

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**TRATAMENTO TÓPICO DA ROSÁCEA: ESTUDO
SOBRE FORMULAÇÃO E SELEÇÃO DE
INGREDIENTES ATIVOS**

Jéssica Ayari Kamibayashi

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade
de São Paulo.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Valéria
Robles Velasco

São Paulo

2024

AGRADECIMENTOS

À minha batian Tomiko, por sua coragem, cuidado e ensinamentos. Ao meu ditian Yukio, cuja memória e valores continuam a me guiar diariamente. Meus avós, seu exemplo de resiliência e força são uma inspiração constante. Obrigada por me acompanharem a cada passo da minha trajetória.

Aos meus pais Nair e Oscar, para quem dedico este trabalho, por toda confiança e torcida que depositaram em mim ao longo da minha vida. Seu apoio, sacrifícios e amor incondicional me deram a base necessária para lutar e alcançar meus objetivos. Cada conquista minha também é de vocês.

Ao meu irmão Rodrigo, por ser meu primeiro amigo, companheiro, inspiração e exemplo.

Ao meu parceiro Júnior, por toda a evolução e amadurecimento que tivemos juntos ao longo destes 8 anos, por escolher estar ao meu lado todos os dias e compartilhar comigo cada desafio e conquista.

Aos amigos que fiz ao longo dos anos da graduação. Obrigada pela conexão, apoio e amizade. Vocês tornaram essa jornada especial e significativa.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas e seu corpo docente, por todo o aprendizado e oportunidades, que afluíram em mim uma admiração e uma nova perspectiva sobre a profissão farmacêutica.

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Maria Valeria Robles Velasco, por toda sua disposição e entusiasmo em me guiar na elaboração deste projeto.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

RESUMO

1. INTRODUÇÃO.....	5
1.1 EPIDEMIOLOGIA.....	8
1.2 IMPACTOS PSICOSSOCIAIS DA ROSÁCEA.....	9
2. OBJETIVO.....	9
3. METODOLOGIA.....	9
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	10
4.1 ETIOLOGIA E FATORES DESENCADEANTES.....	10
4.1.1 Desregulação do Sistema Imune.....	10
4.1.2 Desregulação Neurovascular.....	12
4.2 PERSPECTIVA SOBRE TRATAMENTOS ATUAIS.....	13
4.3 BARREIRA FUNCIONAL DA PELE.....	14
4.4 DESAFIOS NO MANEJO DA ROSÁCEA COM DERMOCOSMÉTICOS.....	15
4.5 DERMOCOSMÉTICOS E FORMULAÇÃO.....	16
4.5.1 Agentes de limpeza.....	17
4.5.2 Hidratantes.....	19
4.5.3 Proteção solar.....	21
4.5.4 Outros ingredientes ativos.....	23
4.5.4.1 Poli-hidroxiácidos (PHA).....	23
4.5.4.2 <i>Camellia sinensis</i>	24
4.5.4.3 <i>Glycyrrhiza inflata</i>	25
4.5.4.4 Niacinamida.....	25
4.5.4.5 Derivados de Vitamina A.....	26
4.5.4.6 <i>Aloe vera</i>	26
4.5.4.7 <i>Matricaria recutita</i>	27
4.5.4.8 <i>Centella asiatica</i>	27
4.6 PERSPECTIVAS FUTURAS SOBRE COSMECÊUTICOS PARA O MANEJO DA ROSÁCEA.....	28
4.6.1 Modulação do microbioma cutâneo.....	28
4.6.2 Peptídeos.....	30
5. CONCLUSÃO.....	32
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS

AARS	Associação Americana de Acne e Rosácea
AHAs	Alfa-hidroxiácidos
AMPs	Peptídeos Antimicrobianos
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BHAs	Beta-hidroxiácidos
CGRP	Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina
COX-2	Ciclooxigenase-2
EC	Estrato Córneo
EGCG	Epigallocatequina galato
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
ETR	Rosácea eritemato-telangiectásica
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FPS	Fator de Proteção Solar
FR	Rosácea fimatosa
HIF-α	Fator Induzido por Hipóxia α
ICAM-1	Molécula de Adesão Intracelular 1
IL	Interleucina
ISAPP	Associação Internacional de Ciência para Probióticos e Prebióticos
KLK5	Calicreína 5
MEC	Matriz Extracelular
MMP	Metaloproteinases da Matriz
MSHs	Hormônio Estimulante de Melanócitos
NACDG	Grupo Norte-Americano de Dermatite de Contato
NADPH	Fosfato de Dinucleotídeo de Nicotinamida e Adenina
NF-κB	Fator nuclear κ B
NK	Células <i>Natural killer</i>
NLRP3	Receptor <i>NOD-like</i> de Domínio Pirina Contendo 3
NMF	Fator Natural de Hidratação
NRS	<i>National Rosacea Society</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Rosácea ocular
PAMPs	Padrão Molecular Associado a Patógenos
PEG	Polietilenoglicol
POMC	Pró-opiomelanocortina
PPR	Rosácea pápulopustulosa
ROSCO	<i>ROSacea COnsensus</i>
TLR2	Receptor <i>toll-like</i> 2
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral α
TRPV	Receptor Potencial Transiente Vaniloide
UV	Radiação Ultravioleta
VCAM-1	Molécula de Adesão Celular Vascular 1
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular

RESUMO

KAMIBAYASHI, J.A. **Tratamento tópico da Rosácea: Estudo Sobre Formulação e Seleção de Ingredientes Ativos.** 2024. 44 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2024

Palavras-chave: Rosácea; Fisiopatologia, Tratamento; Dermocosmético

INTRODUÇÃO: A rosácea é uma doença cutânea crônica e inflamatória que se apresenta principalmente na região centrofacial, com uma variada gama de manifestações clínicas, tais como eritema centrofacial, pápulas e pústulas e telangiectasia. A apresentação da doença pode ser influenciada por fatores endógenos e exógenos e sua fisiopatologia e origem não são completamente descritas. O tratamento frequentemente consiste em uma abordagem combinada de fatores que aliviam os sintomas, incluindo o cuidado com a pele. Dermocosméticos são frequentemente utilizados como adjuvantes de terapias medicamentosas, porém relatos de efeitos adversos e intolerância a certas composições são comuns, evidenciando a necessidade de estudos sobre componentes da formulação. **OBJETIVO:** Analisar a importância do cuidado com a pele e o uso de dermocosméticos no tratamento da rosácea, enfatizando em como a composição do produto e os ingredientes ativos afetam o alívio dos sintomas. **MATERIAL E MÉTODOS:** Foi realizada uma revisão bibliográfica de estudos, publicações e artigos científicos encontrados em bases de dados disponíveis. Os materiais foram selecionados de acordo com a relevância dentro do tema escolhido, data de publicação e língua. **RESULTADOS:** A compreensão de como a rosácea afeta a estrutura e a função da pele orientam estudos e impactam profundamente na composição e seleção dos ingredientes ativos dos dermocosméticos. Indivíduos com rosácea apresentam um quadro de inflamação crônica decorrente de desregulações imunológicas e neurovasculares e disbiose cutânea, associados a uma disfunção da barreira funcional, o que resulta em sensibilidade aumentada e intolerância a ingredientes cosméticos comuns. Diversas substâncias são utilizadas nas formulações que minimizam a frequência de reações adversas e trazem benefícios no alívio dos sintomas da rosácea. Dentre estas: filtros solares, agentes de limpeza, umectantes e emolientes não oclusivos são considerados essenciais; enquanto antioxidantes, anti-inflamatórios e calmantes apresentaram benefícios consideráveis. Substâncias abrasivas, adstringentes ou que promovem esfoliação química ou física são contra-indicadas. **CONCLUSÃO:** O entendimento sobre a fisiopatologia da rosácea e o comportamento dos ingredientes ativos e do veículo das formulações influenciam na manifestação dos sintomas, minimizando os efeitos adversos e agravamento do quadro, direcionando os estudos para alvos mais específicos, que são uma tendência emergente no desenvolvimento de dermocosméticos.

1. INTRODUÇÃO

A rosácea é uma condição inflamatória crônica que acomete a pele, especialmente em sua região centrofacial. Seu surgimento está associado a uma variedade de fatores intrínsecos e extrínsecos (SBD, s.d). É uma dermatose que engloba um conjunto de sintomas que se apresentam clinicamente em diferentes combinações, tais como: *flushing*, eritema persistente ou transiente, pápulas e pústulas inflamatórias e telangiectasia. Alterações fimatosas que consistem em um espessamento da pele com bordas irregulares, apesar de raras, ocorrem predominantemente em homens. Mais da metade dos pacientes com rosácea apresentam, também, manifestações oculares (SBD, s.d; VAN ZUUREN, *et al.*, 2021). Os sintomas são caracterizados por períodos de exacerbação e remissão e possuem manifestação polimórfica, dependendo do seu subtipo e do seu grau de progressão (BARBOSA, 2016).

A Sociedade Nacional da Rosácea (NRS) dos Estados Unidos, descreveu a primeira classificação da doença em 2002 e a caracterizou em 4 subtipos: *eritemato-telangiectásico* (ETR), *pápulopustulosa* (PPR), *fimatosa* (FR) e *ocular* (OR). Pacientes podem manifestar características de diferentes subtipos de rosácea.

A rosácea *eritemato-telangiectásica* é marcada por episódios de *flushing* transiente e eritema centrofacial persistente. A telangiectasia também é frequente na maioria dos pacientes (**Figura 1**). O subtipo II ou *pápulopustulosa* pode se apresentar na forma de eritema facial com número variável de pequenas pápulas e pústulas (**Figura 2**).

Figura 1 - Rosácea eritemato-telangiectásico



Fonte: LEVIN, *et al.*, 2011

Figura 2 - Rosácea pápulopustulosa



Fonte: LEVIN, *et al.*, 2011

A rosácea *fimatosa* é caracterizada por hipertrofia do tecido do rosto e se manifesta inicialmente pelo engrossamento da pele e hiperplasia das glândulas sebáceas, principalmente, na região do nariz (**Figura 3**) com eritema e edema (OLIVEIRA, *et al.*, 2020). A rosácea *ocular* se manifesta de forma inespecífica e seus sintomas podem incluir ressecamento dos olhos ou lacrimejamento excessivo, irritação, fotofobia, conjuntivite, blefarite (inflamação das margens as pálpebras), sensação de corpo estranho nos olhos e, mais raramente, ceratite, uma inflamação da córnea que pode levar ao comprometimento ou perda da visão (**Figura 4**) (OLIVEIRA, *et al.*, 2020; RAINER; KANG; CHIEN, 2017; VAN ZUUREN, *et al.*, 2021).

Figura 3 - Rosácea fimatosa com desenvolvimento de rinofima



Fonte: GONÇALVES & PINA, 2017

Figura 4 - Rosácea ocular com eritema na margem das pálpebras



Fonte: GONÇALVES & PINA, 2017

Em 2017, o *ROSacea COnsensus* (ROSCO) recomendou uma nova abordagem para a classificação da doença, que passaria a se apoiar no fenótipo do paciente para diagnóstico e manejo, ao invés de enquadrá-los em subtipos pré-definidos, o que permitiria um manejo individualizado de acordo com as necessidades individuais e otimização dos resultados do tratamento. A nova classificação leva em consideração a severidade e as características cutâneas, dividindo-as em três principais critérios: diagnósticos, primários e secundários (SCHALLER, *et al.*, 2020).

O diagnóstico da rosácea é clinicamente desafiador devido à falta de marcadores específicos e às suas manifestações abrangentes (GE, *et al.*, 2022). O diagnóstico é baseado em manifestações fenotípicas estabelecidas pela AARS (Sociedade Americana de Acne e Rosácea), ROSCO e NRS, que consideram apenas alterações fimatosas e eritema centrofacial persistente como critérios diagnósticos da dermatose. Outras condições de pele, como a acne vulgar, dermatite de contato, dermatite seborréica e fotodano, possuem sintomas que se sobrepõem à rosácea e devido a isso, é fundamental realizar o diagnóstico diferencial dessas condições (ALEXIS, *et al.*, 2022; OLIVEIRA, *et al.*, 2020).

O diagnóstico também pode ser sugerido se houver presença de pelo menos dois critérios primários (*flushing*, eritema transiente, pápulas e pústulas, telangiectasia e manifestações oculares). Os critérios secundários (sensação de queimação ou ardência, sensibilidade e ressecamento) são sintomas que, apesar de frequentes, não são considerados no diagnóstico visto que são pouco específicos e ocorrem em outras condições

dermatológicas (KANG; SHAH; TAN, 2021).

