



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

Caracterização da microbiota intestinal, sua relação com os níveis séricos de catelicidina e vitamina D e avaliação da resposta terapêutica e da qualidade de vida ao uso do ácido tranexâmico tópico em uma amostra de pacientes com rosácea

JULIANO PERUZZO

Porto Alegre
2024

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

Caracterização da microbiota intestinal, sua relação com os níveis séricos de catelicidina e vitamina D e avaliação da resposta terapêutica e da qualidade de vida ao uso do ácido tranexâmico tópico em uma amostra de pacientes com rosácea

JULIANO PERUZZO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de doutor em Ciências Médicas

Orientador: Prof. Dr. Renan Rangel Bonamigo
Co-orientadora: Profa. Dra. Fernanda Sales Luiz Vianna

Porto Alegre
2024

CIP - Catalogação na Publicação

Peruzzo, Juliano

Caracterização da microbiota intestinal, sua relação com os níveis séricos de catelicidina e vitamina D e avaliação da resposta terapêutica e da qualidade de vida ao uso do ácido tranexâmico tópico em uma amostra de pacientes com rosácea / Juliano Peruzzo. -- 2024.

74 f.

Orientador: Renan Rangel Bonamigo.

Coorientadora: Fernanda Sales Luiz Vianna.

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

1. rosacea. 2. microbiota intestinal. 3. catelicidina. 4. vitamina d. I. Rangel Bonamigo, Renan, orient. II. Sales Luiz Vianna, Fernanda, coorient. III. Título.

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

Juliano Peruzzo

Caracterização da microbiota intestinal, sua relação com os níveis séricos de catelicidina e vitamina D e avaliação da resposta terapêutica e da qualidade de vida ao uso do ácido tranexâmico tópico em uma amostra de pacientes com rosácea

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de doutor em Ciências Médicas

Aprovado em 19 de dezembro de 2024

BANCA EXAMINADORA

Dra Renata Heck
Hospital de Clínicas de Porto Alegre Universidade Federal do Rio Grande do Sul
HCPA/UFRGS

Dra Ana Paula Dornelles da Silva Manzoni
Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

Prof. Dr. Renato Marchiori Bakos
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Profa. Dra. Maria Helena da Silva Pitombeira Rigatto
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Fernanda Sales Luiz Vianna (co-orientadora)
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Renan Rangel Bonamigo (orientador)
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao meu orientador, Prof. Renan Rangel Bonamigo, pelo exemplo profissional, pela paciência, pelas ideias e pelo apoio constante em todos os momentos. Por receber minhas mensagens e emails com dúvidas e materiais para revisão à noite e aos finais de semana e sempre estar disposto e disponível para respondê-los.

Agradeço à co-orientação e ao entusiasmo da Profa. Fernanda Sales Luiz Vianna e ao trabalho da Miriã Ferrão, ambas fornecendo apoio em uma área ainda desconhecida e tornando o trabalho mais leve.

Agradeço à colega Paula Barea por topar e trilhar comigo este projeto e à Juliana Catucci Boza por sempre me apoiar dentro da dermatologia.

Agradeço aos então alunos, agora médicos, Otavio Cionek, Arthur Fiegenbaum, Laura Brum e, especialmente, Daniela Crusius, que incansavelmente me auxiliaram na coleta dos dados.

Agradeço aos professores, médicos contratados e médicos residentes do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Pelos ensinamentos, pela compreensão, pelas conversas, por tornarem o trabalho mais leve.

Agradeço ao núcleo de Bioinformática e à Unidade de Pesquisa Laboratorial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, especialmente a Profa. Andreza Martins, Otávio Lovison e Marina Siebert, pelo auxílio na análise e interpretação dos dados.

Agradeço ao meu pai Mario Peruzzo e, especialmente, minha mãe Marilene Ciotta Peruzzo, por serem tão carinhosos, além da doação e do esforço que fizeram para que eu pudesse chegar até aqui.

Agradeço aos meus irmãos, Gauben Peruzzo e Alexandre Peruzzo, e à minha cunhada Marli De Carli Peruzzo, pela amizade, pelo apoio financeiro e psicológico, por me auxiliarem a trilhar esta jornada e pela torcida a cada conquista minha. Aos meus sobrinhos Lucas e Gabriel simplesmente por serem quem são.

Agradeço aos meus amigos que entendem e entenderam as vezes em que precisei estar ausente.

À minha amiga Renata Heck, agradeço pela amizade do cotidiano, pelos ensinamentos de irmã mais experiente, por deixar o caminho mais leve e divertido.

Também não poderia deixar de agradecer àqueles que me são tão importantes e estiveram ao meu lado em algum ponto desta caminhada, que torcem e vibram por mim, que me apoiaram, especialmente neste último ano: Ana Cristina Castagna, André Sambaqui Pinto, Artur Francisco Schumacher Schuh, Fairuz Helena de Castro, Iana Gomes de Lima, Joana Peruzzo Ribeiro e Leonardo Antunes Vilaça de Souza.

Por fim, agradeço aos pacientes que pacientemente se dispuseram a participar do projeto.

RESUMO

BASE TEÓRICA

A rosácea é uma doença inflamatória crônica da pele que causa grande morbidade aos pacientes que a possuem. De etiologia multifatorial e ainda não completamente compreendida, sua patogênese envolve microrganismos, desregulação neurovascular, fatores genéticos, imunológicos e ambientais.

Alterações na composição do microbioma cutâneo e também intestinal nesses pacientes foram evidenciadas. Este último, podendo causar alterações cutâneas através do eixo intestino-pele. Além disso, peptídeos antimicrobianos, como a catelicidina, cuja produção está relacionada ao antígeno de determinadas bactérias e à vitamina D, estão associados à patogênese da rosácea.

Além disso, alterações vasculares são frequentes na rosácea e o ácido tranexâmico, medicamento inibidor da angiogênese e da neovascularização, atua diminuindo a expressão de LL-37 (metabólito ativo da catelicidina) e tem sido estudado como alternativa terapêutica na rosácea.

OBJETIVOS

Caracterizar a microbiota intestinal e verificar as taxas de catelicidina e vitamina D séricas dos pacientes com rosácea e compará-la aos pacientes sem, além de avaliar uma possível associação entre as taxas e a microbiota. Além disso, outro objetivo é avaliar a resposta clínica e o impacto na qualidade de vida apresentada dos pacientes que fizeram uso do ácido tranexâmico para a rosácea.

MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal com ensaio clínico aberto não controlado aninhado. Os pacientes são portadores de rosácea com mais de 18 anos e os controles são pareados por idade e gênero. Os pacientes não podem estar usando nenhum tipo de tratamento tópico 2 semanas antes da inclusão ou sistêmico 4 semanas antes. Além disso, foram excluídos pacientes que fizessem uso de medicação que pudessem interferir nos níveis de vitamina D, as gestantes e lactantes e os pacientes com condições cutâneas que interferissem na análise da pele.

RESULTADOS

Foram incluídos 22 casos e 22 controles para avaliação da microbiota intestinal e dos níveis de catelicidina e vitamina D séricos. Foram perdidos dois pacientes para a avaliação da microbiota intestinal no momento do processamento das amostras. Não houve

diferença entre os níveis de catelicidina sérica entre os grupos - média grupo rosácea 100,3ng/mL, média grupo controle 117,4ng/mL ($p=0,096$); diferença -17.1 (IC 95% -37.5 to 3.3). O mesmo foi observado em relação aos níveis de vitamina D - média grupo rosácea 25,6ng/mL, média grupo controle 29,9ng/mL ($p=0,263$); diferença -4,28 (IC 95% 12,0 a 2,5).

Em relação à microbiota intestinal, 21 amostras do grupo da rosácea e 17 amostras dos controles foram analisadas. Houve predomínio dos filos Bacillota e Actinomycetota, das famílias Lachnospiraceae e Ruminococcaceae e dos gêneros *Blautia*, *Dorea*, *Bifidobacterium* e *Streptococcus*.

No estudo aninhado com o ácido tranexâmico tópico, foram avaliados 28 pacientes. As avaliações foram feitas antes de iniciar o tratamento e 60 dias após o seu uso. Os pacientes apresentaram uma redução significativa no IGA ao término do tratamento ($p 0,001$), bem como na gravidade das pápulas e pústulas ($p 0,018$) e do *flushing* ($p 0,001$). Apesar disso, não houve melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes medidas pelo DLQI e pelo RosaQoL.

CONCLUSÃO

Não houve diferença entre os níveis de catelicidina séricos e vitamina D entre os grupos, assim como na composição da microbiota intestinal entre os grupos.

O ácido tranexâmico parece ser uma alternativa promissora de tratamento para a rosácea, especialmente nos subtipos papulopustuloso e eritematotelangiectásico. Estudos com maior número de pacientes e com grupo controle podem corroborar nossos achados.

PALAVRAS-CHAVE

Rosácea, ácido tranexâmico, catelicidina, vitamina D, microbiota intestinal

ABSTRACT

BACKGROUND

Rosacea is a chronic inflammatory skin condition that significantly impacts patients' quality of life. It has a multifactorial and not fully understood etiology, which involves microorganisms, neurovascular dysregulation, genetic, immunological, and environmental factors.

Changes in both skin and intestinal microbiome composition have been observed in these patients. The latter can influence skin alterations through the gut-skin axis. Additionally, antimicrobial peptides, such as cathelicidin, whose production is related to specific bacterial antigens and vitamin D, are associated with rosacea pathogenesis.

Vascular alterations are also common in rosacea, and tranexamic acid, an angiogenesis and neovascularization inhibitor, decreases LL-37 expression (active cathelicidin metabolite) and has been studied as a therapeutic alternative in rosacea.

OBJECTIVES

To characterize the gut microbiota and evaluate serum cathelicidin and vitamin D levels in rosacea patients compared to controls, as well as to evaluate a possible association between these levels and the gut microbiota. Additionally, another objective is to assess clinical response and impact on quality of life in rosacea patients treated with tranexamic acid.

METHODS

This is a cross-sectional study with a nested case series. Patients must have a rosacea diagnostic and be over 18 years old, and controls are age and gender-matched. Patients cannot be using any topical treatment 2 weeks prior to inclusion or systemic treatment 4 weeks prior. Patients using medication that could interfere with vitamin D levels, pregnant or lactating women, and patients with skin conditions interfering with skin analysis were excluded.

RESULTS

Twenty-two cases and twenty-two age and gender-matched controls were included for gut microbiota evaluation and serum cathelicidin and vitamin D levels assessment. Two patients were lost in the evaluation of gut microbiota during the samples processing. There was no difference between the cathelicidin levels - mean rosacea group 100.3ng/mL, mean control group 117.4ng/mL ($p=0.096$); difference -17.1 (CI 95% -37.5 to 3.3). The same was

observed with vitamin D levels - mean rosacea group 25.6ng/mL, mean control group 29.9ng/mL ($p=0.263$); difference -4,28 (CI 95% 12.0 to 2.5).

Regarding the gut microbiota, 21 rosacea samples and 17 controls were analysed. There were predominance of phylum Bacillota e Actinomycetota, family Lachnospiraceae and Ruminococcaceae and genus *Blautia*, *Dorea*, *Bifidobacterium* and *Streptococcus*.

Moreover, 28 patients completed treatment with topical tranexamic acid. Evaluations were conducted before treatment initiation and 60 days after its use. Patients showed a significant reduction in IGA at the end of treatment ($p 0.001$), as well as in papules and pustules severity ($p 0.018$) and flushing ($p 0.001$). However, there was no significant improvement in patients' quality of life measured by DLQI and RosaQoL.

CONCLUSION

There was no difference in serum cathelicidin and vitamin D levels between the rosacea and control groups, as well as in the gut microbiota composition.

Tranexamic acid appears to be a promising treatment alternative for rosacea, especially in papulopustular and erythematotelangiectatic subtypes. Studies with larger patient numbers and control groups could corroborate our findings. The assessment of gut microbiota and its relationship with serum cathelicidin and vitamin D levels are yet to be analyzed.

