

## TRATAMENTO FARMACOLÓGICO TÓPICO PARA A ROSÁCEA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Míria Dantas Pereira  
Mara Dantas Pereira  
Dinar Ribeiro Mota  
Mônica Batista de Almeida

**RESUMO:** A rosácea é um distúrbio cutâneo inflamatório crônico, que afligi principalmente a região centro facial. É indicativo de rosácea a presença de uma ou mais características como: rubor, eritema, telangiectasias, pápulas e pústulas. O objetivo do presente artigo é apresentar os principais ativos farmacológicos tópicos utilizados no tratamento da rosácea. Para tal, realizou-se uma busca eletrônica por publicações nacionais e estrangeiras, publicadas no período de 2011 a 2019. Justifica-se o presente estudo pôr a rosácea ser uma doença ainda pouco investigada em termos de tratamento, sendo necessário haver uma atualização sobre sua terapêutica. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, foram selecionados 19 estudos para compor o estudo. Atualmente estão disponíveis ativos de uso tópico como: ácido azelaico, ivermectina, metronidazol e tartarato de brimonidina; que ajudam a reduzir o número e a gravidade das lesões inflamatórias causadas pela rosácea, além de prolongar os períodos entre as crises e melhorar a aparência estética facial. Conclui-se que por ser tratar de uma doença de natureza multifatorial, não há um tratamento padronizado, sendo necessário identificar as particularidades de cada caso para selecionar o tratamento mais indicado.

**Palavras-chave:** Rosácea; Tratamento Farmacológico; Dermatopatias; Farmácia.

## TOPICAL PHARMACOLOGICAL TREATMENT FOR ROSEA: A LITERATURE REVIEW

**ABSTRACT:** Rosacea is a chronic inflammatory skin disorder, which mainly afflicts the facial center region. It is indicative of rosacea the presence of one or more characteristics such as: flushing, erythema, telangiectasias, papules and pustules. The purpose of this article is to present the main topical pharmacological assets used in the treatment of rosacea. To this end, an electronic search was carried out for national and foreign publications, published in the period from 2011 to 2019. It is justified the present study to put rosacea as a disease still little investigated in terms of treatment, requiring an update on its therapy. After applying the eligibility criteria, 19 studies were selected to compose the study. Currently, topical assets are available, such as: azelaic acid, ivermectin, metronidazole and brimonidine tartrate; which help to reduce the number and severity of inflammatory lesions caused by rosacea, in addition to prolonging the periods between crises and improving the facial aesthetic appearance. It is concluded that because it is a multifactorial disease, there is no standardized treatment, and it is necessary to identify the particularities of each case to select the most appropriate treatment.

**Keywords:** Rosacea; Pharmacological Treatment; Skin Diseases; Pharmacy.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO TÓPICO PARA LA ROSEA: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

**RESUMEN:** La rosácea es un trastorno inflamatorio crónico de la piel, que afecta principalmente a la región del centro facial. Es indicativo de rosácea la presencia de una o más características tales como: enrojecimiento, eritema, telangiectasias, pápulas y pústulas. El propósito de este artículo es presentar los principales activos farmacológicos tópicos utilizados en el tratamiento de la rosácea. Con este fin, se realizó una búsqueda electrónica de publicaciones nacionales y extranjeras, publicadas en el período de 2011 a 2019. El presente estudio justifica poner a la rosácea como una enfermedad que aún se investiga poco en términos de tratamiento, lo que requiere una actualización sobre su terapia. Después de aplicar los criterios de elegibilidad, se seleccionaron 19 estudios para componer el estudio. Actualmente se encuentran disponibles activos tópicos, tales como: ácido azelaico, ivermectina, metronidazol y tartrato de brimonidina; que ayudan a reducir el número y la gravedad de las lesiones inflamatorias causadas por la rosácea, además de prolongar los períodos entre crisis y mejorar la apariencia estética

facial. Concluimos que, dado que se trata de una enfermedad multifactorial, no existe un tratamiento estandarizado y es necesario identificar las particularidades de cada caso para seleccionar el tratamiento más adecuado.