Os dados sobre rosácea em populações com pele negra são limitados (MALIYAR & ABDULLA, 2022) e a baixa conscientização sobre essa condição pode resultar em subdiagnóstico, diagnóstico tardio ou incorreto. Os sintomas da rosácea são os mesmos, mas as características clínicas podem ser menos evidentes, particularmente eritema e telangiectasia. Neste caso, estratégias alternativas para identificação das características são necessárias, como uso de dermatoscópio ou diascópio, que podem auxiliar na visualização de telangiectasia e eritema, respectivamente. A PPR é mais frequentemente observada em peles negras e tipicamente ocorre na ausência de comedões, uma manifestação diferencial em relação à acne vulgar (ALEXIS, *et al.*, 2019). Atrasos ou erros de diagnósticos podem inferir no aumento de morbidade, perda de visão e desfiguração decorrente do avanço da doença (rinofima e otofima) (ALEXIS, *et al.*, 2022; ONALAJA; LESTER; TAYLOR, 2019).

1.1 EPIDEMIOLOGIA

A rosácea é uma condição que apresenta ampla distribuição mundial, aproximadamente 5% da população global. A maior parte dos estudos epidemiológicos relacionados à rosácea são de origem europeia e norte-americana (OLIVEIRA, *et al* 2020) devido a alta prevalência em pessoas de origem caucasiana, de pele clara (fototipo I, II e III na escala de Fitzpatrick). Acomete predominantemente mulheres entre 45-60 anos (RAINER, *et al.*, 2017), sendo altamente prevalente em países como: Alemanha (12,3%), Rússia (5,0%) (TAN, *et al.*, 2016) e Irlanda (14,0%), enquanto a prevalência estimada em pessoas negras (fototipo IV, V e VI na escala de Fitzpatrick) (SARKAR; PODDER; JAGADEESAN, 2020) é menos documentada, com evidências que sugerem subdiagnóstico. Um estudo epidemiológico realizado pelo Centro Nacional de Estatística em Saúde (NCHS) dos Estados Unidos entre 1993 e 2010 sobre a distribuição étnica de pacientes com rosácea no país e estimou que a dermatose acomete 2,0% de pessoas negras, 2,3% de asiáticos e 3,9% de latinos (ALEXIS, *et al.*, 2019; SANGHA, 2023). No Brasil, há estudos insuficientes sobre a doença. A heterogeneidade racial, ambiental e social do país dificulta a caracterização de um perfil específico para ser estudado. Dois estudos caso-controle realizados em Porto Alegre que observaram o perfil clínico e histopatológico de pacientes com rosácea

concluíram que a população estudada apresentou características epidemiológicas consistentes com a literatura internacional, com maior prevalência em indivíduos adultos (entre 40-50 anos), de fototipo cutâneo II e III e do sexo feminino. (BONAMIGO, *et al.*, 2008).

1.2 IMPACTOS PSICOSSOCIAIS DA ROSÁCEA

O caráter crônico e a manifestação facial da condição resulta em impacto significativo no emocional, qualidade de vida e bem-estar psicossocial dos pacientes. Estudos sugerem que há maior susceptibilidade ao desenvolvimento de depressão, ansiedade e evitação de situações sociais (KANG; SHAH; TAN, 2021). Os sintomas visíveis na face podem causar estigmatização, ocasionando a baixa auto-estima, ansiedade e depressão. Em um estudo conduzido pela NRS com aproximadamente 400 participantes, 90% relatam que a condição afeta negativamente sua autoestima e confiança; 70% alegam sentir vergonha ou frustração diante de relações sociais. Dentre os pacientes com sintomas mais severos, 51% informaram ter perdido um dia de trabalho por conta da condição (BALDWIN, *et al.*, 2019; NATIONAL ROSACEA SOCIETY, s.d).

2. OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo conduzir uma revisão bibliográfica de pesquisas científicas que discorram sobre a temática da rosácea, sua fisiopatologia, epidemiologia e abordagens terapêuticas e dermocosméticas atuais com ênfase em formulações dermocosméticas e ingredientes ativos.

3. METODOLOGIA

Este trabalho é uma revisão da literatura científica elaborada com base em artigos científicos consultados por meio de bases de dados como PubMed, SciELO, *Web of Science* e *National Library of Medicine* (NIH). Foram utilizados os descritores em português e em inglês: '*rosacea*', '*treatment*', '*management*', '*dermocosmetic*', '*skincare*', '*active ingredient*', '*epidemiology*', '*physiopathology*', '*symptoms*', '*classification*' e os nomes dos ingredientes ativos.

Dentre os resultados obtidos, foram considerados os artigos que atendiam

os seguintes critérios de inclusão: (1) Relevância para o tema: artigos que abordassem diretamente o tema ou questões intimamente relacionadas ao tema. A relevância foi avaliada através do título, resumo, introdução, e quando necessário, o artigo por completo; (2) Data de publicação em um período máximo de até 20 anos. (3) Idioma: português e inglês.

Também foram consultadas as referências bibliográficas relevantes mencionadas nos artigos selecionados. Foram excluídos os artigos duplicados ou que não atendessem aos critérios acima mencionados.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 ETIOLOGIA E FATORES DESENCADEANTES

A fisiopatologia e etiologia da rosácea não são completamente esclarecidas. Estudos sugerem o envolvimento de fatores genéticos e desregulação neurovascular e imunológica, desencadeados por variedade de fatores endógenos e ambientais, que agem como estimuladores de vasodilatação (radiação UV, calor ou frio intenso, estresse, alimentos picantes e bebidas alcoólicas e uso de corticóides) e resultam na liberação de mediadores inflamatórios (AHN, HUANG, 2018).

A colonização da pele por microorganismos como *Demodex folliculorum* e *Demodex brevis*, e bactérias *Bacillus oleronius*, *Cutibacterium acne* e *Staphylococcus epidermidis* na pele ou *Helicobacter pylori* na mucosa gastrointestinal também estão envolvidas em respostas inflamatórias. Apesar de não serem considerados o fator desencadeante central da rosácea, a disbiose cutânea resulta em respostas imune e exacerbação do quadro inflamatório (DE ALMEIDA, *et al.*, 2023; BUDDENKOTTE; STEINHOFF, 2018; VAN ZUUREN, *et al.*, 2021). Pacientes com a condição da rosácea apresentam maior susceptibilidade de apresentar um histórico familiar positivo, sugerindo que a rosácea possua um componente genético, embora os genes relacionados ainda não tenham sido identificados (WOO, *et al.*, 2016). A busca pela identificação dos fatores desencadeantes específicos da rosácea é o principal foco para a orientação de uma terapia eficiente.

4.1.1 Desregulação do Sistema Imune

A desregulação do sistema imune representa o componente central da

patogênese da rosácea e envolve uma alteração complexa do funcionamento do sistema imune inato e adaptativo, que resulta na ativação de diversos sistemas pró-inflamatórios.

Yamasaki, *et al.*, demonstraram que pacientes com rosácea apresentam expressão excessiva de Receptores *Toll-Like 2* (TLR2), particularmente nos queratinócitos e células imunes. Ao contrário dos indivíduos saudáveis, o receptor também foi encontrado infiltrado nas células da derme, além da superfície da epiderme (YAMASAKI, *et al.*, 2010; GENG, *et al.*, 2024). Este achado não é observado em pacientes com outras dermatoses crônicas, como psoríase e a dermatite de contato (WOO, *et al.*, 2016).

O TLR2 atua por meio do reconhecimento de padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs) e produtos de lesão para desencadear um processo inflamatório. A hiperatividade desse receptor resulta na produção e liberação aumentada de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral α (TNF α), interleucina 1 β (IL-1 β) e IL-8, pelos queratinócitos, e na produção de peptídeos antimicrobianos (PAMs) como as catelicidinas (AHN, HUANG, 2018; RODRIGUES-BRAZ, 2021).

As catelicidinas são ativadas por serinas proteases. O LL-37, a catelicidina mais relatada em pacientes com rosácea, é clivada de seu precursor pela calicreína 5 (KLK5), enzima envolvida na regulação da camada córnea da pele em resposta às infecções microbianas, luz UV e lesões (CROITORU & PIGUET 2021; GENG, *et al.*, 2024; MÉNDEZ-SAMPERIO, 2010). O LL-37 é expresso por células epidermais, monócitos, células *natural killer* (NK), neutrófilos e queratinócitos (AMAGAI, *et al.*, 2023; KULKARNI, *et al.*, 2019) e possui atividade bactericida, pró-inflamatória e angiogênica. Está relacionado com a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), amplificação da liberação de citocinas pró-inflamatórias e de fatores de crescimento angiogênicos como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).

A produção e ativação desregulada do LL-37 é característica da rosácea e está relacionado ao aumento da expressão de catelicidina e KLK5. Como resultado, apresenta-se um quadro de inflamação crônica, taxa angiogênese aumentada, alterações vasculares e quimiotaxia de leucócitos, que se apresentam como vermelhidão e sensação de queimação (GENG, *et al.*, 2024; KIM, *et al.*, 2022).

O LL-37, também, está implicado na ativação de inflamossomo via *Nod-like*

receptor family pyrin domain containing 3 (NLRP3) (YOON, *et al.*, 2021). Esta via resulta no recrutamento e ativação da caspase-1, uma enzima crucial no processo inflamatório, que ativa e libera precursores inativos de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 β e IL-18 (GENG, *et al.*, 2024). A relação da via do inflamossomo na patogênese da rosácea foi demonstrada *in vitro* por um estudo que utilizou um inibidor específico de NLRP3 e observou uma redução expressiva dos sintomas associados à ação do LL-37 (YOON, *et al.*, 2021).

Buhl *et al.*, investigaram infiltrados inflamatórios em três subtipos de rosácea (ETR, PPR e FR) e evidenciaram a ativação do sistema imune adaptativo. Foi demonstrado uma proporção aumentada de células CD4⁺ em relação à CD8⁺ e maior diferenciação em células Th-1 e Th-17, processo identificado pela elevação dos níveis de interferon γ (INF- γ) e IL-17, citocinas que promovem inflamação e angiogênese (WOO, *et al.*, 2016).

4.1.2 Desregulação Neurovascular

O funcionamento adequado do sistema vascular e linfático são importantes para a manutenção da homeostase da pele. Observações clínicas correlacionam os principais sintomas da rosácea com uma resposta anormal dos vasos sanguíneos, em consequência de uma desregulação neurovascular. Pacientes com rosácea frequentemente apresentam aumento de fluxo sanguíneo, dilatação vascular e linfática persistente e hiperresponsividade vascular (RODRIGUES-BRAZ, *et al.*, 2021 SCHWAB, *et al.*, 2011).

O aumento da expressão de LL-37 resulta na ativação das células endoteliais e na expressão de receptores de citocinas e moléculas de adesão (ICAM-1, VCAM-1 e E-selectina), que facilitam a migração de leucócitos para o local da inflamação (WOO, *et al.*, 2016). Evidências também indicam a expressão aumentada de VEGF na epiderme e células infiltradas, que possui atividade angiogênica, associadas a telangiectasia, e inflamatória, além de estimular a ativação e aumentar a permeabilidade vascular, causando edema (RODRIGUES-BRAZ, *et al.*, 2021).

O Receptor de Potencial Transiente Vaniloide (TRPV) é um receptor presente em nervos sensoriais e em células como mastócitos e queratinócitos, e responde a estímulos térmicos e compostos químicos. O TRPV atua por meio do influxo de cátions resultando na liberação de neuropeptídeos vasoativos, que intensificam a desregulação vascular e inflamação. A expressão positiva

dos receptores foi descrita como característica da rosácea. O TRPV1, envolvido em respostas pró-inflamatórias e vasorregulação, foi observado na ETR. Em contrapartida, o TRPV2, envolvido na vasodilatação e imunomodulação, é mais presente na FR. (MASCARENHAS, *et al.*, 2016; RODRIGUES-BRAZ, *et al.*, 2021; SULK, *et al.*, 2012; WOO, *et al.*, 2016).

4.2 PERSPECTIVA SOBRE TRATAMENTOS ATUAIS

As opções de tratamento atualmente disponíveis visam reduzir as manifestações clínicas ou retardar a evolução da doença. A apresentação da rosácea impacta diretamente na abordagem terapêutica, que pode consistir em uma monoterapia ou uma terapia combinada, que inclui o uso de tratamentos tópicos e/ ou sistêmicos, mudanças de estilo de vida, uso de produtos de cuidado com a pele e terapias físicas (NGUYEN, *et al.*, 2024; OLIVEIRA, *et al.*, 2020). Abordagens mais conservadoras se baseiam na evitação dos fatores desencadeantes e no uso de produtos para o cuidado com a pele, como por exemplo o protetor solar (RAINER; KANG; CHIEN, 2017).