KEYWORDS

Rosacea, tranexamic acid, cathelicidin, vitamin D, intestinal microbiota

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

bFGF: fator de crescimento fibroblástico básico

CGRP: peptídeo relacionado ao gene da calcitonina

DCV: doença cardiovascular

FGF2: fator de crescimento de fibroblastos 2

GST: glutathione S-transferase

HLA: antígeno leucocitário humano

IGA-RSS: Investigator Global Assessment of Rosacea Severity Score

IL-6: interleucina 6

IL-8: interleucina 8

KLK5: calicreína-5

MHC II: complexo principal de histocompatibilidade do tipo 2

MMP: metaloproteinase de matriz

mTORC1: complexo 1 da via de sinalização da proteína alvo da rapamicina em mamíferos

Nd:YAG: neodymium-doped yttrium aluminium garnet

PACAP: peptídeo ativador da adenilato ciclase na pituitária

PAR: receptor ativado por proteinase

ROS: espécies reativas de oxigênio

SIBO: supercrescimento bacteriano do intestino delgado

TLR2: toll-like receptor 2

TNF- α : fator de necrose tumoral alfa

TRP: receptores de potencial transitório

TRPA: receptores de potencial transitório anquirina

TRPV: receptores de potencial transitório vaniloide

UV: ultravioleta

UVA: ultravioleta A

UVB: ultravioleta B

VEGF: fator de crescimento do endotélio vascular

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Marco conceitual 27

Artigos em inglês

Artigo 2

Figura 1. Main phylum found in rosacea and control groups 50

Figura 2. Main family found in rosacea and control groups 51

Figura 3. Main genus found in rosacea and control groups 52

Figura 4. Alpha diversity in rosacea and control groups 53

LISTA DE TABELAS

Artigos em inglês

Artigo 1

Tabela 1. Characteristics of rosacea patients 39

Tabela 2. Results before and after treatment with topical TA for rosacea 40

Artigo 2

Tabela 1. Characteristics of the study groups (rosacea and control) 48

Tabela 2. Serum cathelicidin and vitamin D levels 49

Tabela 3. Main phylum, family and genus bacteria 49

Tabela 4. Alpha diversity 50

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DA LITERATURA	15
3. MARCO CONCEITUAL.....	27
4. JUSTIFICATIVA	28
5. OBJETIVOS	29
4.1 Objetivo primário	29
4.2 Objetivos secundários.....	29
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
7. ARTIGOS EM INGLÊS	36
8. PERSPECTIVAS FUTURAS	54
9. ANEXOS	55
10. <i>GUIDELINES</i> RELATIVOS AO DESENHO DO ESTUDO	70

1. INTRODUÇÃO

A rosácea é uma doença inflamatória crônica da pele, que acomete especialmente a região central da face(1). É bastante prevalente no nosso meio e causa grande morbidade aos pacientes que a possuem. A sua patogênese é complexa e pouco compreendida. Sabe-se que envolve microrganismos, desregulação neurovascular, fatores genéticos, imunológicos e ambientais(2,3).

É sabido que o microbioma possui efeito imunomodulatório nos diversos sistemas do corpo e alterações relacionadas ao microbioma cutâneo parecem estar diretamente relacionadas à etiopatogênese da rosácea(4–8). Alterações na composição do microbioma intestinal nesses pacientes também já foram evidenciadas, o que, através do eixo intestino-pele, poderia levar a efeitos cutâneos(9–11). Outro achado que reforça esta hipótese é o aumento de peptídeos antimicrobianos, como a catelicidina, na pele destes pacientes(12). Mais recentemente, a catelicidina sérica também foi encontrada em níveis aumentados neste grupo de pacientes(13). Acredita-se que o estímulo para a sua produção esteja relacionado à exposição a antígenos microbianos, mas a ativação através da vitamina D também já foi aventada(3,13–15). No entanto, a relação exata entre os níveis de catelicidina sérica e de vitamina D e a sua associação com a microbiota intestinal ainda é objeto de discussão.

Por fim, as alterações vasculares são frequentes na rosácea, contribuindo com a sua patogênese e se manifestando de forma clara na clínica. O ácido tranexâmico, medicamento sabidamente inibidor da angiogênese e da neovascularização, além de atuar diminuindo a expressão de LL-37 (metabólito ativo da catelicidina), tem sido estudado mais recentemente como uma alternativa terapêutica nos pacientes com rosácea(16,17).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégia de busca na literatura

Esta revisão da literatura está focada nos aspectos relacionados à rosácea - epidemiologia, patogênese, manifestações clínicas, classificação e tratamento. Também foi pesquisado sobre a microbiota cutânea e intestinal e sua relação com os níveis de catelicidina cutânea e sérica, vitamina D e a própria rosácea. Uma outra revisão envolveu o uso de ácido tranexâmico tópico na rosácea. A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: LILACS, SciELO, PubMed e Catálogo de teses e dissertações da CAPES. Foram realizadas buscas através dos termos "Rosacea", "Acne Rosacea", "Microbiota", "Gut Microbiota", "Gut-Skin-Axis", "Cathelicidin", "LL-37", "Vitamin D", "Cholecalciferol", "Calciferol", "Tranexamic Acid".

Termo pesquisado	PubMed		SciELO		LILACS		CAPES	
	Artigos encontrados	Artigos utilizados	Artigos encontrados	Artigos utilizados	Artigos encontrados	Artigos utilizados	Artigos encontrados	Artigos utilizados
Rosacea and Microbiota	86	16	1	0	0	0	19	1
Rosacea and Gut Microbiota	43	14	1	0	0	0	5	1
Rosacea and Gut-skin axis	17	4	0	0	0	0	2	1
Rosacea and Cathelicidin (or LL-37)	89	8	0	0	1	0	27	1
Rosacea and Vitamin D (or Cholecalciferol)	26	5	0	0	6	0	9	1
Rosacea and Cathelicidin (or LL-37) and Vitamin D (or Cholecalciferol)	14	2	0	0	0	0	20	2
Rosacea and Tranexamic Acid	18	6	0	0	0	0	25	6

Foram incluídos artigos de 1969 a 2024. Foram excluídos os artigos repetidos nas bases de dados e aqueles cujo conteúdo não pôde ser acessado integralmente. Também foram excluídos os artigos que não estivessem disponíveis nas línguas inglesa, espanhola ou portuguesa e aqueles que não estivessem relacionados às questões de pesquisa.

Alguns artigos com os termos de pesquisa isolados foram incluídos para compor a base teórica do assunto.

2.2 Definição

A rosácea é uma doença inflamatória crônica da pele, que acomete especialmente a região central da face(1). Eritema persistente ou transitório, telangiectasias, pápulas, pústulas e alterações fimatosas fazem parte do quadro clínico. O envolvimento ocular também pode ocorrer.

2.3 Epidemiologia

A prevalência na população em geral é de 5,5%, sendo mais acometidas as pessoas entre 45 e 60 anos(18). No entanto, a prevalência varia entre as populações e essa proporção pode chegar a 18% entre as pessoas de origem céltica(1), sugerindo que possa haver um componente genético na origem da doença(3). Mulheres e homens são acometidos igualmente pela doença(18). Embora alguns estudos sugiram uma prevalência maior entre as mulheres(19), acredita-se que esteja relacionado ao fato de as mulheres procurarem mais atendimento médico(18). Além disso, embora haja uma predominância entre as pessoas com fototipo mais baixo (I e II de Fitzpatrick)(2), a prevalência entre as pessoas de fototipo mais alto (V e VI de Fitzpatrick) pode ser subestimada pela dificuldade na visualização do rubor facial e do eritema(18).

2.4 Classificação

O sistema de classificação padrão divide a rosácea em 4 subtipos(3,20): a) Rosácea eritemato-telangiectásica: episódios de rubor ("flushing") ou eritema facial persistente. A presença de telangiectasias também são comuns neste subtipo; b) Rosácea pápulo-pustulosa: pápulas e/ou pústulas distribuídas na região central da face; c) Rosácea fimatosa: espessamento de forma irregular da superfície cutânea. Pode ocorrer em qualquer área sebácea da face, mas é muito mais frequente no nariz; d) Rosácea ocular.

Embora prático, este sistema é falho por não considerar a ocorrência simultânea de mais de um subtipo e a possibilidade de progressão entre eles(20). Um novo sistema de classificação foi então proposto, mais baseado na apresentação clínica. O diagnóstico é feito considerando um fenótipo diagnóstico (alterações fimatosas ou eritema fixo na região centro-facial) ou, na sua ausência, dois fenótipos maiores (pápulas e pústulas, rubor, telangiectasias e manifestações oculares). Outros achados frequentes ainda incluem sensação de queimação ou pinicação, edema e aparência de ressecamento cutâneo(20).

2.5 Patogênese

A patogênese da rosácea, embora não seja completamente compreendida, envolve microrganismos, desregulação neurovascular, fatores genéticos, imunológicos e ambientais(2,3).

2.5.1 Disfunção imune

Uma desregulação do sistema imune inato parece estar envolvida no desenvolvimento de alterações inflamatórias e vasculares da rosácea(21). Induzido por estímulos externos ainda não completamente definidos, a sua ativação leva ao aumento da produção de peptídeos antimicrobianos(2). Eles podem estimular a liberação de citocinas, a angiogênese e a quimiotaxia(2,22). Além disso, o aumento destes peptídeos pode levar à mudança do microbioma cutâneo que, associado às demais alterações, pode culminar nas manifestações clássicas da rosácea(12).

A catelicidina é um destes peptídeos. Armazenada nos leucócitos, como os neutrófilos, mastócitos e células *natural killer* (NK), nos tratos gastrintestinal e respiratório e nos corpos lamelares dos queratinócitos, atua como molécula antimicrobiana e pró-inflamatória(12,22). A calicreína 5 é a responsável pela clivagem da catelicidina na sua forma ativa LL-37, que está aumentada na pele dos pacientes com rosácea e é responsável por promover angiogênese, quimiotaxia de leucócitos e por produzir citocinas pró-inflamatórias (2,3,12,22). LL-37 também influencia a atividade dos mastócitos através da indução de quimiotaxia, degranulação e liberação citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 6 (IL-6) e metaloproteinase de matriz 9 (MMP-9) (23), e a expressão de receptores do tipo toll (*toll-like receptor*, TLR2) (17). Os níveis de calicreína 5 também estão aumentados na face do paciente com rosácea. A presença destes peptídeos leva à produção de interleucinas, como a interleucina 8 (IL-8), e em camundongos foram responsáveis pelo surgimento de dilatação vascular e eritema cutâneos(12).

O estímulo para a produção de catelicidina ainda é incerto. Os pacientes com rosácea têm aumento da expressão de TLR2, que também é responsável pelo aumento dos níveis de calicreína 5 e catelicidina(3,24,25). Este aumento de expressão é tipicamente causado por antígenos microbianos e a relação com *Demodex* ou com *Bacillus oleronius* (bactéria associada ao *Demodex*) já foi hipotetizada(3,26).

Além disso, sabe-se que a catelicidina pode ser ativada pela vitamina D, que é, por sua vez, ativada pela radiação ultravioleta, tido como um dos principais fatores desencadeantes da rosácea(3,14,21). Através de um estímulo, a ativação do TLR2 aumenta a expressão do CYP27B1, que permite a ativação da vitamina D à sua forma ativa (1,25(OH)₂D₃)(27). A vitamina D produzida localmente induz a formação de catelicidina(13). Um estudo observou a presença de níveis aumentados de vitamina D em pacientes com

rosácea em comparação com controles, no entanto, outro estudo não confirmou tais achados(13,15). Portanto, embora tanto a ativação da vitamina D, como a indução de catelicidina compartilhem a mesma via, a sua associação ainda é conflitante.

As metaloproteinases de matriz (MMP) são enzimas envolvidas na regulação dos processos inflamatórios, entre outras funções(28). A calicreína 5, por exemplo, é ativada após a clivagem através de MMP(2,3). A expressão de diversas MMP, incluindo MMP-2 e MMP-9, está aumentada nos pacientes com rosácea, levando a níveis aumentados de calicreína 5 e LL-37(3). Concentrações aumentadas de IL-1 α , MMP-8 e MMP-9 também foram encontradas na lágrima de pacientes com rosácea ocular, relacionando inclusive com a gravidade dos sintomas(29,30). Uma relação positiva entre a expressão de MMP-9 nos fibroblastos e a presença de *Demodex folliculorum* nos pacientes com rosácea também já foi demonstrada(31). MMP-1 e MMP-9 também foram associadas às lesões granulomatosas da rosácea(32,33).

O receptor ativado por protease (PAR) é um receptor acoplado à proteína G e é ativado por serino-proteases(34). O PAR-2, especificamente, está associado à regulação de diversos processos inflamatórios, como angiogênese e recrutamento celular, através da ativação de serino-proteases, como a calicreína que, por sua vez, leva à clivagem da catelicidina em sua forma ativa, LL-37(35). O PAR-2 também está relacionado à alteração da barreira cutânea, levando à expressão de citocinas, de LL-37 e do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), assim como ao estímulo de infiltrado inflamatório celular, todos processos presentes na rosácea(35).

Recentemente a hiperativação do complexo 1 da via de sinalização da proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTORC1) foi relacionada à rosácea, regulando a produção de catelicidina através de um mecanismo de retroalimentação positivo, no qual a LL37 estimula a sinalização mTORC1 através da ligação ao TLR2, que, por sua vez, estimula a expressão da catelicidina(36).