**Palabras clave:** Rosácea; Tratamiento Farmacológico; Enfermedades de la Piel; Farmacia.

## INTRODUÇÃO

A rosácea é caracterizada por ser uma doença inflamatória crônica da pele, que afeta os vasos sanguíneos e as glândulas sebáceas principalmente na zona central do rosto (bochechas, nariz, testa e queixo). É indicativo de rosácea a presença de uma ou mais características, tais como, rubor, eritema transitório ou persistente, pápulas, pústulas e telangiectasias (vasos muito finos)<sup>1,2</sup>.

A rosácea atinge cerca de 5-10% da população mundial<sup>3</sup>. No Brasil, a Sociedade Brasileira de Dermatologia<sup>4</sup> aponta que cerca 1,5% de indivíduos possuem a doença. A rosácea possui maior prevalência em indivíduos do sexo feminino com a faixa etária de 30-50 anos. No entanto, a rosácea pode se manifestar também em indivíduos do sexo masculino<sup>3</sup>.

A rosácea apresenta várias manifestações características clínicas diferentes. Por esta razão, em 2002, o Comitê de Especialistas da Sociedade Internacional de Rosácea introduziu um sistema classificatório que divide a doença em quatro subtipos principais: i) eritemato-telangiectásica, ii) pápulo-pustulosa, iii) fimatosa e iv) ocular<sup>5</sup>.

É relevante ressaltar, que embora a patogênese da rosácea seja desconhecida, a causa do aparecimento da doença é presumivelmente um processo multifatorial. Nesse sentido, distúrbios do sistema imune inato, mecanismos neuroinflamatórios, radiação UV, reações inflamatórias cutâneas locais por microrganismos, defeito da barreira cutânea, parecem desempenhar um papel de importância no processo fisiopatológico da rosácea<sup>6,7</sup>.

Diversos tratamentos para a rosácea estão disponíveis atualmente, como, por exemplo, antibióticos de uso oral, no entanto, estes são apenas parcialmente eficazes e os efeitos colaterais podem limitar a sua utilização. Além disso, existem preocupações mundiais sobre as taxas crescentes de resistência aos antibióticos resultantes de utilização generalizada, particularmente com o uso a longo prazo, em condições crônicas, como a rosácea<sup>8</sup>.

Observa-se que assim como outras doenças crônicas, a rosácea é tratável em vez de curável e requer intervenção a longo prazo para controlar os sintomas e prevenir a progressão da doença. Desse modo, os tratamentos farmacológicos tópicos, são considerados a primeira linha de escolha, devido à menores riscos de eventos adversos, interações medicamentosas e resistência a antibióticos com ação sistêmica<sup>9</sup>. Em face do exposto, esse trabalho objetiva apresentar os principais ativos farmacológicos tópicos utilizados no tratamento da rosácea.

