

**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

MARIA LAURA DE OLIVEIRA DE AVELAR ALCHORNE TRIVELIN

**ROSÁCEA ERITÊMATO-TELANGIECTÁSICA E RISCO
CARDIOVASCULAR: AVALIAÇÃO DO EFLUXO DE COLESTEROL
MEDIADO PELA LIPOPROTEÍNA DE DENSIDADE ALTA (HDL)**

**São Paulo
2021**

MARIA LAURA DE OLIVEIRA DE AVELAR ALCHORNE TRIVELIN

**ROSÁCEA ERITÊMATO-TELANGIECTÁSICA E RISCO
CARDIOVASCULAR: AVALIAÇÃO DO EFLUXO DE COLESTEROL
MEDIADO PELA LIPOPROTEÍNA DE DENSIDADE ALTA (HDL)**

**Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Medicina
da Universidade Nove de Julho –
UNINOVE, como requisito para obtenção
do grau de Doutor em Medicina.**

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Marisa Passarelli

São Paulo

2021



São Paulo 25 de junho de 2021

TERMO DE APROVAÇÃO

Aluna: **MARIA LAURA DE OLIVEIRA DE AVELAR ALCHORNE TRIVELIN**

Titulo da tese: **ROSÁCEA ERITÊMATO – TELANGIECTÁSICA E RISCO CARDIOVASCULAR: AVALIAÇÃO DO EFLUXO DE COLESTEROL MEDIADO PELA LIPOPROTEÍNA DE DENSIDADE ALTA (HDL).**

Presidente: PROFA. DRA. MARISA PASSARELLI

Membro: PROFA. DRA. MARILIA DE ALMEIDA CORREIA

Membro: PROF. DR. SERGIO CATANOZI

Membro: PROF. DR. PAULO RICARDO CRIADO

Dedico esta tese ao Casal 20 da Dermatologia que, nem em seus mais impensados sonhos, poderiam imaginar que sua filha advogada, administradora de empresas e enfermeira, estaria, um dia, defendendo sua tese em doença dermatológica. Amor infinito aos meus pais Alice e Maurício Alchorne.

AGRADECIMENTOS

Agradeço...

À minha Orientadora Prof^a. Dr^a. Marisa Passarelli que, magicamente, inoculou-me com os bichinhos do efluxo de colesterol, HDLs, risco cardiovascular..., que me encantou com sua competência e paixão pela ciência. Conhecê-la tem sido um presente divino.

À Prof^a. Dr^a. Marília de Almeida Correia, ao Prof. Dr. Sergio Catanozi e ao Prof. Dr. Paulo Ricardo Criado, por tão prontamente aceitarem o convite para compor minha banca, trazendo brilho à minha defesa. Posso dizer para o mundo que, na minha banca, estava o que há de mais estrelar para avaliar meu tema.

À Prof^a. Dr^a. Maria Lúcia Cardillo Correa Gianella, à Prof^a. Dr^a. Adriana Machado Saldiba de Lima e ao Prof. Dr. José Antônio Silva Júnior pelas contribuições tão preciosas.

À Monique Mello Santana, Doutoranda no Laboratório de Lípidos (LIM 10) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sempre tão solícita e de uma competência inquestionável.

À Camila Cristina B. Oliveira Cerqueira, Técnica de Enfermagem, aluna brilhante, pela disponibilidade e carinho na coleta de sangue dos participantes.

A todos os Mestres do Curso de Pós-graduação, que de alguma forma, sempre estão me encorajando a prosseguir na carreira acadêmica.

Imensamente aos meus participantes do grupo rosácea, que depositaram tanta confiança no projeto, hoje amigos tão queridos.

Imensamente aos meus amigos, parentes e parentes dos meus amigos e participantes do grupo rosácea, que se disponibilizaram a compor meu grupo controle.

À minha preciosa família, Maria Luísa, Stefano e Sérgio Antonio, meus fãs incondicionais.

Trivelin MLOAA. Rosácea eritêmato-telangiectásica e risco cardiovascular: avaliação do efluxo de colesterol mediado pela lipoproteína de densidade alta (HDL)

RESUMO

A inflamação desempenha importante papel na patogênese da rosácea e é um fator reconhecidamente proeminente no desenvolvimento da aterosclerose e suas complicações. A maior prevalência de doença cardiovascular foi evidenciada na rosácea, embora ainda não haja consenso na literatura, uma vez que, em muitos estudos, o ajuste pelos fatores de risco cardiovascular, anula a associação entre rosácea e desfechos cardiovasculares. A lipoproteína de densidade alta (HDL) remove o excesso de colesterol de macrófagos, o que, a despeito das medidas de HDLcolesterol e apolipoproteína A-I (apo A-I) no plasma, pode estar comprometido em condições inflamatórias, aumentando o risco cardiovascular. O objetivo do presente estudo foi avaliar, em portadores de rosácea eritêmato-telangiectásica, o perfil de lípides plasmáticos, índices de risco cardiovascular e remoção de colesterol de macrófagos. Portadores de rosácea (n = 41), de ambos os sexos, foram recrutados no Ambulatório de Dermatologia da Universidade Nove de Julho e pareados, por sexo e idade, com indivíduos controles (n = 41). Dados antropométricos foram obtidos de todos os indivíduos. Sangue venoso foi coletado, após 12 h de jejum e o plasma isolado para dosagens de lípides e apolipoproteínas (apos), por métodos enzimáticos e imunoturbidimetria. O soro foi depletado em apo B, por meio da incubação com sulfato de dextrana/cloreto de magnésio, e utilizado como acceptor de ¹⁴C-colesterol de macrófagos, previamente sobrecarregados com LDL acetilada e ¹⁴C-colesterol. O tempo médio de doença foi de 1 a 10 anos em 73% dos indivíduos com rosácea, com a doença predominantemente na face. A maioria dos indivíduos (76%) não se encontrava em vigência de nenhum tipo de tratamento. Os grupos controle e rosácea foram semelhantes quanto à distribuição de IMC, circunferência abdominal, prevalência de tabagismo, etilismo, estado menopausal, perfil de lípides e apolipoproteínas plasmáticos e índices aterogênicos. Apenas a pressão arterial sistólica e diastólica foi menor no grupo rosácea. O efluxo de ¹⁴C-colesterol de macrófagos, mediado pelo soro isento em apoB, foi semelhante entre indivíduos do grupo controle (8,3%) e