2.5.2 Alterações neurovasculares

A ativação dos receptores de potencial transitório (TRP), que podem ser de dois tipos (TRPV - vaniloide - e TRPA - anquirina), leva à liberação de mediadores, como a substância P, o peptídeo ativador da adenilato ciclase na pituitária (PACAP) e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP)(2). Estes receptores se encontram em maior quantidade nos pacientes com rosácea(37). Eles respondem a diversos estímulos, como calor, frio, radiação ultravioleta (UV), álcool, substâncias picantes de vegetais e pimentas (como a capsaicina), estímulos mecânicos e ingredientes cosméticos, e estão relacionados a diversas funções, como vasorregulação e imunomodulação(1,37–40). Além disso, a pele com rosácea apresenta um limiar mais baixo a esses estímulos, apresentando

vasodilatação e sensibilidade com maior facilidade(41). Acredita-se que os estímulos externos com a consequente ativação destes receptores seja um dos fatores responsáveis pelo rubor (*flushing*) e pelo eritema da rosácea(1,2,38).

2.5.3 Fatores ambientais

2.5.3.1 Microbioma cutâneo

O microbioma cutâneo tem função de barreira e de proteção e varia de acordo com diversos fatores, como o pH cutâneo, a temperatura, o sexo, a idade, entre outros(42). Alterações relacionadas ao microbioma parecem estar diretamente relacionadas à etiopatogênese da rosácea, embora seu mecanismo não seja completamente entendido.

Os pacientes com rosácea apresentam diferenças na composição do microbioma cutâneo. Uma destas alterações é o aumento da prevalência e da densidade do *Demodex folliculorum* em relação aos controles(4,5,43). No entanto, o impacto desta alteração ainda é desconhecido. As lesões poderiam se desenvolver como resultado da inflamação desencadeada pelo *D. folliculorum* na unidade pilossebácea(21). Além disso, já foi demonstrada uma associação entre infestação de *D. folliculorum* com o aumento de mediadores pró-inflamatórios, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IL-1 β , IL-8, LL-37 e MMP-9(4,31).

O *Bacillus oleronius* é uma bactéria não pertencente à flora natural humana e foi isolada junto ao *D. folliculorum*, sugerindo uma relação de simbiose(44). É uma bactéria com potencial para estimular a produção de mediadores inflamatórios conhecidos da rosácea, como a MMP-9 e a catelicidina(45).

O *Staphylococcus epidermidis* é a bactéria comensal mais comum da pele(2). O crescimento isolado da bactéria nas pústulas dos pacientes com rosácea foi identificado, sugerindo um papel patogênico associado ao *S. epidermidis*(6). Além disso, os antígenos do *S. epidermidis* são reconhecidos pelo TLR2, resultando em aumento da produção dos peptídeos antimicrobianos(3).

O microorganismo mais comumente identificado nos pacientes com e sem rosácea é o *Cutibacterium acnes*(7). A demonstração de uma menor quantidade desta bactéria nos pacientes com rosácea em relação aos controles sugere que ela possua um papel protetor na manutenção de um microbioma cutâneo saudável(7,46).

Além das já citadas, diversas outras bactérias foram encontradas mais comumente nos pacientes com rosácea, como *Corynebacterium kroppenstedtii*, *Serratia marcescens* e *Staphylococcus hominis*(7,8,47). No entanto, o seu potencial no processo patogênico ainda é incerto.

Em suma, as alterações na composição do microbioma cutâneo podem atuar diretamente na expressão do TLR2 causando as alterações inflamatórias já mencionadas, mas não se sabe se estas alterações são a causa ou a consequência(48).

2.5.3.2 Microbioma intestinal

Existe crescente evidência dos efeitos da saúde intestinal sobre doenças não-intestinais(49). O chamado "eixo intestino-pele" propõe que a saúde do sistema gastrointestinal afeta a homeostase cutânea através de interações entre os sistemas nervoso, imune e metabólico(11). Em condições saudáveis, o microbioma intestinal previne a passagem de substâncias nocivas através da superfície mucosa. O comprometimento desta superfície, seja através de doenças inflamatórias ou autoimunes ou seja por alteração da composição do microbioma intestinal, pode levar à passagem de substâncias nocivas e a efeitos adversos à distância(49). E, assim como o microbioma cutâneo encontra-se modificado nos pacientes com rosácea, o microbioma intestinal também parece apresentar algumas particularidades neste grupo(9,10).

O microbioma intestinal também tem um efeito imunomodulatório nos sistemas não-entéricos, como a pele, afetando, inclusive, o seu microbioma(11). A sua disbiose, caracterizada pela alteração da flora normal existente, podendo ser secundária à dieta ou a alterações da estrutura local, pode servir como um fator desencadeante para uma resposta imune exagerada, como a ativação do mecanismo do sistema caliceína-cinina plasmático, responsável pela inflamação neurogênica vista no *flushing*, por exemplo(50,51).

Os estudos que avaliaram a microbiota intestinal nos pacientes com rosácea demonstraram quantidade semelhante, mas diferença na composição das bactérias intestinais quando comparados aos controles(9,10). Em um deles, *Acidaminococcus*, *Megasphaera* e *Lactobacillales* foram gêneros observados em maior quantidade nos pacientes com rosácea, enquanto *Peptococcaceae*, *Methanobrevibacter*, *Slackia*, *Coprobacillus*, *Citrobacter* e *Desulfovibrio* estavam em menor quantidade(10). Em outro, *Rhabdochlamydia*, *CF231*, *Bifidobacterium*, *Sarcina*, *Ruminococcus* encontraram-se em maior quantidade nos pacientes com rosácea e, em menor quantidade, foram observados os gêneros de *Lactobacillus*, *Megasphaerae*, *Acidaminococcus*, *Hemophilus*, *Roseburia*, *Clostridium* e *Citrobacter*(9). A diferença entre eles pode ser parcialmente atribuída à heterogeneidade quanto a características demográficas, bem como aos subtipos predominantes de rosácea. Além disso, outro fator de confusão é o uso prévio de antibiótico, frequentemente usado pelos pacientes com rosácea e que poderia modificar o perfil do microbioma intestinal(10).

A possível associação da rosácea ao *Helicobacter pylori* talvez seja a mais estudada. Na tentativa de esclarecer esta relação, diversos estudos foram feitos e parece

haver uma associação fraca entre a infecção pelo *H. pylori* e a rosácea(52). Além disso, parece haver uma tendência de melhora dos sintomas de rosácea após o tratamento da infecção(52). O mecanismo proposto seria devido a produção de citocinas e espécies reativas de oxigênio levando à inflamação da mucosa gástrica e consequente liberação de outras substâncias vasoativas, como citocinas, prostaglandinas e histamina, culminando em vasodilatação, inflamação e estímulo do sistema imune(49,53). Além disso, parece haver uma susceptibilidade genética que predispõe a infecção por cepas mais virulentas de *H. pylori*, que conseqüentemente geram mais reação inflamatória, levando ao desenvolvimento da rosácea(54).

O supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SIBO), definido como a presença de mais de 10⁵ unidades formadoras de colônia/ml no aspirado jejunal, também parece estar relacionado à rosácea. O SIBO pode desencadear rosácea pelo aumento das citocinas circulantes, especialmente TNF-alfa (55). Pacientes com rosácea têm até 13 vezes mais chance de ter SIBO do que controles(56). Além disso, a sua erradicação com rifaximina resultou em melhora dos sintomas cutâneos, com remissão prolongada no seguimento de 3 anos(55,56). Por se tratar de antibiótico com pouca absorção sistêmica, o resultado dificilmente seria secundário à influência na microbiota cutânea ou por efeito antiinflamatório(11).

2.5.3.3 Radiação ultravioleta

A exposição à radiação UV é uma causa relatada de exacerbação da rosácea(2,3,57). A distribuição das lesões nas áreas convexas da face, tipicamente poupando as áreas protegidas do sol, a alta prevalência em pessoas com fototipos mais baixos, a tendência a poupar os mais jovens e a presença de elastose actínica sugerem uma relação na etiopatogênese da rosácea(58–60). De 17% a 60% dos pacientes referem piora dos sintomas com a exposição solar(60–62).

Diversos mecanismos para justificar a ação da radiação UV na patogênese da rosácea foram propostos. O ultravioleta A (UVA) induz a expressão de MMP-1, associado à degeneração do colágeno(63). O ultravioleta B (UVB), por outro lado, estimula a produção do fator de crescimento vascular endotelial e do fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGF2), associados à angiogênese(64–67). Além disso, os pacientes com rosácea apresentam níveis aumentados de espécies reativas de oxigênio (ROS), que promovem a ativação do inflamassoma, levam à produção de citocinas pró-inflamatórias e de mediadores inflamatórios, podendo gerar as respostas inflamatórias comuns da rosácea(66,68). A radiação UV também pode levar ao estresse do retículo endoplasmático, culminando na ativação do sistema imune inato através da ativação do TLR2, cujo mecanismo já foi citado anteriormente(66). Resumindo, a radiação UV pode levar às

alterações características da rosácea através da produção de fatores angiogênicos e da degradação da matriz extracelular.

2.5.4 Genética

Conforme citado anteriormente, a alta prevalência em determinadas populações, como entre celtas e norte-europeus, sugere uma contribuição genética para a doença(1,3), corroborada por estudos demonstrando maior prevalência entre gêmeos monozigóticos(69). Apesar dos estudos epidemiológicos apontarem este componente genético, um gene específico de maior efeito não foi identificado (70).

Corroborando a hipótese de haver relação genética com a doença, polimorfismos no gene da glutathione S-transferase (GST) foram associados à rosácea(71). Além disso, polimorfismo no gene *TACR3*, que poderia estar relacionado ao aumento da expressão do TLR2, também parece estar envolvido. A associação da rosácea com alguns alelos do antígeno leucocitário humano (HLA), pertencentes ao complexo principal de histocompatibilidade do tipo 2 (MHC II), que são apresentadores de antígeno de fontes externas, pode explicar também a conexão com o microbioma(72). Polimorfismos no gene *VEGF* também parecem aumentar o risco de rosácea(73).

Os estudos reforçam a hipótese do componente genético associado à rosácea, mas ainda há muito a ser investigado em relação aos genes envolvidos e aos mecanismos relacionados ao desenvolvimento dos fenótipos específicos.

2.5.5 Dieta

A associação da dieta com a rosácea é controversa. A maior parte das publicações são baseadas em relatos de caso. Um estudo demonstrou que 95% dos pacientes que alteram a dieta pela rosácea apresentam redução no número de exacerbações. Os elementos da dieta mais comumente associados com a exacerbação da rosácea são as bebidas quentes, como café e chá, os alimentos apimentados (contém capsaicina), os alimentos que contém cinamaldeído, como tomate, chocolate e cítricos, além do consumo de bebidas alcoólicas(74). Alimentos gordurosos também podem ser um fator de risco importante para os pacientes com rosácea(75).

Laticínios em um grande estudo de caso-controle foram considerados como um fator de proteção para rosácea(75). Os laticínios podem ter um papel na regulação da flora intestinal e na redução da permeabilidade do epitélio intestinal(75,76).

2.6 Comorbidades

Existe uma incidência aumentada de doenças gastrointestinais em pacientes com rosácea(77). A associação mais significativa é com a doença inflamatória intestinal (78).

Doença celíaca e síndrome do intestino irritável também já foram associadas(79–81). Além disso, conforme já citado anteriormente, existem as relações com SIBO e a ainda controversa com infecção por *H. pylori*.

Existe também uma relação com doenças neurológicas, especialmente a enxaqueca. Ambas doenças compartilham as alterações vasculares na sua patogênese (77). Além disso, tem surgido crescente evidência da associação com doença de Parkinson e, como possível mecanismo, a ativação das MMP, comum às duas doenças, tem sido proposta(77,82,83). O risco de demência e de glioma também está aumentado nestes pacientes(28,77).

Pacientes com rosácea têm incidência aumentada de ansiedade, depressão, transtorno obsessivo compulsivo e transtorno do pânico, além de piora da qualidade de vida(77,84,85). Este impacto é frequentemente subestimado pelos dermatologistas(86). RosaQol consiste em um questionário com 21 questões e é validado para medir o impacto da rosácea na qualidade de vida(86,87).

As doenças inflamatórias crônicas, como a artrite reumatoide e a psoríase, estão associadas a um aumento do risco cardiovascular. A rosácea, por ser uma doença inflamatória crônica, também pode estar relacionada com o aumento do risco cardiovascular(88). Sabe-se que a rosácea está associada com os marcadores para doença cardiovascular (DCV), como níveis elevados de colesterol total, colesterol LDL, triglicerídeos e proteína C reativa(89). A espessura da gordura epicárdica e da íntima-média carotídea, métodos que avaliam a aterosclerose subclínica e o risco de DCV, encontram-se aumentados em pacientes com rosácea(90). Além disso, também já foi demonstrado um risco aumentado para doenças que são fator de risco para DCV e parâmetros da síndrome metabólica, como hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e diabetes(88,91). Essa relação pode ser resultante dos mesmos fatores desencadeantes como aumento das catelicidinas, citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo(92). Apesar disso, a associação com DCV, como cardiopatia isquêmica e acidente vascular cerebral é controversa(88,89,91). O risco parece ser maior nos pacientes com rosácea moderada e grave quando comparados aos com quadros mais leves(93). Pela frequência e pelo risco de existência de comorbidades assintomáticas como diabetes, hipertensão e dislipidemia, a investigação destas doenças em pacientes que apresentam rosácea é sugerida por alguns autores(88,91).

