequente o uso da limeciclina em nosso país, não há evidências no tratamento da rosácea. Entre as medicações orais citadas, a doxiciclina e a minociclina podem ser usadas no Brasil sob a forma de manipulação; as demais são comercializadas.<sup>53,54,56-59</sup>

Os antagonistas do receptor  $\beta$ -adrenérgico, também chamados betabloqueadores, como carvedilol, atenolol, nadolol, propranolol, de uso sistêmico, têm propriedades vasoconstritoras no músculo liso das arteríolas dérmicas e não atuam nos capilares. O uso do carvedilol foi publicado num relato de caso de rosácea grave e refratária com alta eficácia para o eritema e poucos efeitos colaterais; no entanto, há risco elevado de hipotensão e bradicardia.<sup>75</sup>

## Tratamentos de acordo com o fenótipo

Abordagem global no manejo da rosácea deve ser baseada no conhecimento e na escolha das várias opções terapêuticas tópicas e sistêmicas de acordo com o fenótipo e a gravidade da doença.<sup>53,54,56,59</sup> No fim desse consenso, serão apresentadas as sugestões de tratamento dos *experts*, baseadas nas manifestações fenotípicas.

Quando prevalece o eritema transitório, também conhecido por *flushing*, não há tratamento com evidência estabelecida. Orientam-se medidas gerais e cuidados com a pele. Podem ser usadas máscaras calmantes com camomila, matricária, chá verde etc. Não são mais indicados os agonistas alfa-adrenérgicos tópicos e os betabloqueadores orais.<sup>53,54,58,59</sup> O uso da toxina botulínica, em injeções intradérmicas, foi sugerido em relatos de casos, com sucesso, podendo representar uma opção terapêutica que necessita de mais estudos.<sup>76,77</sup>

Para o eritema persistente são recomendados os agonistas alfa-adrenérgicos, como o tartarato de bromonidina 0,5% em gel e oximetazolina 1% em creme.<sup>59,67-70</sup> Podem ser usados laser e luz intensa pulsada (LIP).

As telangiectasias devem ser tratadas com tecnologias como a LIP, com filtros de 550 ou 600 nm e laser, com sucesso amplamente documentado.<sup>78</sup> O mecanismo de ação do laser é o da fototermólise seletiva e o cromóforo alvo é o pigmento da hemoglobina presente nos vasos sanguíneos.<sup>79</sup> É método seguro e efetivo, com resultados secundários, como redução do eritema, melhora da textura cutânea e, às vezes, redução das pápulas e pústulas. São necessárias múltiplas sessões (até 15) com intervalos de uma a três semanas. Os parâmetros devem ser ajustados individualmente, de acordo com fototipo, gravidade e tolerância, a fim de minimizar os efeitos colaterais. Existem poucos relatos na literatura sobre o tempo de remissão da rosácea, mas acredita-se que pode chegar a um ano.<sup>78,79</sup> A eletrocauterização é uma opção.

Para as lesões inflamatórias, papulopustulosas, são indicados tratamentos tópico e/ou sistêmico.<sup>53-59</sup> Para formas

leves a moderadas, a ordem de preferência inclui ácido azelaico, ivermectina, metronidazol tópico e doxiciclina 40 mg/dia; para formas graves, ivermectina tópica, doxiciclina 40 mg/dia e isotretinoína oral em dose diária baixa, de 0,25 – 0,3 mg/kg, em uso *off label*.<sup>58</sup> Outras opções, sem evidência, são: tetraciclina, limeciclina, minociclina, azitromicina, metronidazol oral, alfa-agonistas tópicos, sulfacetamida, inibidores da calcineurina e retinoides tópicos.

A ação anti-inflamatória da doxiciclina foi bem documentada em artigo de revisão publicado em 2007.<sup>80</sup> A dose de 40 mg/dia combinada ao uso do metronidazol 1% em gel foi eficaz e segura.<sup>81</sup> A dose de 40 mg foi comparada à de 100 mg/dia, com a mesma eficácia.<sup>82</sup> Do mesmo modo, a eficácia foi demonstrada com o uso combinado com ivermectina 1% em creme.<sup>83</sup> No Brasil, como ela não é comercializada, pode-se prescrever a elaborada em farmácias de manipulação; no entanto, merece citação que a doxiciclina difere da vendida nos EUA, que apresenta liberação lenta, fator que pode acarretar alguma modificação na biodisponibilidade e farmacocinética e, conseqüentemente, na eficiência da substância.

A isotretinoína oral só é aprovada para acne moderada a grave, proporcionando a cura ou a remissão prolongada. Muitas indicações não aprovadas, como a rosácea, têm sido relatadas.<sup>84</sup> A perspectiva de eficácia se relaciona à amplitude de seus mecanismos de ação, particularmente a potente inibição das glândulas sebáceas e as propriedades anti-inflamatórias pela modulação do *TLR-2*, que tem expressão aumentada nos queratinócitos na rosácea.<sup>85</sup> A isotretinoína tem elevado grau de recomendação para rosácea papulopustulosa moderada a grave ou recidivante ou não responsiva à antibioticoterapia. Em 1994, um autor chileno relatou uma série de casos sobre o uso da isotretinoína na rosácea grave, por períodos de três a seis meses, com remissão rápida das pápulas e pústulas, melhora das manifestações oculares, poucos efeitos colaterais e manutenção dos resultados por uma média de 14,8 meses.<sup>86</sup> Estudo multicêntrico alemão de 2010, duplo-cego, randomizado, que incluiu 573 pacientes com rosácea papulopustulosa e fimatosa, comparou diferentes doses de isotretinoína (0,3 mg/kg/dia; 0,5 mg/kg/dia; 1 mg/kg/dia), doxiciclina 100 mg/dia por 14 dias e, depois, 50 mg/dia e placebo. Observou-se que a dose de isotretinoína de 0,3 mg/kg/dia foi mais efetiva do que o placebo, apresentando eficácia igual ou mesmo superior à doxiciclina, com menos efeitos colaterais do que em doses mais elevadas.<sup>87</sup> Para controlar melhor as recidivas, estudos sugeriram esquema de tratamento com isotretinoína 10 – 20 mg/dia por quatro a seis meses e posteriormente manutenção com microdoses contínuas (0,03 – 0,17 mg/kg/dia – média de 0,07 mg/kg/dia) por até 33 meses, resultando em melhor opção do que múltiplos ciclos de antibioticoterapia.<sup>88</sup> O outro estudo usou doses intermediárias, ou seja, dose diária inicial de 20 mg/dia por quatro meses, com redução rápida do eritema e lesões inflamatórias e posterior redução lenta e progressiva da dose, por seis meses, até 20 mg/semana, com recidiva de 45% dos casos no seguimento de 11 meses.<sup>89</sup> A isotretinoína oral associada ao corticosteroide oral (prednisona, 40 – 60 mg/dia) é considerada tratamento de escolha para a rosácea fulminante, variante muito grave. Recomenda-se iniciar com dose diária baixa (0,2 mg/kg a

0,5 mg/kg), depois aumentada (até 0,5 mg/kg a 1 mg/kg) por três a quatro meses.<sup>90</sup>

Os efeitos colaterais são bem conhecidos, dose-dependentes, previsíveis, preveníveis e controláveis com cuidados precoces. Os mais comuns são os cutaneomucosos, tais como queilite (presente em 100% dos pacientes), xerofthalmia, conjuntivite, ressecamento nasal, epistaxe e dermatite irritativa.<sup>91</sup> Podem ocorrer alterações laboratoriais como elevação das enzimas hepáticas, dos níveis de triglicérides e do colesterol, elevação da fração LDL e diminuição da fração HDL.<sup>92,93</sup> Depressão, ideias suicidas ou tentativa de suicídio e o desencadeamento de doença inflamatória intestinal relacionados ao uso da isotretinoína oral não tiveram associação comprovada na literatura.<sup>94-97</sup> O monitoramento clínico e laboratorial deve ser feito antes, repetido oito semanas após o início do tratamento e feitas reavaliações apenas para os alterados.<sup>93,98</sup> Atenção especial deve ser dada à teratogenicidade, uma vez que a rosácea compromete, frequentemente, mulheres adultas em idade fértil.<sup>99,100</sup>

Na rosácea fimatosa, há hiperplasia de glândulas sebáceas, tecido conectivo e vasos sanguíneos. Por suprimir a atividade da glândula sebácea, a isotretinoína oral pode atrasar a progressão quando usada na fase pré-fibrótica ou fima inflamatório. Há relatos que comprovam redução do tamanho, do número e da atividade das glândulas sebáceas; a dose de 1 mg/kg/dia por 18 semanas reduziu o volume nasal de 9% a 23%. Melhores resultados são obtidos em pacientes jovens, mas há recorrência após suspensão do medicamento.<sup>101</sup> Relato de caso demonstrou eficácia da isotretinoína 20 mg/dia por seis meses, com recidiva após suspensão e manutenção do resultado com 10 mg/dia por tempo prolongado.<sup>102</sup> Outras opções são a doxiciclina 100 mg/dia e a infiltração intralesional com corticoide. Fimas fibróticos ou não inflamatórios são tratados com cirurgia, laser ablativo, eletrocirurgia, dermabrasão e radiofrequência, que serão abordados posteriormente.<sup>58</sup>

O tratamento da rosácea ocular deve incluir higiene das pálpebras, uso de lágrima artificial para lubrificação ocular, óculos de sol; nos casos leves, metronidazol a 0,75%, ivermectina, ácido fusídico aplicado nas pálpebras, ciclosporina 0,05% em colírio ou emulsão, corticoides tópicos; nos casos graves, doxiciclina oral.<sup>54,55,58,103</sup> Há poucos estudos com isotretinoína, porém a tendência é que o medicamento melhore sinais como a blefarite e conjuntivite; recomendam-se doses diárias baixas, de 10 mg/dia.<sup>54</sup> A ivermectina tópica, empregada mais recentemente, tem mostrado resultados satisfatórios nas alterações oculares.<sup>71</sup> Outras opções citadas são: ômega 3, eritromicina, azitromicina e corticoides orais. Tratamento de manutenção com tópicos e avaliação por oftalmologista são recomendados.