rosácea (8,2%). Em conclusão, em indivíduos com rosácea eritêmato-telangiectásica, pareados com controles quanto aos principais fatores de risco cardiovascular, não se observou alterações na remoção de colesterol de macrófagos pelas HDLs. Este achado evidencia que a primeira etapa do transporte reverso de colesterol se encontra preservada, não constituindo agravante ao risco cardiovascular nesta doença.

Palavras-chave: rosácea, rosácea eritêmato-telangiectásica, doença cardiovascular, efluxo de colesterol, transporte reverso de colesterol

Trivelin MLOAA. Erythematotelangiectatic rosacea and cardiovascular risk: evaluation of cholesterol efflux mediated by high-density lipoprotein (HDL).

ABSTRACT

Inflammation plays an important role in the pathogenesis of rosacea and is a prominent factor in the development of atherosclerosis and its complications. The higher prevalence of cardiovascular disease was demonstrated in rosacea, although there is still no consensus in the literature since in many studies the adjustment for cardiovascular risk factors abolishes the association between rosacea and cardiovascular outcomes. High-density lipoprotein (HDL) removes cholesterol from macrophages, despite HDL cholesterol and apolipoprotein A-I plasma concentrations, may be compromised in inflammatory conditions, increasing cardiovascular risk. The aim of the present study is to evaluate, in subjects with erythematotelangiectatic rosacea, the profile of plasma lipids, cardiovascular risk and macrophage cholesterol removal. Subjects with rosacea (n = 41), of both sexes, were recruited at the Dermatology Clinic of Universidade Nove de Julho and matched, by sex and age, with control subjects (n = 41). Anthropometric data were obtained from all individuals. Venous blood was collected, after 12 hours of fasting and plasma isolated for lipid and apolipoprotein measurements, by enzymatic and immunoturbidimetry methods. Serum was depleted in apolipoprotein B, by incubation with dextran sulfate/magnesium chloride, and used as a cholesterol acceptor from macrophages previously overloaded with acetylated LDL and ¹⁴C-cholesterol. Mean disease duration was 1 to 10 years in 73% of individuals with rosacea, with the disease predominantly on the face. Most individuals (76%) were not undergoing any type of treatment. The control and rosacea groups were similar in BMI distribution, waist circumference, smoking prevalence, alcohol consumption, menopausal status, plasma lipid and apolipoprotein profile, and atherogenic indices. Only systolic and diastolic blood pressure was lower in the rosacea group. The efflux of ¹⁴C-cholesterol from macrophages, mediated by apoB-depleted serum, was similar between individuals in the control (8.3%) and rosacea (8.2%) groups. In conclusion, in individuals with erythematotelangiectatic rosacea, matched with controls regarding the main cardiovascular risk factors, no alterations were observed in the removal of cholesterol from macrophages by HDLs. This finding

shows that the first stage of reverse cholesterol transport is preserved, not constituting an aggravation of cardiovascular risk in this disease.

Key words: rosacea, erythematotelangiectatic rosacea cardiovascular disease, high density lipoprotein, cholesterol efflux, reverse cholesterol transport

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Ações antiaterogênicas da HDL – Transporte reverso de colesterol..27

Figura 2 – Porcentagem de efluxo de ¹⁴C-colesterol de macrófagos.....39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Índice de Massa Corporal (IMC) nos Grupos Controle e Rosácea...	32
Tabela 2 - Índice de Massa Corporal (IMC) nos Subgrupos G1, G2, G3 e G4..	33
Tabela 3 - Índice de Massa Corporal (IMC) na Amostra Total (Grupo Controle + Grupo Rosácea).....	33
Tabela 4 - Outras categorizações dos Grupos Controle e Rosácea.....	34
Tabela 5 - Tempo de doença, localização e tratamento no Grupo Rosácea.....	34
Tabela 6 - Sexo e tempo de doença no Grupo Rosácea (n = 41).....	35
Tabela 7 - Perfil lipídico plasmático e índices aterogênicos nos Subgrupos G1, G2, G3 e G4.....	36
Tabela 8 - Idade, IMC, Circunferência Abdominal e perfil lipídico plasmático e índices aterogênicos nos Grupos Controle e Rosácea.....	37
Tabela 9 - % de Efluxo correlacionada com Idade, IMC, Circunferência Abdominal e perfil lipídico plasmático e índices aterogênicos nos Grupos Controle, Rosácea e Controle + Rosácea.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

- ABCA-1 – ATP *binding cassette transporter A-1*
- ABCG -1 – ATP *binding cassette subfamily G member 1*
- AGE – Produto de glicação avançada
- Apo - Apolipoproteína
- ApoA-I – Apolipoproteína A-I
- ApoB – Apolipoproteína B
- B-E – Receptor hepático B-E
- BMDM – Macrófagos da medula óssea
- °C – Grau Celsius
- ¹⁴C – Colesterol radioativo
- C3 – Componente sérico do sistema complemento
- CA – Circunferência abdominal
- CD – Cluster de diferenciação
- CEP – Comitê de Ética em Pesquisa
- CETP – Proteína de transferência de colesterol esterificado
- CEUA – Comitê de Ética de Utilização de Animais
- Cl - Cloro
- cm – centímetro
- COBEA – Colégio Brasileiro de Experimentação Animal
- CT – Colesterol total
- D2-40 – Podoplanina
- DM – Diabetes *mellitus*
- DMEM – Meio de Eagle modificado por Dulbeccos
- DP – Desvio padrão
- EDTA – Ácido etilenodiaminotetracético
- ERO – Espécie reativa de oxigênio
- et al* – e colaboradores
- FAFA – Albumina isenta de ácidos graxos
- g - grama
- G1 – Homens grupo controle
- G2 – Mulheres grupo controle
- G3 – Homens grupo rosácea