2.7 Manifestações clínicas

O aspecto clínico da rosácea é variado e inclui diversas alterações, como já citado no esquema de classificação(20). Tais alterações incluem:

- eritema centrofacial;

- rubor (*flushing*);
- pápulas e pústulas: caracteristicamente localizadas na região central da face, muitas vezes podem ser confundidas com quadro de acne;
- telangiectasias, especialmente nas regiões malares;
- alterações fimatosas, que consistem no espessamento irregular da pele, sendo mais comum na região nasal (rínofima) e vêm acompanhadas de hiperplasia sebácea;
- sensação de queimação ou de pinicação;
- alterações oculares, sendo as mais frequentes telangiectasias da margem palpebral, congestão conjuntival, infiltrados corneanos na forma de pá, esclerite e escleroceratite(94).

2.8 Tratamento

A maioria dos pacientes busca tratamento médico queixando-se do aspecto estético relacionado à rosácea ou dos sintomas associados. Uma vez que não existe tratamento definitivo, as medidas são baseadas na remissão dos sintomas.

2.8.1 Medidas gerais

Evitar os fatores desencadeantes, como exposição solar, álcool, comidas apimentadas e extremos de temperatura, é medida comum a todos os pacientes(95,96). Devido ao aumento da sensibilidade referida pelos pacientes, o uso de substâncias suaves para higiene e hidratação da pele, evitando uso de detergentes ou irritantes, é recomendado(95). Além disso, a prevenção à exposição solar e o uso de diário fotoprotetor também são indicados(95).

2.8.2 Medidas farmacológicas tópicas

O tratamento medicamentoso da rosácea varia muito de acordo com o subtipo. Para os casos de *flushing*, a recomendação é baseada especialmente na opinião de especialistas e os agentes alfa-adrenérgicos, como a oximetazolina, parecem ter eficácia(97). Nos pacientes com eritema persistente, o uso de agentes vasoconstritores como brimonidina e oximetazolina podem ser prescritos e parecem apresentar resposta prolongada na maioria dos pacientes(97,98). As telangiectasias não costumam ter boa resposta aos medicamentos tópicos(96,97).

Os pacientes com predomínio de lesões pápulo-pustulosas de gravidade leve a moderada costumam apresentar boa resposta ao tratamento tópico. Opções de primeira linha incluem metronidazol 0,75% a 1%, ácido azelaico 15% a 20% e ivermectina 1%(98). Alternativas menos utilizadas incluem retinoides, antibióticos (minociclina, eritromicina, clindamicina) e permetrina(95,98).

2.8.3 Medidas farmacológicas sistêmicas

Beta-bloqueadores via oral, como carvedilol, podem ser alternativa nos casos de *flushing* da rosácea(97).

Os casos de rosácea pápulo-pustulosa moderados a graves e os refratários aos tratamentos tópicos costumam ser manejados com tratamento sistêmico(95). As tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina e minociclina) são os tratamentos de escolha(97,98). Isotretinoína oral, prescrita normalmente em doses mais baixas, é tratamento de escolha especialmente nos casos refratários(97).

Nos pacientes com rosácea fimatosa em estágios iniciais ou inflamatórios, a isotretinoína também é alternativa de tratamento. Estes pacientes também podem se beneficiar do uso de doxiciclina(95,97).

2.8.4 Medidas não-farmacológicas

As modalidades não-farmacológicas incluem *lasers*, como o *laser* de corante pulsado (*pulsed dye laser*) e o *neodymium-doped yttrium aluminium garnet (Nd:YAG) laser*, e a luz intensa pulsada. São alternativas de tratamento para eritema persistente e para as telangiectasias(98).

Para o tratamento do fima já estabelecido ou não-inflamado, a eletrocirurgia é a modalidade de escolha. Também pode ser utilizada para o tratamento das telangiectasias(97).

2.8.5 Perspectivas futuras

2.8.5.1 Ácido tranexâmico

O ácido tranexâmico é um medicamento anti-fibrinolítico inibidor do sistema plasmina/plasminogênio. A plasmina é uma serino-protease que tem um papel importante na angiogênese, na cicatrização e na inflamação(99). Além dela, outras serino-proteases, como a já citada calicreína, foram identificadas em quantidade aumentada na pele dos pacientes com rosácea(100). O ácido tranexâmico, sendo um inibidor da plasmina, suprime a angiogênese e a neovascularização induzida pelo fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF), levando à redução do eritema(101). Além disso, também através da inibição das serino-proteases e consequentemente do PAR-2, o ácido tranexâmico pode melhorar a função de barreira cutânea(35). Um estudo experimental também observou melhora da IL-6, do TNF-alfa e da MMP-9, sabidamente envolvidos na patogênese da rosácea, após uso de ácido tranexâmico(17). Ele também foi capaz de diminuir a expressão de LL-37 estimulada pela calicreína-5 e pelo TLR-2, bem como as respostas Th1 e Th17, presentes na

rosácea(17). Estas evidências explicam as propriedades anti-inflamatória e imunomodulatória do ácido tranexâmico na rosácea.

A aplicação do ácido tranexâmico na dermatologia já é antiga e seu uso, tópico e sistêmico, já é bem conhecido nas dermatoses pigmentares, como o melasma, e em doenças como eczema e urticária, especialmente por reduzir coceira, edema e eritema(102). Em relação à rosácea, algumas publicações existem e demonstraram benefício, especialmente no controle da rosácea eritematotelangiectásica, mas na sua maioria são séries de casos ou estudos com pequeno número de pacientes.

O primeiro relato de uso do ácido tranexâmico na rosácea foi em 6 pacientes que apresentavam tanto rosácea eritematotelangiectásica como papulopustular. O ácido tranexâmico foi aplicado em compressas por cerca de 20 minutos, uma a duas vezes por semana. Após a quinta aplicação, houve uma melhora marcante no eritema, bem como relato de melhora nas sensações de coceira, rubor e pinicação(99).

Um único relato de caso descreveu o uso do ácido tranexâmico oral na dose diária de 250mg em um caso de rosácea refratária com sucesso terapêutico. No entanto, minociclina e propranolol foram utilizados concomitantemente, dificultando a avaliação(103).

Posteriormente, um estudo com 20 pacientes comparou a aplicação de compressas de ácido tranexâmico com o microagulhamento associado à aplicação tópica de solução de ácido tranexâmico (*drug-delivery*) seguida da mesma aplicação das compressas. Foram realizadas 4 aplicações em intervalos quinzenais. Ambos os grupos apresentaram melhora significativa e sustentada dos sintomas e da qualidade de vida. No entanto, o segundo grupo apresentou resposta mais marcante quando comparado com o primeiro(104).

A solução de ácido tranexâmico a 10% aplicada duas vezes ao dia através de *swab* levou à melhora do eritema, das telangiectasias e da sensação de queimação de um paciente com rosácea induzida por corticosteroides após 4 a 6 semanas(16).

Um último estudo, recentemente publicado, avaliou a aplicação intradérmica de ácido tranexâmico 5% através de microinjeções em sessões mensais, com dose total variando entre 5 e 10mg por sessão demonstrando melhora do grau de rosácea avaliado através do *Investigator Global Assessment of Rosacea Severity Score* (IGA-RSS), escala que mede a gravidade da doença, sem efeitos adversos significativos(100).

Resumindo, o ácido tranexâmico parece melhorar os sinais e sintomas da rosácea regulando a resposta imune e a angiogênese.

3. MARCO CONCEITUAL

Existem diversos fatores desencadeantes e de piora associados à rosácea, mas existem ainda outros fatores em investigação. A associação da microbiota intestinal na sua patogênese ainda é ponto de investigação. Além disso, o aumento da catelicidina sérica, um peptídeo antimicrobiano, poderia estar relacionado com determinadas alterações da microbiota. A produção de vitamina D também pode estar relacionada às alterações da microbiota intestinal, bem como sabidamente a radiação ultravioleta está, um clássico fator desencadeante da rosácea. As alterações vasculares também estão classicamente associadas à rosácea e, com isso, o ácido tranexâmico poderia exercer uma ação terapêutica.

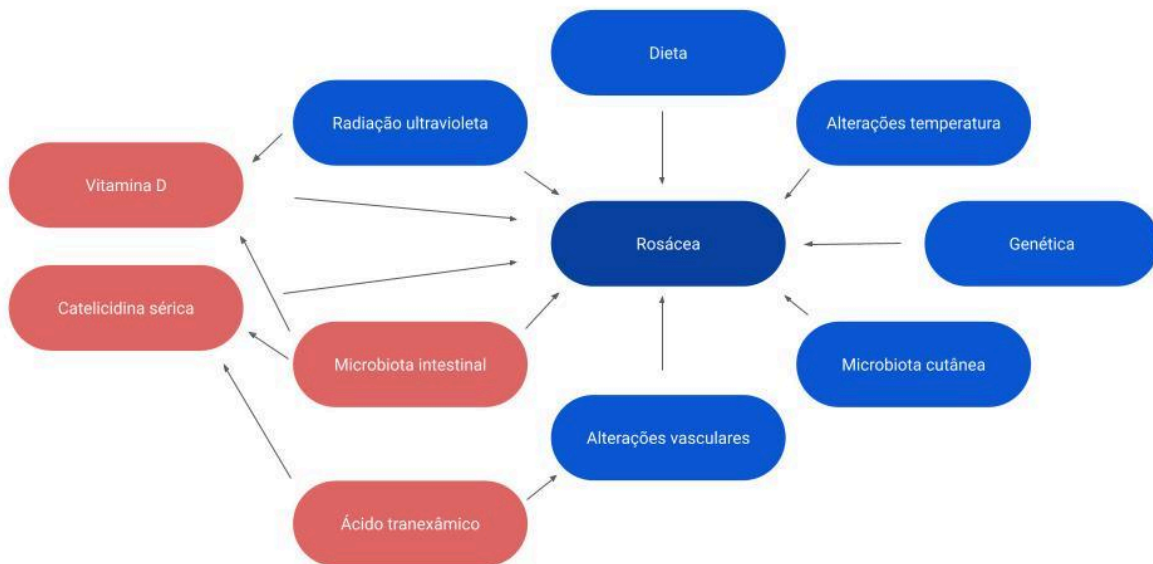


Figura 1. Marco conceitual. Relação entre os diversos fatores envolvidos na patogênese da rosácea e os alvos de estudo da presente tese.

4. JUSTIFICATIVA

A rosácea é uma doença bastante prevalente no nosso meio e possui uma patogênese complexa e ainda pouco entendida. O papel da microbiota intestinal como fator associado à sua patogênese é recente. Até o momento, apenas dois estudos fizeram esta avaliação e os resultados são baseados em um número pequeno de pacientes e conflitantes entre si.

Além disso, sabe-se que a catelicidina está aumentada na pele dos pacientes acometidos pela rosácea. No entanto, apenas um estudo realizou a dosagem sérica deste peptídeo e a sua relação com a microbiota intestinal nunca foi estudada. Outra controvérsia é o nível sérico da vitamina D nos pacientes com rosácea, bem como a sua relação com os níveis de catelicidina e com a microbiota intestinal. A possibilidade de haver um aumento dos níveis séricos associado com a alteração da microbiota poderia reforçar a ideia da rosácea como uma doença inflamatória sistêmica e elucidar um pouco mais sobre a sua etiopatogênese.

Referente também à ativação das serino-proteases, podemos fazer um racional terapêutico: o ácido tranexâmico atua como inibidor da plasmina, uma serino-protease, e também reduz a ativação da produção de LL-37, com conseqüente redução do processo inflamatório e vascular. Apesar de haver uma lógica teórica, os estudos que fizeram uso de ácido tranexâmico são poucos e baseados em casos ou séries de casos. A avaliação do uso do creme de ácido tranexâmico, já amplamente utilizado em cosméticos para controle de doenças pigmentares, seria uma alternativa inédita de tratamento e poderia representar uma alternativa no controle clínico da rosácea. Além disso, a avaliação e a possível melhora da qualidade de vida com o uso do ácido tranexâmico também reforçaria a possibilidade para o seu uso.

5. OBJETIVOS

5.1 Primários

- a) Caracterizar a microbiota intestinal dos pacientes com rosácea;
- b) Verificar as taxas da catelicidina sérica e da vitamina D dos pacientes com rosácea;
- c) Avaliar a resposta clínica apresentada pelo grupo de pacientes com rosácea ao uso tópico de ácido tranexâmico.

5.2 Secundários

- a) Comparar a composição da microbiota intestinal entre os pacientes com e sem rosácea;
- b) Avaliar a possível associação entre os níveis de catelicidina sérica e de vitamina D nos pacientes com rosácea;
- c) Avaliar a qualidade de vida dos pacientes com rosácea antes e depois do tratamento tópico com ácido tranexâmico.