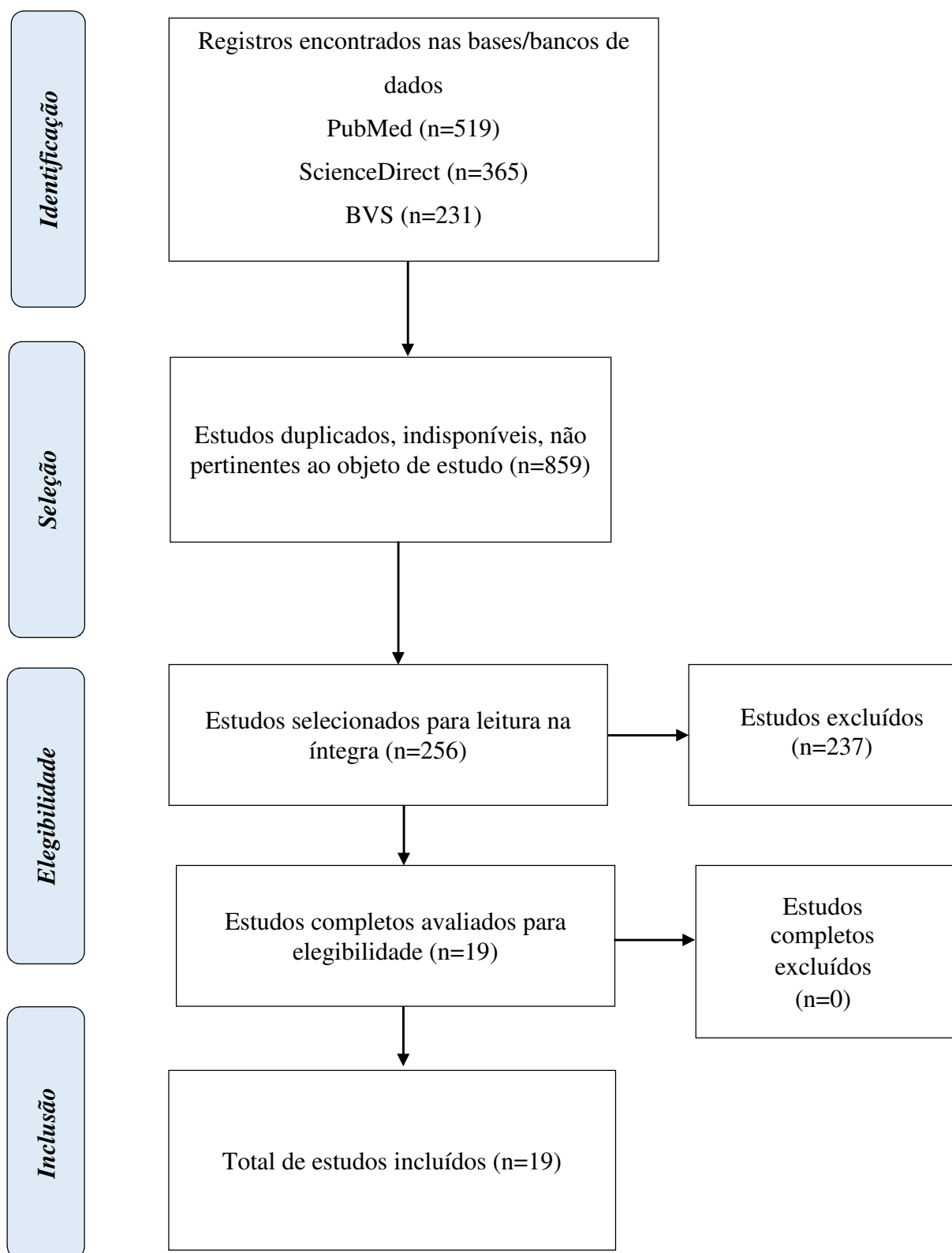
## 2 METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se por ser uma revisão bibliográfica, realizada no período de março a junho de 2020. A investigação foi realizada por meio da busca de artigos científicos disponíveis na seguinte base de dados: PubMed, ScienceDirect e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS).

Foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Rosacea”; “Topical treatment”; “Control of Rosacea”. Empregou-se os operadores booleanos na busca, sendo encontrados inicialmente 1.115 artigos. Utilizaram-se os seguintes critérios de inclusão: artigos científicos disponíveis na íntegra; dissertações; publicados entre os anos de 2011 a 2019; nos idiomas português e inglês; e que abordassem o tratamento tópico para os subtipos da rosácea, eritemato-telangiectásica e pápulo-pustulosa.

Optou-se pela exclusão de livros; monografias; teses; comunicações breves; artigos duplicados; resumos; publicações em anais de congressos; artigos publicados em modo retrativo ao ano de 2010; publicações que abordassem tratamentos de uso oral sistêmico; para os subtipos da rosácea fimatosa e ocular; e que não estivessem disponíveis na língua portuguesa e inglesa. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, chegou-se ao total de 20 publicações para compor o estudo. O esquema demonstrativo da metodologia desenvolvida no presente estudo está apresentado na Figura 1.