A intervenção medicamentosa é baseada na presença de eritema persistente, lesões faciais, severidade dos sintomas e no sucesso da abordagem conservadora. As terapias tópicas aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) incluem: metronidazol (0,75 – 1,0% em gel, creme e loção), ácido azeláico (15,0% em gel), sulfacetamida sódica + enxofre (10,0% e 5,0%, respectivamente, em gel, loção, creme ou produto de limpeza) e ivermectina (1,0% em creme) para o tratamento da inflamação, pápulas e pústulas. Os agonistas α -adrenérgicos tartarato de brimonidina (0,33% em gel) e cloridrato de oximetazolina (1,0% em creme) são aprovados para o tratamento de eritema facial persistente (SHARMA, *et al.*, 2022).

O ácido azeláico é utilizado em rosácea de grau leve a moderado. Possui ação anti-inflamatória, antioxidante e antimicrobiana. Reduz a produção de EROs através da inibição da NADPH oxidase de neutrófilos e inibe a expressão de KLK5. É bem tolerado, com efeitos adversos leves que geralmente não requerem descontinuação do tratamento. Pode ser obtido no Brasil na apresentação de gel a 15,0% ou creme a 20,0%.

O metronidazol é utilizado para condição moderada a severa. Possui efeito anti-inflamatório por inibir a liberação de EROS pelos neutrófilos. O medicamento é bem tolerado mas reações adversas como irritação e dermatite

de contato foram relatadas. No Brasil, é comercializado apenas na forma em gel a 0,75%, porém outras apresentações podem ser obtidas sob manipulação (CODA, *et al.*, 2013; OLIVEIRA, *et al.*, 2020; SHARMA, *et al.*, 2022).

A sulfacetamida sódica + enxofre possui atividade antimicrobiana, relacionada a erradicação de *Demodex*, e anti-inflamatória. Pode ser utilizado como monoterapia ou combinado com metronidazol 0,75%, a forma mais eficaz para tratar rosácea de grau moderado (NGUYEN, *et al.*, 2024). A ivermectina possui atividade contra *D. folliculorum* e anti-inflamatória, pois causa *upregulation* de citocinas anti-inflamatórias (IL-10) e inibe citocinas inflamatórias (IL-1 β e TNF- α), reduzindo a quimiotaxia de neutrófilos.

A doxiciclina 40mg é uma intervenção sistêmica aprovada pela FDA para o tratamento de lesões pápulopustulares. É um antibiótico da classe das tetraciclinas com ação anti-inflamatória, pois sua ação reduz a atividade de metaloproteinases de matriz (MMP), envolvidas no processo inflamatório da KLK5, diminui a quimiotaxia de neutrófilos e produção de citocinas inflamatórias. Recomenda-se a administração de doses sub-antimicrobianas para minimizar o desenvolvimento de resistência bacteriana (VAN ZUUREN, *et al.*, 2021; WOLLINA, 2014).

O uso *off-label* de inúmeros medicamentos é comum. A azitromicina é a principal alternativa para pacientes que não podem fazer uso de tetraciclinas. A minociclina e a claritromicina também são utilizadas. Outras classes medicamentosas são comumente prescritas: anticoncepcionais orais, aspirina, β -bloqueadores, inibidores de ciclooxigenase 2 (COX-2), clonidina, prednisolona, cetoconazol, inibidores de calcineurina e isotretinoína, em casos mais graves (PAIVA-SANTOS, *et al.*, 2023; WOLLINA, 2014).

4.3 BARREIRA FUNCIONAL DA PELE

A pele é o maior órgão do corpo humano e desempenha papel essencial na prevenção contra perda de água e na proteção do organismo contra o ambiente externo. A integridade e saúde da pele são mantidas pela sua barreira funcional. O comprometimento da barreira é uma característica de algumas condições como a rosácea, dermatite atópica e psoríase. O uso de produtos de *skincare* agressivos podem resultar em dano, pois causam variação do pH da pele, aumento da perda de água transepidermal (TEWL) ou alteração da estrutura do estrato córneo, resultando em uma série de

manifestações como vermelhidão, ressecamento, irritação, hiperreatividade e sensibilidade da pele (BALDWIN, *et al.*, 2021; CHOI & KANG, 2024).

A integridade da barreira funcional da pele depende do equilíbrio de três fatores: composição lipídica e pH do estrato córneo (EC) e a presença de Fatores de Hidratação Natural (NMFs). O EC é a camada mais superficial da epiderme e é formada por queratinócitos, células ricas em queratina, que proporcionam resistência e proteção à pele. O espaço intercelular é preenchido por lipídios, formando uma barreira com a função de reter a umidade e é composta por: ceramidas (40-50%), colesterol (25%) e ácidos graxos livres (10-15%). O NMFs são um conjunto de substâncias higroscópicas, como aminoácidos, ureia e lactato, na epiderme que se ligam à molécula de água e auxiliam na retenção da hidratação (BECK, *et al.*, 2022; CHOI & KANG, 2024; MIJALJILICA, *et al.*, 2022). O pH do EC é levemente ácido (4,0 - 6,0) e sua manutenção é importante para promover adesão e crescimento de bactérias do microbioma cutâneo; inibir a colonização por bactérias patogênicas; regular a atividade de enzimas que degradam as proteínas do EC; e controlar as enzimas envolvidas na síntese de NMFs (ALI & YOSIPOVITCH, 2013).

Estudos clínicos sobre a rosácea indicaram a presença de alterações na permeabilidade da barreira da pele (MEDGYESI, *et al.*, 2020). O aumento TEWL acompanhado de uma alcalinização da região centrofacial têm sido observada em pacientes com PPR (WOO, *et al.*, 2016). O estado de inflamação crônica afeta a síntese de lipídeos e resulta no comprometimento da função e alteração da composição do EC, que passa a ter capacidade reduzida na retenção de água (ADDOR, 2016).

4.4 DESAFIOS NO MANEJO DA ROSÁCEA COM DERMOCOSMÉTICOS

Devido a natureza multifatorial da condição e suas diferentes apresentações, o tratamento com dermocosméticos pode ser desafiador, tendo em vista a eficácia variável entre os indivíduos e a necessidade de um manejo contínuo. A intolerância a certos ingredientes ativos também pode ocasionar o aparecimento de reações adversas e está relacionada a baixa adesão do paciente ao tratamento. Um estudo conduzido pela NRS relatou que 82% dos pacientes entrevistados reportaram pele irritada e hipersensível ao utilizar produtos tópicos, especialmente aqueles que afetam mais profundamente a

barreira da pele, como esfoliantes, sabonetes e tônicos (ADDOR, 2016).

Um estudo caso-controle retrospectivo realizado na China com pacientes saudáveis e com rosácea analisou o impacto da rotina de *skincare* no desencadeamento dos sintomas. O uso excessivo de agentes de limpeza duas vezes ou mais por dia, máscaras faciais mais de quatro vezes na semana e maquiagem pelo menos seis dias na semana estavam intimamente relacionados ao agravamento dos sintomas na população com rosácea. Dentre os resultados apresentados, o protetor solar foi o único fator que demonstrou benefícios significativos em todos os tipos de pele (HUANG, *et al.*, 2020).

Desta forma, a realização de um tratamento individualizado com a seleção cuidadosa dos componentes ativos que compõem dermocosméticos se torna um fator crucial para o sucesso do tratamento (NOWICKA, *et al.*, 2023; RAINER; KANG; CHIEN, *et al.*, 2017).

4.5 DERMOCOSMÉTICOS E FORMULAÇÃO

Os dermocosméticos desempenham um papel importante na manutenção e recuperação da pele. São amplamente utilizados como adjuvantes aos tratamentos medicamentosos tradicionais e também como uma abordagem preventiva, evitando edema severo e desempenhando um papel fundamental na remissão dos sintomas da rosácea (HAMILTON & DE GANNES, 2011; NOWICKA, *et al.*, 2023). Estes produtos oferecem benefícios variados como limpeza, hidratação, proteção solar, recuperação da barreira cutânea e redução de inflamação e estresse oxidativo. No entanto, é importante considerar a hiperreatividade da pele a ingredientes comuns e priorizar formulações suaves e hipoalergênicas (PAIVA-SANTOS, *et al.*, 2023).

Componentes agressivos ou abrasivos como álcool, esfoliantes químicos, físicos, alergênicos e ingredientes irritantes são contraindicados para peles sensibilizadas. O uso de ingredientes ativos com função *antiaging* deve ser limitado, pois promovem aumento de fluxo sanguíneo e esfoliação (PAIVA-SANTOS, *et al.*, 2023). Conservantes e fragrâncias são os ingredientes mais frequentemente associados à irritação, dermatite de contato alérgica e sensibilidade. Dentre os conservantes, os parabenos e doadores de formaldeído, como diazolidinil uréia, DMDM hidantoína e o quaternium-15, se destacam nos testes de contato do Grupo Norte-Americano de Dermatite de Contato (NACDG) (HAMILTON; DE GANNES, 2011).

4.5.1 Agentes de limpeza

Produtos de limpeza são principalmente constituídos de tensoativos, substâncias que reduzem a tensão superficial da pele, facilitando a remoção e excesso de oleosidade, poluentes ambientais e bactérias patogênicas para a pele (MIJALJICA, *et al.*, 2022). Cosméticos de limpeza e higienização suave com composição simples são os mais indicados no tratamento de rosácea, visto que oferecem uma limpeza delicada que não remove os componentes funcionais da pele, mantendo a hidratação da pele e funcionalidade do EC (MUKHOPADHYAY, 2011). As impurezas da superfície da pele são insolúveis em água e, por conseguinte, a inclusão dos tensoativos é essencial na composição apesar de representarem uma potencial fonte de irritação. Estes são classificados de acordo com a sua carga molecular em aniônicos, catiônicos, anfóteros e não iônicos.

Tensoativos aniônicos, como o lauril sulfato de sódio e lauril éter sulfato de sódio, são amplamente utilizados devido à elevada capacidade de limpeza. Contudo, são considerados agressivos e podem retirar excessivamente a oleosidade natural da pele. Tensoativos catiônicos, como os sais de amina e sais de amônio quaternário, apresentam ação antimicrobiana e potencial irritante na pele semelhante aos aniônicos. Em contraste, tensoativos anfóteros e não-iônicos têm ação mais suave e são associadas a menos reações adversas. Apesar disso, os não-iônicos têm a capacidade de emulsificar os ácidos graxos e lipídios naturais da pele, o que pode afetar a barreira lipídica se usados em excesso. A combinação com agentes aniônicos e catiônicos reduz o potencial irritante destes, normalmente limitados a 25,0% da composição dos primeiros (MIJALJICA, *et al.*, 2022).

O tipo, concentração e combinação destes tensoativos influenciam diretamente o potencial irritante e ressecante do produto. Produtos com capacidade de enxágue facilitada minimizam a exposição prolongada aos resíduos indesejados e reduzem o risco de irritação (MIJALJICA, *et al.*, 2022; MUKHOPADHYAY, 2011). O pH dos produtos de limpeza e higiene deve ser compatível com o pH da pele. Sabonetes em barra e produtos de higiene antimicrobianos, como os *combars*, normalmente apresentam o pH elevado e devem ser evitados. *Combars* são formados pela combinação de sabonetes convencionais, *syndets* e um agente antibacteriano e seu uso pode agravar a disbiose cutânea associada à rosácea (LEVIN, *et al.*, 2011; GONÇALVES &

PINA, 2017).

Syndets, com composição dos tensoativos cocoanfoacetato de sódio e isetionato de sódio, são obtidos sinteticamente por reações alternativas à saponificação. Promovem uma limpeza mais suave e, conseqüentemente, possuem menor potencial de irritabilidade, além de possuir um pH ligeiramente ácido (pH 5,5 – 7,0). Estudos com microscopia eletrônica de transmissão demonstraram maior preservação das regiões lipídicas e proteicas da pele com o uso de *syndets* em comparação aos sabões. (MIJALJICA, *et al.*, 2022; MUKHOPADHYAY, 2011; PEREIRA & PEREIRA, 2020). O **quadro 1** descreve a composição básica dos produtos de limpeza da pele sabonete e *syndet*, com suas respectivas funções.

Quadro 1. Composição básica dos produtos de higiene/ limpeza da pele (sabonetes e *syndets*)

INGREDIENTE	FUNÇÃO
Água ou solvente orgânico	Base da formulação
Hidratantes	Manter ou re-hidratar a pele
Plastificante	Estabilizar a formulação
Espessantes	Melhorar a consistência da formulação
Tensoativos	Reduzir a tensão superficial da pele
Intensificadores de espuma	Melhorar a formação de espuma (presente em alguns produtos)
Conservantes	Prevenir o crescimento bacteriano
Fragrância e corante	Conferem aroma e cor (presente em alguns produtos)

Fonte: Adaptado de MIJALJICA, *et al.*, 2022

Loções de limpeza sem enxágue são formulações livres de sabão ou agentes formadores de sabão. São os mais indicados para indivíduos com rosácea pois são suaves e mais compatíveis com o pH da pele, realizam a limpeza enquanto mantém a barreira natural. Possuem emolientes e umectantes em sua composição que beneficiam peles sensibilizadas.