A rosácea granulomatosa é rara; as opções terapêuticas podem ser: isotretinoína, 0,7 mg/kg/dia por seis meses, ciclinas, dapsona, laser, terapia fotodinâmica, brimonidina, ácido azelaico, metronidazol tópico, peróxido de benzoíla, corticoides tópico e sistêmico.<sup>104</sup>

### Tratamento de manutenção

A recomendação é para uso dos tópicos, como ácido azelaico, metronidazol e ivermectina. Em casos

selecionados, pode ser usada a isotretinoína em microdoses (20 mg/semana), com rigoroso controle laboratorial e do risco de gravidez.

## Tecnologia e cirurgia

Várias fontes de laser, luz intensa pulsada (LIP) e aparelhos emissores de luz podem ser usados no tratamento da rosácea. Radiofrequência, ultrassom, eletrocirurgia e microagulhamento também têm suas indicações.<sup>42,76,105-128</sup>

As maiores aplicações de tecnologias e dispositivos são para melhora do eritema, das telangiectasias e dos fimas.<sup>106,107</sup>

Três princípios são fundamentais no manuseio de lasers e LIP: escolher o comprimento de onda apropriado para o cromóforo alvo, escolher uma duração de pulso mais curta do que o relaxamento térmico desse cromóforo e energia suficiente para destruir o alvo em intervalo de tempo apropriado. Equipamentos novos têm capacidade de resfriamento robusta, energias altas em pulsos de curta duração e ponteiros maiores. Esses elementos representam efetividade, rapidez e segurança. Sobrepor pulsos e fazer múltiplas passadas também podem incrementar a eficácia.<sup>106,129</sup>

**Luz intensa pulsada (LIP):** está bem indicada no tratamento de telangiectasias. Pode ter alguma ação sobre o eritema, principalmente perilesional, nas pápulas e pústulas, dependendo do filtro de corte. Sintomas inflamatórios como prurido, edema, queimação, ardor e dor podem ser amenizados.<sup>59,106,107,111,122,130-137</sup>

O cromóforo alvo é a hemoglobina, seja a oxiemoglobina, presente em lesões de coloração vermelha, a hemoglobina desoxigenada, presente nas lesões azuladas, ou a meta-hemoglobina. O mecanismo de ação é baseado na fototermólise ou dano térmico dos vasos, que induz coagulação intravascular.<sup>114,123,138-140</sup>

A LIP colaba vasos, remodela colágeno e reorganiza o tecido conjuntivo, ações que proporcionam longevidade dos efeitos induzidos por essa tecnologia.<sup>139,141</sup>

As lesões são tratadas com um ou dois pulsos, até o início do vasoespasma, associado a um leve eritema e/ou edema. Não é desejada a ruptura do vaso, uma vez que isso leva à deposição de hemossiderina e possível hiperpigmentação cutânea. Telangiectasias localizadas nas asas nasais são mais resistentes e recidivantes.<sup>122,130</sup>

Sugere-se o uso dos filtros de acordo com o fototipo. Caso não seja notada vasoconstricção, aumenta-se a energia e em seguida, se necessário, diminui-se a duração do pulso. Em geral, redução do *spot* requer aumento da energia (fluência maior) e vice-versa. Comprimentos de onda mais longos são eficazes para o tratamento de vasos mais profundos, enquanto os mais curtos têm como alvo vasos mais superficiais. São necessárias múltiplas sessões, no mínimo de três, com intervalos de 1 – 3 semanas.<sup>110,142</sup>

**Pulsed dye laser (PDL) (585 nm ou 595 nm):** bem indicado no eritema e na telangiectasia. A introdução da configuração de pulsos mais longos entre 20 – 40 ms reduziu a ocorrência de púrpura e hiperpigmentação e manteve a eficácia.<sup>110,111,133,137,143-145</sup>

**ND: YAG de pulso longo (1,064 nm):** boa eficácia no tratamento da telangiectasia facial. Em vasos mais profundos e em telangiectasias maiores do que 1 mm, mostrou-se

superior à LIP. Estudos relatam certa eficácia no tratamento de pápulas e pústulas.<sup>106,111,120,133,146-149</sup>

**Potássio-titanil-fosfato (KTP) (532 nm):** são mais efetivos em telangiectasias pequenas e superficiais. Seu uso é limitado nos fototipos mais altos pelo risco de hiperpigmentação.<sup>111,143,150-155</sup>

**Laser de alexandrita (755 nm):** são menos usados na rosácea, mas têm potencial em telangiectasias subdérmicas.<sup>111,121</sup>

**Laser pro-yellow/laser amarelo:** laser 577 nm emissor de energia luminosa 100% amarela. Um estudo da Turquia referiu eficácia do seu uso no tratamento do eritema e telangiectasias faciais na rosácea.<sup>156</sup>

**Diodo emissor de luz (LED):** sua ação advém da irradiação não térmica de baixa intensidade, com modificação de atividade celular e efeito anti-inflamatório. Tem indicação complementar em eritema e lesões inflamatórias.<sup>111,133,157-166</sup>

**Radiofrequência:** faz parte do espectro eletromagnético e fornece energia na forma de eletricidade. Tem efetividade variável no tratamento do eritema facial, lesões papulopustulosas e rinofima.<sup>113,115,167,168</sup>

**Ultrassom:** o aparelho usado na dermatologia é similar ao usado para exame de imagem, mas sua energia é altamente convergente e tem frequências mais altas. Há relatos de melhora do eritema e telangiectasias na rosácea.<sup>111,169,170</sup>

**Eletrocirurgia:** pode ser empregada em baixas configurações para tratar telangiectasias, mas existe o risco de danos térmicos, com cicatrizes pontuadas ou lineares.<sup>115</sup>

**Microagulhamento:** com ou sem entrega transdérmica de agentes ativos na pele através de microcanais (*drug delivery*), pode melhorar o eritema e telangiectasia na rosácea. A injúria deve ser leve a moderada. Os ativos mais citados são toxina botulínica e ácido tranexâmico, que age pela restauração da permeabilidade cutânea e supressão da angiogênese.<sup>125-128,171-174</sup>

**Terapia fotodinâmica (TFD):** estudos com múltiplas fontes de luz e laser para ativação do ácido aminolevulínico tópico na TFD para tratamento da rosácea resultaram em respostas divergentes, desde pouco significativas até eficazes.<sup>175-178</sup>

## Tratamento dos fimas

Fimas não inflamatórias: representam um desafio terapêutico; nenhum método é adotado universalmente como padrão-ouro.<sup>42,106,107,153,153,171,179-188</sup>

São preferidas as técnicas que causem menores danos às estruturas anexiais, juntamente com custos e tempo de cirurgia mínimos. Cada método apresenta graus variados de risco, relacionados a pouca hemostasia, retirada insuficiente de tecido e formação de cicatrizes. Os tratamentos podem ser em excisionais ou ablativos.<sup>182,183</sup>

## Excisionais

As técnicas envolvem cirurgia convencional, com escultura dos fimas por *shaving*, tesoura, lâmina de bisturi e/ou eletrocoagulação, eletrocirurgia com fio em alça, radiofrequência e ablação com laser.

A excisão cirúrgica é a base do tratamento para o rinofima. Pode ser dividida em quatro etapas principais: delaminar/decorticar o excesso de tecido fimomatoso,



refinar o contorno nasal, hemostasia e cuidados pós-operatórios.<sup>42,106,182-185</sup> Inúmeros relatos refinam a retirada de tecido fimatoso com dermoabrasão. Os principais riscos são sangramento intraoperatório, cicatrizes inestéticas e retirada demasiada de tecido.<sup>42,106,182,183,189-192</sup>

### Ablativos

Laser CO<sub>2</sub> (10.640 nm): usado no modo ablativo convencional ou fracionado, neste caso nos fimas leves, com mais sessões para resultado satisfatório.<sup>42,106,133,182</sup> Apesar do risco de despigmentação permanente, alterações de textura e cicatrizes, os resultados cosméticos costumam ser bons.<sup>111,114,143,182,193-195</sup>

Laser Er-Yag (Erbium: Yttrium-Aluminum-Garnet) (2.940 nm): como o laser CO<sub>2</sub>, induz altas temperaturas no alvo, resultando em vaporização e correção ablativa do fima.<sup>42,114</sup>

Dermoabrasão: isolada ou associada a outros métodos, promove excelente resposta.<sup>196-202</sup>

Ácido tricloroacético (30%, 50%, 70% ou 90%): isolado ou associado, geralmente com a dermoabrasão e/ou exérese tangencial proporciona resultados favoráveis.<sup>179,183,189,203,204</sup>

Criocirurgia com nitrogênio líquido: age por ação direta do congelamento e pela formação de trombos vasculares.<sup>202</sup>