6. REFERÊNCIAS

1. Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. *F1000Research*. 2018;7.
2. Ahn CS, Huang WW. Rosacea Pathogenesis. *Dermatol Clin*. 2018;36(2):81–6.
3. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(5):749–58.
4. Casas C, Paul C, Lahfa M, Livideanu B, Lejeune O, Alvarez-Georges S, et al. Quantification of *Demodex folliculorum* by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. *Exp Dermatol*. 2012;21(12):906–10.
5. Chang YS, Huang YC. Role of *Demodex* mite infestation in rosacea: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(3):441–447.e6.
6. Whitfeld M, Gunasingam N, Leow LJ, Shirato K, Preda V. *Staphylococcus epidermidis*: a possible role in the pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(1):49–52.
7. Rainer BM, Thompson KG, Antonescu C, Florea L, Mongodin EF, Bui J, et al. Characterization and Analysis of the Skin Microbiota in Rosacea: A Case-Control Study. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(1):139–47.
8. Tutka K, Żychowska M, Reich A. Diversity and Composition of the Skin, Blood and Gut Microbiome in Rosacea—A Systematic Review of the Literature. *Microorganisms*. 2020;8(11):1756.
9. Chen YJ, Lee WH, Ho HJ, Tseng CH, Wu CY. An altered fecal microbial profiling in rosacea patients compared to matched controls. *J Formos Med Assoc*. 2021;120(1):256–64.
10. Nam JH, Yun Y, Kim HS, Kim HN, Jung HJ, Chang Y, et al. Rosacea and its association with enteral microbiota in Korean females. *Exp Dermatol*. 2018;27(1):37–42.
11. Wang FY, Chi CC. Rosacea, Germs, and Bowels: A Review on Gastrointestinal Comorbidities and Gut–Skin Axis of Rosacea. *Adv Ther*. 2021;38(3):1415–24.
12. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, Murakami M, Ohtake T, Coda A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med*. 2007;13(8):975–80.
13. Park BW, Ha JM, Cho EB, Jin JK, Park EJ, Park HR, et al. A Study on Vitamin D and Cathelicidin Status in Patients with Rosacea: Serum Level and Tissue Expression. *Ann Dermatol*. 2018;30(2):136–42.
14. Schaubert J, Dorschner RA, Coda AB, Büchau AS, Liu PT, Kiken D, et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest*. 2007;117(3):803–11.
15. Ekiz O, Balta I, Sen BB, Dikilitaş MC, Ozuğuz P, Rifaioğlu EN. Vitamin D status in patients with rosacea. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014;33(1):60–2.
16. Jakhar D, Kaur I, Misri R. Topical 10% Tranexamic acid for erythematotelangiectatic steroid induced rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2020;S0190962220300475.
17. Li Y, Xie H, Deng Z, Wang B, Tang Y, Zhao Z, et al. Tranexamic acid ameliorates rosacea symptoms through regulating immune response and angiogenesis. *Int Immunopharmacol*. 2019;67:326–34.
18. Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, Thyssen JP. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018;179(2):282–9.
19. Spoenclin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *Br J Dermatol*. 2012;167(3):598–605.
20. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, Mannis M, Steinhoff M, Tan J, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):148–55.
21. Margalit A, Kowalczyk MJ, Žaba R, Kavanagh K. The role of altered cutaneous immune responses in the induction and persistence of rosacea. *J Dermatol Sci*. 2016;82(1):3–8.
22. Koczulla R, von Degenfeld G, Kupatt C, Krötz F, Zahler S, Gloe T, et al. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *J Clin Invest*. 2003;111(11):1665–72.

23. Muto Y, Wang Z, Vanderberghe M, Two A, Gallo RL, Di Nardo A. Mast Cells Are Key Mediators of Cathelicidin-Initiated Skin Inflammation in Rosacea. *J Invest Dermatol.* 2014;134(11):2728–36.
24. Picardo M, Ottaviani M. Skin microbiome and skin disease: the example of rosacea. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48 Suppl 1:S85-86.
25. Yamasaki K, Kanada K, Macleod DT, Borkowski AW, Morizane S, Nakatsuji T, et al. TLR2 Expression Is Increased in Rosacea and Stimulates Enhanced Serine Protease Production by Keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2011;131(3):688–97.
26. Lacey N, Russell-Hallinan A, Zouboulis CC, Powell FC. Demodex mites modulate sebocyte immune reaction: possible role in the pathogenesis of rosacea. *Br J Dermatol.* 2018;179(2):420–30.
27. Segaert S. Vitamin D regulation of cathelicidin in the skin: toward a renaissance of vitamin D in dermatology? *J Invest Dermatol.* 2008;128(4):773–5.
28. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Association of Rosacea With Risk for Glioma in a Danish Nationwide Cohort Study. *JAMA Dermatol.* 2016;152(5):541.
29. Lam-Franco L, Perfecto-Avalos Y, Patiño-Ramírez BE, Rodríguez García A. IL-1 α and MMP-9 Tear Levels of Patients with Active Ocular Rosacea before and after Treatment with Systemic Azithromycin or Doxycycline. *Ophthalmic Res.* 2018;60(2):109–14.
30. Määttä M, Kari O, Tervahartiala T, Peltonen S, Kari M, Saari M, et al. Tear fluid levels of MMP-8 are elevated in ocular rosacea--treatment effect of oral doxycycline. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 2006;244(8):957–62.
31. Bonamigo R, Bakos L, Edelweiss M, Cartell A. Could matrix metalloproteinase-9 be a link between Demodex folliculorum and rosacea? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19(5):646–7.
32. Park JB, Suh KS, Jang JY, Seong SH, Yang MH, Kang JS, et al. Immunohistochemical Evaluation of Matrix Metalloproteinases-1, -9, Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1, and CD117 in Granulomatous Rosacea Compared with Non-granulomatous Rosacea. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(13):1284–5.
33. Jang YH, Sim JH, Kang HY, Kim YC, Lee ES. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases in the granulomatous rosacea compared with the non-granulomatous rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2011;25(5):544–8.
34. Matos NA, Silva JF, Matsui TC, Damasceno KA, Duarte IDG, Lemos VS, et al. Mast cell tryptase induces eosinophil recruitment in the pleural cavity of mice via proteinase-activated receptor 2. *Inflammation.* 2013;36(6):1260–7.
35. Zhong S, Sun N, Liu H, Niu Y, Chen C, Wu Y. Topical tranexamic acid improves the permeability barrier in rosacea. *Dermatol Sin.* 2015;33(2):112–7.
36. Deng Z, Chen M, Liu Y, Xu S, Ouyang Y, Shi W, et al. A positive feedback loop between mTORC1 and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *EMBO Mol Med* [Internet]. 2021 [citado 5 de abril de 2021]; Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.15252/emmm.202013560>
37. Sulk M, Seeliger S, Aubert J, Schwab VD, Cevikbas F, Rivier M, et al. Distribution and expression of non-neuronal transient receptor potential (TRPV) ion channels in rosacea. *J Invest Dermatol.* 2012;132(4):1253–62.
38. Steinhoff M, Schmelz M, Schaubert J. Facial Erythema of Rosacea - Aetiology, Different Pathophysiologies and Treatment Options. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(5):579–86.
39. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature.* 1997;389(6653):816–24.
40. Aubdool AA, Brain SD. Neurovascular aspects of skin neurogenic inflammation. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2011;15(1):33–9.
41. Guzman-Sanchez DA, Ishiuiji Y, Patel T, Fountain J, Chan YH, Yosipovitch G. Enhanced skin blood flow and sensitivity to noxious heat stimuli in papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(5):800–5.
42. Kim HS. Microbiota in Rosacea. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(S1):25–35.

43. Forton F, Seys B. Density of *Demodex folliculorum* in rosacea: a case-control study using standardized skin-surface biopsy. *Br J Dermatol.* 1993;128(6):650–9.
44. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol.* 2007;157(3):474–81.
45. O'Reilly N, Bergin D, Reeves EP, McElvaney NG, Kavanagh K. Demodex-associated bacterial proteins induce neutrophil activation. *Br J Dermatol.* 2012;166(4):753–60.
46. Wang R, Farhat M, Na J, Li R, Wu Y. Bacterial and fungal microbiome characterization in patients with rosacea and healthy controls. *Br J Dermatol.* 2020;183(6):1112–4.
47. Thompson KG, Rainer BM, Antonescu C, Florea L, Mongodin EF, Kang S, et al. Comparison of the skin microbiota in acne and rosacea. *Exp Dermatol.* 2020;exd.14098.
48. Musthaq S, Mazuy A, Jakus J. The microbiome in dermatology. *Clin Dermatol.* 2018;36(3):390–8.
49. Searle T, Ali FR, Carolides S, Al-Niimi F. Rosacea and the gastrointestinal system. *Australas J Dermatol.* 2020;61(4):307–11.
50. Daou H, Paradiso M, Hennessy K, Seminario-Vidal L. Rosacea and the Microbiome: A Systematic Review. *Dermatol Ther.* 2021;11(1):1–12.
51. Kendall SN. Remission of rosacea induced by reduction of gut transit time. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29(3):297–9.
52. Jørgensen AHR, Egeberg A, Gideonsson R, Weinstock LB, Thyssen EP, Thyssen JP. Rosacea is associated with *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(12):2010–5.
53. Yang X. Relationship between *Helicobacter pylori* and Rosacea: review and discussion. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):318.
54. Argenziano G, Donnarumma G, Iovene MR, Arnese P, Baldassarre MA, Baroni A. Incidence of anti-*Helicobacter pylori* and anti-CagA antibodies in rosacea patients. *Int J Dermatol.* 2003;42(8):601–4.
55. Parodi A, Paolino S, Greco A, Drago F, Mansi C, Rebora A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2008;6(7):759–64.
56. Drago F, De Col E, Agnoletti AF, Schiavetti I, Savarino V, Rebora A, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: A 3-year follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(3):e113–5.
57. McCoy WH. “Shedding Light” on How Ultraviolet Radiation Triggers Rosacea. *J Invest Dermatol.* 2020;140(3):521–3.
58. Cribier B. Rosacea under the microscope: characteristic histological findings. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(11):1336–43.
59. Marks R, Harcourt-Webster JN. Histopathology of rosacea. *Arch Dermatol.* 1969;100(6):683–91.
60. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(3):327–41; quiz 342–4.
61. Schmutz JL. [Rosacea and UV light]. *Ann Dermatol Venereol.* 2006;133(5 Pt 1):467–9.
62. Berg M, Lidén S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol.* 1989;69(5):419–23.
63. Naru E, Suzuki T, Moriyama M, Inomata K, Hayashi A, Arakane K, et al. Functional changes induced by chronic UVA irradiation to cultured human dermal fibroblasts. *Br J Dermatol.* 2005;153 Suppl 2:6–12.
64. Bielenberg DR, Bucana CD, Sanchez R, Donawho CK, Kripke ML, Fidler IJ. Molecular regulation of UVB-induced cutaneous angiogenesis. *J Invest Dermatol.* 1998;111(5):864–72.
65. Brauchle M, Funk JO, Kind P, Werner S. Ultraviolet B and H₂O₂ are potent inducers of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. *J Biol Chem.* 1996;271(36):21793–7.
66. Woo YR, Lim JH, Cho DH, Park HJ. Rosacea: Molecular Mechanisms and Management of a Chronic Cutaneous Inflammatory Condition. *Int J Mol Sci.*