Detergentes sintéticos e loções de limpeza sem enxágue são os produtos mais indicados para a rosácea, contudo existem diversas variáveis em sua composição que determinam seu nível de suavidade, como o tipo de

tensoativo e o seu nível de interação com os componentes da pele, o pH e o grau de desidratação causado (LEVIN, *et al.*, 2011; MUKHOPADHYAY, 2011).

4.5.2 Hidratantes

Hidratantes são responsáveis por evitar a perda de água transdérmica e melhorar a elasticidade da pele. O nível de hidratação é um componente crucial para a saúde do EC, independente da presença ou não de dermatoses. Uma pele propriamente hidratada é capaz de manter sua homeostase, mesmo sob estímulos e alterações ambientais e sua ausência pode resultar em alterações morfológicas na epiderme que podem levar desde a inflamação cutânea até a dermatite eczematosa esteatótica secundária (KANG, *et al.*, 2022; LEVIN, *et al.*, 2011).

A utilização dos hidratantes é recomendada após a limpeza e é uma etapa essencial do *skincare* no tratamento da rosácea, uma vez que é uma condição marcada por alta TEWL (PAIVA-SANTOS, *et al.*, 2023). O componente oleoso dos hidratantes cria um filme sobre a pele que impede a perda de água transdérmica e, conseqüentemente, altera o coeficiente de distribuição de umidade, ou seja, a água passa a ser distribuída de forma mais eficiente e uniforme entre as camadas da epiderme e da derme.

Ingredientes oclusivos, como silicones, vaselina, petrolato, óleo mineral e lanolina, formam esta barreira que impede a evaporação da água. Substâncias emolientes promovem a melhora da textura da pele e também apresentam propriedades oclusivas. Emolientes são classificados como ésteres, como o octil estearato, oleil oleato, petrolato; ou como álcoois, como o álcool cetílico e estearílico, que não causam ressecamento; e o álcool isopropílico e etílico, que são adstringentes e contraindicados para pacientes com rosácea.

Os ingredientes umectantes auxiliam na atração e retenção de água no EC, são: glicerina, propilenoglicol, sorbitol e polietilenoglicol (GONÇALVES & PINA, 2017; PEREIRA & PEREIRA, 2020). A efetividade dos umectantes na retenção da hidratação depende do nível de afinidade das substâncias com a água e da sua capacidade de penetração na pele. A glicerina é o umectante mais efetivo e utilizado, apesar de seu uso em altas concentrações causar uma sensação de pegajosidade na pele, normalmente empregado cerca de 5,0% (LEVIN, *et al.*, 2011). A combinação correta de ingredientes oclusivos, emolientes, umectantes e potenciais aditivos é um fator essencial para a potência de um

hidratante (GONÇALVES & PINA, 2017).

Componentes lipídicos como ceramidas, ácidos graxos e colesterol são integrados na formulação pois auxiliam na reorganização dos lipídios intracelulares (KANG, *et al.*, 2022). Ceramidas previnem variação da temperatura da pele e avaliações da função da barreira em diversas dermatoses inflamatórias indicaram sua redução no EC (BALDWIN, *et al.*, 2021; NOWICKA; *et al.*, 2023). Alantoína e D-pantenol possuem propriedades umectantes, cicatrizantes e calmantes e podem ser incorporadas aos hidratantes. (NOWICKA; *et al.*, 2023) Ingredientes ativos hidratantes, tais como lactato de sódio, ácido hialurônico e uréia também são amplamente empregados (GONÇALVES & PINA, 2017). O **quadro 2** descreve a composição básica de hidratantes de pele.

Quadro 2. Composição básica de hidratantes da pele

Água	Silicatos
Umectantes	Espessantes
Emolientes ou Oclusivos	Conservantes
Emulsificantes	Fragrância

Fonte: Adaptado de LEVIN, *et al.*, 2011

Os hidratantes recomendados para rosácea devem ser livres de ingredientes como: álcool, fragrâncias e adstringentes e esfoliantes. A baixa concentração ou ausência dos produtos descritos no **quadro 3** está relacionada à suavidade da formulação (GONÇALVES & PINA, 2017). Formulações que contém óleo vegetal ou animal são contraindicados, pois favorecem o crescimento bacteriano. Altas concentrações de componentes oleosos como nas emulsões água em óleo ou mesmo óleo em água retém mais calor e exigem o uso de tensoativos, que podem causar sensibilidade (PAIVA-SANTOS, *et al.*, 2023).

Quadro 3. Ingredientes comumente encontrados em hidratantes com potencial de causar irritação

Acetona	Álcool benzílico
Álcool	Cânfora
Propilenoglicol	Uréia
Alfa-hidroxiácidos	Ácido carboxílico pirrolidônico
Lauril sulfato de sódio	Lanolina
Liberadores de formaldeído	Fragrâncias
Mentol	

Fonte: LEVIN, *et al.*, 2011

A lanolina apresenta potencial alérgico e pode causar dermatite de contato, vermelhidão e erupções cutâneas, em função de impurezas presentes (ULDAHL, *et al.*, 2021). A ureia pode causar sensação de pinicação mesmo em concentrações inferiores a 10,0%, seu uso não é recomendado no rosto e em áreas sensíveis (KANG, *et al.*, 2022). Alguns α -hidroxiácidos (AHAs), como o ácido glicólico, podem causar irritação, em função de atuar como *peeling* químico da pele. Seu pequeno tamanho molecular permite uma penetração mais profunda da substância na pele. O ácido láctico, por sua vez, possui um tamanho molecular maior, o que reduz o risco de irritação, tornando-se uma alternativa mais adequada para pacientes com rosácea (ALMEMAN, 2024).

4.5.3 Proteção solar

A radiação UV é um dos “gatilhos” para o desencadeamento e agravamento dos sintomas da rosácea mais reportados entre pacientes. A exposição ao sol causa vasodilatação e promove a produção de radicais livres, intensificando o processo inflamatório, além de causar depleção das reservas antioxidantes, aspecto que têm sido observado em peles afetadas pela rosácea (DEL ROSSO, *et al.*, 2013). O uso de protetor solar diariamente é uma medida necessária e eficaz para o manejo dos sintomas, especialmente protetores de amplo espectro UV-A e UV-B. A radiação UV-B aumenta a expressão de fatores de crescimento endoteliais, acentuando a telangiectasia, enquanto a exposição crônica à radiação UV-A aumenta a expressão de MMP associadas a degradação da matriz extracelular (MEC) e inflamação

(MORGADO-CARRASCO, *et al.*, 2021). A redução da exposição solar diminui as chances de desencadeamento de uma crise e de possíveis fotodanos a longo prazo (GONÇALVES & PINA, 2017; DEL ROSSO, *et al.*, 2013).

A ROSCO recomenda o uso de protetor solar com Fator de Proteção Solar (FPS) mínimo de 30. Formulações como géis com veículo aquoso são as mais indicadas em relação aos produtos com fase oleosa, pois são mais fáceis de espalhar e remover, não acumulam calor e não causam oclusão. No entanto, precisam ser aplicados múltiplas vezes ao longo do dia pois são menos resistentes à água e ao suor (KRESKEN, *et al.*, 2018; PAIVA-SANTOS, *et al.*, 2023).

Filtros solares químicos orgânicos contém moléculas orgânicas aromáticas que absorvem a radiação UV e as convertem em calor. Em pele sensibilizada, estão associadas a sensação de desconforto, calor e irritação. Alguns filtros químicos como: octocrileno, oxibenzona e octilmetoxicinamato podem desencadear respostas alérgicas, dermatite de contato e dermatite de contato fotoalérgica (PORTILHO, *et al.*, 2023; SANDER, *et al.*, 2020).

Filtros solares inorgânicos físicos possuem moléculas inorgânicas, como o dióxido de titânio e o óxido de zinco, que atuam através da formação de uma barreira que reflete a radiação UV. São atóxicos, não alergênicos e apresentam alto grau de tolerabilidade, tornando-se mais adequados para peles sensíveis e suscetíveis à inflamação. Uma desvantagem apresentada por estes protetores é o seu aspecto estético, visto que deixa resíduo esbranquiçado que impacta negativamente na adesão do paciente ao produto, principalmente em peles negras. Produtos de elevado FPS contém combinações de filtros inorgânicos e orgânicos em proporções diversas (NOWICKA, *et al.*, 2023).

A adição de emolientes e ingredientes calmantes, anti-inflamatórios ou que auxiliem na reparação da barreira podem trazer benefícios à formulação, como foi descrito em um estudo clínico conduzido por Grivet-Sevye, *et al.*, que avaliou a resposta de pacientes com rosácea ao protetor à base de água *Daylong Extreme FPS 50+®*, que continha dois emolientes e três condicionantes. A formulação apresentou alta tolerância para a maioria dos pacientes com significativa diminuição de eritema, ressecamento e descamação da pele, resultados consistentes com a melhora da função da barreira da pele (GRIEVET-SEYVE; SANTORO; LANCHMANN, 2017).

A proteção solar com cor passou a ser uma estratégia para neutralizar e camuflar as manifestações da rosácea e traz benefícios por proporcionar uma barreira de proteção adicional contra a luz visível. Possuem em sua composição diferentes concentrações de óxidos de ferro, dióxido de titânio e óxido de zinco e são capazes de reduzir a transmissão de luz visível em 93,0 - 98,0%. A adição de pigmento verde também pode auxiliar na neutralização da vermelhidão do rosto (MORGADO-CARRASCO, *et al.*, 2021; GEISLER, *et al.*, 2021).

4.5.4 Outros ingredientes ativos

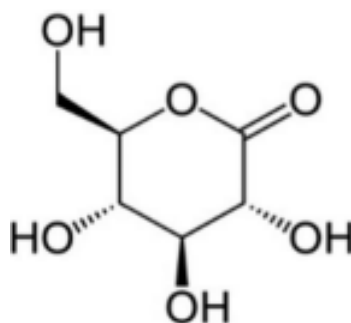
4.5.4.1 Poli-hidroxiácidos (PHA)

Poli-hidroxiácidos, como a gluconolactona e o ácido lactobiônico, apresentam potencial promissor devido a sua ação suave. Podem ser utilizados no tratamento de rosácea, acne, dermatite atópica e pele sensível sem o desenvolvimento de reações irritantes. O maior tamanho molecular do PHA, em relação aos AHAs e BHAs, está relacionado à maior tolerância e compatibilidade com peles sensíveis. Esta característica estrutural permite uma absorção lenta e gradual do ativo na pele (GENTILI, *et al.*, 2023; JARZABEK-PERZ, *et al.*, 2023).

Draelos, *et al.*, avaliaram a eficácia de PHA como adjuvantes no tratamento de rosácea com ácido azelaico 15,0% em gel. O PHA foi incorporado a um produto de limpeza a 3,0% e um creme hidratante a 10,0%. Os resultados consistiram na redução de sinais como eritema, reatividade vascular, sensibilidade da pele, sensação de queimação e pinicação. A diminuição do ressecamento da pele e boa tolerância, sem o desenvolvimento de irritação também foram associados aos cosméticos contendo PHA (JARZABEK-PERZ, *et al.*, 2023).

A gluconolactona promove esfoliação suave sem agredir a barreira cutânea e também apresenta ação antioxidante e umectante. As informações sobre este ingrediente ativo ainda são limitadas mas possui potencial para se tornar uma alternativa ao uso de AHAs e BHAs. Suas particularidades estruturais, como a maior número de hidroxilas (**Figura 5**) possibilita maior número de ligações de hidrogênio com a água, resultando em uma hidratação prolongada (GREEN; EDISON SIEGLER, 2007).

Figura 5 - Estrutura química da gluconolactona (PHA)



Fonte: JARZABEK-PERZ, *et al.*, 2023

O ácido lactobiônico desempenha papel *antiaging*. Atua através da quelatação de metais e inibição de MMPs. A hiperatividade de MMPs está associada ao comprometimento estrutural da pele e ao desenvolvimento de telangiectasia. O ácido lactobiônico exibe a mesma ação umectante que a gluconolactona e também são bem tolerados, oferecendo benefícios para o cuidado de peles com rosácea (GREEN; EDISON SIEGLER, 2007).