**Figura 1.** Fluxograma do processo de identificação e inclusão dos estudos incluídos no artigo.



Fonte: Autoras, 2020.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

**Tabela 1.** Ordem dos artigos selecionados utilizados no estudo no período de 2011 a 2019.

Periódicos	Autores	Ano	Título
Springer Plus	SIDDIQUI; GOLD; GILL	2016	The efficacy, safety, and tolerability of ivermectin compared with current topical treatments for the inflammatory lesions of rosacea: a network meta-analysis
Journal of the German Society of Dermatology	SCHALLER et al.	2016	Rosacea Management: Update on general measures and topical treatment options
Dissertação (Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Pernambuco	ARAUJO	2016	Bioequivalência tópica de produtos contendo metronidazol através da dermatofarmacocinética (DPK)
American Health & Drug Benefits	WILLIAMSON et al.	2017	Rate of Adverse Events and Healthcare Costs Associated with the Topical Treatment of Rosacea
Expert Review of Clinical Pharmacology	PATEL et al.	2017	Oxymetazoline hydrochloride cream for facial erythema associated with rosacea
Cutis	CALLENDER et al.	2017	Approach to treatment of medical and cosmetic facial concerns in skin of color patients
Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology	STAEDTLER et al.	2017	An empirically generated responder definition for rosacea treatment
The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology	DEL ROSSO	2017	Azelaic Acid Topical Formulations: Differentiation of 15% Gel and 15% Foam
Expert Opinion on Pharmacotherapy	DEL ROSSO	2014	Management of cutaneous rosacea: emphasis on new medical therapies
American Family Physician	GAZEWOOD; JOHNSON	2016	Ivermectin 1% Cream (Soolantra) for Inflammatory Lesions of Rosacea
Skin Appendage Disorders	ABOKWIDIR; FELDMAN	2016	Rosacea Management
European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics	YU et al.	2014	In vitro/in vivo characterization of nanoemulsion formulation of metronidazole with improved skin targeting and anti-rosacea properties
Archives of Pharmacal Research	JELVEHGARI; MONTAZAM	2011	Evaluation of mechanical and rheological properties of metronidazole gel as local delivery system
Chemical & Pharmaceutical Bulletin	TIRNAKSIZ et al	2012	Preparation and evaluation of topical microemulsion system containing metronidazole for remission in rosacea
Revista da Escola de Enfermagem da USP	CASTRO et al	2015	Controlling wound odor with metronidazole: a systematic review

American Journal of Clinical Dermatology	GOLD; DRAELOS	2015	New and Emerging Treatments for Rosacea
Dermatologic Therapy	LEE; LEE	2017	Severe erythematotelangiectatic rosacea with cold wave-induced epidermal necrosis treated with carvedilol combined with brimonidine gel
Patient Preference and Adherence	ANDERSON et al.	2017	Spotlight on brimonidine topical gel 0.33% for facial erythema of rosacea: safety, efficacy, and patient acceptability
Journal of Cosmetic Dermatology	JULIANDRI et al.	2019	Global rosacea treatment guidelines and expert consensus points: The differences

Fonte: Autoras, 2020.

**Tabela 2.** Síntese dos resultados de acordo com o tratamento farmacológico tópico para os subtipos da Rosácea: Eritemato-Telangiectásica e Pápulo-Pustulosa.

Autores/ano	Ativo/ Concentração (%)	Características	Efeitos
ARAUJO, 2016; DEL ROSSO, 2017	Ácido azelaico 15% - 20%	Ácido dicarboxílico saturado, com propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, despigmentantes e antimicrobianas	Para rosácea leve a moderada, eficaz na redução de lesões inflamatórias (pápulas e pústulas)
DEL ROSSO, 2014; GAZEWOOD; JOHNSON, 2016; SCHALLER et al., 2016	Ivermectina 1%	Lactona macrocíclica, da família das avermectinas, possui propriedades anti-inflamatórias e antiparasitárias	Sua atividade antiparasitária, tem a capacidade de reduzir a proliferação de <i>Demodex folliculorum</i> , que vivem na pele dos pacientes com rosacea, e através dos efeitos anti-inflamatórios reduz as pápulas e pústulas
JELVEHGARI; MONTAZAM, 2011; TIRNAKSIZ et al., 2012	Metronidazol 0,75% - 1%	Derivado sintético da classe do nitroimidazol. Possui propriedades antimicrobianas e antiparasitárias	Reduz eritema, pápulas e pústulas, em pacientes com rosácea moderada à grave
GOLD; DRAELOS, 2015; LEE; LEE, 2017	Tartarato de brimonidina 0,5%	Agonista adrenérgico seletivo alfa-2	Aprovado para o tratamento do eritema facial persistente, quando aplicado, induz a vasoconstrição direta dos pequenos vasos superficiais do rosto, reduzindo, a vasodilatação e o edema

Fonte: Autoras, 2020.

Apesar de não existir cura para a rosácea, há uma grande variedade de tratamentos para o controle da patologia e mediante de esforços feitos por profissionais e pesquisadores, pode-  
Revista Saúde e Meio Ambiente – RESMA, Três Lagoas, v. 11, n. 2, p. 286-296, agosto/dezembro. 2020. ISSN: 2447-8822.

se estabelecer as melhores opções de tratamento, com o objetivo de reduzir o número e a gravidade das lesões inflamatórias, além de prolongar os períodos entre as crises e melhorar a aparência estética dos portadores de rosácea<sup>11,18,19</sup>.