- 2016;17(9).
67. Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci.* 2009;55(2):77–81.
 68. Bakar O, Demirçay Z, Yuksel M, Haklar G, Sanisoglu Y. The effect of azithromycin on reactive oxygen species in rosacea. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32(2):197–200.
 69. Aldrich N, Gerstenblith M, Fu P, Tuttle MS, Varma P, Gotow E, et al. Genetic vs Environmental Factors That Correlate With Rosacea: A Cohort-Based Survey of Twins. *JAMA Dermatol.* 2015;151(11):1213–9.
 70. Steinhoff M, Bergstresser PR. Pathophysiology of rosacea: introduction. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2011;15(1):1.
 71. Yazici AC, Tamer L, Ikizoglu G, Kaya TI, Api H, Yildirim H, et al. GSTM1 and GSTT1 null genotypes as possible heritable factors of rosacea. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2006;22(4):208–10.
 72. Chang ALS, Raber I, Xu J, Li R, Spitale R, Chen J, et al. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J Invest Dermatol.* 2015;135(6):1548–55.
 73. Hayran Y, Lay I, Mocan MC, Bozduman T, Ersoy-Evans S. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in patients with rosacea: A case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(2):348–54.
 74. Weiss E, Katta R. Diet and rosacea: the role of dietary change in the management of rosacea. *Dermatol Pract Concept.* 2017;7(4):31–7.
 75. Yuan X, Huang X, Wang B, Huang YX, Zhang YY, Tang Y, et al. Relationship between rosacea and dietary factors: A multicenter retrospective case-control survey. *J Dermatol.* 2019;46(3):219–25.
 76. Boudry G, Hamilton MK, Chichlowski M, Wickramasinghe S, Barile D, Kalanetra KM, et al. Bovine milk oligosaccharides decrease gut permeability and improve inflammation and microbial dysbiosis in diet-induced obese mice. *J Dairy Sci.* 2017;100(4):2471–81.
 77. Haber R, El Gemayel M. Comorbidities in rosacea: A systematic review and update. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(4):786-792.e8.
 78. Holmes AD, Spoenclin J, Chien AL, Baldwin H, Chang ALS. Evidence-based update on rosacea comorbidities and their common physiologic pathways. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(1):156–66.
 79. Egeberg A, Fowler JF, Gislason GH, Thyssen JP. Nationwide Assessment of Cause-Specific Mortality in Patients with Rosacea: A Cohort Study in Denmark. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17(6):673–9.
 80. Wu CY, Chang YT, Juan CK, Shieh JJ, Lin YP, Liu HN, et al. Risk of inflammatory bowel disease in patients with rosacea: Results from a nationwide cohort study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(5):911–7.
 81. Woo YR, Han YJ, Kim HS, Cho SH, Lee JD. Updates on the Risk of Neuropsychiatric and Gastrointestinal Comorbidities in Rosacea and Its Possible Relationship with the Gut-Brain-Skin Axis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22).
 82. Ravn AH, Thyssen JP, Egeberg A. Skin disorders in Parkinson's disease: potential biomarkers and risk factors. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;10:87–92.
 83. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Exploring the Association Between Rosacea and Parkinson Disease: A Danish Nationwide Cohort Study. *JAMA Neurol.* 2016;73(5):529–34.
 84. Hung CT, Chiang CP, Chung CH, Tsao CH, Chien WC, Wang WM. Risk of psychiatric disorders in rosacea: A nationwide, population-based, cohort study in Taiwan. *J Dermatol.* 2019;46(2):110–6.
 85. Gupta MA, Gupta AK, Chen SJ, Johnson AM. Comorbidity of rosacea and depression: an analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey and National Hospital Ambulatory Care Survey--Outpatient Department data collected by the U.S. National Center for Health Statistics from 1995 to 2002. *Br J Dermatol.* 2005;153(6):1176–81.
 86. Oliveira CMM de, Almeida LMC, Bonamigo RR, Lima CWG de, Bagatin E. Consensus on the therapeutic management of rosacea – Brazilian Society of Dermatology. *An Bras*

- Dermatol. 2020;95:53–69.
87. Tannus FC, Picosse FR, Soares JM, Bagatin E. Rosacea-specific quality of life questionnaire: translation, cultural adaptation and validation for Brazilian Portuguese. *An Bras Dermatol*. 2018;93(6):836–42.
 88. Zhang J, Yan Y, Jiang P, Liu Z, Liu Y, Liu Y, et al. Association between rosacea and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol*. 2020;jocd.13884.
 89. Duman N, Ersoy Evans S, Atakan N. Rosacea and cardiovascular risk factors: a case control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(9):1165–9.
 90. Belli AA, Altun I, Altun I. Thickness of carotid intima and epicardial fat in rosacea: a cross-sectional study. *An Bras Dermatol*. 2017;92(6):820–5.
 91. Chen Q, Shi X, Tang Y, Wang B, Xie H fu, Shi W, et al. Association between rosacea and cardiometabolic disease: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1331–40.
 92. Akin Belli A, Ozbas Gok S, Akbaba G, Etku F, Dogan G. The relationship between rosacea and insulin resistance and metabolic syndrome. *Eur J Dermatol*. 2016;26(3):260–4.
 93. Rainer BM, Fischer AH, Luz Felipe da Silva D, Kang S, Chien AL. Rosacea is associated with chronic systemic diseases in a skin severity–dependent manner: Results of a case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(4):604–8.
 94. Redd TK, Seitzman GD. Ocular rosacea. *Curr Opin Ophthalmol*. 2020;31(6):503–7.
 95. Zhang H, Tang K, Wang Y, Fang R, Sun Q. Rosacea Treatment: Review and Update. *Dermatol Ther*. 2021;11(1):13–24.
 96. Johnson SM, Berg A, Barr C. Managing Rosacea in the Clinic: From Pathophysiology to Treatment-A Review of the Literature. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2020;13(4 Suppl):S17–22.
 97. Schaller M, Almeida LMC, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Kautz G, et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol*. 2017;176(2):465–71.
 98. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Tan J, van der Linden MMD, Arents BWM, Carter B, et al. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol*. 2019;181(1):65–79.
 99. Kim MS, Chang SE, Haw S, Bak H, Kim YJ, Lee MW. Tranexamic acid solution soaking is an excellent approach for rosacea patients: a preliminary observation in six patients. *J Dermatol*. 2013;40(1):70–1.
 100. Daadaa N, Litaïem N, Karray M, Bacha T, Jones M, Belajouza Noueiri C, et al. Tranexamic acid microinjections : a novel treatment option for erythematotelangiectatic rosacea. *J Cosmet Dermatol*. 2021;jocd.14209.
 101. Na JI, Choi SY, Yang SH, Choi HR, Kang HY, Park KC. Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation: Effect of tranexamic acid on melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(8):1035–9.
 102. Maeda K, Tomita Y. Mechanism of the Inhibitory Effect of Tranexamic Acid on Melanogenesis in Cultured Human Melanocytes in the Presence of Keratinocyte-conditioned Medium. *J Health Sci*. 2007;53(4):389–96.
 103. Kwon HJ, Suh JH, Ko EJ, Kim BJ. Combination treatment of propranolol, minocycline, and tranexamic acid for effective control of rosacea: Jung Kwon et al. *Dermatol Ther*. 2017;30(3):e12439.
 104. Bageorgou F, Vasalou V, Tzanetakou V, Kontochristopoulos G. The new therapeutic choice of tranexamic acid solution in treatment of erythematotelangiectatic rosacea. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(2):563–7.
 105. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(5):749–58; quiz 759–60.
 106. Maciel-Fiuza MF, Muller GC, Campos DMS, Do Socorro Silva Costa P, Peruzzo J, Bonamigo RR, et al. Role of gut microbiota in infectious and inflammatory diseases.

- Front Microbiol. 2023;14:1098386.
107. Murillo N, Raoult D. Skin microbiota: overview and role in the skin diseases acne vulgaris and rosacea. *Future Microbiol.* 2013;8(2):209–22.
 108. Polkowska-Pruszyńska B, Gerkowicz A, Krasowska D. The gut microbiome alterations in allergic and inflammatory skin diseases – an update. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(3):455–64.
 109. Guertler A, Hering P, Pacífico C, Gasche N, Sladek B, Irimi M, et al. Characteristics of Gut Microbiota in Rosacea Patients-A Cross-Sectional, Controlled Pilot Study. *Life Basel Switz.* 2024;14(5):585.
 110. Li J, Yang F, Liu Y, Jiang X. Causal relationship between gut microbiota and rosacea: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Med.* 2024;11:1322685.
 111. Zhu W, Hamblin MR, Wen X. Role of the skin microbiota and intestinal microbiome in rosacea. *Front Microbiol.* 2023;14:1108661.

7. ARTIGOS EM INGLÊS

7.1 Clinical evaluation and quality of life following the use of tranexamic acid in rosacea: a non-randomized uncontrolled clinical trial

Abstract

Rosacea is a frequent cutaneous and ocular disease, with prominent vascular and inflammatory components; however, its treatment can be challenging. We conducted a clinical study with 28 patients with mild to moderate rosacea. The participants were provided a 10% tranexamic acid (TA) cream for overnight use for eight weeks. A significant reduction was found in the Investigator Global Assessment of Rosacea Severity Score (IGA-RSS) score after treatment, as well as an improvement in the severity of the papules and pustules, flushing, and burning sensation. Our results demonstrate a possible benefit of topical TA in the management of rosacea.

Manuscript

Rosacea is a common skin and eye disease with prominent vascular and inflammatory components; however, its treatment can be challenging. Tranexamic acid (TA) is an antifibrinolytic agent that is supposed to treat rosacea by suppressing inflammation and angiogenesis¹.

We conducted a non-randomized uncontrolled clinical trial. Convenience sampling was performed in a series between March 2022 and February 2023. As an exclusion criterion, the participant could not present other facial dermatoses that could confound the diagnosis. Thus, 28 patients with rosacea were selected. After a washout period of four weeks, the participants received a 10% TA cream for nightly use for eight weeks. The choice for this formulation is in agreement with previous publications². They were instructed to wash their faces with neutral soap twice a day and received guidance on photoprotection. Clinical assessments were conducted before and at the end of the treatment period by an experienced dermatologist using the Rosacea Clinical Scorecard, the Investigator Global Assessment of Rosacea Severity Score (IGA-RSS), the Rosacea-Specific Quality of Life Scale (RosaQoL), and the Dermatology Life Quality Index (DLQI). A second dermatologist (expert in rosacea, senior, PhD) evaluated the patients in cases of difficulties in clinical definition, and the final examination was considered after reaching a consensus. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre and all patients signed an informed consent form to participate in the study.

Of the 28 patients in the study, 24 were women and 4 were men. All the patients presented erythematotelangiectatic features, 21 (75%) papules or pustules, 3 (11%) had ocular symptoms, and 11 (39%) had phyma (Table 1). There were no relevant adverse events. We found a significant reduction in the IGA-RSS score at the end of the treatment. The mean (SD) IGA-RSS score before treatment was 2.75 (1.27) and after treatment was 2.04 (1.17) ($p < 0.001$). An improvement in the severity of the papules and pustules ($p < 0.018$), flushing ($p < 0.001$), and burning sensation ($p < 0.001$) was also observed, although no difference was noted in erythema or telangiectasias. In total, seven patients (25% of the total) showed improvement in erythematotelangiectatic characteristics and 13 (62% of the total) in papulopustular characteristics. Although an improvement in quality of life scores was observed after using TA, the changes were not statistically significant in this sample (Table 2).

TA is used in dermatology for pigmentary disorders, such as melasma, and has already been investigated as an alternative in the management of rosacea. TA has been found to reduce the inflammatory process and angiogenesis in rosacea via mechanisms such as inhibition of the expression of chemokines (notably kallikrein 5 and cathelicidin), tumor necrosis factor alpha, and interleukin-6, as well as to decrease the VEGF1 expression¹. Improvement in erythema, itching, redness, and burning has been observed after immersion for 20 minutes with TA 10% once or twice a week³. TA for rosacea has also been investigated as drug delivery with microneedling^{4,5}, intradermal microinjections⁶, and as a solution applied directly to the skin with cotton swabs². All of these methods showed interesting responses, especially in erythema, telangiectasias, and burning sensations.

Our study demonstrated that using a 10% TA cream for eight weeks improved the severity of rosacea, including symptoms such as papules and pustules, redness, and burning sensation. Although we did not find complete improvement in erythema or telangiectasias, there was a general reduction in erythematotelangiectatic features. These results point to possible benefits of using topical TA in rosacea treatment. Moreover, a TA cream formulation might improve patient adherence to treatment and offer the additional benefit of moisturizing the skin.

The main limitations of our study include the lack of randomization, absence of a placebo group, and a limited number of patients. From this initial study, it is possible to consider the development of complete trials that point to TA as a valid option in rosacea management.

References

1. Li Y, Xie H, Deng Z, Wang B, Tang Y, Zhao Z, et al. Tranexamic acid ameliorates rosacea symptoms through regulating immune response and angiogenesis. *Int Immunopharmacol.* 2019;67:326–34.
2. Jakhar D, Kaur I, Misri R. Topical 10% Tranexamic acid for erythematotelangiectatic steroid induced rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(1):e1-e2
3. Kim MS, Chang SE, Haw S, Bak H, Kim YJ, Lee MW. Tranexamic acid solution soaking is an excellent approach for rosacea patients: a preliminary observation in six patients. *J Dermatol.* 2013;40(1):70–1.
4. Bageorgou F, Vasalou V, Tzanetakou V, Kontochristopoulos G. The new therapeutic choice of tranexamic acid solution in treatment of erythematotelangiectatic rosacea. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18(2):563–7.
5. Mohamed RR, Mahmoud Mohamed LG, Mansour M, Rageh MA. Topical 10% Tranexamic Acid with and without Microneedling in the Treatment of Erythematotelangiectatic Rosacea: A Split-face Comparative Study. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2024;17(2):47-51.
6. Daadaa N, Litaiem N, Karray M, Bacha T, Jones M, Belajouza Noueiri C, et al. Tranexamic acid microinjections: a novel treatment option for erythematotelangiectatic rosacea. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(10):3324-9.