### Toxina botulínica

Tem sido recentemente empregada no tratamento de eritema, rubor e lesões inflamatórias da rosácea, principalmente quando outras terapias são ineficazes. Sua aplicação é intradérmica para evitar disfunção muscular. Deve ser usada em diluições maiores e até o momento seu mecanismo de ação ainda é controverso.<sup>76,112,133,171,205-212</sup>

Postula-se que ocorra a inibição da liberação de neuropeptídeos associados à vasodilatação e inflamação, tais como a acetilcolina e peptídeo intestinal vasoativo, ou que a toxina impeça a liberação de neuropeptídeos envolvidos na atividade sebácea, homeostase vascular e inflamação, como a substância P, calcitonina e glutamato.<sup>120,178</sup>

Os benefícios terapêuticos podem resultar de efeitos bloqueadores da acetilcolina nos músculos eretores do pelo e receptores muscarínicos das glândulas sebáceas. A melhora relatada em relação ao eritema, rubor e à inflamação decorre da interrupção da liberação da acetilcolina nos nervos periféricos autonômicos do sistema vasodilatador cutâneo, juntamente com a inibição da liberação de mediadores inflamatórios.<sup>120,213</sup>

Em 2004, em relato de caso, após falha de PDL para eritema persistente, um grupo aplicou toxina botulínica tipo A (BTX-A) na região centrofacial, diluindo 100U em 5 mL de soro fisiológico 0,9% (SF=0,9%) numa proporção de 2U por 0,1 mL, em intervalos de 1 cm, somando 10 U (0,5 mL) em cada hemiface. O desfecho foi melhora dos sintomas.<sup>209</sup>

Dayan et al., em 2012, em estudo, injetaram toxina onabotulínica em 13 pacientes portadores de rosácea, diluíram 100U em 7 mL de SF=0,9%, resultando 1,4U para cada 0,1 mL. Em cada ponto de injeção, foi aplicado 0,05 mL do produto, espaçados em 0,5 cm, somando 8 a 12U por hemiface. Diminuição do eritema transitório, eritema persistente e inflamação foram observados já após uma semana, com resultados mantidos por três meses.<sup>112,211</sup>

Outro relato denominou Mesobotox para a técnica de microinjeção de BTX-A e associou a LIP no tratamento da rosácea, com boa resposta. O frasco foi reconstituído em 10 mL de SF=0,9%. Cada hemiface recebeu oito pontos de 0,1 mL de BTX-A (1U de BTX-A por injeção para uma dose total de 8U), com 2 cm de espaçamento. A fronte também foi inoculada com cinco pontos de 0,1 mL.<sup>214</sup>

A toxina abobotulínica A e a toxina incobotulínica A já foram relatadas em estudos de tratamento da rosácea, com resultados positivos.<sup>205,206,215,216</sup>

No Brasil, em 2018, um estudo foi conduzido com melhora do eritema transitório e persistente por cerca de seis meses, com uso de BTX-A em diluição de 100U/para 5 mL de SF 0,9%, 0,2 – 0,5U por ponto de aplicação. Nesse estudo foram aplicadas injeções intradérmicas nas regiões malares, com intervalo de 0,5 cm por ponto de aplicação, totalizando volume que variou de 6 a 15 unidades por região malar afetada (12 – 30 unidades totais, equivalentes a 0,6 a 1,5 mL da diluição).<sup>213</sup> Essa diluição e aplicação é a recomendada pelos autores deste consenso.

Eficácia similar foi observada em outro estudo brasileiro, que usou toxina onabotulínica A em pacientes com rosácea que apresentavam eritema e lesões inflamatórias, com boa resposta.<sup>217</sup>

Outros autores não foram capazes de reproduzir os benefícios da BTX-A no eritema facial. Esses resultados díspares podem ser apenas reflexo de diferentes mecanismos fisiopatológicos e vários subtipos de rosácea.<sup>207,218</sup>

### Qualidade de vida

Como a rosácea afeta áreas visualmente aparentes da pele, geralmente causa um forte impacto na qualidade de vida dos pacientes, com frequência subestimado pelos dermatologistas. Estudos comprovam que a doença pode levar a depressão, ansiedade, vergonha, baixa autoestima e fobia social.<sup>219-221</sup>

O estresse pode ser um fator desencadeante, e está relacionado à desregulação vascular e à imunidade da pele resultante da liberação de neuropeptídeos após estímulos excessivos dos nervos. Portanto, o não controle dos sintomas pode agravar o estresse, resultando num ciclo vicioso.<sup>219-221</sup>

O RosaQol é um instrumento de avaliação de qualidade de vida específico para rosácea, que consiste em questionário com 21 perguntas. Alguns estudos sugerem que o RosaQol oferece alta confiabilidade e validade, além de alta consistência com o DLQI aceito internacionalmente; no entanto, outros autores não corroboram dessa afirmação.<sup>52,222</sup> O RosaQol já foi traduzido e validado para o português do Brasil e deve ser considerado como parâmetro de eficácia em futuros estudos clínicos.<sup>223</sup>

### Comorbidades

Outrora considerada como um distúrbio limitado à pele, a rosácea vem sendo descrita em associação a doenças sistêmicas.<sup>224-226</sup>

Em 2015, Hua et al., em um importante estudo, descreveram a rosácea como “doença inflamatória sistêmica”, que apresenta similaridades com a psoríase em relação ao risco de doença cardiovascular (CV), possivelmente por

**Tabela 2** Recomendações dos *experts* brasileiros sobre as opções terapêuticas na rosácea, de acordo com as manifestações clínicas

Eritema		Lesões inflamatórias		Telangiectasias	Fimas		Rosácea ocular	Rosácea granulomatosa
Transitório	Persistente	Leve/moderada	Grave		Inflamatório	Não inflamatório		
Máscaras calmantes com camomila, <i>feverfew</i> , chá verde etc.	Agonistas alfa-adrenérgicos tópicos (brimonidina) Tecnologias (luz pulsada ou laser)	Ácido azelaico Ivermectina tópica Metronidazol tópico Doxiciclina 40 mg/dia	Ivermectina tópica  Doxiciclina oral (40 mg/dia) Isotretinoína oral (0,25 – 0,3 mg/kg/dia)	Eletrocauterização ou tecnologias (laser ou luz pulsada)	Doxiciclina oral  Isotretinoína oral Corticoide intralesional	Cirurgia Laser  Dermoabrasão  Ácido tricloracético	Colírios lubrificantes  Ciclosporina em emulsão Metronidazol ou ivermectina nas pálpebras	Isotretinoína oral (0,7 mg/kg/dia por seis meses) Dapsona oral Tetraciclina <i>Pulsed-dye</i> laser Terapia fotodinâmica Metronidazol tópico
Toxina botulínica intradérmica em grandes diluições (conforme citado no texto)	Toxina botulínica intradérmica em grandes diluições (conforme citado no texto)	Outras opções: tetraciclina, azitromicina, limeciclina, minociclina, alfa-agonistas tópicos, sulfacetamida, inibidores da calcineurina, retinoides tópicos					Doxiciclina 40 mg/dia Eritromicina Azitromicina Corticoides orais Ômega 3 oral	

Medidas gerais: evitar fatores desencadeantes; fazer limpeza com agentes sem sabão ou sabonetes suaves com pH 5,5; fotoproteção; usar hidratantes não gordurosos, com composição semelhante ao fator de hidratação natural da pele; usar cosmeceúticos (camomila, chá verde, niacinamida, *feverfew*, *licorice*)

ambas as doenças apresentarem alteração da imunidade inata, aumento de catelicidinas e proteína C-reativa, além de diminuição da atividade da paroxonase, que são fatores preditores de eventos CV. Concluíram que pacientes com rosácea devem ser alertados sobre possíveis comprometimentos CV, sobretudo em relação à hipertensão arterial, dislipidemia e doença coronariana.<sup>226</sup>

Mais recentemente, além das doenças CV, outras desordens têm sido descritas associadas à rosácea: doenças neurodegenerativas (doença de Parkinson, esclerose múltipla, Alzheimer), desordens neurológicas (enxaqueca, glioma), desordens psiquiátricas (depressão, ansiedade, distúrbio obsessivo compulsivo, fobia social, estresse), doença intestinal (doença de Crohn, retocolite ulcerativa, doença celíaca, disbiose, infecção por *H. pylori*, supercrescimento bacteriano no intestino delgado), doenças oncológicas (câncer de tireoide, mama, hepático, tumores de pele não melanoma), doenças autoimunes (diabetes *mellitus*, artrite reumatoide, esclerose múltipla, alopecia frontal fibrosante), entre outras.<sup>224,224-242</sup>

Na tentativa de explicar a coexistência dessas doenças sistêmicas com a rosácea, estudos têm sido desenhados, buscando elementos afins, tais como o compartilhamento de fatores genéticos, ambientais, características imunológicas e celulares. No entanto, novas pesquisas são necessárias para a consolidação dessas associações.<sup>224,225,229,243,244</sup>

Os médicos devem estar cientes da possibilidade de comorbidades, manter-se atentos e vigilantes, uma vez que há a possibilidade de a rosácea representar apenas a ponta do *iceberg* em relação ao comprometimento sistêmico do paciente.

## Considerações finais

Por ser uma doença inflamatória crônica, com distintas manifestações clínicas e sem possibilidade de cura até o momento, o manejo terapêutico da rosácea representa um grande desafio.