4.5.4.2 *Camellia sinensis*

O extrato de chá verde é rico em proantocianidinas oligoméricas, como o epigallocatequina-3-galato (EGCG). O EGCG é um polifenol que possui propriedades antioxidantes, imunomodulatórias, fotoprotetoras, antiangiogênicas e anti-inflamatórias. Compostos fenólicos da *Camellia sinensis* são capazes de eliminar EROs e inibir enzimas que participam do processo de oxidação (óxido sintetase e lipoxigenase) (RANGEL, *et al.*, 2023). Domingo, *et al* trataram pacientes com eritema e telangiectasia significativos com uma emulsão 2,5% de EGCG e um creme controle em lados opostos do rosto. Os resultados das biópsias apontaram atividade anti-angiogênica do EGCG, devido a diminuição de fatores estimulatórios da angiogênese, o VEGF e o fator induzido por hipóxia α (HIF-1 α). No entanto, não houve redução clínica ou histológica significativa de eritema (HOFFMANN, *et al.*, 2020; DOMINGO, *et al.*, 2010). Estudos *in vitro* em queratinócitos epidermais humanos e células HaCaT, também observaram redução do estresse oxidativo causado pela radiação UV-A e UV-B, pela eliminação de radicais livres (NICHOLS; KATIYAR, 2010).

4.5.4.3 *Glycyrrhiza inflata*

A licochalcona A é o componente fenólico majoritário da espécie *Glycyrrhiza inflata*, que quando usada de forma tópica apresenta propriedades anti-inflamatórias. Foram conduzidas avaliações de efetividade de cremes contendo licochalcona A em pacientes com ETR com foco no controle de eritema facial e hidratação da pele. Pacientes utilizaram a licochalcona A em creme, um hidratante calmante com proteção solar durante o dia e um hidratante contendo pantenol à noite. Relatou-se a redução do eritema e de irritação, alívio de sintomas como ressecamento, coceira e sensação de queimação e melhora na função da barreira cutânea com o uso da licochalcona. A rotina de *skincare* foi bem tolerada pelos pacientes, sem efeitos adversos significativos de irritação ou hipersensibilidade, se mostrando eficaz para peles sensíveis. No entanto, a quantidade utilizada não foi informada (BRONIARCZYK-DYLA, *et al.*, 2011; HOFFMANN, *et al.*, 2020).

4.5.4.4 Niacinamida

A niacinamida é uma vitamina hidrossolúvel, essencial para o funcionamento do metabolismo de mamíferos, visto que atua na produção de energia celular e é um precursor para a síntese de NAD⁺ e cofator de reações *redox* (BENAVENTE, *et al.*, 2008). É um ingrediente ativo amplamente encontrado em cosméticos como xampus e hidratantes faciais. Na terapia tópica, a niacinamida é utilizada pelas suas propriedades *antiaging* e pelo seu papel na redução do estresse oxidativo, inflamação e hiperpigmentação. É empregada no tratamento de rosácea, acne vulgar, melasma, psoríase e dermatite atópica.

O uso da niacinamida está relacionada a diminuição da expressão e atividade de NADPH oxidase e da óxido nítrico sintase, duas enzimas que participam da via de oxidação intracelular, além de atuar diretamente na neutralização de EROS e radicais livres. Ela é capaz de inibir a produção de citocinas inflamatórias (TNF- α , IL 1 e IL-8), através do controle da transcrição pelo NF- κ B, induzir citocinas anti-inflamatórias, aumentar a síntese de queratina e estimular a produção de ceramidas (MARQUES, *et al.*, 2024; EMER, *et al.*, 2011). Testes clínicos de sensibilidade descrevem boa tolerabilidade, sem sensação de ardência em concentrações de até 10,0% e

nenhuma irritação a 5,0% mesmo quando utilizada de forma contínua por 21 dias. A niacinamida é comumente utilizada em formulações nas concentrações 4,0 – 5,0% (MARQUES, *et al.*, 2024).

4.5.4.5 Derivados de Vitamina A

Estudos sobre o uso tópico de derivados de vitamina A são bem estabelecidos e possuem eficácia reconhecida. O uso *off-label* da isotretinoína via oral tem se mostrado positivo em casos refratários. Retinóides tópicos atuam na redução da inflamação e modulação da proliferação e diferenciação de queratinócitos (*turnover* celular). Chang *et al.*, investigaram o uso tópico de um gel de tretinoína 0,025% com fosfato de clindamicina 1,2% em pacientes com PPR moderada a severa. Os resultados indicaram melhora significativa dos componentes telangiectásicos, porém sem diferenças nas lesões faciais. Outro estudo comparativo entre o metronidazol em gel 0,75% e o adapaleno em gel 0,1%, um derivado sintético do retinóide, demonstrou que o adapaleno proporcionou maior redução no número de lesões inflamatórias, mas sem diferenças significativas no eritema e telangiectasia, o que foi observado com o uso do metronidazol. O estudo enfatiza boa tolerância ao uso tópico de adapaleno e a necessidade de uma politerapia para otimizar o tratamento (ALGARIN, *et al.*, 2024).

4.5.4.6 *Aloe vera*

O *Aloe vera* é uma planta medicinal historicamente utilizada para o tratamento de algumas condições e lesões de pele (HEKMATPOU, *et al.*, 2019). É majoritariamente composta por água (99,0%). A parte em gel remanescente é complexa e rica em aminoácidos, enzimas, polissacarídeos, vitaminas lipossolúveis, minerais e flavonóides, dos quais aproximadamente 70 substâncias foram identificadas.

O uso do *Aloe vera* no tratamento de sintomas da rosácea se deve ao seu potencial antioxidante e anti-inflamatório. A planta é capaz de inibir citocinas pró-inflamatórias, reduzir adesão leucocitária e modular a expressão de NLRP3. A presença de substâncias como o α -tocoferol, ácido ascórbico, carotenóides, flavonóides e enzimas glutathione peroxidase e superóxido dismutase explicam sua capacidade antioxidante (HAMMAN, 2008; HEKMATPOU, *et al.*, 2019; RADHA, *et al.*, 2014). Saini, *et al.*, descreveram o

Aloe vera como um efetivo agente radioprotetor capaz de neutralizar radicais livres e óxido nítrico (SEMENESCU, *et al.*, 2024). Sua composição aquosa, aminoácidos e zinco também auxiliam na retenção de hidratação e redução de eritema (HEKMATPOU, *et al.*, 2019; RADHA, *et al.*, 2015). No Brasil, a ANVISA autoriza o uso tópico de *Aloe vera* apenas para propósitos de cicatrização (ANVISA, 2011).

4.5.4.7 *Matricaria recutita*

A camomila (*Matricaria recutita*) é principalmente utilizada como calmante e anti-inflamatório. É rica em terpenóides, como o α -bisabolol, e flavonóides, como a apigenina e quercetina. A apigenina possui atividade protetora dos queratinócitos contra EROS induzidos pela radiação UV-B (NÓBREGA, *et al.*, 2013). A quercetina possui propriedades antialérgicas e inibitória de citocinas pró-inflamatórias e seu uso tópico foi relacionado ao alívio dos sintomas de dermatite atópica e irritação da pele (BEKEN, *et al.*, 2020; ZABOROWSKI, *et al.*, 2024). O α -bisabolol é anti-inflamatório, antioxidante e antinociceptivo, além de ser utilizado como agente condicionante, pois está relacionado a melhora da textura da pele. (EDDIN, *et al.*, 2022)

4.5.4.8 *Centella asiatica*

A *Centella asiática* é uma planta tradicional da medicina chinesa e de outros países do sudeste asiático. Os terpenóides, asiaticosídeo e madecassosídeo, e ácidos triterpênicos, ácido asiático e madecássico, são as principais classes químicas responsáveis pelos seus efeitos bioativos (SUN, *et al.*, 2020). Na forma tópica, é compatível com o tratamento da rosácea em razão da sua ação anti-inflamatória e antioxidante (PARK, 2024). O poder anti-inflamatório da *Centella asiatica* é atribuído pela capacidade dos asiaticosídeos de inibir a atividade de ciclooxygenases e de citocinas pró-inflamatórias (RATZ-LYKO; ARCT; PYTKOWSKA, 2016).

Um estudo randomizado realizado por Yu, *et al* avaliou a eficácia de máscaras faciais contendo *Centella asiatica* como um tratamento complementar à minociclina na recuperação da barreira funcional de pacientes com rosácea de grau leve e moderado. Após 6 semanas, as pacientes que utilizaram máscaras de *Centella asiática* apresentaram redução do eritema facial, maior hidratação do EC e recuperação da barreira em relação ao

controle. O tratamento foi bem tolerado entre as pacientes e não foi descrito nenhuma reação adversa durante o tratamento (WANG, *et al.*, 2024).

Ratz-Lyko, *et al.*, investigaram as propriedades hidratantes e anti-inflamatórias de duas formulações contendo *Centella asiática* em diferentes concentrações (5,0 e 2,5%). As formulações a 5,0% apresentaram resultados mais eficazes no aumento da hidratação do EC, na redução da TEWL e da inflamação. Assim como no primeiro estudo, o autor sugere que a *Centella asiatica* é segura para uso em peles sensibilizadas. (RATZ-LYKO, *et al.*, 2016).

4.6 PERSPECTIVAS FUTURAS SOBRE COSMECÊUTICOS PARA O MANEJO DA ROSÁCEA

4.6.1 Modulação do microbioma cutâneo

O microbioma cutâneo desempenha um papel importante influenciando na homeostase da pele, resposta imune e equilíbrio inflamatório. O desequilíbrio do microbioma pele está relacionado ao agravamento e desenvolvimento da rosácea (DAOU, *et al.*, 2021). O uso de produtos que regulam o microbioma auxiliam na restauração e manutenção da diversidade microbiana saudável, dado que o sistema imunológico da pele é dinâmico e pode ser influenciado em contato com microrganismos comensais específicos.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), probióticos são “organismos vivos que, quando administrados em concentrações adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro”. Estes microrganismos são capazes de colonizar a pele e induzir a produção de AMPs pelos queratinócitos e impedir a adesão de microrganismos patogênicos (DE ALMEIDA, *et al.*, 2023).

Estudos descreveram que certas cepas de bactérias probióticas podem apresentar efeitos benéficos para o manejo da rosácea. *L. plantarum* e *L. acidophilus* apresentam atividade anti-inflamatória por inibir citocinas e mediadores inflamatórios e modular vias de sinalização relacionadas ao processo de inflamação. Uma cepa específica de *L. acidophilus* apresentou ação fotoprotetora, antioxidante e anti-inflamatório contra a radiação UV-B, ao inibir EROS e neutralizar de radicais livres. Bactérias lácticas, como *S. thermophiles*, aplicadas topicamente promovem a produção de ceramidas *in*

vivo e *in vitro* (DE ALMEIDA, *et al.*, 2023; LIM. *et al.*, 2020).

Embora evidências sejam promissoras, o uso de probióticos na dermatologia ainda se encontra em estágios iniciais de pesquisa. A necessidade de estudos adicionais sobre a eficácia, segurança e elucidação de mecanismos de ação no uso tópico gera lacunas regulatórias. Atualmente, não existem tratamentos probióticos tópicos aprovados pela FDA, em consequência, por questões de segurança, os cosméticos não devem conter bactérias vivas, desclassificando-os como um produto probiótico. Como alternativa, passam a incluir componentes derivados de cepas probióticas como lisados bacterianos, fermentados e filtrados, conhecidos como pós-bióticos, que ainda oferecem benefícios à saúde e podem exibir atividade anti-inflamatória, antioxidante, imunomodulatória, antimicrobiana e *antiaging* na pele (PLUEBA-BARRAGAN, REID, 2021; FRANÇA, 2020; ZHANG, *et al.*, 2023).

Os pós-bióticos são definidos pela Associação Científica Internacional de Probióticos e Prebióticos (ISAPP) como “preparados de microrganismos inanimados e/ou seus componentes que conferem benefícios à saúde do hospedeiro”. Podem conter células destivadas, estruturas celulares ou metabólitos (SALMINEN, *et al.*, 2021). Diferente dos probióticos, os pós-bióticos não colonizam o hospedeiro, oferecendo maior segurança, especialmente para pacientes imunocomprometidos. Pós-bióticos não requerem células viáveis, o que simplifica o processo de desenvolvimento do produto. Eles possuem estrutura química definida e maior estabilidade, resultando em uma vida útil mais prolongada.

Di Marzio, *et al.*, oferecem evidências que associam o efeito de uma cepa desativada de *Streptococcus thermophilus* com o aumento da produção de ceramida em queratinócitos. O estudo também foi conduzido *in vivo* e apresentou resultados consistentes (THEODOROU, *et al* 2024). Guéniche, *et al*, conduziram um estudo duplo-cego randomizado com 66 voluntárias com pele sensível, que usaram um creme contendo 10,0% de lisado de *Bifidobacterium longum*, que havia apresentado propriedades anti-inflamatória (redução de edema, vasodilatação e dos níveis de TNF- α) previamente *ex vivo*. Os resultados demonstraram que o creme reduziu significativamente a sensibilidade da pele, e embora não tenha demonstrado nenhum efeito positivo na recuperação da barreira cutânea, o lisado de *B. longum* auxiliou no seu

fortalecimento. O grupo tratado com o creme também apresentou aumento dos níveis de uréia, enquanto o grupo controle apresentou redução (GUÉNICHE, *et al*, 2010).