G4 – Mulheres grupo rosácea

GILER – Grupo Ibero Latinoamericano de Estudio de la Rosácea

h – hora

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HDL – Lipoproteína de densidade alta

HDLc – Colesterol na lipoproteína de densidade alta

IL - Interleucina

IMC – Índice de massa corporal

kg/m² – Quilo por metro quadrado

LAP – Capacidade foto térmica

LCAT – Lecitina-colesterol aciltransferase

LDL – Lipoproteína de densidade baixa

LDLc – Colesterol na lipoproteína de densidade baixa

LES – Lúpus eritematoso sistêmico

LIM10 – Laboratório de Lípidos da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

LXR – Receptor X hepático

mL – Mililitro

min – Minuto

µL – Microlitro

n - Número

NaCl – Cloreto de sódio

Na₂HPO₄ – Fosfatodissódico ou hidrogenofosfatodissódico

NaOH – Hidróxido de sódio

Não HDLc – Colesterol não HDL

P – valor-p – probabilidade

pH – potencial Hidrogeniônico

PAD – Pressão arterial diastólica

PBS – Salina tampão fosfato

PAS – Pressão arterial sistólica

PON1 – Paraoxonase 1

Q1 - 1°. Quartil

Q3 - 3°. Quartil

r - Correlação

rpm – Rotações por minuto

SR-BI – *Scavenger receptor class B type I*

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

TG - Triglicérides

ThCD4 – Célula T *helper* CD4

TNF – Fator de necrose tumoral

TRC – Transporte reverso de colesterol

UVB – Raios ultravioletas B

VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular

VLDL – Lipoproteína de densidade muito baixa

VLDLc – Colesterol na lipoproteína de densidade muito baixa

SUMÁRIO

1. Introdução	15
1.1 Rosácea	15
1.1.1 Conceito e Epidemiologia	15
1.1.2 Etiopatogenia	16
1.1.3 Classificação	18
1.1.4 Tratamento	19
1.2 Rosácea e risco cardiovascular	20
2. Aterosclerose	23
2.1 Ações antiaterogênicas das lipoproteínas de densidade alta (HDL)	24
3. Justificativa	27
4. Objetivo	28
5. Material e Métodos	28
5.1 Casuística	28
5.2 Medidas antropométricas e demais medidas	29
5.3 Obtenção de amostras de plasma e soro	29
5.4 Acetilação de lipoproteínas de densidade baixa (LDL)	30
5.5 Remoção de colesterol celular mediada pelo soro depletado em Apolipoproteína B (apoB)	30
6. Análise estatística	31
7. Resultados	32
8. Discussão	40
9. Conclusão	47
10. Referências	47
Anexo I – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	54
Anexo II – Parecer Consubstanciado do CEP	58

1. INTRODUÇÃO

1.1 ROSÁCEA

1.1.1 CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA

A rosácea é uma dermatose, caracterizada por processo inflamatório crônico que envolve os vasos da pele e as unidades pilosebáceas, com desenvolvimento de eritema, sintomas de queimação, dor, prurido e rubor¹.

O termo rosácea engloba variados sinais e sintomas que incluem eritema facial persistente, telangiectasias, pápulas e pústulas, tendência a rubor facial frequente, edema facial, sem ulcerações, inflamação ocular de vários tipos e alterações fimatosas, principalmente no nariz e, também, nas orelhas, fronte, mento e pálpebras².

Várias doenças sistêmicas encontram-se associadas à rosácea, incluindo distúrbios do trato gastrointestinal, como doença de Crohn, cólon irritável, doença celíaca e infecção por *Helicobacter pylori*, alterações neurológicas, como enxaqueca, ansiedade, depressão, doença de Alzheimer, Parkinson e demência, artrite reumatoide, doenças do trato respiratório, componentes de síndrome metabólica e doença cardiovascular³.

A prevalência da rosácea é descrita com ampla variabilidade na literatura, possivelmente devido a diferenças nos critérios de seleção e ao país de origem dos estudos, que se relaciona com determinado perfil étnico-racial, sociocultural e ambiental-geográfico. Assim, enquanto há relatos de prevalência de até 10% da população geral em países como a Suécia, também se sabe que indivíduos da raça negra estão menos sujeitos à doença⁴.

A rosácea afeta cerca de 3% da população mundial⁵ e, aproximadamente, 16 milhões de americanos⁶. Ela é mais comum em europeus, com uma prevalência de 22%, e norte-americanos de pele clara, ocorrendo com menor frequência em outros grupos étnicos. A frequência é maior em mulheres que em homens, na proporção de quase 3:1. Por volta dos 20 anos de idade, a rosácea pode manifestar-se com episódios de rubor facial e podem se tornar mais frequentes e intensos na faixa dos 30 anos e, a partir de então, continuarem a progredir. A morbidade associada à doença acontece geralmente na quarta e na quinta décadas de vida¹⁻³. Atualmente, desconhece-se a prevalência na população pediátrica, devido aos escassos estudos epidemiológicos, mas

estima-se que cerca de 10% dos sujeitos afetados têm menos que 20 anos de idade⁷.