Este consenso brasileiro, elaborado por cinco especialistas da Sociedade Brasileira de Dermatologia, visa a orientar o dermatologista na abordagem terapêutica da rosácea, fornecendo também subsídios atualizados sobre sua epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, meios diagnósticos e comorbidades. Esses dados convergem na busca da melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Diversos consensos, assim como revisão sistemática da biblioteca Cochrane, publicada em 2015 e atualizada em 2019, são encontrados na literatura recente sobre tratamento da rosácea. A revisão sistemática publicada em 2015 incluiu 106 estudos controlados e randomizados, com 13.631 pacientes, e a atualização em 2019 incluiu mais 46 estudos, total de 152 e 20.944 pacientes. As conclusões sobre os níveis de evidência foram: 1) alta para brimonidina e moderada para oximetazolina para redução temporária do eritema persistente; 2) baixa a moderada para laser e luz intensa pulsada para eritema e telangiectasias; 3) alta para ácido azelaico e ivermectina, moderada a alta para doxiciclina 40 mg e isotretinoína, moderada para metronidazol tópico, minociclina tópica e oral (iguais à doxiciclina 40 mg) e baixa para tetraciclina e minociclina em doses baixas para pápulas e pústulas; 4) moderada para ômega 3 oral

e baixa para ciclosporina oftálmica em emulsão e doxiciclina para rosácea ocular; 5) associação de tratamentos tópico e sistêmico é útil; e 6) tratamento de manutenção é recomendado.<sup>245-248</sup>

Baseados nas experiências pessoais, associadas às revisões da literatura, os autores deste consenso elaboraram uma tabela sobre as recomendações das opções de tratamento a serem usadas em cada manifestação clínica da rosácea. Essas recomendações estão resumidas na [tabela 2](#).

## Suporte financeiro

Nenhum.

## Contribuição dos autores

Clivia Maria Moraes de Oliveira Carneiro: 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; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Luiz Mauricio Costa Almeida: Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Renan Rangel Bonamigo: Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Carla Wanderley Gayoso de Lima: Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Ediléia Bagatin: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

## Conflitos de interesse

Os membros desse consenso declaram que participaram de reuniões científicas, palestras e/ou receberam apoio para eventos dos seguintes laboratórios farmacêuticos: Clivia Maria Moraes de Oliveira Carneiro (Janssen, Novartis, Sanofi), Luiz Mauricio C Almeida (Galderma, Leo Pharma), Ediléia Bagatin (Leo Pharma, USK, Natura, Galderma, Pierre-Fabre Dermo Cosmétique, Gelita, Douglas Pharmaceuticals). Renan Rangel Bonamigo e Carla Wanderley Gayoso de Lima declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, Thyssen JP. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018;179:282-9.
2. Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosácea. *F1000Research*. 2018;7(F1000 Faculty Rev):1885.
3. Rueda LJ, Motta A, Pabón JG, Barona MI, Meléndez E, Orozco B, et al. Epidemiology of rosacea in Colombia. *Int J Dermatol*. 2017;56:510-3.
4. Lee JB, Moon J, Moon KR, Yang JH, Kye YC, Kim KJ, et al. Epidemiological and clinical features of rosacea in

- Korea: A multicenter cross-sectional study. *J Dermatol*. 2018;45:546–53.
5. Alexis AF, Callender VD, Baldwin HE, Desai SR, Rendon MI, Taylor SC. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color: Review and clinical practice experience. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:1722–9.
  6. Bonamigo RR, Bakos L, Cartell A, Edelweiss MI. Factors associated with rosacea in population samples of Southern Brazil: analysis of case-control studies. *An Bras Dermatol*. 2008;83:419–24.
  7. Rainer BM, Kang S, Chien AL. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Dermatoendocrinol*. 2017;9:e1361574.
  8. Mikkelsen CS, Holmgren HR, Kjellman P, Heidenheim M, Kappinen A, Bjerring P, et al. Rosacea: a clinical review. *Dermatology Reports*. 2016;8:6387.
  9. Tan J, Schöfer H, Araviiskaia E, Audibert F, Kerrouche N, Berg M. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia - The RISE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:428–34.
  10. Berg M, Lidén S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol*. 1989;69:419–23.
  11. Vera N, Patel NU, Seminario-Vidal L. Rosacea Comorbidities. *Dermatol Clin*. 2018;36:115–22.
  12. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part I Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:749–60.
  13. Karpouzis A, Avgeridis P, Tripsianis G, Gatzidou E, Kourmouli N, Veletza S. Assessment of Tachykinin Receptor 3' Gene Polymorphism rs3733631 in Rosacea. *Int Sch Res Notices*. 2015;2015:469402.
  14. Yazici AC, Tamer L, Ikizoglu G, Kaya TI, Api H, Yildirim H, et al. GSTM1 and GSTT1 null genotypes as possible heritable factors of rosacea. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2006;22:208–10.
  15. Aldrich N, Gerstenblith M, Fu P, Tuttle MS, Varma P, Gotow E, et al. Genetic vs Environmental Factors That Correlate With Rosacea: A Cohort-Based Survey of Twins. *JAMA Dermatol*. 2015;151:1213–9.
  16. Chang ALS, Raber I, Xu J, Li R, Spitale R, Chen J, et al. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J Invest Dermatol*. 2015;135:1548–55.
  17. Bonamigo RR, Bertolini W. Rosacea. In: Bonamigo RR, Dornelles SIT, editors. *Dermatology in Public Health Environments*. Cham: Springer Nature; 2018. p. 465–79.
  18. Van Steensel MA, Badeloe S, Winnepeninckx V, Vreeburg M, Steijlen PM, van Geel M. Granulomatous rosacea and Crohn's disease in a patient homozygous for the Crohn-associated NOD2/CARD15 polymorphism R702W. *Exp Dermatol*. 2008;17:1057–8.
  19. Two AM, Del Rosso JQ. Kallikrein 5-mediated inflammation in rosacea: clinically relevant correlations with acute and chronic manifestations in rosacea and how individual treatments may provide therapeutic benefit. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014;7:20–5.
  20. Kim JY, Kim YJ, Lim BJ, Sohn HJ, Shin D, Oh SH. Increased expression of cathelicidin by direct activation of protease-activated receptor 2: possible implications on the pathogenesis of rosacea. *Yonsei Med J*. 2014;55:1648–55.
  21. Kim JY, Chang ALS. Increased Expression of Cathelicidin by Direct Activation of Protease-Activated Receptor 2: Possible Implications on the Pathogenesis of Rosacea. *J Invest Dermatol*. 2015;135:1548–55.
  22. Bonamigo RR, Bakos L, Edelweiss M, Cartell A. Could matrix metalloproteinase-9 be a link between Demodex folliculorum and rosacea? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19:646–7.
  23. Dirschka T, Tronnier H, Fölster-Holst R. Epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis. *Br J Dermatol*. 2004;150:1136–41.
  24. Ní Raghallaigh S, Powell FC. Epidermal hydration levels in patients with rosacea improve after minocycline therapy. *Br J Dermatol*. 2014;171:259–66.
  25. Forton FM. Papulopustular rosacea, skin immunity and Demodex: pityriasis folliculorum as a missing link. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:19–28.
  26. Gerber PA, Buhren BA, Steinhoff M, Homey B. Rosacea: The cytokine and chemokine network. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2011;15:40–7.
  27. Buhl T, Sulk M, Nowak P, Buddenkotte J, McDonald I, Aubert J, et al. Molecular and Morphological Characterization of Inflammatory Infiltrate in Rosacea Reveals Activation of Th1/Th17 Pathways. *J Invest Dermatol*. 2015;135:2198–208.
  28. Ekiz O, Balta I, Sen BB, Dikilitaş MC, Ozuğuz P, Rifaioglu EN. Vitamin D status in patients with rosacea. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014;33:60–2.
  29. Morizane S, Yamasaki K, Kabigting FD, Gallo RL. Kallikrein expression and cathelicidin processing are independently controlled in keratinocytes by calcium, vitamin D(3), and retinoic acid. *J Invest Dermatol*. 2010;130:1297–306.
  30. Kim M, Kim KE, Jung HY, Jo H, Jeong SW, Lee J, et al. Recombinant erythroid differentiation regulator 1 inhibits both inflammation and angiogenesis in a mouse model of rosacea. *Exp Dermatol*. 2015;24:680–5.
  31. Seeliger S, Buddenkotte J, Schmidt-Choudhury A, Rosignoli C, Shpacovitch V, von Arnim U, et al. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide: an important vascular regulator in human skin in vivo. *Am J Pathol*. 2010;177:2563–75.
  32. Greeno EW, Mantyh P, Vercellotti GM, Moldow CF. Functional neurokinin 1 receptors for substance P are expressed by human vascular endothelium. *J Exp Med*. 1993;177:1269–76.
  33. Addor FAS. Skin barrier in rosacea. *An Bras Dermatol*. 2016;91:59–63.
  34. rosacea.org [Internet]. New survey pinpoints leading factors that trigger symptoms. [Acessado em 14 mai. 2020]. Disponível em: <<http://www.rosacea.org/rr/2002/summer/article.3.php>>.
  35. Holmes AD, Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics. *Exp Dermatol*. 2017;26:659–67.
  36. rosacea.org [Internet]. Survey shows lifestyle changes help control rosacea flare-ups. [Acessado em 15 mai. 2020]. Disponível em: <<http://www.rosacea.org/rr/1998/winter/article.3.php>>.
  37. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:584–7.
  38. Wilkin J. Standard grading system for rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:907–12.
  39. 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;78:148–55.
  40. Weinkle AP, Doktor V, Emer J. Update on the management of rosacea. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:159–77.
  41. Tan J, Blume-Peytavi U, Ortonne JP, Wilhelm K, Marticou L, Baltas E, et al. An observational cross-sectional survey of rosacea: clinical associations and progression between subtypes. *Br J Dermatol*. 2013;169:555–62.
  42. Tan J, Almeida L, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Gallo R, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol*. 2017;176:431–8.
  43. Alexis AF, Callender VD, Baldwin HE, Desai SR, Rendon MI, Taylor SC. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea,