Desse modo, uma variedade de abordagens podem ser utilizadas para o tratamento da rosácea, por não haver um único tratamento universalmente aceito para tratá-la. Assim, a seleção inicial dos medicamentos para tratamento baseia-se na gravidade da doença. De tal maneira, a terapia farmacológica tópica pode ser eficazmente utilizada nos casos leves a moderados da rosácea. Já para pacientes com a doença moderada a grave, a maioria dos dermatologistas opta por receitar uma combinação de terapia tópica e terapia com antibióticos para uso oral<sup>20</sup>.

Dessa forma, atualmente é possível encontrar uma infinidade de formulações tópicas. Os principais ingredientes ativos utilizados atualmente são: ácido azelaico, ivermectina, metronidazol e tartarato de brimonidina; os quais possuem uma notável efetividade para o tratamento dos subtipos eritemato-telangiectásica e pápulo-pustulosa, que são os subtipos mais comuns da doença<sup>21,19,10</sup>.

De acordo com o Quadro 2, o ácido azelaico (AzA) é classificado como um ácido dicarboxílico saturado, que apresenta excelentes propriedades antiinflamatórias, antioxidantes, despigmentantes e antimicrobianas. Sendo principalmente encontrado na forma de gel de 15% ou 20% em creme<sup>11,22</sup>.

O AzA é principal ingrediente ativo, aprovado para o tratamento de rosácea, de intensidade leve a moderada em diversos países, incluindo o Brasil. Esse ativo tem se demonstrado bastante eficaz para reduzir lesões inflamatórias de pápulas e pústulas, além de apresentar poucos efeitos adversos, como, por exemplo, queimação, coceira e ardência<sup>11,22</sup>.

É interessante mencionar que a ação terapêutica do AzA na rosácea, pode ocorrer devido à inibição da catelicidina e da enzima KLK5. Desta forma, estudos clínicos realizados com pacientes com rosácea pápulo-pustulosa têm demonstrado que o AzA reduz a calicreína-5 (serina-protease), inibindo assim o aumento da produção de catelicidina<sup>12</sup>.

Neste mesmo viés, como apresentado no Quadro 2, a Ivermectina (IVM) é considerada um tratamento emergente para a rosácea pápulo-pustulosa, aprovada em 2014 pelo Food and Drug Administration (FDA)<sup>10</sup>. A IVM é uma lactona macrocíclica, pertencente à família das avermectinas, e seu efeito terapêutico no tratamento da rosácea pode ser atribuído às suas propriedades anti-inflamatórias e antiparasitárias<sup>12</sup>. De modo, que sua atividade antiparasitária,

possui a capacidade de reduzir a proliferação de ácaros *Demodex folliculorum*, que vivem na pele e que contribuem para o aumento dos sintomas da rosácea<sup>13,14</sup>.

É através de seus efeitos anti-inflamatórios, que a IVM diminui as respostas imunes celulares e humorais, incluindo a fagocitose de neutrófilos e a quimiotaxia, além de regular o fator de necrose tumoral alfa, e as interleucinas IL-1B e IL-10. De maneira, que os mecanismos inflamatórios parecem desempenhar um papel importante no desenvolvimento das pápulas e pústulas<sup>23</sup>. Ademais, ensaios clínicos têm relato que a IVM quando aplicada de 1-2 vezes por dia, possibilita uma redução significativa nas lesões inflamatórias. Os efeitos adversos mais comuns do ativo são, irritação e queimação na pele<sup>23,24</sup>.

Como visto no Quadro 2 o metronidazol (MTZ), classifica-se como um derivado sintético da classe do nitroimidazol, que possui propriedades antimicrobianas e antiparasitárias<sup>15</sup>. Em meados de 1980, foi demonstrado pela primeira vez que o MTZ tópico seria eficaz no tratamento da rosácea, sendo considerado, tão eficiente quanto a antibioticoterapia sistêmica. O ativo possui eficácia clínica comprovada, reduzindo eritema, pápulas e pústulas, em pacientes com rosácea de intensidade moderada à grave<sup>16</sup>. O MTZ tópico está disponível no mercado em duas apresentações terapêuticas em creme e gel, em duas concentrações, 0,75% e 1%, podendo ser aplicação uma ou duas vezes por dia<sup>25</sup>.