Parece haver predisposição genética à rosácea, visto que a doença pode afetar vários membros da família. Entretanto os componentes genéticos não são conhecidos^{8,9}. É mais frequente em peles tipo I e II de Fitzpatrick. Especula-se que as anormalidades na homeostasia vascular, determinadas pela ação de mediadores enzimáticos, neurotransmissores e citocinas, seriam as responsáveis pelo início da doença, por meio de mecanismo humoral ou neural^{10,11}.

A razão para afetar, majoritariamente o rosto, deve-se à presença abundante de glândulas sebáceas nesta região, a anomalias na reatividade vascular facial ou do sistema imunitário¹².

Com o advento da COVID-19, o uso de máscaras exacerbou o aparecimento de pápulas e pústulas, assim como a vermelhidão. O uso da máscara, porém, positivamente, protege a área facial contra o sol¹³.

1.1.2 ETIOPATOGENIA

A rosácea é uma doença marcadamente inflamatória onde se observa, nas áreas de lesão, aumento de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL) 8, IL 1 beta e Fator de Necrose Tumoral (TNF) alfa e proteínas de inflamassoma e de estresse de retículo endoplasmático^{14,15}. Evidências crescentes da literatura apontam que, além de uma doença de pele, a rosácea possa ser um marcador de doenças sistêmicas. Neste aspecto, observa-se, ao longo de sua evolução, concentrações elevadas de proteína C reativa e desbalanço entre pró e antioxidantes^{3,16-18}.

No início, a rosácea caracteriza-se por surtos de *flushing* com eritema, de duração variável, que surgem espontaneamente ou pela ação de fatores estimulantes (agravantes) como hormonais, calor, frio, sol, vento, alimentos quentes e condimentados, bebidas alcoólicas, principalmente vinhos, tabaco, estresse, exercícios físicos e agentes locais (cosméticos, retinoides, corticosteroides e detergentes)¹⁹. As manifestações podem regredir, o que caracteriza a fase pré-rosácea. Posteriormente, o eritema torna-se persistente, com surtos de piora, de acordo com a presença e intensidade destes fatores^{1,19}.

Os portadores de rosácea queixam-se de vermelhidão, *flushing*, prurido e sensibilidade na pele. A face apresenta tom avermelhado, podendo exibir pápulas, pústulas, telangiectasias e placas eritematosas. A erupção pode variar conforme a etnia, sendo as pápulas e pústulas menos comuns em negros e seus descendentes. A manifestação da doença associada a dano solar crônico pode gerar comprometimento extra facial, em regiões como pescoço, colo e couro cabeludo¹.

A rosácea eritêmato-telangiectásica tem relação com a exposição e o dano solar. Os raios ultravioletas B (UVB) induzem angiogênese, com aumento de fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF) de queratinócitos. A radiação solar induz a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), que favorecem a expressão de metaloproteinases, com danos vasculares e dérmicos. Há, também, aumento de CD31, marcador celular panendotelial e de D2-40, marcador linfático podoplanina. A vasodilatação também se atribui ao controle anômalo da termorregulação².

A rosácea pápulo-pustulosa apresenta alterações inflamatórias nos folículos pilosebáceos, que podem ser resultado de disfunção da resposta imunológica inata, que protege a pele contra infecções e estímulos ambientais, como radiação ultravioleta e trauma químico. A ativação da imunidade inata promove a liberação de catelicidina e calicreína, que têm atividade pró-inflamatória e angiogênica^{2,10,20}.

Estudos demonstram haver um limite menor à irritação com sintomas de ardência, queimação e *secura*, que seria consequência da disfunção da barreira epidérmica, com perda transepidérmica de água e penetração de irritantes sensoriais, que levam à sensação de ardência².

A resposta inflamatória, induzida por nervos sensoriais que liberam neuromediadores no local da inflamação (inflamação neurogênica), leva à vasodilatação, extravasamento de proteínas e recrutamento de células inflamatórias^{2,21}.

Há aumento de ácaros, que habitualmente existem na pele normal, como os *Demodex folliculorum* e *brevis*, o que leva a um intenso infiltrado perifolicular, principalmente de células ThCD4. A bactéria *Bacillus oleronius*, que produz proteínas antigênicas é isolada do *Demodex*. Os ácaros e bactérias aumentam as proteases, com desequilíbrio da imunidade inata^{2,5,10,22}.

De acordo com a *National Rosacea Society*, a doença pode ser diagnosticada, quando duas ou mais destas características estão presentes em áreas convexas da face: eritema transitório ou *flushing*, eritema permanente, pápulas, pústulas e telangiectasias.

O diagnóstico da rosácea se dá pela presença dos sintomas clínicos e aparência das lesões. A avaliação laboratorial do sangue periférico não proporciona subsídio no diagnóstico da doença e a biópsia pode ser necessária para descartar outra patologia².

1.1.3 CLASSIFICAÇÃO

A rosácea é classificada em 4 subtipos, conforme o Grupo Ibero Latinoamericano de Estudio de la Rosácea (GILER):

1) Subtipo 1 - Rosácea eritêmato-telangiectásica - ocorrem longos períodos de *flushing* facial, geralmente maiores que 10 minutos, normalmente desencadeados por fatores agravantes. O eritema é mais frequente e intenso na região centrofacial, poupando as áreas perioculares. Os indivíduos, geralmente, apresentam um limiar baixo de sensibilidade para o uso de produtos tópicos. As telangiectasias são ausentes ou pouco presentes;

2) Subtipo 2 - Rosácea pápulo-pustulosa - vista, geralmente, em mulheres de meia-idade, caracterizada pela presença de uma área de eritema nas regiões centrais da face, associada à pápulas e pústulas. O *flushing* pode ocorrer, mas em menor intensidade que no subtipo eritêmato-telangiectásico;

3) Subtipo 3 - Rosácea fimatosa - presença de fima, levando a acentuado espessamento da pele, mais comumente vistos na superfície do nariz (rinofima) e regiões malares;

4) Subtipo 4 - Rosácea ocular - achados oculares e perioculares que incluem blefarite e conjuntivite, evoluindo, eventualmente, para queratite, esclerite ou irite. Pode-se sentir queimação ou prurido, aumento da sensibilidade à luz e sensação de presença de corpo estranho na região. Acompanha qualquer um dos outros subtipos ou pode apresentar-se sozinha.