- highlighting skin of color: Review and clinical practice experience. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:1722–9.
44. Barco D, Alomar A. Rosácea. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:244–56.
  45. Troielli P, González FM, Ríos JM, Vásquez OT, Pabón JG, Ibarra M, et al. Actualización y recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la rosácea en Latinoamérica. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2016;44:7–26.
  46. Schwab VD, Sulk M, Seeliger S, Nowak P, Aubert J, Mess C, et al. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2011;15:53–62.
  47. Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, Sulk M, Novak P, Schwab VD, et al. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2011;15:2–11.
  48. Trivedi NR, Gilliland KL, Zhao W, Liu W, Thiboutot DM. Gene array expression profiling in acne lesions reveals marked upregulation of genes involved in inflammation and matrix remodeling. *J Invest Dermatol.* 2006;126:1071–9.
  49. Buhl T, Sulk M, Nowak P, Buddenkotte J, McDonald I, Aubert J, et al. Molecular and morphological characterization of inflammatory infiltrate in rosacea reveals activation of Th1/Th17 pathways. *J Invest Dermatol.* 2015;135:2198–208.
  50. Lonne-Rahm S-B, Fischer T, Berg M. Stinging and rosacea. *Acta Derm Venereol.* 1999;79:460–1.
  51. Steinhoff M, von Mentzer B, Geppetti P, Pothoulakis C, Bunnett NW. Tachykinins and their receptors: contributions to physiological control and the mechanisms of disease. *Physiol Rev.* 2014;94:265–301.
  52. Schaller M, Almeida L, Bewley A, Cribier B, Del Rosso J, Dlova N, et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea COnsensus 2019 panel. *Br J Dermatol.* 2020;182:1269–76.
  53. Aksoy B, Altaykan-Hapa A, Egemen D, Karagöz F, Atakan N. The impact of rosacea on quality of life: effects of demographic and clinical characteristics and various treatment modalities. *Br J Dermatol.* 2010;163:719–25.
  54. Gupta AK, Chaudhry MM. Rosacea and its management: an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19:273–85.
  55. van Zuuren EJ, Gupta AK, Gover MD, Graber M, Hollis S. Systematic review of rosacea treatments. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:107–15.
  56. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z. Interventions for rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2015;314:2403–4.
  57. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, van der Linden MM, Charland L. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015:CD003262.
  58. van Zuuren EJ. Rosacea. *N Engl J Med.* 2017;377:1754–64.
  59. 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;181:65–79.
  60. Lin TK, Zhong L, Santiago JL. Anti-inflammatory and skin barrier repair effects of topical application of some plant oils. *Int J Mol Sci.* 2018;19:70.
  61. Santoro F, Teissedre S. A novel night moisturizer enhances cutaneous barrier function in dry skin and improves dermatological outcomes in rosacea-prone skin. *J Clin Aesth Dermatol.* 2018;11:11–7.
  62. Jones DA. Rosacea, reactive oxygen species, and azelaic acid. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2009;2:26–30.
  63. Sieber MA, Hegel JK. Azelaic acid: properties and mode of action. *Skin Pharmacol Physiol.* 2014;27:9–17.
  64. Rocha MAD, Guadanhim LRS, Sanudo A, Bagatin E. Modulation of Toll Like Receptor-2 on sebaceous gland by the treatment of adult female acne. *Dermatoendocrinol.* 2017;9:e1361570.
  65. Thiboutot D, Thieroff-Ekerdt R, Graupe K. Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: Results from two vehicle-controlled, randomized phase III studies. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:836–45.
  66. Liu RH, Smith MK, Basta SA, Farmer ER. Azelaic acid in the treatment of papulopustular rosacea: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Dermatol.* 2006;142:1047–52.
  67. Del Rosso JQ. Management of facial erythema of rosacea: what is the role of topical  $\alpha$ -adrenergic receptor agonist therapy? *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:44–56.
  68. Del Rosso JQ. Topical  $\alpha$ -agonist therapy for persistent facial erythema of rosacea and the addition of oxymetazoline to the treatment armamentarium: where are we now. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017;10:28–32.
  69. Draelos ZD, Gold MH, Weiss RA, Baumann L, Grekin SK, Robinson DM, et al. Efficacy and safety of oxymetazoline cream 1.0% for treatment of persistent facial erythema associated with rosacea: findings from the 52-week open label REVEAL trial. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:1156–63.
  70. Del Rosso JQ. Topical ivermectin: data supporting dual modes of action in rosacea. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017;10:39–42.
  71. Sobolewska B, Doycheva D, Deuter CM, Schaller M, Zierhut M. Efficacy of Topical Ivermectin for the Treatment of Cutaneous and Ocular Rosacea. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;7:1–5.
  72. Forton FMN, De Maerteleer V. Papulopustular rosacea and rosacea-like demodicosis: two phenotypes of the same disease? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:1011–6.
  73. Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, Roszkiewicz J, Berth-Jones J, Peirone MH, et al. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol.* 2015;172:1103–10.
  74. Ebbelaar CCF, Venema AW, Van Dijk MR. Topical ivermectin in the treatment of papulopustular rosacea: a systematic review of evidence and clinical guideline recommendation. *Dermatol Ther.* 2018;8:379–87.
  75. Hsu CC, Lee JY. Carvedilol for the treatment of refractory facial flushing and persistent erythema of rosacea. *Arch Dermatol.* 2011;147:1258–60.
  76. 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;230:299–301.
  77. Silva LC, Ferreira ILD, Silveira ML, Steiner D. Prospective study for the treatment of rosacea flushing with botulinum toxin type A Estudo prospectivo para tratamento do rubor da rosácea com toxina botulínica tipo A. *Surg Cosmet Dermatol.* 2018;10:121–6.
  78. Kassir R, Kolluru A, Kassir M. Intense pulsed light for the treatment of rosacea and telangiectasias. *J Cosmet Laser Ther.* 2011;13:216–22.
  79. Pelle MT, Crawford GH, James WD. Rosacea: II. Therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:499–512.
  80. Fowler JF Jr. Anti-inflammatory dose doxycycline for the treatment of rosacea. *Expert Rev Dermatol.* 2007;6:523–31.
  81. Fowler JF Jr. Combined effect of anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, usp monohydrate controlled-release capsules) and metronidazole topical gel 1% in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol.* 2007;6:641–64.
  82. Del Rosso JQ, Schlessinger J, Werschler P. Comparison of anti-inflammatory dose doxycycline versus doxycycline 100 mg in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol.* 2008;7:573–6.
  83. Steinhoff M, Vocanson M, Voegel JJ, Hacini-Rachinel F, Schäfer G. Topical Ivermectin 10 mg/g and Oral Doxycycline 40 mg Modified-Release: Current Evidence on the Complementary Use of Anti-inflammatory Rosacea Treatments. *Adv Ther.* 2016;33:1481–501.
  84. Nickle BS, Peterson N, Peterson M. Updated physician's guide to the off-label uses of oral isotretinoin. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7:22–34.