Table 1. Characteristics of rosacea patients

Characteristic	Cases (n = 28)
Age in years, mean (min – max)	49 (20 – 70)
Female sex	24 (85.7%)
Skin color/ethnicity	
White	19 (67.9%)
Black/Mixed-race	9 (32.1%)
Smoking	
No	23 (82.1%)
Past	2 (7.1%)
Active	3 (10.7%)
Time of disease in years, mean (min – max)	11.9 (1 – 41)
Family history	11 (39.3%)
Phototype	
1	1 (3.5%)
2	5 (17.9%)
3	18 (64.3%)
4	4 (14.3%)
Previous topical treatment	20 (71.4%)
Previous systemic treatment	9 (32.1)
Regular sunscreen use	23 (82.1%)
Regular facial moisturizer use	13 (46.4%)
Rosacea subtype, n (%)	
Erythematotelangiectatic	28 (100)
Papulopustular	21 (75)
Ocular	3 (11)
Phymatous	11 (39)

Table 2. Results before and after treatment with topical TA for rosacea

	Cases - before (n)	Mild (n)	Moderate (n)	Severe (n)	Cases - after (n)	Mild (n)	Moderate (n)	Severe (n)	p
Flushing	27	9	14	4	22	14	6	2	0.001
Erythema	27	17	9	1	26	20	5	1	0.166
Papules/Pustules	21	15	5	1	17	16	1	0	0.018
Telangiectasias	27	20	7	0	25	21	3	1	0.285
Burning sensation	23	9	11	3	12	6	5	1	<0.001
Erythematotelangiectatic	28	19	6	3	28	23	5	0	0.035
Papulopustular	21	16	4	1	16	15	1	0	0.012
Phymatous	11	9	1	1	6	4	1	1	0.564
Ocular	2	2	0	0	3	3	0	0	0.212
	Mean (before)				Mean (after)				
IGA-RSS	2.75 ± 1.27				2.04 ± 1.17				0.001
DLQI	7.1 ± 6.02				5.0 ± 4.74				0.094
RosaQoL	3.29 ± 0.87				3.13 ± 0.76				0.137
Symptom	3.3 ± 0,76				3.16 ± 0.63				0.286
Emotional	3.47 ± 1.07				3.24 ± 1.05				0.099
Functional	2.64 ± 1.1				2.62 ± 1.16				0.841

7.2 Characterization of gut microbiota and the vitamin D and cathelicidin levels in patients with rosacea: a cross-sectional study

8. PERSPECTIVAS FUTURAS

O primeiro artigo foi publicado no periódico *Archives of Dermatological Research*, Qualis A3.

O segundo artigo será submetido inicialmente no periódico *International Journal of Dermatology*, Qualis A2.

Devido à diversidade étnica, cultural e climática do Brasil, existe a necessidade de estudos de caráter multicêntrico que englobem as nuances da nossa população. Atualmente, a maioria absoluta dos trabalhos desenvolvidos em rosácea engloba a população norte-americana, europeia e asiática. Neste sentido e a partir deste estudo, foi criado o Grupo Brasileiro de Pesquisa e Estudos em Rosácea, composto por centros da região Sudeste, Nordeste e Norte do país, além do nosso centro (HCPA/UFRGS). Novos trabalhos já vêm sendo desenvolvidos junto com tais centros com o propósito de contribuir para o entendimento das nuances da rosácea no nosso meio.

Além disso, a partir do banco de dados criado pelas coletas, existe a possibilidade de desenvolvimento de novos estudos e associações.

9. ANEXOS

Anexo 1 - Ficha de avaliação inicial dos pacientes

Paciente (iniciais): _____

Número do prontuário: _____

Idade: _____ Gênero: _____

Tabagismo: _____

Etilismo: _____

Fototipo? () I () II () III () IV () V () VI

Ano diagnóstico da rosácea: _____

Tempo de evolução da rosácea: _____

História familiar de rosácea: _____

Tratamentos prévios para rosácea:

Tópicos: _____

Sistêmicos: _____

Rotina de cuidados com a pele:

Uso regular de sabonete facial? Qual? _____

Uso regular de fotoprotetor? Qual? _____

Uso regular de creme hidratante na face? Qual? _____

Subtipo de Rosácea: _____

Escores: NRS () IGA-RSS ()

Comorbidades: _____

Medicamentos em uso: _____

Nível sérico de Catelicidina: _____

Nível sérico de vitamina D: _____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nº do projeto GPPG ou CAAE: 54142521.0.0000.5327

Título do Projeto: Caracterização da microbiota intestinal, sua relação com os níveis séricos de catelicidina e vitamina D e avaliação da resposta terapêutica ao ácido tranexâmico tópico e da qualidade de vida em uma amostra de pacientes com rosácea

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar a composição dos microrganismos das fezes dos pacientes com rosácea e fazer uma relação com os níveis de vitamina D e de catelicidina no sangue. Além disso, queremos avaliar a melhora dos sintomas de rosácea através do uso de creme de ácido tranexâmico. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar o convite, sua participação na pesquisa envolverá:

1. Comparecer às consultas em horário previamente agendado;
2. Responder às perguntas para avaliar aspectos relacionados ao histórico de saúde e da rosácea, incluindo avaliações de qualidade de vida, e passar pelas avaliações clínicas;
3. Autorizar a realização de fotografias das áreas com rosácea antes e após o término do tratamento;
4. Realizar coleta de amostra de fezes conforme orientação fornecida em consulta;
5. Realizar coleta de sangue para a realização dos exames relacionados à pesquisa;
6. Fazer uso, no tempo adequado e conforme orientação, do creme fornecido pelos pesquisadores.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são relacionados especialmente ao uso do creme, embora não existam relatos de efeitos adversos graves que possam prejudicar os pacientes. Inchaço e vermelhidão são os efeitos adversos mais comuns, que costumam melhorar rapidamente após a suspensão do medicamento. Poderá também não haver melhora de forma satisfatória dos sintomas e sinais relacionados à rosácea. Poderá haver desconforto pelo tempo de resposta aos questionários e de avaliação clínica ou pela coleta de sangue, *que inclui dor leve no local da punção, pequeno sangramento ou possibilidade de surgimento hematoma no local. O tempo total estimado para os procedimentos é de cerca de 1 hora. Além disso, há um risco pequeno de quebra de confidencialidade.*

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são melhora dos sintomas da rosácea com o tratamento proposto com um medicamento de baixo custo. Além disso, a sua participação poderá contribuir para o aumento do conhecimento sobre a rosácea e poderá beneficiar futuros pacientes.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. O medicamento utilizado durante o estudo será fornecido pela equipe do projeto, não acarretando em nenhum custo neste período.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados. *Poderemos eventualmente consultar o seu prontuário médico enquanto o estudo estiver ativo.*

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Juliano Peruzzo, pelo telefone (51) 33598571 ou (51) 993781675 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo e-mail cep@hcpa.edu.br, telefone (51) 33597640 ou Av. Protásio Alves, 211 - Portão 4 - 5º andar do Bloco C - Rio Branco - Porto Alegre/RS, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nº do projeto GPPG ou CAAE 54142521.0.0000.5327

Título do Projeto: Caracterização da microbiota intestinal, sua relação com os níveis séricos de catelicidina e vitamina D e avaliação da resposta terapêutica ao ácido tranexâmico tópico e da qualidade de vida em uma amostra de pacientes com rosácea

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar a composição dos microrganismos das fezes dos pacientes com rosácea e fazer uma relação com os níveis de vitamina D e de catelicidina no sangue. Além disso, queremos avaliar a melhora dos sintomas de rosácea através do uso de creme de ácido tranexâmico. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar o convite, sua participação na pesquisa envolverá:

1. Responder às perguntas para avaliar aspectos relacionados ao seu histórico de saúde;
2. Realizar coleta de amostra de fezes conforme orientação fornecida na consulta;
3. Realizar coleta de sangue para a realização dos exames relacionados à pesquisa.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são relacionados especialmente ao desconforto gerado pela coleta dos exames de sangue, *que inclui dor leve no local da punção, pequeno sangramento ou possibilidade de surgimento hematoma no local*, e de fezes. Poderá também haver desconforto pelo tempo de resposta aos questionários. *O tempo total será de cerca de 50 minutos. Além disso, há um risco pequeno de quebra de confidencialidade.*

A sua participação não trará nenhum benefício diretamente, mas poderá contribuir para o aumento do conhecimento sobre a rosácea e vir a beneficiar futuros pacientes.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados. *Poderemos eventualmente consultar o seu prontuário médico enquanto o estudo estiver ativo.*

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Juliano Peruzzo, pelo telefone (51) 33598571 ou (51) 993781675 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo e-mail cep@hcpa.edu.br, telefone (51) 33597640 ou Av. Protásio Alves, 211 - Portão 4 - 5º andar do Bloco C - Rio Branco - Porto Alegre/RS, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____



Rosacea Clinical Scorecard

Patient Name _____

Date: _____

Primary Features

Flushing (transient erythema)	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
Nontransient erythema	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
Papules and pustules	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
Telangiectasia	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe

Secondary Features

Burning or stinging	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
Plaques	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
Dry appearance	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
Edema	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
If present:	<input type="checkbox"/> Acute	<input type="checkbox"/> Chronic		
If chronic:	<input type="checkbox"/> Pitting	<input type="checkbox"/> Nonpitting		
Ocular manifestations	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
Peripheral location	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Present		
If present:	List location(s) _____			
Phymatous changes	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
Granulomatous changes	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe

Global Assessment

Physician ratings by subtype

Subtype 1: Erythematotelangiectatic	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
Subtype 2: Papulopustular	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
Subtype 3: Phymatous	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
Subtype 4: Ocular	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
Patient's global assessment	<input type="checkbox"/> Clear	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe

Initial symptoms occurred: _____

Treatment prescribed: _____

Comments: _____

Physician: _____

Based on "Standard grading system for rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea," *J Am Acad Dermatol* 2004;50:907-12. PMA 362033

Anexo 5 - Investigator Global Assessment of Rosacea Severity Score (IGA-RSS)

Blinded Investigator Global Assessment of Rosacea Severity Score (IGA-RSS)		
Numerical Score	Definition	Description
0	Clear	Almost no Rosacea (i.e. no papules and/or pustules); no or residual erythema; mild to moderate degree of telangiectasia may be present
1	Minimal	Rare papules and/or pustules; residual to mild erythema; mild to moderate degree of telangiectasia may be present
2	Mild	Few papules and/or pustules; mild erythema; mild to moderate degree of telangiectasia may be present
3	Mild to Moderate	Distinct number of papules and/or pustules; mild to moderate erythema; mild to moderate degree of telangiectasia may be present
4	Moderate	Pronounced number of papules and/or pustules; moderate erythema; mild to moderate degree of telangiectasia may be present
5	Moderate to Severe	Many papules and/or pustules, occasionally with large inflamed lesions; moderate erythema; moderate degree of telangiectasia may be present
6	Severe	Numerous papules and/or pustules, occasionally with confluent areas of inflamed lesions; moderate to severe erythema; moderate to severe degree of telangiectasia may be present

Anexo 6 - Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI)

Paciente: _____ Prontuário: _____ Visita: _____

O objetivo deste questionário é medir o quanto seu problema de pele afetou sua vida **NO DECORRER DA ÚLTIMA SEMANA**. Marque com um **X** a melhor resposta para cada pergunta.

1. Na última semana, quanto sua pele coçou, esteve sensível, dolorida ou ardida?

o Muitíssimo o Muito o Um pouco o Nada

2. Na última semana, você ficou com vergonha ou se preocupou com sua aparência por causa de sua pele?

o Muitíssimo o Muito o Um pouco o Nada

3. Na última semana, quanto sua pele interferiu em suas compras ou em suas atividades dentro e fora de casa?

o Muitíssimo o Muito o Um pouco o Nada o Não relevante

4. Na última semana, quanto sua pele influenciou a escolha das roupas que você vestiu?

o Muitíssimo o Muito o Um pouco o Nada o Não relevante

5. Na última semana, quanto sua pele afetou as atividades sociais ou de lazer?

o Muitíssimo o Muito o Um pouco o Nada o Não relevante

6. Na última semana, quanto sua pele atrapalhou a prática de esportes?

o Muitíssimo o Muito o Um pouco o Nada o Não relevante

7. Na última semana, sua pele o impediu de trabalhar ou ir à escola?

o Sim o Não o Não relevante

Caso sua resposta seja **NÃO**, na última semana quanto sua pele lhe causou problemas no trabalho ou na escola?

o Muito o Um pouco o Nada

8. Na última semana, quanto sua pele lhe causou problemas com seu parceiro ou amigos mais próximos e parentes?

o Muitíssimo o Muito o Um pouco o Nada o Não relevante

9. Na última semana, quanto seu problema de pele lhe causou dificuldades sexuais?

o Muitíssimo o Muito o Um pouco o Nada o Não relevante

10. Na última semana, quanto seu tratamento de pele foi um problema, deixando sua casa desorganizada ou tomando muito de seu tempo?

o Muitíssimo o Muito o Um pouco o Nada o Não relevante

Pedimos a gentileza de verificar se todas as perguntas foram respondidas. Muito obrigado!