O Tartarato de Brimonidina (TB), como demonstrando no quadro 2 é um agonista adrenérgico seletivo alfa-2, que foi inicialmente aprovado como uma solução oftálmica para o tratamento de glaucoma. Em 2013, o gel de TB a 0,5% (equivale a 0,33% de brimonidina) foi aprovado pelo FDA, como tratamento para o eritema facial persistente. E, quando aplicado sobre a pele, induz a vasoconstrição direta dos pequenos vasos superficiais do rosto, reduzindo a vasodilatação e o edema<sup>17,26</sup>.

Ensaio clínicos demonstraram, que a redução do eritema utilizando o TB é observada 30 minutos após a sua administração, tendo duração entre 3-6 horas após sua aplicação<sup>27</sup>. As reações adversas mais comuns deste ativo incluem, queimação local e dermatite de contato<sup>28</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A rosácea é uma doença dermatológica comum, caracterizada por rubor e vermelhidão facial, que leva frequentemente a uma vulnerabilidade social e baixa autoestima. A fisiopatologia da doença ainda é incerta, porém diversos estudos, tem trazido novidades acerca da doença, o que pode levar futuramente a novos alvos terapêuticos.



Novos medicamentos para uso tópico, tais como, tartarato de brimonidina e ivermectina estão expandindo o arsenal terapêutico por via tópica para a rosácea. Nesse cenário, medicações de uso tópico se diferenciam das medicações de via oral, por apresentarem um menor risco de reações adversas e além da possibilidade de serem utilizadas por um maior período de tempo.

Por fim, ressalta-se que o tratamento da rosácea é ainda um grande desafio, apesar da grande variedade de tratamentos disponíveis. Contudo, é importante que sejam feitos novos estudos que testem a eficácia das terapêuticas já existentes, para que seja possível um melhor entendimento sobre a real eficiência em seu uso para que assim, seja ofertado um tratamento de eficácia comprovada para o portador de rosácea.

## REFERÊNCIAS

1. Tan J, Schöfer H, Araviiskaia E, Audibert F, Kerrouche N, Berg M. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia – The RISE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. março de 2016;30(3):428–34.
2. Erdogan HK, Bulur I, Saracoglu ZN, Bilgin M. The Evaluation of Contact Sensitivity with Standard and Cosmetic Patch Test Series in Rosacea Patients. *Ann Dermatol*. junho de 2018;30(3):290–5.
3. Baldwin H, Santoro F, Lachmann N, Teissedre S. A novel moisturizer with high sun protection factor improves cutaneous barrier function and the visible appearance of rosacea-prone skin. *J Cosmet Dermatol*. 25 de fevereiro de 2019;
4. Sociedade brasileira de dermatologia. [página na internet]. 2018. [acesso em 27 de abril de 2020]. Disponível em: <https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencas-e-problemas/rosacea/62/>
5. Chauhan N, Ellis DAF. Rosacea: pathophysiology and management principles. *Facial Plast Surg Clin North Am*. fevereiro de 2013;21(1):127–36.
6. Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. *F1000Res* [Internet]. 3 de dezembro de 2018 [citado 18 de maio de 2019];7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6281021/>
7. Kresken J, Kindl U, Wigger-Alberti W, Clanner-Engelshofen BM, Reinholz M. Dermocosmetics for Use in Rosacea: Guideline of the Society for Dermopharmacy. *SPP*. 2018;31(3):147–54.
8. Braithwaite I, Hunt A, Riley J, Fingleton J, Kocks J, Corin A, Helm C, Sheahan D, Tofield C, Montgomery B, Holliday M, Weatherall M, Beasley R. Randomised controlled trial of topical kanuka honey for the treatment of rosacea. *BMJ Open*. 1º de junho de 2015;5(6):e007651.