85. 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;131:688–9.
86. Gajardo J. Severe rosacea treated with oral isotretinoin. *Rev Med Chil.* 1994;122:177–9.
87. Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabó EL, Meyer KG, Hauptmann P, Popp G, et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea - doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8:505–15.
88. Hofer T. Continuous "microdose" isotretinoin in adult recalcitrant rosacea. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29:204–5.
89. Uslu M, Savk E, Karaman G, Sendur N. Rosacea treatment with intermediate-dose isotretinoin: follow-up with erythema and sebum measurements. *Acta Derm Venereol.* 2012;92:73–7.
90. Walsh RK, Endicott AA, Shinkai K. Diagnosis and treatment of rosacea fulminans: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19:79–86.
91. Hodgkiss-Harlow CJ, Eichenfield LF, Dohil MA. Effective monitoring of isotretinoin safety in a pediatric dermatology population: A novel "patient symptom survey" approach. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:517–24.
92. De Marchi MA, Maranhão RC, Brandizzi LI, Souza DR. Effects of isotretinoin on the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins and on the lipid profile in patients with acne. *Arch Dermatol Res.* 2006;297:403–8.
93. Sbidian E, Vicaut É, Chidiack H, Anselin E, Cribier B, Dréno B, et al. A randomized-controlled trial of oral low-dose isotretinoin for difficult-to-treat papulopustular rosacea. *J Invest Dermatol.* 2016;136:1124–9.
94. Marqueling AL, Zane LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Semin Cutan Med Surg.* 2007;26:210–20.
95. Li C, Chen J, Wang W, Ai M, Zhang Q, Kuang L. Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9:e021549.
96. Bernstein CN, Nugent Z, Longobard T, Blanchard JF. Isotretinoin is not associated with inflammatory bowel disease: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2774–8.
97. Crockett SD, Porter CQ, Martin CF, Sandler RS, Kappelman MD. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1986–93.
98. Altman RS, Altman LJ, Altman JS. A proposed set of new guidelines for routine blood tests during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Dermatology.* 2002;204:232–5.
99. Brzezinski P, Borowska K, Chiriack A, Smigielski J. Systemic isotretinoin treatment and pregnancy: A comparative study of two groups of women: a retrospective analysis of 569 women. *Our Dermatol Online.* 2017;9:e2.
100. Khiali S, Gharekhani A, Entezari-Maleki T. Isotretinoin: a review on the utilization pattern in pregnancy. *Adv Pharm Bull.* 2018;8:377–82.
101. Korting HC, Schöllmann C. Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:876–82.
102. Wee JS, Tan KB. Phymatous rosacea presenting with leonine facies and clinical response to isotretinoin. *Australas J Dermatol.* 2017;58:72–3.
103. Webster G, Schaller M. Ocular rosacea: a dermatologic perspective. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:42–3.
104. Lee GL, Zirwas MJ. Granulomatous rosacea and periorificial dermatitis: controversies and review of management and treatment. *Dermatol Clin.* 2015;33:447–55.
105. Steinhoff SM, Schaubert J. Facial Erythema of Rosacea - Aetiology Different Pathophysiologies and Treatment Options. *Acta Derm Venereol.* 2016;96:579–86.
106. Tanghetti E, Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R, Webster G, Eichenfield LF, et al. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 4: a status report on physical modalities and devices. *Cutis.* 2014;93:71–6.
107. Tsunoda K, Akasaka T, Akasaka H. Successful treatment of erythematotelangiectatic rosacea with intense pulsed light: report of 13 cases Kanako. *Journal of Dermatology.* 2018;45:1113–6.
108. Elewski BE, Draelos Z, Dréno B, Jansen T, Layton A, Picardo M. Rosacea - global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:188–200.
109. Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R, Webster G, Tanghetti E, Eichenfield LF, et al. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea society on the management of rosacea, part 5: a guide on the management of rosacea. *Cutis.* 2014;93:134–8.
110. Neuhaus IM, Zane LT, Tope WD. Comparative efficacy of nonpurpuragenic pulsed dye laser and intense pulsed light for erythematotelangiectatic rosacea. *Dermatol Surg.* 2009;35:920–7.
111. Kalil C, Campos VB. Manual Prático do Laser e Outras Fontes de Energia Eletromagnética na Dermatologia. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda; 2017.
112. Dayan SH, Pritzker RN, Arkins JP. A new treatment regimen for rosacea: onabotulinumtoxin A. *J Drugs Dermatol.* 2012;11:e76–9.
113. Taub AF, Devita EC. Successful treatment of erythematotelangiectatic rosacea with pulsed light and radiofrequency. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2008;1:37–40.
114. Weinkle A, Doctor V, Emer J. Update on the management of rosacea. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology.* 2015;8:159–77.
115. Del Rosso JQ, Tanghetti E, Webster G, Gold LS, Thiboutot D, Gallo RL. Update on the Management of Rosacea from the American Acne & Rosacea Society (AARS). *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12:17–24.
116. Kennedy Carney C, Cantrell W, Elewski BE. Rosacea: a review of current topical, systemic and light-based therapies. *G Ital Dermatol Venereol.* 2009;144:673–88.
117. Baldwin HE. Diagnosis and treatment of rosacea: State of the art. *J Drugs Dermatol.* 2012;11:725–30.
118. Clark SM, Lanigan SW, Marks R. Laser treatment of erythema and telangiectasia associated with rosacea. *Lasers Med Sci.* 2002;17:26–33.
119. Mark KA, Sparacio RM, Voigt A, Marenus K, Sarnoff DS. Objective and quantitative improvement of rosacea-associated erythema after intense pulsed light treatment. *Dermatol Surg.* 2003;29:600–4.
120. Lee JH, Kim M, Jm B, Cho Bk, Park HJ. Efficacy of the long-pulsed 1064-nm neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser (LPND) (rejuvenation mode) in the treatment of papulopustular rosacea (PPR): A pilot study of clinical outcomes and patient satisfaction in 30 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:333–6.
121. Dahan S. Prise em charge par laser et lampes pulsées de la couperose et de la rosacée laser and intense pulsed light management of couperose and rosacea. *Ann Dermatol Venereol.* 2011;138:219–22.
122. Kalil CLPV, Reinehr CPH, Milman LM. Luz intensa pulsada: revisão das indicações clínicas. *Surg Cosmet Dermatol.* 2017;9:9–17.
123. Bernstein EF. The pulse-dyed laser for the treatment of cutaneous conditions. *G Ital Dermatol Venereol.* 2009;144:557–72.
124. Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of radiation. *Science.* 1983;220:524–7.

125. Bageorgou F, Vasalou V, Tzanetakou V, Kontochristopoulos G. The new therapeutic choice of tranexamic acid solution in treatment of erythematotelangiectatic rosacea. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18:563–7.
126. Lima EVA, Lima MA, Takano D. Microneedling experimental study and classification of the resulting injury. *Surg Cosmet Dermatol.* 2013;5:110–4.
127. Kalil CLPV, Campos VB, Chaves CRP, Pitassi LHU, Cignachi S. Comparative, randomized, double-blind study of microneedling associated with drug delivery for rejuvenating the skin of the anterior thorax region. *Surg Cosmet Dermatol.* 2015;7:211–6.
128. Kwon HJ, Suh JH, Ko EJ, Kim BJ. Combination treatment of propranolol, minocycline, and tranexamic acid for effective control of rosacea. *Dermatol Ther.* 2017;30:10.
129. Tanghetti E, Sherr EA, Sierra R, Mirkov M. The effects of pulse dye laser double-pass treatment intervals on depth of vessel coagulation. *Lasers Surg Med.* 2006;38:16–21.
130. Bencini PL, Toulraki A, De Giorgi V, Galimberti M. Laser use for cutaneous vascular alterations of cosmetic interest. *Dermatol Ther.* 2012;25:340–51.
131. Schroeter CA, Haaf-von Below S, Neuman HA. Effective treatment of rosacea using intense pulsed light systems. *Dermatol Surg.* 2005;31:1285–9.
132. Tanghetti EA. Split-face randomized treatment of facial telangiectasia comparing pulsed dye laser and an intense pulsed light handpiece. *Lasers Surg Med.* 2011;44:97–102.
133. Abokwidir M, Feldman SR. Rosacea Management. *Skin Appendage Disord.* 2016;2:26–34.
134. Liu J, Liu J, Ren Y, Li B, Lu S. Eficácia comparativa de luz intensa pulsada para diferentes eritemas associados com rosácea. *J Cosmet Laser Ther.* 2014;25:1–18.
135. Wat H, Wu DC, Rao J, Goldman MP. Application of intense pulsed light in the treatment of dermatologic disease: a systematic review. *Dermatol Surg.* 2014;40:359–77.
136. Lim HS, Lee SC, Won YH, Lee JB. The Efficacy of Intense Pulsed Light for Treating Erythematotelangiectatic Rosacea Is Related to Severity and Age. *Ann Dermatol.* 2014;26:491–5.
137. Juliandri J, Wang X, Liu Z, Zhang J, Xu Y, Yuan C. Global rosacea treatment guidelines and expert consensus points: The differences. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18:960–5.
138. Lane JE, Khachemoune A. Use of Intense Pulsed Light to Treat Refractory Granulomatous Rosacea. *Dermatologic Surgery.* 2010;36:571–3.
139. Papageorgiou P, Clayton W, Norwood S, Chopra S, Rustin M. Treatment of rosacea with intense pulsed light: significant improvement and long-lasting results. *Br J Dermatol.* 2008;159:628–32.
140. Bitter P. Non-invasive photorejuvenation of photodamaged skin using serial, full face intense pulsed light treatments. *Dermatol Surg.* 2000;26:835–43.
141. Zelickson B, Kist D. Effect of pulsed dye laser and intense pulsed light source on the dermal extracellular matrix remodeling. *Lasers Surg Med.* 2000;12 Suppl:17.
142. Mansouri Y, Goldenberg G. Devices and topical agents for rosacea management. *Cutis.* 2014;94:21–5.
143. Baldwin HE. Diagnosis and treatment of rosacea: State of the art. *J Drugs Dermatol.* 2012;11:725–30.
144. Bernstein EF. The pulse-dyed laser for the treatment of cutaneous conditions. *G Ital Dermatol Venerol.* 2009;144:557–72.
145. Alam M, Dover JS, Arndt KA. Treatment of facial telangiectasia with variable-pulse high-fluence pulsed-dye laser: comparison of efficacy with fluences immediately above and below the purpura threshold. *Dermatol Surg.* 2003;29:681–4.
146. Tanghetti EA. Multiplex 595 nm, 1064 nm laser treatment for blebbed port wine birthmarks and telangiectasia. *Lasers Surg Med.* 2006;38:65.
147. Sarradet DM, Hussain M, Goldberg DJ. Millisecond 1064-nm neodymium: YAG laser treatment of facial telangiectases. *Dermatol Surg.* 2003;29:56–8.
148. Say EM, Gokhan O, Gökdemir G. Treatment outcomes of long-pulsed nd: yag laser for two different subtypes of rosácea. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2015;8:16–20.
149. Seo HM, Kim JI, Kim HS, Choi YJ, Kim WS. Prospective Comparison of Dual Wavelength Long-Pulsed 755-nm Alexandrite/1,064-nm Neodymium: Yttrium-Aluminum-Garnet Laser versus 585-nm Pulsed Dye Laser Treatment for Rosacea. *Ann Dermatol.* 2016;28:607–14.
150. Hofmann MA, Kokolakis G. A case report of combination treatment with potassium-titanyl phosphate laser and brimonidine topical gel in erythematotelangiectatic rosacea. *J Cosmet Laser Ther.* 2017;19:222–4.
151. Tanghetti EA, Adrian RM. Long pulsed 532-nm laser treatment of facial telangiectasias. *Lasers Surg Med.* 1998;10:45.
152. West TB, Alster TS. Comparison of the long-pulse dye (590–595 nm) and KTP (532 nm) lasers in the treatment of facial and leg telangiectasias. *Dermatol Surg.* 1998;24:221–6.
153. Pelle MT, Crawford GH, James WD. Rosacea: II. Therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:499–512.
154. Bassichis BA, Swamy R, Dayan SH. Use of the KTP laser in the treatment of rosacea and solar lentigines. *Facial Plast Surg.* 2004;20:77–83.
155. Uebelhoer NS, Bogle MA, Stewart B, Arndt KA, Dover JS. A split-face comparison study of pulsed 532-nm KTP laser and 595-nm pulsed dye laser in the treatment of facial telangiectasias and diffuse telangiectatic facial erythema. *Dermatol Surg.* 2007;33:441–8.
156. Kapicioglu Y, Sarac G, Cenk H. Treatment of erythematotelangiectatic rosacea, facial erythema, and facial telangiectasia with a 577-nm pro-yellow laser: a case series. *Lasers Med Sci.* 2019;34:93–8.
157. Lee JB, Bae SH, Moon KR, Na EY, Yun SJ, Lee SC. Light-emitting diodes downregulate cathelicidin, kallikrein and toll-like receptor 2 expressions in keratinocytes and rosacea-like mouse skin. *Exp Dermatol.* 2016;25:956–61.
158. Ablon G. Phototherapy with Light Emitting Diodes: Treating a Broad Range of Medical and Aesthetic Conditions in Dermatology. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2018;11:21–7.
159. Calderhead RG. The photobiological basics behind light-emitting diode (LED) phototherapy. *Laser Ther.* 2007;16:97–108.
160. Ashkenazi H, Malik Z, Harth Y, Nitzan Y. Eradication of Propionibacterium acnes by its endogenous porphyrins after illumination with high intensity blue light. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2003;35:17–24.
161. Morton CA, Scholefield RD, Whitehurst C, Birch J. An open study to determine the efficacy of blue light in the treatment of mild to moderate acne. *J Dermatolog Treat.* 2005;16:219–23.
162. Tremblay JF, Sire DJ, Lowe NJ, Moy RL. Light-emitting diode 415 nm in the treatment of inflammatory acne: an open-label, multicentric, pilot investigation. *J Cosmet Laser Ther.* 2006;8:31–3.
163. Papageorgiou P, Katsambas A, Chu A. Phototherapy with blue (415 nm) and red (660 nm) light in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2000;142:973–87.
164. Goldberg DJ, Russell BA. Combination blue (415 nm) and red (633 nm) LED phototherapy in the treatment of mild to severe acne vulgaris. *J Cosmet Laser Ther.* 2006;8:71–5.
165. Lee SYC. Shedding Light on Acne: From Myth to Science (Laser and Light Therapy for Acne). In: Roth DE, editor. *Dermatology Research Focus on Acne.* Hauppauge, NY: Nova Science Publishers Inc; 2009.