Anexo 7 - Questionário de qualidade de vida específico para rosácea (RosaQoL)

RosaQoL_BRA- Questionário de Qualidade de Vida Específico para Rosácea

PACIENTE (NOME OU NÚMERO)

DATA

VISITA BASAL 72 HORAS 6 MESES

Como está sua rosácea comparada a última vez que você preencheu este questionário?

Pior (-1) Sem alteração (0) Melhor (1)

	Nunca	Raramente	Às vezes	Frequentemente	Sempre
1. Eu me preocupo que minha rosácea possa ser grave	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
2. Minha rosácea arde ou pinica	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
3. Eu me preocupo em ficar com cicatrizes por causa da minha rosácea	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
4. Eu me preocupo que minha rosácea possa piorar	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
5. Eu me preocupo com os efeitos colaterais das medicações indicadas para tratar minha rosácea	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
6. Minha rosácea está irritada	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
7. Fico constrangido por causa da minha rosácea	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
8. Fico frustrado por causa da minha rosácea	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
9. Minha rosácea deixa minha pele sensível	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
10. Fico incomodado por causa da minha rosácea	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
11. Fico incomodado com a aparência da minha pele (vermelhidão, manchas).	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
12. Minha rosácea me deixa inibido	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
13. Tento esconder minha rosácea (com maquiagem)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
14. Fico incomodado com a persistência/recorrência da minha rosácea	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
15. Evito determinados alimentos ou bebidas por causa da minha rosácea	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
16. Minha pele parece esburacada (desigual, sem maciez, irregular)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
17. Minha pele fica vermelha	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
18. Minha pele fica irritada facilmente (por cosméticos, pós-barba, sabonetes)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
19. Meus olhos me incomodam (ficam secos ou com sensação de areia nos olhos)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
20. Penso na minha rosácea	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
21. Evito determinados ambientes (calor, umidade, frio) por causa da minha rosácea.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Perguntas gerais

1. Como você classifica sua rosácea durante as últimas 4 semanas?

RUIM (1) REGULAR (2) BOA (3) MUITO BOA (4) EXCELENTE (5)

2. Quanto sua rosácea influencia sua qualidade de vida?

NADA (1) POUCO (2) RAZOAVELMENTE (3) MUITO (4) MUITÍSSIMO (5)

3. Há quanto tempo você tem rosácea?

<1 ANO (1) 1-2 ANOS (2) 2-5 ANOS (3) 5-10 ANOS (4) >10 ANOS (5)

4. Qual é o seu estado civil?

SOLTEIRO e NUNCA CASEI (1) CASADO OU MORANDO COM UM(A) PARCEIRO(A) (2) OUTRO (3)

5. Qual é a sua data de nascimento?

____/____/____

TANNUS, Flávia. Questionário de qualidade de vida específico para rosácea: tradução, adaptação cultural e validação para o português do Brasil. Anais Brasileiros de Dermatologia, São Paulo, abr.2017. Aceito para publicação no prelo.

6. Qual é o seu sexo?

MASCULINO (1)

FEMININO (1)

© 2005 EmoryUniversity. A EmoryUniversity reservatodos os direitos nos direitos autorais. Favor contatar o Escritório de Transferência de Tecnologia da EmoryUniversity ott@emory.edu ou

TANNUS, Flávia. Questionário de qualidade de vida específico para rosácea: tradução, adaptação cultural e validação para o português do Brasil. Anais Brasileiros de Dermatologia, São Paulo, abr.2017. Aceito para publicação no prelo.

Anexo 8 - Aprovação do projeto de pesquisa junto à Plataforma Brasil

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Caracterização da microbiota intestinal, sua relação com os níveis séricos de catelicidina e vitamina D e avaliação da resposta terapêutica ao ácido tranexâmico tópico e da qualidade de vida em uma amostra de pacientes com rosácea

Pesquisador: Renan Rangel Bonamigo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 54142521.0.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.212.420

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo do projeto e das Informações Básicas da Pesquisa PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO 1859171, de 04/01/2022.

A rosácea é uma doença inflamatória crônica da pele, que acomete especialmente a região central da face(1). É bastante prevalente no nosso meio e causa grande morbidade aos pacientes que a possuem. A sua patogênese é complexa e pouco compreendida. Sabe-se que envolve microrganismos, desregulação neurovascular, fatores genéticos, imunológicos e ambientais(2,3). É sabido que o microbioma possui efeito imunomodulatório nos diversos sistemas do corpo e alterações relacionadas ao microbioma cutâneo parecem estar diretamente relacionadas à etiopatogênese da rosácea(4–8). Alterações na composição do microbioma intestinal nesses pacientes também já foram evidenciadas, o que, através do eixo intestino-pele, poderia levar a efeitos cutâneos(9–11). Outro achado que reforça esta hipótese é o aumento de peptídeos antimicrobianos, como a catelicidina, na pele destes pacientes(12). Mais recentemente, a

Endereço: Avenida Protásio Alves 211 5º andar Bloco C Portão 4
Bairro: Rio Branco **CEP:** 90.440-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 5.212.420

catelicidina sérica também foi encontrada em níveis aumentados neste grupo de pacientes(13). Acredita-se que o estímulo para a sua produção esteja relacionado à exposição a antígenos microbianos, mas a ativação através da vitamina D também já foi aventada(3,13–15). No entanto, a relação exata entre os níveis de catelicidina sérica e de vitamina D e a sua associação com a microbiota intestinal ainda é objeto de discussão. Por fim, as alterações vasculares são frequentes na rosácea, contribuindo com a sua patogênese e se manifestando de forma clara na clínica. O ácido tranexâmico, medicamento sabidamente inibidor da angiogênese e da neovascularização, além de atuar diminuindo a expressão de LL-37 (metabólito ativo da catelicidina), tem sido estudado mais recentemente como uma alternativa terapêutica nos pacientes com rosácea(16,17).

Hipótese: Os níveis de catelicidina sérica e de vitamina D estão aumentados nos pacientes com rosácea em comparação com os controles. Os pacientes com rosácea apresentam melhora dos instrumentos de avaliação da qualidade de vida após o uso do ácido tranexâmico tópico.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- a) Caracterizar a microbiota intestinal dos pacientes com rosácea, comparando-a à encontrada em indivíduos sem rosácea;
- b) Verificar as taxas da catelicidina sérica e da vitamina D dos pacientes com rosácea e verificar uma possível associação com a microbiota intestinal;
- c) Avaliar a resposta clínica apresentada pelo grupo de pacientes com rosácea ao uso tópico de ácido tranexâmico.

Objetivo Secundário:

- a) Verificar diferenças na caracterização da microbiota intestinal quanto aos subtipos de rosácea; b) Avaliar a possível associação entre os níveis de catelicidina sérica e de vitamina D nos pacientes com rosácea;
- c) Avaliar a qualidade de vida dos pacientes com rosácea antes e depois do tratamento tópico com ácido tranexâmico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Endereço: Avenida Protásio Alves 211 5º andar Bloco C Portão 4
Bairro: Rio Branco **CEP:** 90.440-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 5.212.420

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são relacionados especialmente ao uso do creme, embora não existam relatos de efeitos adversos graves que possam prejudicar os pacientes. Inchaço e vermelhidão são os efeitos adversos mais comuns, que costumam melhorar rapidamente após a suspensão do medicamento. Poderá também não haver melhora de forma satisfatória dos sintomas e sinais relacionados à rosácea. Poderá haver desconforto pelo tempo de resposta aos questionários e de avaliação clínica ou pela coleta de sangue.

Benefícios:

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são melhora dos sintomas da rosácea com o tratamento proposto com um medicamento de baixo custo. Além disso, a sua participação poderá contribuir para o aumento do conhecimento sobre a rosácea e poderá beneficiar futuros pacientes. A relação risco/benefícios está adequada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- Estudo de caso-controle e série de casos aninhada.
- Pacientes do ambulatório do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (casos e controles) identificados durante as consultas de rotina.
- Coleta de sangue para avaliação dos níveis séricos de catelicidina e vitamina D ocorrerá no Centro de Pesquisa Laboratorial – CPC e a coleta de fezes (para análise de microbiota) ocorrerá em casa (pelo próprio paciente) até 3 dias após a consulta: dos 2 grupos.
- Os pacientes com rosácea serão alocados para o uso de ácido tranexâmico 10% em creme. Serão instruídos a fazer uso da medicação à noite, após higienização da pele com sabão neutro, e a remover a medicação pela manhã. Será realizado contato telefônico após 2 semanas de tratamento para questionar a adesão ao tratamento e a ocorrência de possíveis efeitos adversos. Os pacientes serão avaliados clinicamente após 8 semanas de uso.
- Critérios de inclusão e exclusão adequados.
- Foi calculado o tamanho de amostra para detectar diferenças na média de catelicidina entre os grupos rosácea e controle, tendo uma diferença de 30 ng/ml como relevante para o estudo. N total = 60 (30 casos e 30 controles).
- Não haverá retenção de amostras biológicas.

Endereço: Avenida Protásio Alves 211 5º andar Bloco C Portão 4
Bairro: Rio Branco **CEP:** 90.440-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

Página 03 de 05

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 5.212.420

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Foi incluído TCLEs revisado para casos e controles.
- Foi incluída a "Declaração de Cumprimento da LGPD assinada por todos os pesquisadores.

Recomendações:

Nada a recomendar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências emitidas para o projeto no parecer N.º 5.166.639 foram respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 04/01/2022. Não apresenta novas pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

- Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS N.º 466/2012 e na Norma Operacional CNS/Conep N.º 001/2013, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.
- O projeto está aprovado para inclusão ou revisão de registros de 60 participantes neste centro.
- Deverão ser apresentados relatórios semestrais e um relatório final.
- Os projetos executados no HCPA somente poderão ser iniciados quando seu status no sistema AGHUse Pesquisa for alterado para "Aprovado", configurando a aprovação final da Diretoria de Pesquisa.
- Textos e anúncios para divulgação do estudo e recrutamento de participantes deverão ser submetidos para apreciação do CEP, por meio de Notificação, previamente ao seu uso. A redação deverá atender às recomendações institucionais, que podem ser consultadas na Página da Pesquisa do HCPA.
- Eventos adversos deverão ser comunicados de acordo com as orientações da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep (Carta Circular N.º 13/2020-CONEP/SECNS/MS). Os desvios de protocolo também deverão ser comunicados em relatórios consolidados, por meio de Notificação.

Endereço: Avenida Protásio Alves 211 5º andar Bloco C Portão 4
Bairro: Rio Branco **CEP:** 90.440-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 5.212.420

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1859171.pdf	04/01/2022 22:02:52		Aceito
Declaração de Pesquisadores	LGPD1.pdf	04/01/2022 22:02:41	Renan Rangel Bonamigo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	LGPD2.pdf	04/01/2022 22:02:29	Renan Rangel Bonamigo	Aceito
Outros	Resposta_ao_CEP_HCPA.docx	04/01/2022 22:01:11	Renan Rangel Bonamigo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Doutorado_v2.docx	04/01/2022 22:00:06	Renan Rangel Bonamigo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Rosacea_v2.docx	04/01/2022 21:59:52	Renan Rangel Bonamigo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_controles_v2.docx	04/01/2022 21:59:40	Renan Rangel Bonamigo	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	23/11/2021 19:11:47	Renan Rangel Bonamigo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 26 de Janeiro de 2022

Assinado por:
Têmis Maria Félix
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Protásio Alves 211 5º andar Bloco C Portão 4
Bairro: Rio Branco **CEP:** 90.440-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

10. GUIDELINES RELATIVOS AO DESENHO DO ESTUDO

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cross-sectional studies*

	Item No	Recommendation	Page
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	42
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	42
Introduction			
Background /rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	42
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	42
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	42
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	42
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	42
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	42
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	42-43
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	43
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	43
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	N/A
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	43
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	43
		(c) Explain how missing data were addressed	N/A
		(d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	N/A
		(e) Describe any sensitivity analyses	N/A
Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	42-43

		(b) Give reasons for non-participation at each stage	N/A
		(c) Consider use of a flow diagram	N/A
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	48
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	43
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures	43
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	43
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	N/A
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	N/A
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	N/A
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	44
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	45
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	44-45
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	45
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	N/A

*Give information separately for exposed and unexposed groups.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	34
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	34
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	34
	2b	Specific objectives or hypotheses	N/A
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	34
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	N/A
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	34
	4b	Settings and locations where the data were collected	34
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	34
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	34
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	N/A
Sample size	7a	How sample size was determined	N/A
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	N/A
Randomisation:			
Sequence	8a	Method used to generate the random allocation sequence	N/A

generation	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	N/A
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	N/A
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	N/A
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	N/A
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	N/A
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	35
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	N/A
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	35
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	N/A
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	34
	14b	Why the trial ended or was stopped	N/A
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	36
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	34
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	N/A
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	35
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	35 - 37

Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	N/A
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	35
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	35
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	35
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	N/A
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	N/A
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	39

Citation: Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMC Medicine. 2010;8:18.
 © 2010 Schulz et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up-to-date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.