9. Siddiqui K, Gold LS, Gill J. The efficacy, safety, and tolerability of ivermectin compared with current topical treatments for the inflammatory lesions of rosacea: a network meta-analysis. Springerplus [Internet]. 22 de julho de 2016 [citado 2 de março de 2019];5(1). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4956638/>
10. Siddiqui K, Gold LS, Gill J. The efficacy, safety, and tolerability of ivermectin compared with current topical treatments for the inflammatory lesions of rosacea: a network meta-analysis. SpringerPlus. 22 de julho de 2016;5(1):1151.
11. Araujo TP de. Bioequivalência tópica de produtos contendo metronidazol através da dermatofarmacocinética (DPK) [Internet]. 2016 [citado 1º de maio de 2019]. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/17722>
12. Del Rosso JQ. Management of cutaneous rosacea: emphasis on new medical therapies. *Expert Opin Pharmacother.* outubro de 2014;15(14):2029–38.
13. Gazewood JD, Johnson K. Ivermectin 1% Cream (Soolantra) for Inflammatory Lesions of Rosacea. *Am Fam Physician.* 15 de setembro de 2016;94(6):512–3.
14. Schaller M, Schöfer H, Homey B, Hofmann M, Gieler U, Lehmann P, Luger TA, Ruzicka T, Steinhoff M. Rosacea Management: Update on general measures and topical treatment options. *J Dtsch Dermatol Ges.* dezembro de 2016;14(6):17–27.
15. Jelvehgari M, Montazam H. Evaluation of mechanical and rheological properties of metronidazole gel as local delivery system. *Arch Pharm Res.* junho de 2011;34(6):931–40.
16. Tirnaksiz F, Kayış A, Çelebi N, Adışen E, Erel A. Preparation and evaluation of topical microemulsion system containing metronidazole for remission in rosacea. *Chem Pharm Bull.* 2012;60(5):583–92.
17. Gold LM, Draelos ZD. New and Emerging Treatments for Rosacea. *Am J Clin Dermatol.* dezembro de 2015;16(6):457–61.
18. Williamson T, Kamalakar R, Ogbonnaya A, Zagadailov EA, Eaddy M, Kreilick C. Rate of Adverse Events and Healthcare Costs Associated with the Topical Treatment of Rosacea. *Am Health Drug Benefits.* maio de 2017;10(3):113–9.
19. Patel NU, Shukla S, Zaki J, Feldman SR. Oxymetazoline hydrochloride cream for facial erythema associated with rosacea. *Expert Rev Clin Pharmacol.* outubro de 2017;10(10):1049–54.
20. Callender VD, Barbosa V, Burgess CM, Heath C, McMichael AJ, Ogunleye T, Taylor SC. Approach to treatment of medical and cosmetic facial concerns in skin of color patients. *Cutis.* dezembro de 2017;100(6):375–80.
21. Staedtler G, Shakery K, Endrikat J, Nkulikiyinka R, Gerlinger C. An empirically generated responder definition for rosacea treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 8 de setembro de 2017;10:347–52.
22. Del Rosso JQ. Azelaic Acid Topical Formulations: Differentiation of 15% Gel and 15% Foam. *J Clin Aesthet Dermatol.* março de 2017;10(3):37–40.

23. Abokwidir M, Feldman SR. Rosacea Management. *Skin Appendage Disord.* setembro de 2016;2(1-2):26-34.
24. Yu M, Ma H, Lei M, Li N, Tan F. In vitro/in vivo characterization of nanoemulsion formulation of metronidazole with improved skin targeting and anti-rosacea properties. *Eur J Pharm Biopharm.* setembro de 2014;88(1):92-103.
25. Castro DLV de, Santos VLC de G, Castro DLV de, Santos VLC de G. Controlling wound odor with metronidazole: a systematic review. *Revista da Escola de Enfermagem da USP.* outubro de 2015;49(5):858-63.
26. Lee C-N, Lee JY-Y. Severe erythematotelangiectatic rosacea with cold wave-induced epidermal necrosis treated with carvedilol combined with brimonidine gel. *Dermatol Ther.* julho de 2017;30(4).
27. Anderson MS, Nadkarni A, Cardwell LA, Alinia H, Feldman SR. Spotlight on brimonidine topical gel 0.33% for facial erythema of rosacea: safety, efficacy, and patient acceptability. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:1143-50.
28. Juliandri J, Wang X, Liu Z, Zhang J, Xu Y, Yuan C. Global rosacea treatment guidelines and expert consensus points: The differences. *Journal of Cosmetic Dermatology.* 2019;1(1):1-6.