166. Lee SY, You CE, Park MY. Blue and red light combination LED phototherapy for acne vulgaris in patients with skin phototype IV. *Lasers Surg Med.* 2007;39:180–8.
167. Kim SJ, Lee Y, Seo YJ, Lee JH, Im M. Comparative Efficacy of Radiofrequency and Pulsed Dye Laser in the Treatment of Rosacea. *Dermatol Surg.* 2017;43:204–9.
168. Tambe SA, Nayak CS, Gala P, Zambare U, Nagargoje A. Management of Rhinophyma with Radio Frequency: Case Series of Three Patients. *J Cutan Aesthet Surg.* 2019;12:136–40.
169. Schlessinger J, Lupin M, McDaniel D, George R. Safety and Effectiveness of Microfocused Ultrasound for Treating Erythematotelangiectatic Rosacea. *J Drugs Dermatol.* 2019;18:522.
170. Park JY, Ahn MK, Cho EB, Park EJ, Kim KH. Dual-Frequency Ultrasound as a New Treatment Modality for Refractory Rosacea: A Retrospective Study. *Dermatol Surg.* 2018;44:1209–15.
171. Friedman O, Koren A, Niv R, Mehrabi JN, Artzi O. The toxic edge-A novel treatment for refractory erythema and flushing of rosacea. *Lasers Surg Med.* 2019;51:325–31.
172. Gratieri T, Alberti I, Lapteva M, Kalia YN. Next generation intra- and transdermal therapeutic systems: Using non- and minimally-invasive technologies to increase drug delivery into and across the skin. *Eur J Pharm Sci.* 2013;50:609–22.
173. Sklar LR, Burnett CT, Waibel JS, Moy RL, Ozog DM. Laser assisted drug delivery: A review of an evolving technology. *Lasers Surg Med.* 2014;249–62.
174. Alster TS, Graham PM. Microneedling: A Review and Practical Guide. *Dermatologic Surgery.* 2018;44:397–404.
175. Issa MCA, Barcauí C, Mesquita AC, Franco de Sá FR, Azulay MM. Intense Pulsed Light alone versus Intense Pulsed Light and aminolevulinic acid in the treatment of photodamaged skin: importance of long term follow-up. *Surg Cosmet Dermatol.* 2009;1:125–9.
176. Friedmann DP, Goldman MP, Fabi SG, Guiha I. Multiple sequential light and laser sources to activate aminolevulinic acid for rosacea. *J Cosmetic Dermatol.* 2016;15:407–12.
177. Bryld LE, Jemec GB. Photodynamic therapy in a series of rosacea patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:1199–202.
178. Nybaek H, Jemec GB. Photodynamic therapy in the treatment of rosacea. *Dermatology.* 2005;211:135–8.
179. Gaspar NK, Gaspar APA, Aidê MK. Rhinophyma: practical and safe treatment with trichloroacetic acid. *Surg Cosmet Dermatol.* 2014;6:368–72.
180. Rohrich RJ, Griffin JR, Adams WP. Rhinophyma: review and update. *Plast Reconstr Surg.* 2002;110:860–9.
181. Lutz ME, Otley CC. Rhinophyma and Coexisting Occult Skin Cancers. *Dermatol. Surg.* 2001;27:201–2.
182. Little SC, Stucker FJ, Compton A, Park SS. Nuances in the management of rhinophyma. *Facial Plastic Surgery.* 2012;28:231–7.
183. Greaney L, Singh NP, Roberts DN. Surgical management of rhinophyma. *Clin Otolaryngol.* 2010;35:158–9.
184. Rohrich RJ, Griffin JR, Adams WP Jr. Rhinophyma: review and update. *Plast Reconstr Surg.* 2002;110:860–9.
185. Sadick H, Goepel B, Bersch C, Goessler U, Hoermann K, Riedel F. Rhinophyma: diagnosis and treatment options for a disfiguring tumor of the nose. *Ann Plast Surg.* 2008;61:114–21.
186. Husein-ElAhmed H, Armijo-Lozano R. Management of severe rhinophyma with sculpting surgical decortication. *Aesthetic Plast Surg.* 2013;37:572–5.
187. Lazzeri D, Larcher L, Huemer GM, Riml S, Grassetti L, Pantalonì M, et al. Surgical correction of rhinophyma: comparison of two methods in a 15-year-long experience. *J Craniomaxillofac Surg.* 2013;41:429–36.
188. Prado R, Funke A, Bingham J, Brown M, Ramsey Mellette J. Treatment of severe rhinophyma using scalpel excision and wire loop tip electrosurgery. *Dermatol Surg.* 2013;39:1556. Erratum for: *Dermatol Surg.* 2013;39:807–10.
189. Fishman JM, Kundu S, Draper M. A close shave'' – use of a disposable razor blade in the management of rhinophyma. *Ann R Coll Surg Engl.* 2009;91:167.
190. Teimourian B, Duda G, Nickodem AM. Application of the argon beam coagulator in plastic surgery. *Perspect Plast Surg.* 1991;5:91–8.
191. Vural E, Royer MC, Kokoska MS. Sculpting resection of rhinophyma using the Shaw scalpel. *Arch Facial Plast Surg.* 2009;11:263–6.
192. Orenstein A, Haik J, Tamir J, Winkler E, Frand J, Zilinsky I, et al. Treatment of rhinophyma with Er:YAG laser. *Lasers Surg Med.* 2001;29:230–5.
193. Salem SA, Abdel Fattah NS, Tantawy SM, El-Badawy NM, Abd El-Aziz YA. Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Medicine, Ain Shams University, Cairo. Egypt. *J Cosmet Dermatol.* 2013;12:187–94.
194. Meesters AA, Van der Linden M, De Rie MA, Wolkerstorfer A. Fractionated carbon dioxide laser therapy as treatment of mild rhinophyma: report of three cases. *Dermatologic Therapy.* 2015;28:147–50.
195. Goon PK, Dalal M, Peart FC. The gold standard for decortication of rhinophyma: combined erbium-YAG/CO<sub>2</sub> laser. *Aesthetic Plast Surg.* 2004;28:456–60.
196. El-Domyati M, Hosam W, Abdel-Azim E, Hossam Abdel-Wahab H, Mohamed E. Microdermabrasion: a clinical, histometric, and histopathologic study. *J Cosmet Dermatol.* 2016;15:503–13.
197. Cemal F, Serkan E, Ahmet HA. An alternative micrographic method for decreasing bleeding and recurrence in the treatment of rhinophyma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16:418–21.
198. Spencer JM. Microdermabrasion. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6:89–92.
199. Bhalla M, Thami GP. Microdermabrasion: reappraisal and brief review of literature. *Dermatol Surg.* 2006;32:809–14.
200. El-Domyati M, Medhat W. Minimally invasive facial rejuvenation. *Expert Rev Dermatol.* 2013;8:565–80.
201. Badawi A, Soliman M, Sobhi R, Fawzy S. Microdermabrasion in cosmetic dermatology: a clinical study. *J Cosmet Dermatol.* 2006;19:191–8.
202. Comeau V, Goodman M, Kober Mm, Buckley C. Fractionated Carbon Dioxide Laser Resurfacing as an Ideal Treatment Option for Severe Rhinophyma: A Case Report and Discussion. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(24):7.
203. Vasconcelos BN, Vasconcellos JB, Fonseca JCM, Fonseca CR. Dermoquimioabrasão: um tratamento eficaz e seguro para o rinofima. *Surg Cosmet Dermatol.* 2016;8:28–31.
204. Zide MF. Surgical removal of rhinophyma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66:2168–77.
205. Dayan SH, Ashourian N, Cho K. A Pilot, Double-Blind Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of IncobotulinumtoxinA Injections in the Treatment of Rosacea. *J Drugs Dermatol.* 2017;16:549–54.
206. Bloom BS, Payongayong L, Mourin A, Goldberg DJ. Impact of Intradermal AbobotulinumtoxinA on Facial Erythema of Rosacea. *Dermatol Surg.* 2015;41 Suppl 1:S9–16.
207. Alexandroff AB, Sinclair SA, Langtry JA. Successful use of botulinum toxin A for the treatment of neck and anterior chest wall flushing. *Dermatol Surg.* 2006;32:1536.
208. Sterodimas A, Nicolaou M, Paes TR. Successful use of Botulinum toxin-A for the treatment of neck and anterior chest wall flushing. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28:592–4.
209. Yuraitis M, Jacob CI. Botulinum toxin for the treatment of facial flushing. *Dermatol Surg.* 2004;30:102–4.
210. Campanati A, Martina E, Giuliadori K, Consales V, Bobyr I, Offidani A. Botulinum toxin off-label use in dermatology: a review. *Skin Appendage Disord.* 2017;3:39–56.