O subtipo 1 – rosácea eritêmato-telangiectásica é a mais prevalente, correspondendo a cerca de 75% a 80% dos acometidos pela doença, seguido do subtipo 2 – rosácea pápulo-pustulosa^{12,23}.

Além dos subtipos mencionados, existem outras 4 variantes: Rosácea *fulminans* - doença grave, com aparecimento repentino de pápulas e pústulas inflamatórias sobrepostas sobre fundo de eritema facial, às vezes com febre; Rosácea conglobata - observam-se cistos faciais inflamatórios com cicatrizes; Rosácea granulomatosa - mais comum em fotótipos mais altos, manifestam-se com nódulos firmes semelhantes ao visto na sarcoidose cutânea e tuberculose, com pápulas persistentes, que vão da cor da pele a vermelho escuro com histologia de granuloma não caseoso; Rosácea esteroide - associada ao uso crônico de esteroides tópicos, que mascaram, temporariamente, o quadro de rosácea que reaparece com a suspensão do medicamento, levando ao uso vicioso em que o paciente recorre novamente ao medicamento²⁴.

As apresentações clínicas que são rotuladas como estágios evolutivos e inclusão desse amplo espectro de características clínicas dificultam a melhor compreensão da fisiopatologia da doença.

1.1.4 TRATAMENTO

O *Grupo Ibero Latinoamericano de Estudio de la Rosácea* (GILER) estabeleceu, em 2018, o Guia de Tratamento para a rosácea. Ele consiste na utilização das tetraciclinas, em doses baixas (500 mg, 2 vezes/dia), devido à sua ação anti-inflamatória. Elas diminuem a resposta quimiotática a neutrófilos, inibindo as metaloproteinases, a formação de granulomas e a proteína cinase C. Contudo, após a interrupção da droga, pode ocorrer recidiva.

O sulfametoxazol / trimetoprina e o ciprofloxacino podem ter ação anti-inflamatória, mas dificilmente utilizados devido ao custo e à possibilidade de seleção de bactérias multirresistentes. Outros antibióticos como a eritromicina, as cefalosporinas e as penicilinas podem ser empregadas, quando as tetraciclinas são contraindicadas. O metronizadol, na dose de 200 mg, 2 vezes/dia tem efeito favorável, mas inferior à tetraciclina.

As lesões inflamatórias e as nodulares podem apresentar boa resposta com baixas doses de isotretinoína oral (0,25 a 0,5 mg/kg). Após o uso, muitos indivíduos precisam de manutenção do tratamento. Em mulheres na menopausa, o uso de estrogênios pode beneficiar a rosácea pela supressão das crises de calor e eritema. Para minimizar o *flushing*, há relatos de tratamento

com betabloqueadores²⁵, clonidina e naloxone, e inibidores seletivos da recaptação de serotonina, com baixas evidências.

A toxina botulínica do tipo A de quarta geração deve ser aplicada, intradermicamente, na rosácea de maneira superficial na hemiface (região malar, frontal, nariz e mento). Deve-se repetir o tratamento no lado contralateral, se o paciente tiver sintomas. Após 15 dias, o doente costuma relatar melhora do eritema (principalmente quando faz exercícios físicos ou passa por situações de estresse). Com 4 a 6 semanas, alguns referem diminuição dos "óstios foliculares". Mesmo com aplicação superficial e com poucas unidades, poderão ocorrer eventos adversos decorrentes da difusão da toxina para os músculos adjacentes.

O carvedilol, agente bloqueador beta-adrenérgico não-seletivo, apresentou propriedade antioxidante. Geralmente, é bem tolerado pelos indivíduos com insuficiência cardíaca, mas eventos adversos como, hipotensão, bradicardia, broncoespasmo, hiperglicemia, fadiga, tontura, disfunção erétil e atrioventricular, devem ser observados.

O laser é, frequentemente, usado por sua capacidade foto térmica (LAP) na pele e sua otimização local depende do controle de parâmetros, tais como: comprimento de onda, duração de pulso e capacidade de resfriamento simultâneo à aplicação. Estudos têm demonstrado que o uso do laser *Dye Laser* pulsado é uma boa opção de tratamento, com baixo nível de evidência²⁶. Fototermólise seletiva é mais eficaz em telangiectasias, mas induz à formação de púrpura²⁷.

O impacto da abordagem baseada em fenótipo, no tratamento da rosácea, também tem sido discutido como parâmetro para melhor escolha de tratamento para cada indivíduo^{28,29}.

1.2. ROSÁCEA E RISCO CARDIOVASCULAR

Em várias doenças de pele, como psoríase, dermatite atópica e líquen plano, observa-se aumento de estresse oxidativo e inflamatório, os quais permeiam as bases das complicações celulares na síndrome metabólica e doenças cardiovasculares³⁰.

Na rosácea, em particular, diversas comorbidades sistêmicas encontram-se presentes, podendo contribuir para a doença cardiovascular. Rosácea moderada a intensa está associada à hiperlipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e resistência à insulina^{3,31}. Além disso, considerando-se sua natureza inflamatória, a rosácea tem sido associada ao maior risco cardiovascular, embora ainda não haja consenso na literatura quando a manifestação de desfechos é corrigida pela presença de fatores de risco³²⁻³⁴).