Com a popularização do uso de agentes moduladores de microbiota, uma abordagem personalizada no cuidado com a pele pode se tornar tendência, visto que oferecem a possibilidade de ajustar tratamentos conforme as necessidades específicas de cada microbioma, promovendo uma abordagem mais direcionada para o tratamento de condições de pele.

4.6.2 Peptídeos

Peptídeos são cadeias curtas de aminoácidos que desempenham papel importante na manutenção da estrutura da pele e na comunicação celular, atuando como agonistas ou antagonistas de receptores celulares. Estão envolvidos em diversos processos relevantes na cosmeceutica, como modulação da proliferação celular, síntese de proteínas e regulação de inflamação e angiogênese. No tratamento de rosácea também podem ser usados com a finalidade de diminuir sintomas neurogênicos associados à pele sensível.

O acetil dipeptídeo-1 cetil éster é o mais utilizado em cosméticos para pele sensível, devido às suas propriedades calmantes e anti-inflamatórias. Atua promovendo a expressão do gene pró-opiomelanocortina (POMC), precursor do hormônio estimulante de melanócito (MSHs). Dentre diversas atividades, como a indução da produção de melanina, o MSHs modula a resposta inflamatória por diminuir a atividade de NF- κ B. Além disso, aumenta a expressão de aquaporina-3, que auxilia na hidratação e melhora da barreira epidermal (RESENDE, *et al.*, 2021).

O palmitoil tripeptídeo-8 é um peptídeo sintético que mimetiza o α -MSHs, portanto também apresenta atividade anti-inflamatória. Estudos *in vitro* demonstraram eficaz redução da produção de IL-8 em queratinócitos e fibroblastos dérmicos quando submetidos à radiação UV-B. (LOING, 2017). Baldwin *et al.*, conduziram uma avaliação clínica em 25 pacientes com PPR que utilizaram o *Redness Neutralizer*[®], *Skinceuticals*, uma loção contendo cafeína, gluconato de zinco, bisabolol, extrato da casca de *Eperua falcatae* e palmitoil tripeptídeo-8. Após 8 semanas, os pacientes apresentaram redução de eritema e melhora dos sintomas gerais da rosácea. O tratamento foi bem

tolerado e satisfatório para 95% dos pacientes. Contudo, a presença de outros ingredientes ativos e a ausência de um grupo controle impedem conclusões definitivas sobre a eficácia isolada do peptídeo (RESENDE, *et al* 2021; WEINKLE, *et al.*, 2015).

O acetil tetrapeptídeo-15 é um peptídeo sintético derivado de endorfina-2 um agonista opióide com atividade antinociceptiva. O uso tópico visa reduzir a hiperreatividade da pele, aumentando o limiar de excitabilidade neuronal dos receptores μ -opióides. *In vitro*, o acetil tetrapeptídeo-15 é capaz de modular a liberação do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), que atua na transmissão e modulação da dor, após a ativação do TRPV1. Um estudo clínico duplo cego com 20 pacientes demonstrou resultados consistentes, confirmando a eficácia do acetil tetrapeptídeo-15 na redução da sensibilidade à dor após exposição à capsaicina.

Outros peptídeos empregados em cosméticos para pele sensível incluem o palmitoil tripeptídeo-5, que reduz a expressão de MMPs e citocinas pró-inflamatórias, e o acetil hexapeptídeo-49, que reduz a liberação de IL-6 e IL-8 e CGRP (RESENDE, *et al* 2021).

O uso de peptídeos está se tornando uma opção promissora para cosméticos em decorrência da alta seletividade e baixa toxicidade. Sua composição a base de aminoácidos diminui a imunogenicidade e a probabilidade de reações adversas, embora a estabilidade e a baixa permeação transdérmica, devido a baixa lipofilicidade e alto peso molecular, sejam desafios. Os estudos clínicos em pequena escala limitam a generalização em populações mais amplas e diversas e podem resultar em conclusões menos robustas sobre a eficácia isolada do peptídeo em questão (PAI; BHANDARI; SHUKLA, 2017).

5. CONCLUSÃO

A rosácea, sendo uma condição de manifestação facial e crônica, está intrinsecamente relacionada a problemas emocionais e psicológicos. O tratamento frequentemente consiste em uma terapia combinada em que uso de dermocosméticos como adjuvantes se apresenta como uma abordagem eficaz no manejo dos sintomas, saúde da pele e conforto do paciente, impactando diretamente sua qualidade de vida.

Frente ao cenário relatado, o estudo cuidadoso dos componentes da formulação e a definição de um perfil de substâncias adequadas e benéficas para a condição é essencial para a otimização e sucesso do tratamento, bem como a incorporação de ingredientes suaves que respeitem a tolerância e o pH da pele e restauram integridade da barreira cutânea. Os estudos sobre potenciais ingredientes ativos têm relatado que componentes com propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e calmantes são benéficos no alívio de sintomas.

Perspectivas futuras visam a crescente compreensão do papel do microbioma cutâneo na fisiopatologia da rosácea, centrando-se nos mecanismos pelos quais a disbiose cutânea impacta o agravamento dos sintomas, para a identificação de estratégias de modulação eficazes. Os peptídeos também têm se destacado como uma opção promissora, tendo em vista sua capacidade de atuar especificamente em vias inflamatórias e o seu papel no fortalecimento da barreira cutânea. Avanços nestes campos podem resultar em tratamentos personalizados e direcionados, que se ajustem às necessidades específicas de cada paciente, potencializando a eficácia no manejo da rosácea.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADDOR, F. A. S. Skin barrier in rosacea. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 91, n. 1, p. 59–63, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4782648/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- AHN, C. S.; HUANG, W. W. Rosacea Pathogenesis. **Dermatologic Clinics**, v. 36, n.2, p. 81–86, 2018. (Rosacea). Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0733863517301596>>. Acesso em: 3 set. 2024
- ALEXIS, A.; CALLENDER, V. D.; BALDWIN, H. E.; DESAI, S. R.; RENDON, M. I; TAYLOR, S. C. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color: Review and clinical practice experience. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 80, n. 6, p. 1722-1729.e7, 2019. Disponível em:<[https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(18\)32576-3/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(18)32576-3/fulltext)>. Acesso em 3 set. 2024.
- ALEXIS, A.; WOOLERY-LLOYD, H.; ANDRIESSEN, A.; DESAI, S.; HAN, G; RODRIGUEZ, D. Improving Rosacea Outcomes in Skin of Color Patients: A Review on the Nuances in the Treatment and the Use of Cleansers and Moisturizers. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 21, n. 6, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35674765/>>. Acesso em: 3 set. 2024.
- ALGARIN, Y.i A.; PULUMATI, A.; JAALOUK, D.; TAN, J.; NOURI. The role of vitamins and nutrients in rosacea. **Archives of Dermatological Research**, v. 316, n. 5, p.142, 2024. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11065919/>>. Acesso em: 6 set.2024.
- ALI, S. M.; YOSIPOVITCH, G. Skin pH: From Basic Science to Basic Skin Care. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 93, n. 3, p. 261–267, 2013. Disponível em: <[https:// medicaljournalssweden.se/actadv/article/view/7439](https://medicaljournalssweden.se/actadv/article/view/7439)>. Acesso em: 4 set.2024.
- ALMEMAN, A. A. Evaluating the Efficacy and Safety of Alpha-Hydroxy Acids in Dermatological Practice: A Comprehensive Clinical and Legal Review. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 17, p. 1661, 2024. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11268769/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- AMAGAI, R.; TAKAHASHI, T.; TERUI, H.; FUJIMURA, T.; YAMASAKI, K.; AIBA, S., ASANO, Y. The Antimicrobial Peptide Cathelicidin Exerts Immunomodulatory Effects via Scavenger Receptors. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 1, p. 875, 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9821026/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- BALDWIN, H.; ALEXIS, A.; ANDRIESSEN, A.; BERSON, D.; FARRIS, P. ; HARPER, J.; LAIN, E.; MARCHBEIN, S.; GOLD, L.; TAN, J.. Evidence of

- Barrier Deficiency in Rosacea and the Importance of Integrating OTC Skincare Products into Treatment Regimens. **Journal of Drugs in Dermatology**, [S. l.], p. 384-392, 16 mar. 2021. Disponível em: <https://jddonline.com/articles/evidence-of-barrier-deficiency-in-rosacea-and-the-importance-of-integrating-otc-skincare-products-in-S1545961621P0384X/?_page=4>. Acesso em: 4 set. 2024.
- BALDWIN, H.; HARPER, J.; BARADARAN, S.; PATEL, V. Erythema of Rosacea Affects Health-Related Quality of Life: Results of a Survey Conducted in Collaboration with the National Rosacea Society. **Dermatology and Therapy**, v. 9, n.4, p. 725–734, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6828914/>>. Acesso em: 3 set. 2024.
- BARBOSA, H. I. **Rosácea e a sua compreensão: etiopatogenia e clínica**. 2016. Trabalho de Mestrado - Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016. Disponível em: <<https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/36181/1/TESE.pdf>> Acesso em: 3 set.2024
- BECK, L. A.; CORK, M. J.; AMAGAI, M.; DE BENEDETTO, A.; KABASHIMA, K.; HAMILTON, J. D; ROSSI, A. B. Type 2 Inflammation Contributes to Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. **JID Innovations**, v. 2, n. 5, p. 100131, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9428921/>>. Acesso em: 4 set. 2024
- BEKEN, B.; SERTTAS, R.; YAZICIOGLU, M.; TURKEKUL, K.; ERDOGAN, S. Quercetin Improves Inflammation, Oxidative Stress, and Impaired Wound Healing in Atopic Dermatitis Model of Human Keratinocytes. **Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology**, v. 33, n. 2, p. 69–79, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8443267/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- BENAVENTE, C. A.; JACOBSON, E. L. Niacin restriction upregulates NADPH oxidase and ROS in human keratinocytes. **Free radical biology & medicine**, v. 44,n. 4, p. 527–537, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2323356/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- BONAMIGO, R. R; BAKOS, L.; CARTELL, A.; EDELWEISS, M. I. Fatores associados à rosácea em amostras populacionais do Sul do Brasil: análise de estudos casos controles. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 83, p. 419–424, 2008. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abd/a/zPKzWTV7G5DYDg8MLJvDZvS/abstract/?lang=pt>>.Acesso em: 3 set. 2024.
- BRONIARCZYK-DYŁA, G. PRUSIŃSKA-BRATOŚ, M.; KMIEĆ, M. L. Original paper Assessment of the influence of licochalcone on selected functional skin parameters in patients with impaired vasomotor disorders and rosacea. **Advances in Dermatology and Allergology**, v. 28, n. 4, p. 241–247, 2011.

- Disponível em: <https://www.termedia.pl/Original-paperAssessment-of-the-influence-of-licochalcone-on-selected-functional-skin-parameters-in-patients-with-impaired-vasomotor-disorders-and-rosacea,7,17250,1,1.html>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- BUDDENKOTTE, J.; STEINHOFF, M.. Recent advances in understanding and managing rosacea. **F1000Research**, v. 7, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6281021/>>. Acesso em: 3 set. 2024.
- CHAVES, H; MORAES, CA. Composição de Dermocosméticos com apelo para Rosácea. **Cosmetics and Toiletries**, [S. l.], v. 35, n. 6, p. 38-44, 22 nov. 2023.
- CHOI, E. H; KANG, H.. Importance of Stratum Corneum Acidification to Restore Skin Barrier Function in Eczematous Diseases. **Annals of Dermatology**, v. 36, n. 1, p. 1– 8, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10861303/>>. Acesso em: 4 set.2024.
- CODA, A. B.; HATA, T.; MILLER, J.; AUDISH, D.; KOTOL, P.; TWO, A.; SHAFIG, F.; YAMASAKI, K.; HARPER, J. C; DEL ROSSO, J.; GALLO, R.. Cathelicidin, kallikrein 5, and serine protease activity is inhibited during treatment of rosacea with azelaic acid 15% gel. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 69, n. 4, p. 570–577, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3910251/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- Coping With Rosacea | Rosacea.org**. Disponível em: <https://www.rosacea.org/patients/materials/coping-with-rosacea/managing-psychological-and-social-aspects-of-rosacea#Managing>>. Acesso em: 3 set. 2024.
- CROITORU, D.; PIGUET, V. Cathelicidin LL-37 Ignites Primed NLRP3 Inflammasomes in Rosacea. *Journal of Investigative Dermatology*, [S. l.], p.2780-2780, 23 nov. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X21013130>. Acesso em:4 set. 2024.
- DAOU, H.; PARADISO, M.; HENNESSY, K.; SEMINARIO-VIDAL, L. Rosacea and the Microbiome: A Systematic Review. **Dermatology and Therapy**, v. 11, n. 1,p.1–12, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33170492/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- DE ALMEIDA, C. V.; ANTIGA, E.; LULLI, M. Oral and Topical Probiotics and Postbiotics in Skincare and Dermatological Therapy: A Concise Review. **Microorganisms**, v. 11, n. 6, p. 1420, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2607/11/6/1420>>. Acesso em: 3 set. 2024.
- DEL ROSSO, J.; THIBOUTOT, D.; GALLO, R.; WEBSTER, G.; TANGHETTI, E.; EICHNFELD, L.; STEIN-GOLD, L.; BERSON, D.; ZAENGLEIN, A. Consensus Recommendations From the American Acne & Rosacea Society on the Management of Rosacea, Part 1: A Status Report on the Disease State, General Measures, and Adjunctive Skin Care. **Cutis**, [S. l.], p. 234-240, 2013.

- Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24343208/>. Acesso em: 4 set. 2024.
- DOMINGO, D. S.; CAMOUSE, M. M.; HSIA, A. H.; MATSUI, M.; MAES, D.; WARD, N. L.; COOPER, K. D.; BARON, E. D. Anti-angiogenic effects of epigallocatechin-3-gallate in human skin. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v. 3, n. 7, p. 705–709, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2933390/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- EDDIN, L. B.; JHA, N. K.; GOYAL, S. N.; AGRAWAL, Y. O.; SUBRAMANYA, S. S.; BASTAKI, S. M.; OJHA, S. Health Benefits, Pharmacological Effects, Molecular Mechanisms, and Therapeutic Potential of α -Bisabolol. **Nutrients**, v. 14, n. 7, p. 1370, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9002489/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- EMER, J.; WALFORD, H. BERTSON, D.. Botanicals and Anti-Inflammatories: Natural Ingredients for Rosacea. **Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery**, [S. l.], p. 148-155, 30 set. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21925368/>. Acesso em: 4 set. 2024.
- FRANÇA, K.. Topical Probiotics in Dermatological Therapy and Skincare: A Concise Review. **Dermatology and Therapy**, v. 11, n. 1, p. 71–77, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7859136/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- GE, L.; LI, Y.; WU, Y.; FAN, F.; SONG, Z. Differential Diagnosis of Rosacea Using Machine Learning and Dermoscopy. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 15, p. 1465–1473, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9354760/>>. Acesso em: 3 set. 2024.
- GEISLER, A. N.; AUSTIN, E.; NGUYEN, J.; HAMZAVI, I.; JAGDEO, J.; LIM, H. W. Visible Light Part II. Photoprotection against visible and ultraviolet light. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 84, n. 5, p. 1233–1244, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8887048/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- GENG, R. S. Q.; BOURKAS, A. N.; MUFTI, A.; *et al.* Rosacea: Pathogenesis and Therapeutic Correlates. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 28, n. 2, p. 178–189, 2024. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11015710/>>. Acesso em: 3 set. 2024.
- GENTILI, G.; PERUGINI, P.; BUGLIARO, S.; D'ANTONIO, C. Efficacy and safety of a new peeling formulated with a pool of PHAs for the treatment of all skin types, even sensitive. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 22, n. 2, p. 517–528, 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10087944/>>. Acesso em: 4 set. 2024.

- GONÇALVES, M. M. B.; PINA, M. E. S. Dermocosmetic care for rosacea. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 53, 2017. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/bjps/a/fScNmzN5PHpwbXcyZn4t6Hb/>>. Acesso em: 4 set.2024.
- GREEN, B.; EDISON, B.; SIEGLER, M. Antiaging Effects of Topical Lactobionic Acid: Results of a Controlled Usage Study. **Cosmetic Dermatology**, [S. l.], p. 76-80, 1 fev. 2007. Disponível em: <https://cdn.mdedge.com/files/s3fs/public/Document/September-2017/021020076.pdf>. Acesso em: 4 set. 2024.
- GRIVET-SEYVE, M.; SANTORO, F.; LACHMANN, N. Evaluation of a novel very highsun protection-factor moisturizer in adults with rosacea-prone sensitive skin. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 10, p. 211–219, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5476437/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- GUÉNICHE, A.; BASTIEN, P.; OVIGNE, J. M.; KERMICI, M.; COURCHAY, G.; CHEVALIER, V.; BRETON, L.; CASTIEL-HIGOUNENC, I. *Bifidobacterium longum* lysate, a new ingredient for reactive skin. **Experimental Dermatology**, v. 19, n. 8, 2010. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0625.2009.00932.x>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- HAMILTON, T.; DE GANNES, G. C. Allergic contact dermatitis to preservatives and fragrances in cosmetics. **Skin Therapy Letter**, v. 16, n. 4, p. 1–4, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21611680/>>. Acesso em: 5 set. 2024.
- HAMMAN, J. H. Composition and Applications of Aloe vera Leaf Gel. **Molecules**, v.13, n. 8, p. 1599–1616, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6245421/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- HEKMATPOU, D.; MEHRABI, F.; RAHZANI, K.; AMINIYAN, A. The Effect of Aloe Vera Clinical Trials on Prevention and Healing of Skin Wound: A Systematic Review. **Iranian Journal of Medical Sciences**, v. 44, n. 1, p. 1–9, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6330525/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- HOFFMANN, J.; GENDRISCH, F.; SCHEMPP, C. M.; WOLFLE, U. New Herbal Biomedicines for the Topical Treatment of Dermatological Disorders. **Biomedicines**, v. 8, n. 2, p. 27, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7168306/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- HUANG, Y.; LI, J.; ZHAO, Zh.; ZHENG, B.; DENG, Y.; SHI, W.; STEINHOFF, M.; XIE, H. Effects of skin care habits on the development of rosacea: A multi-center retrospective case-control survey in Chinese population. **PLoS ONE**, v. 15, n. 4, p. e0231078, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7185582/>>. Acesso em: 4

set. 2024.

Informe Técnico nº 47, de 16 de novembro de 2011_Anvisa.pdf — Ministério da Agricultura e Pecuária. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-vegetal/legislacao-de-produtos-origemvegetal/biblioteca-de-normas-vinhos-e-bebidas/informe-tecnico-no-47-de-16-de-novembro-de-2011_anvisa.pdf/view>. Acesso em: 4 set. 2024.

JARZĄBEK-PERZ, S.; DZIEDZIC, M.; ROTSZTEJN, H.; KOŁODZIEJCZAK, A. Evaluation of the effects of 10% and 30% gluconolactone chemical peel on sebum, pH, and TEWL. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 22, n. 12, p. 3305–3312, 2023. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.15864>>. Acesso em: 4 set. 2024.

KANG, C.; SHAH, M.; TAN, J. Rosacea: An Update in Diagnosis, Classification and Management. **Skin Therapy Letter**, v. 26, n. 4, p. 1–8, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34347259/>>. Acesso em: 3 set. 2024.

KANG, S.; UM, J.; CHUNG, B.; LEE, S.; PARK, J.; KIM, J.; PARK, C.; KIM, H. Moisturizer in Patients with Inflammatory Skin Diseases. **Medicina**, v. 58, n. 7, p. 888, 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1648-9144/58/7/888>>. Acesso em: 4 set. 2024.

KIM, H. B.; NA, E. Y.; YUN, S. J.; LEE, J. B. The Effect of Capsaicin on Neuroinflammatory Mediators of Rosacea. **Annals of Dermatology**, v. 34, n. 4, p. 261–269, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9365654/>>. Acesso em: 4 set. 2024.

KRESKEN, J.; KINDL, U.; WIGGER-ALBERTI, W.; CLANNER-ENGELSHOFEN, B. M.; REINHOLZ, M.. Dermocosmetics for Use in Rosacea: Guideline of the Society for Dermopharmacy. **Skin Pharmacology and Physiology**, [S. l.], p. 147-154, 2018. Disponível em: <https://karger.com/spp/article-pdf/31/3/147/3547133/000486688.pdf>. Acesso em: 4 set. 2024.

KULKARNI, N. N.; TAKAHASHI, T.; SANFORD, J. A.; TONG, Y.; GOMBART, A. F.; HINDS, B.; CHENG, J. Y.; GALLO, R. L. Innate immune dysfunction in rosacea promotes photosensitivity and vascular adhesion molecule expression. **The Journal of investigative dermatology**, v. 140, n. 3, p. 645-655.e6, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9188685/>>. Acesso em: 4 set. 2024.

LEVIN, J.; MILLER, R.. A Guide to the Ingredients and Potential Benefits of Over-the Counter Cleansers and Moisturizers for Rosacea Patients. **The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, v. 4, n. 8, p. 31–49, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3168246/>>. Acesso em: 4 set. 2024.

LIM, H. Y.; JEONG, D.; PARK, S. H.; SHIN, K. K.; HONG, Y. H.; KIM, E.; YU, Y. G.; KIM, T. R.; KIM, H.; LEE, J.; CHO, J. Y. Antiwrinkle and Antimelanogenesis Effects of Tyndallized *Lactobacillus acidophilus* KCCM12625P. **International**

- Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 5, p. 1620, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7084287/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- LOING, E. Reaching a zen-like state in skin: biomimetic peptide to balance sensitivity. **Cosmetics & Toiletries**. Disponível em: <<https://www.cosmeticsandtoiletries.com/testing/sensory/article/21836773/reaching-a-zenlike-state-in-skin-biomimeticpeptide-to-balance-sensitivity>> Acesso em: 4 set.2024.
- MALIYAR, K.; ABDULLA, S. J. Dermatology: how to manage rosacea in skin of colour. **Drugs in Context**, v. 11, p. 2021-11–1, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9165629/>>. Acesso em: 23 set. 2024.
- MARQUES, C.; HADJAB, F.; PORCELLO, A.; LOURENÇO, K.; SCALETTA, C.; ABDEL-SAYED, P.; HIRT-BURRI, N.; APPELEGATE, L. A.; LAURENT, A. Mechanistic Insights into the Multiple Functions of Niacinamide: Therapeutic Implications and Cosmeceutical Applications in Functional Skincare Products. **Antioxidants**, v. 13, n. 4, p. 425, 2024. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11047333/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- MASCARENHAS, N. L.; WANG, Z.; CHANG, Y.; DI NARDO, A. TRPV4 Mediates Mast Cell Activation in Cathelicidin-Induced Rosacea Inflammation. 2 **Journal of Investigative Dermatology**, [S. l.], p. 972-975, 2016. Disponível em: <[https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(16\)32747-6/fulltext.](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(16)32747-6/fulltext.)> Acesso em: 4 set. 2024.
- MEDGYESI, B.; DAJNOK, Z.; BEKE, G.; GASPAR, K.; SZABO, I. L.; JANKA, E. A.; POLISKA, S.; HENDRIK, Z.; MEHES, G.; TOROCSIK, D.; BIRO, T.; KAPITANY, A.; SZEGEDI, A. Rosacea Is Characterized by a Profoundly Diminished Skin Barrier. **Journal of Investigative Dermatology**, [S. l.], p. 1938-1950, 19 abr. 2020. Disponível em: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(20\)31198-2/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(20)31198-2/fulltext). Acesso em: 4 set. 2024.
- MÉNDEZ-SAMPERIO, P. The human cathelicidin hCAP18/LL-37: A multifunctional peptide involved in mycobacterial infections. **Peptides**, v. 31, n. 9,p.1791–1798,2010. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196978110002603>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- MIJALJICA, D.; SPADA, F.; HARRISON, I. P. Skin Cleansing without or with Compromise: Soaps and Syndets. **Molecules**, v. 27, n. 6, p. 2010, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8954092/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- MORGADO-CARRASCO, D.; GRANGER, C.; TRULLAS, C.; PIQUERO-CASALS, J.; Impact of ultraviolet radiation and exposome on rosacea: Key role of