211. Hsu TS, Dover JS, Arndt KA. Effect of volume and concentration on the diffusion of botulinum exotoxin A. *Arch Dermatol.* 2004;140:1351–4.
212. 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;45:1155–62.
213. Silva LC, Ferreira ILO, Silveira ML, Steiner D. Prospective study for the treatment of rosacea flushing with botulinum toxin type A. *Surg Cosmet Dermatol.* 2018;10:121–6.
214. Bedewi AEL. The Effect of Mesobotox Together with Intense Pulsed Light on Facial Wrinkles and Erythema. *JCDSA.*;1; 2012;2:16–9.
215. Cliff SH, Judodihardjo H, Eltringham E. Different formulations of botulinum toxin type A have different migration characteristics: a double-blind, randomized study. *J Cosmet Dermatol.* 2008;7:50–4.
216. Trindade de Almeida AR, Marques E, de Almeida J, Cunha T, Boraso R. Pilot study comparing the diffusion of two formulations of botulinum toxin type A in patients with forehead hyperhidrosis. *Dermatol Surg.* 2007;33:37–43.
217. Antonio CR, Trídico LA, Antonio JR. Tratamento de rosácea com toxina botulínica. *Surg Cosmet Dermatol.* 2018;10:36–9.
218. Kranendonk SK, Ferris LK, Obagi S. Re: botulinum toxin for the treatment of facial flushing. *Dermatol Surg.* 2005;31:491.
219. Li J, Li M, Chen Q, Fu J, Zhang M, Hao F. Quality of life among patients with rosacea: an investigation of patients in China using two structured questionnaires. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:98–9.
220. Deng Y, Peng Q, Yang S, Jian D, Wang B, Huang Y, et al. The Rosacea-specific Quality-of-Life instrument (RosQol): Revision and validation among Chinese patients. *PLoS One.* 2018;13:e0192487.
221. Oussedik E, Bourcier M, Tan J. Psychosocial Burden and Other Impacts of Rosacea on Patients' Quality of Life. *Dermatol Clin.* 2018;36:103–13.
222. Nicholson K, Abramova L, Chren MM, Yeung J, Chon SY, Chen SC. A pilot quality-of-life instrument for acne rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:213–21.
223. Tannus F, Picosse FR, Soares JLM, Bagatin E. Rosacea-specific Quality of Life Questionnaire (RosaQol): translation, cultural adaptation and validation into Brazilian-Portuguese language. *An Bras Dermatol.* 2018;93:836–42.
224. Vera N, Patel NU, Seminario-Vidal L. Rosacea Comorbidities. *Dermatol Clin.* 2018;36:115–22.
225. Aksoy B, Ekiz Ö, Unal E, Ozaydin YG, Gonul M, Kulcu CS, et al. Systemic comorbidities associated with rosacea: a multicentric retrospective observational study. *Int J Dermatol.* 2019;58:722–8.
226. Hua TC, Chung PI, Chen YJ, Wu LC, Chen YD, Hwang CY, et al. Cardiovascular comorbidities in patients with rosacea: A nationwide case-control study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:249–54.
227. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Patients with rosacea have increased risk of dementia. *Ann. Neurol.* 2016;79:921–8.
228. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Exploring the association between rosacea and Parkinson disease: A Danish nationwide cohort study. *JAMA Neurol.* 2016;73:529–34.
229. Haber R, El Gemayel M. Comorbidities in rosacea: A systematic review and update. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:786–92.
230. Egeberg A, Ashina M, Gaist D, Gislason GH, Thyssen JP. Prevalence and risk of migraine in patients with rosacea: A population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:454–8.
231. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Association of rosacea with risk for glioma in a Danish nationwide cohort study. *JAMA Dermatol.* 2016;152:541–5.
232. Bagcchi S. Link between rosacea and glioma in nationwide cohort. *Lancet Oncol.* 2016;17:e94.
233. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, Mannis M, Steinhoff M, Tan J, et al. Rosacea comorbidities and future research: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:167–70.
234. Hung CT, Chiang CP, Chung CH, Tsao CH, Chien WC, Wang WM. Risk of psychiatric disorders in rosacea: A nationwide, population-based, cohort study in Taiwan. *J Dermatol.* 2019;46:110–6.
235. Spoenclin J, Karatas G, Furlano RI, Jick SS, Meier CR. Rosacea in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: a population-based case-control study. *Inflamm. Bowel Dis.* 2016;22:680–7.
236. Wu CY, Chang YT, Juan CK, Shieh JJ, Lin YP, Liu HN, et al. Risk of inflammatory bowel disease in patients with rosacea: Results from a nationwide cohort study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:911–7.
237. Lim HG, Fischer A, Rueda MJ, Kendall J, Kang S, Chien AL. Prevalence of gastrointestinal comorbidities in rosacea: Comparison of subantimicrobial, modified release doxycycline versus conventional release doxycycline. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:417–9.
238. Egeberg A, Fowler JF Jr, Gislason GH, Thyssen JP. Rosacea and risk of cancer in Denmark. *Cancer Epidemiol.* 2017;47:76–80.
239. Li WQ, Zhang M, Danby FW, Han J, Qureshi AA. Personal history of rosacea and risk of incident cancer among women in the US. *Br J Cancer.* 2015;113:520–3.
240. Tjahjono LA, Cline A, Huang WW, Fleischer AB Jr, Feldman SR. Rosacea: Relative risk versus absolute risk of malignant comorbidities. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81:623–4.
241. Pindado-Ortega C, Saceda-Corralo D, Buendía-Castaño D, Fernández-González P, Moreno-Arrones ÓM, Fonda-Pascual P, et al. Frontal fibrosing alopecia and cutaneous comorbidities: A potential relationship with rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:596–7.
242. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Clustering of autoimmune diseases in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:667–72.
243. 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;78:156–66.
244. Nam JH, Yang J, Park J, Seo JH, Chang Y, Ryu S, et al. Association between rosacea severity and relative muscle mass: A cross-sectional study. *J Dermatol.* 2019;46:11–7.
245. Kaminsky A, Flórez WM, Piquero MJ, Herane MI, Diez MJC, Raimondo N, et al. Informe de Consenso Ibero-Latinoamericano 2016 sobre la clasificación clínica y terapéutica de la rosácea. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2016;44:6–10.
246. Asai Y, Tan J, Baibergenova A, Barankin B, Cochrane CL, Humphrey S, et al. Canadian Clinical Practice Guidelines for Rosacea. *J Cutan Med Surg.* 2016;20:432–45.
247. Schaller M, Almeida LMC, 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;176:465–71.
248. Del Rosso JQ, Tangheiti E, Webster G, Gold LS, Thiboutot D, Gallo RL, et al. Update on the Management of Rosacea from the American Acne & Rosacea Society (AARS). *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12:17–24.