A inflamação desempenha importante papel na patogênese da rosácea e é um fator reconhecidamente proeminente no desenvolvimento da aterosclerose e suas complicações. Portadores de formas graves de rosácea, tal como a rosácea *fulminans*, apresentam sinais clássicos de inflamação sistêmica, como febre e elevação da contagem de glóbulos brancos e taxa de hemossedimentação. Entretanto, outros tipos de rosácea, embora não evidenciem tais componentes inflamatórios, podem apresentar inflamação sistêmica de baixo grau. Neste aspecto, o tratamento com tetraciclina que reduz marcadores inflamatórios, como proteína C reativa e a ação de metaloproteinases é considerado benéfico do ponto de vista de proteção cardiovascular aos indivíduos com rosácea^{1,19,26}.

Há poucos estudos, na literatura, que avaliam o risco cardiovascular na rosácea e os resultados são ainda conflitantes. Um estudo caso-controle avaliou, ao longo de 3 anos, o risco de doença arterial coronariana em 33.553 indivíduos com rosácea em comparação a indivíduos controles pareados por sexo e idade. A doença coronariana foi, independentemente, associada à rosácea, mesmo após ajuste para HAS, diabetes *mellitus* (DM) e dislipidemia. Os indivíduos do sexo masculino com rosácea apresentaram maior risco de todas as comorbidades do que as mulheres³⁵.

Em um estudo de coorte, com 275 pares de gêmeos idênticos, nos Estados Unidos, em 233 pares evidenciou-se correlação positiva entre a gravidade da rosácea e comorbidades cardiovasculares. Neste mesmo estudo, demonstrou-se que, aproximadamente, metade da contribuição para o escore de rosácea, de acordo com o *National Rosacea Score*, pode ser atribuído a componentes genéticos. A outra metade advém de contribuição ambiental, na qual se incluem, idade, índice de massa corporal (IMC), exposição à radiação

ultravioleta, etilismo, tabagismo, histórico de câncer de pele e comorbidade cardíaca³⁶.

Egeberg e cols. (2016) avaliaram, em estudo de coorte, durante 15 anos, a manifestação de eventos cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular isquêmico e hemorrágico, mortalidade cardiovascular e total numa população dinamarquesa de 4948 indivíduos com rosácea em comparação a controles saudáveis (n = 23.823). Ao contrário do estudo anterior, este não evidenciou associação entre rosácea com aumento de risco cardiovascular ou mortalidade após correção por fatores de risco clássicos, mas também etilismo e tabagismo³⁷. Nos estudos citados acima, sujeitos foram recrutados ambulatorialmente, sem categorização quanto aos subtipos de rosácea. Entretanto, Duman e cols. (2014) demonstraram, numa pequena coorte de indivíduos com rosácea, que a incidência e fatores de risco para doença macrovascular (idade, perfil lipídico, IMC, HAS, tabagismo, etilismo, proteína C reativa, atividade física e glicemia de jejum), são semelhantes entre os vários os subtipos pápulo-pustulosa, eritemato-telangiectásica, ocular e rinofimatosa e que o mecanismo subjacente ao risco cardiovascular aumentado é desconhecido¹⁶.

Elevação de gordura epicárdica e do espessamento da íntima-média da carótida (marcador subclínico de aterosclerose) foi evidenciado em portadores com rosácea em comparação a controles pareados por sexo e IMC. Entretanto, os indivíduos apresentavam maior concentração plasmática de proteína C reativa e níveis pressóricos, com tendência à elevação de colesterol na fração de lipoproteína de densidade baixa (LDL colesterol) e redução de colesterol na fração de lipoproteína de densidade alta (HDL colesterol), os quais, sabidamente, vinculam-se ao maior risco de aterosclerose³⁸⁻⁴⁰. Medições da espessura da gordura epicárdica podem possibilitar a detecção precoce de possíveis doenças cardiovasculares subclínicas⁴¹.

O aumento do estresse oxidativo é evidenciado em portadores com rosácea e é postulado como envolvido no desenvolvimento da doença e de comorbidades cardiovasculares. Neste sentido, Takci *et al* (2015) evidenciaram, em indivíduos com rosácea em comparação a controles saudáveis, redução na atividade da paraoxonase 1 (PON1), enzima antioxidante carregada pelas lipoproteínas de alta densidade (HDL), que minimiza o insulto oxidativo, graças

ao sequestro de peróxidos lipídicos. Não houve diferença entre os subtipos de rosácea quanto à antioxidante da PON1¹⁸.

Em estudo com 50.442 indivíduos com rosácea, constatou-se que estes apresentaram alta prevalência de dislipidemia e aumento da pressão arterial, colesterol total, LDLc, triglicérides e glicemia em jejum. No entanto, a rosácea não apresentou associação com doenças isquêmicas cardíacas, acidentes vascular encefálico e DM⁴².

2. ATEROSCLEROSE

A aterosclerose caracteriza-se pelo acúmulo de colesterol em macrófagos da íntima arterial o que promove a formação de células espumosas e desencadeia uma resposta inflamatória, que alimenta o desenvolvimento da lesão⁴³. As lipoproteínas de densidade baixa (LDL) são as principais fornecedoras de colesterol a estas células, o que se vincula ao maior aporte destas lipoproteínas à íntima arterial na vigência de hipercolesterolemia.

Inflamação crônica e de baixo grau associa-se a condições metabólicas que favorecem a resistência insulínica e alteração no perfil quantitativo de lípidos plasmáticos e geração de LDL menores, com maior acesso à parede arterial⁴⁴. Além disso, a inflamação favorece a modificação química de lipoproteínas, tornando-as mais suscetíveis à captação por macrófagos arteriais. Neste aspecto, a modificação de LDL pela atividade da mieloperoxidase promove a formação de células espumosas⁴⁵.