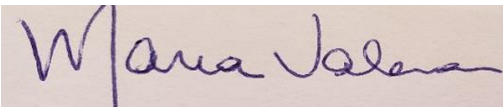
- photoprotection in optimizing treatment. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 20, n. 11, p. 3415–3421, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33626227/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- MUKHOPADHYAY, P. CLEANSERS AND THEIR ROLE IN VARIOUS DERMATOLOGICAL DISORDERS. **Indian Journal of Dermatology**, v. 56, n. 1, p. 2–6, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3088928/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- NGUYEN, C.; KUCEKI, G.; BIRDSALL, M.I; SAHNI, D. R; SAHNI, V. N; HULL, C. M. Rosacea: Practical Guidance and Challenges for Clinical Management. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 17, p. 175–190, 2024. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10821660/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- NICHOLS, J. A.; KATIYAR, S. K. Skin photoprotection by natural polyphenols: Anti inflammatory, anti-oxidant and DNA repair mechanisms. **Archives of dermatological research**, v. 302, n. 2, p. 71, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2813915/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- NÓBREGA, A.; WAGEMAKER, T.; MAIA CAMPOS, P. Antioxidant activity of Matricaria chamomilla L. extract and clinical efficacy of cosmetic formulations containing this extract and its isolated compounds. **Biomedical and Biopharmaceutical Research**, [S. l.], p. 249-261, 2013. Disponível em: <https://www.alies.pt/BBR%20Editions/Vol-10-2-2013/Article10_10n2.pdf>. Acesso em: 4 set. 2024.
- NOWICKA, D.; CHILICKA, K.; DZIĘDZIÓRA-URBIŃSKA, I.; SZYGULA, R. Skincare in Rosacea from the Cosmetologist's Perspective: A Narrative Review. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 1, p. 115, 2023. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2077-0383/12/1/115>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- OLIVEIRA, C. M. M.; ALMEIDA, L. M. C.; BONAMIGO, R.R.; DE LIMA, C. W G; BAGATIN, E. Consensus on the therapeutic management of rosacea – Brazilian Society of Dermatology. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 95, p. 53–69, 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0365059620302543>>. Acesso em: 3 set. 2024.
- ONALAJA, A. A.; LESTER, J. C.; TAYLOR, S. C. Establishing the diagnosis of rosacea in skin of color patients. **Cutis**, v. 104, n. 1, p. 38–41, 2019. Disponível em: <<https://www.mdedge.com/dermatology/article/204437/rosacea/establishing-diagnosis-rosacea-skin-color-patients>>.
- PAI, V. V.; BHANDARI, P.; SHUKLA, P. Topical peptides as cosmeceuticals. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 83, p. 9, 2017. Disponível em: <<https://ijdv.com/topical-peptides-as-cosmeceuticals/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- PAIVA-SANTOS, A. C.; GONÇALVES, T.; PEIXOTO, D.; PIRES, P. C.;

- VELSANKAR,K.; JHA, N. K; CHAVDA, V. P; MOHAMMAD, I. S.; CEFALI, L. C.; MAZZOLA, P. G; MASCARENHOS-MELO, F.; VEIGA, F.. Rosacea Topical Treatment and Care: From Traditional to New Drug Delivery Systems. **Molecular Pharmaceutics**, v. 20, n. 8, p. 3804–3828, 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10410666/>>. Acesso em: 4 set.2024.
- PARK, K. S. Pharmacological Effects of Centella asiatica on Skin Diseases: Evidenceand Possible Mechanisms. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM**, v. 2021, p. 5462633, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8627341/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- PEREIRA, M. D; PEREIRA, M. D. Cuidados dermocosméticos no tratamento darosácea: uma revisão da literatura sobre as perspectivas mundiais. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 19, n. 2, p. 361–366, 2020. Disponível em: <<https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/35617>>. Acesso em: 4 set.2024.
- PORTILHO, L.; AIELLO, L. M.; VASQUES, L. I.; BAGATIN, E.; LEONARDI, G. R. Effectiveness of sunscreens and factors influencing sun protection: a review. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 58, p. e20693, 2023. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/bjps/a/4kkFt39DQzrhqXW7bJSxhJQ/?lang=en>>.Acesso o em: 4 set. 2024.
- PUEBLA-BARRAGAN, S.; REID, G.. Probiotics in Cosmetic and Personal Care Products: Trends and Challenges. **Molecules**, v. 26, n. 5, p. 1249, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7956298/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- RADHA, M. H.; LAXMIPRIYA, N. P. Evaluation of biological properties and clinical effectiveness of Aloe vera: A systematic review. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 5, n. 1, p. 21–26, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4488101/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- RAINER, B. M.; KANG, S.; CHIEN, A. L. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. **Dermato-endocrinology**, v. 9, n. 1, p. e1361574, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5821167/>>. Acesso em: 3 set. 2024.
- RATZ-ŁYKO, A.; ARCT, J.; PYTKOWSKA, K. Moisturizing and Antiinflammatory Properties of Cosmetic Formulations Containing Centella asiatica Extract. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 78, n. 1, p. 27–33, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4852572/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- RESENDE, D. I. S. P.; FERREIRA, M. S.; SOUSA-LOBO, J. M.; SOUSA, E.; ALMEIRA, I. F. Usage of Synthetic Peptides in Cosmetics for Sensitive Skin.

- Pharmaceuticals**, v. 14, n. 8, p. 702, 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/14248247/14/8/702>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- RODRIGUES-BRAZ, D.; ZHAO, M.; YESILIRMAK, N.; ARACTINGI, S.; BEHAR-COHEN, F.; BOURGES, J. L. Cutaneous and ocular rosacea: Common and specific physiopathogenic mechanisms and study models. **Molecular Vision**, v. 27, p. 323– 353, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8131178/>>. Acesso em: 3 set. 2024.
- Rosácea**. Disponível em: <<https://www.sbd.org.br/doencas/rosacea/>>. Acesso em: 3 set. 2024.
- SALMINEN, S.; COLLADO, M. C.; ENDO, A.; HILL, C.; LEBEER, S.; QUIGLEY, E. M. M.; SANDERS, M. E.; SHAMIR, R.; SWANN, J. R.; SZAJEWSKA, H.; VINDEROLA, G. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 18, n. 9, p. 649–667, 2021. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41575-021-00440-6>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- SANDER, M.; SANDER, M.; BURBIDGE, T.; BEEKER, J. The efficacy and safety of sunscreen use for the prevention of skin cancer. **CMAJ : Canadian Medical Association Journal**, v. 192, n. 50, p. E1802–E1808, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7759112/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- SANGHA, A. M. Diagnosing and Treating Rosacea in Skin of Color Patients. **The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, v. 16, n. 12 Suppl 2, p. S14–S15, 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10919953/>>. Acesso em: 3 set. 2024.
- SARKAR, R.; PODDER, I.; JAGADEESAN, S. Rosacea in skin of color: A comprehensive review. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 86, p. 611, 2020. Disponível em: <<https://ijdv.com/rosacea-in-skin-of-color-a-comprehensive-review/>>. Acesso em: 3 set. 2024.
- SCHALLER, M.; ALMEIDA, L. M. C.; BEWLEY, A.; CRIBIER, B.; DEL ROSSO, J.; DLOVA, N. C.; GALLO R. L.; GRANSTEIN, G.; MANNIS, M. J.; MICALI, G.; OON, H. H.; RAJAGOPALAN, M.; STEINHOFF, M. TANGHETTI, E.; THIBOUTOT, D.; TROIELLI, P.; WEBSTER, G.; ZIERGUT, M.; VAN ZUUREN, E. J.; TAN, J. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROS acea CO nsensus 2019 panel. **British Journal of Dermatology**, v. 182, n. 5, p. 1269– 1276, 2020. Disponível em: <<https://academic.oup.com/bjd/article/182/5/1269/6603219>>. Acesso em: 3 set. 2024.
- SCHWAB, V. D.; SULK, M.; SEELIGER, S.; NOWAK, P.; AUBERT, J.; MESS, C.; RIVIER, M.; CARLAVAN, I.; ROSSIO, P.; METZE, D.; BUDDENKOTTE, J.; CEVIKBAS, F.; VOEGEL, J. J.; STEINHOFF, M. Neurovascular and

- Neuroimmune Aspects in the Pathophysiology of Rosacea. **The journal of investigative dermatology**, v. 15, n. 1, p. 53–62, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3704331/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- SHARMA, A.; KROUMPOUZOS, G.; KASSIR, M.; GALADARI, H.; GOREN, A.; GRABBLE, S.; GOLDUST, M. Rosacea management: A comprehensive review. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 21, n. 5, p. 1895–1904, 2022. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.14816>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- SEMENESCU, I.; SIMILIE, D.; DIACONEASA, Z.; DANCIU, C. Recent Advances in the Management of Rosacea through Natural Compounds. **Pharmaceuticals**, v. 17, n. 2, p. 212, 2024. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10892689/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- SULK, M.; SEELIGER, S.; AUBERT, J.; SCHWAB, V. D; CEVIKBAS, F.; RIVIER, M.; NOWAK, P.; VOEGEL, J. J.; BUDDENKOTTE, J.; STEINHOFF, M.. Distribution and Expression of Non-Neuronal Transient Receptor Potential (TRPV) Ion Channels in Rosacea. **The Journal of investigative dermatology**, v. 132, n. 4, p. 1253–1262, 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22189789/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- SUN, B.; WU, L.; WU, Y.; CHENGFEI, Z.; LINGLING, Q.; HAYASHI, M.; KUDO, M.; DAO, M.; TONGHUA, L. Therapeutic Potential of Centella asiatica and Its Triterpenes: A Review. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 568032, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7498642/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- TAN, J.; SCHÖFER, H.; ARAVIISKAIA, E.; AUDIBERT, F.; KERROUCHE, N. BERG, M; RISE study group . Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia – The RISE study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 30, n. 3, p. 428 – 434, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5067643/>>. Acesso em: 3 set. 2024.
- THEODOROU, I. M.; KAPOUKRANIDOU, D.; THEODOROU, M.; TSETIS, J. K.; MENNI, A. E.; TZIKOS, G.; BAREKA, S.; SHREWSCURY, A.; STRAVROU, G.; KOTZAMPASSIN K. Cosmeceuticals: A Review of Clinical Studies Claiming to Contain Specific, Well-Characterized Strains of Probiotics or Postbiotics. **Nutrients**, v. 16, n. 15, p. 2526, 2024. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11314542/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- ULDAHL, A.; ENGFELDT, M.; SVEDMAN, C. Clinical relevance of positive patch test reactions to lanolin: A ROAT study. **Contact Dermatitis**, v. 84, n. 1, p. 41–49, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7756495/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- VAN ZUUREN, E. J.; ARENTS, B. W. M.; VAN DER LINDEN, M. M. D.; *et al.*

- Rosacea: New Concepts in Classification and Treatment. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 22, n. 4, p. 457–465, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8200341/>>. Acesso em: 3 set. 2024.
- WANG, L.; ZHANG, Y.; CHEN, L.; DENG FENG, Y.; XIAMEI, F.; ZHENG, J.; LI, X.; YUAN, C. A two-center randomized controlled trial of a repairing mask as an adjunctive treatment for mild to moderate rosacea. **Journal of Cosmetic Dermatology**, p. jocd.16413, 2024. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.16413>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- WEINKLE, A. P.; DOKTOR, V.; EMER, J. Update on the management of rosacea. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 8, p. 159, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4396587/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- WOLLINA, U. Recent advances in the understanding and management of rosacea. **F1000 Prime Reports**, [S. l.], p. 1-7, 8 jul. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4108952/pdf/medrep-06-50.pdf>. Acesso em: 4 set. 2024.
- WOO, Y. R.; LIM, J. H.; CHO, D. H.; PARK, H. J.. Rosacea: Molecular Mechanisms and Management of a Chronic Cutaneous Inflammatory Condition. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 9, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5037831/>>. Acesso em: 3 set. 2024.
- YAMASAKI, K.; KANADA, K.; MACLEOD, D.; BORKOWSKI, A.; MORIZANE, S.; NAKATSUJI, T.; COGEN, A.; GALLO, R.. TLR2 Expression Is Increased in Rosacea and Stimulates Enhanced Serine Protease Production by Keratinocytes. **Journal of Investigative Dermatology**, [S. l.], p. 688-697, 25 nov.2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3085277/>> Acesso em: 3 set. 2024.
- YOON, S.; HWANG, I.; LEE, E.; CHO, H.; RYU, J.; KIM, T.; YU, J. Antimicrobial Peptide LL-37 Drives Rosacea-Like Skin Inflammation in an NLRP3-Dependent Manner. **Journal of Investigative Dermatology**, [S. l.], p. 2885-2894, 18 mar. 2021. Disponível em: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(21\)01009-5/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(21)01009-5/fulltext). Acesso em: 4 set. 2024.
- ZABOROWSKI, M. K.; DŁUGOSZ, A.; BŁASZAK, B.; SZULC, J.; LEIS, K. The Role of Quercetin as a Plant-Derived Bioactive Agent in Preventive Medicine and Treatment in Skin Disorders. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 29, n. 13, p. 3206, 2024. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38999158/>>. Acesso em 4 set. 2024
- ZHANG, Y.; ZHOU, Y.; HUMBERT, P.; YUAN, D.; YUAN, C. Effect on the Skin Microbiota of Oral Minocycline for Rosacea. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 103, p. 10331, 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10561103/>>. Acesso em: 5 set. 2024.

Assinatura	Data
Aluna: 	30/09/2024
Orientadora: 	02/10/2024