Na inflamação predomina a geração de produtos de glicação avançada (AGEs), os quais modificam as LDL, especialmente as menores e mais densas, tornando-as ainda mais aterogênicas. Por outro lado, essas modificações nas HDLs alteram suas propriedades antiaterogênicas. Mediadores inflamatórios são carregados pelas HDL, promovendo o deslocamento de apolipoproteína A-I (apo A-I) da superfície destas lipoproteínas. Isto reduz as atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e a habilidade das HDL em mediar o transporte reverso de colesterol (TRC).

Os AGEs, no âmbito celular, induzem estresse oxidativo e de estresse de retículo endoplasmático que se vinculam à redução do conteúdo e receptores de HDL. Em consequência, há redução do efluxo de colesterol celular por meio das

HDL, com acúmulo intracelular deste estero, o que agrava o insulto oxidativo e inflamatório⁴⁶⁻⁴⁸.

2.1. AÇÕES ANTIATEROGÊNICAS DAS LIPOPROTEÍNAS DE DENSIDADE ALTA (HDL)

As HDLs são partículas heterogêneas em estrutura e função. Consistem em várias subpopulações distintas de tamanho variável (de 7,5 nm a 10,5 nm, aproximadamente), carga superficial e composição lipídica e apolipoproteica. Apesar da heterogeneidade, todas as HDLs têm a mesma estrutura geral: um núcleo lipídico neutro pequeno, insolúvel em água, rodeado por uma monocamada de superfície (principalmente fosfolípidos e colesterol não esterificado) na qual as apolipoproteínas (apos) estão inseridas. As apos constituem 50% do conteúdo total das HDL e são altamente alfa-helicoidais, apresentando uma face hidrofóbica, que direciona a associação com lípidos, bem como uma face hidrofílica, que confere solubilidade em água às partículas de HDL. As principais apolipoproteínas das HDL são as apos A-I, A-II, A-IV e E, as quais medeiam grande parte das funções das HDL e permitem o ancoramento de subespécies lipídicas. As HDL são formadas como partículas lamelares (pré-beta HDL ou HDL nascente) no fígado, intestino e, principalmente na circulação, durante a metabolização das lipoproteínas ricas em TG, pela lipoproteína lipase. Estas partículas nascentes de HDL removem o colesterol celular, transformando-se gradativamente em partículas esféricas de HDL, de maior tamanho, que entregam colesterol ao fígado⁴⁹.

As HDLs associam-se inversamente ao risco cardiovascular, o que é evidenciado em diversas populações, mesmo com valores elevados de colesterol total ou LDL-colesterol. Entretanto, ensaios clínicos com terapias medicamentosas e estudos de randomização Mendeliana não evidenciam, invariavelmente, melhoras em desfechos cardiovasculares com a elevação do HDL colesterol. Esses achados levam à afirmação de que além do HDL colesterol e apo A-I, que são clinicamente utilizados para inferir proteção cardiovascular, alterações na função dessas lipoproteínas podem predizer risco cardiovascular^{50,51}.

Estudo realizado em Framingham, com 2815 homens e mulheres, com idades entre 49 e 82 anos, entre 1969 e 1971, evidenciou que a concentração de HDL colesterol é inversamente relacionada com o risco cardiovascular⁵². Entretanto, análise de randomização mendeliana não encontrou evidências de uma relação causal entre as concentrações de HDLc e o risco cardiovascular, o que aumenta os debates acerca da elevação do HDLc plasmático como alvo terapêutico, em parte porque o mesmo parece não refletir a funcionalidade da HDL⁴⁹.

As HDLs medeiam o TRC, sistema que promove a remoção de colesterol celular e seu tráfego ao fígado, onde o mesmo é eliminado na bile excretado nas fezes. O TRC é considerado um sistema antiaterogênico e alterações em suas várias etapas conferem aumento de risco cardiovascular⁵³. A remoção do excesso de colesterol livre das células periféricas é a primeira etapa do TRC e resulta da interação da apo A-I dissociada ou partículas nascentes de HDL (pré-beta HDL) com o receptor de superfície celular ABCA-1 (*ATP binding cassette transporter A-1*). Uma vez removido, o colesterol sofre a ação da lecitina colesterol aciltransferase que o esterifica, passando a ocupar o núcleo hidrofóbico da lipoproteína. HDLs maiores interagem com o receptor ABCG-1 (*ATP binding cassette subfamily G member 1*), que medeia a exportação de colesterol e óxidos de colesterol. Esse sistema é particularmente importante em macrófagos, nos quais a entrada de LDL modificada ocorre por meio de receptores *scavenger*, que não são passíveis de regulação negativa pelo conteúdo intracelular de colesterol⁵⁴.

O efluxo de ambos os compostos - colesterol e óxidos de colesterol - impede o acúmulo de lípidos no meio intracelular, o que é o passo inicial da formação de lesão aterosclerótica. Além disso, minimiza a resposta inflamatória desencadeada pelo excesso de lípidos celulares e que favorece a progressão da aterosclerose. Os receptores ABCA-1 e ABCG-1 têm sua taxa de transcrição gênica positivamente modulada pelo conteúdo intracelular de colesterol e alguns óxidos de colesterol, graças à ativação do receptor hepático X (LXR) que se liga à unidade promotora de seus genes. O LXR exerce, ainda, ações anti-inflamatórias diretas, por modular a transcrição de outros genes, que minimizam o insulto inflamatório⁵⁴.

O colesterol esterificado nas HDLs pode ser diretamente removido pelo fígado, graças à interação dessas lipoproteínas com o receptor SR-BI (*scavenger receptor class B type 1*). Ainda, por meio da atividade da proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP), o colesterol é transferido para lipoproteínas que contêm apoB (quilomícrons, lipoproteínas de densidade muito baixa, VLDL e LDL), sendo essas captadas pelos receptores hepáticos do tipo B-E e E⁵⁴.

A remoção de colesterol celular pode ser modulada pelo estresse glicoxidativo e inflamatório em macrófagos, por meio da redução do conteúdo de receptores de HDL. Além disso, HDL com modificação em seus componentes lipídicos e proteicos pode ser um pior receptor de colesterol celular. Isto é, em particular, observado frente à modificação destas lipoproteínas em condições como DM, doença renal crônica, lúpus eritematoso sistêmico, entre outras. As HDLs carregam mediadores inflamatórios, os quais deslocam apo A-I de sua estrutura, reduzindo sua capacidade de ligação ao receptor ABCA-1 e ABCG-1⁵⁵⁻⁵⁶.

Além do TRC, as HDLs exercem ações antioxidantes, anti-inflamatórias e vasodilatadoras, que cooperam na prevenção do desenvolvimento e evolução da aterosclerose. As HDLs carregam, em sua estrutura, enzimas e proteínas antioxidantes. Estas incluem a paraoxonase1 (PON-1), PAF-acetilhidrolase, lecitina colesterol aciltransferase e apo A-I, que minimizam a oxidação de LDL no compartimento arterial. A atividade antioxidante das HDLs encontra-se prejudicada no DM, obesidade e estados inflamatórios crônicos⁵⁷. Além disso, exercem ações anti-inflamatórias reduzindo a produção de citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão relacionadas ao dano vascular e medeiam a liberação de óxido nítrico pelo endotélio⁵⁸.

A capacidade do soro isento em lipoproteínas, que contêm apoB é considerada com indicador de risco cardiovascular. KHERA *et al* (2011) avaliaram a remoção de colesterol de macrófagos pelo soro depletado em apoB de indivíduos saudáveis e com doença coronariana confirmada ou não por angiografia. A concentração plasmática de apoA-I e HDL colesterol foi determinante para o efluxo de colesterol, embora tenha representado menos de 40% da variação observada. Por outro lado, a remoção de colesterol pelo soro foi inversamente associada com a espessura da íntima-média carotídea, sendo

validada como preditor inverso de doença coronariana, mesmo após ajuste pelo HDL colesterol ou apo A-I⁵⁹. Embora, não haja consenso acerca deste achado, a maioria dos estudos aponta a capacidade de remoção de colesterol celular, mediada para determinação do risco de doença cardiovascular, englobando a atuação de diferentes componentes do soro que modulam o efluxo de colesterol e o fluxo deste lípide ao longo do TRC⁶⁰⁻⁶¹.

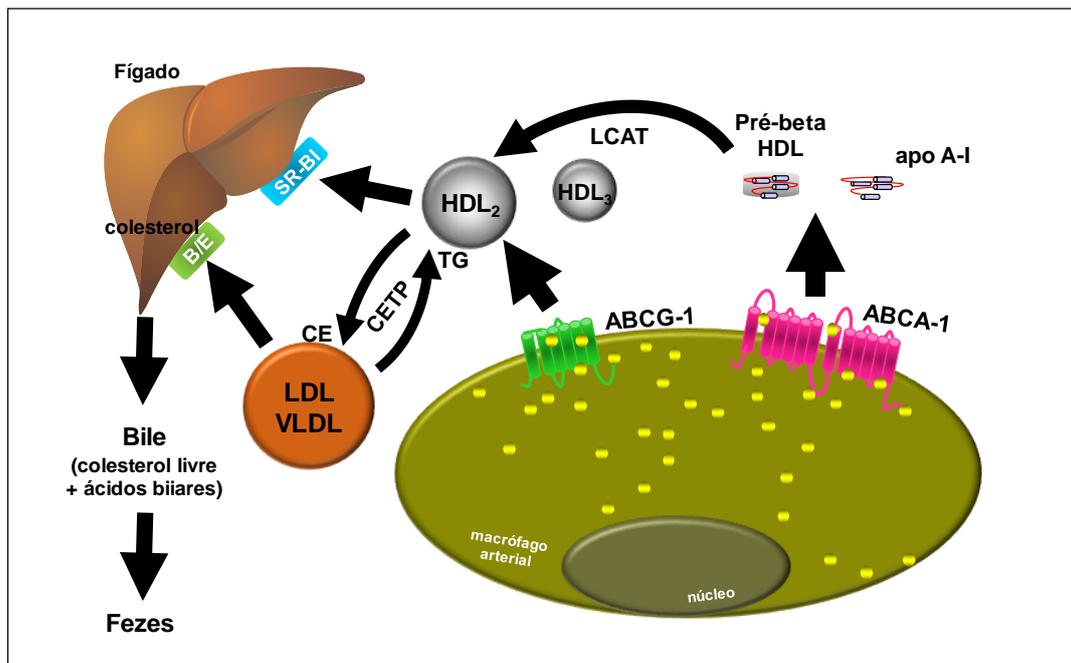


Figura 1. Transporte reverso de colesterol. O transporte reverso de colesterol (TRC) se inicia com a interação da apoA-I com o receptor ABCA-1, promovendo a remoção do excesso de colesterol celular. Há a geração da partícula pré-beta HDL e sua maturação, graças à esterificação do colesterol, formando-se partículas maiores de HDL, como HDL₂ e HDL₃. As HDL₂ também removem colesterol, por intermédio do receptor ABCG-1. O colesterol esterificado (CE) na partícula de HDL pode ser removido pelos receptores SR-BI do fígado (via direta do TRC) ou, ainda, transferido para lipoproteínas que contêm apoB, em troca por triglicérides (TG), sendo estas lipoproteínas removidas pelos receptores B/E (via indireta do TRC). O colesterol pode ser eliminado na forma livre na bile, ou após conversão em ácidos biliares, sendo ambos excretados nas fezes.

3. JUSTIFICATIVA

Na rosácea, diversos fatores de risco para doença cardiovascular encontram-se presentes, como dislipidemia, hipertensão arterial, resistência insulínica e inflamação. Entretanto, os estudos são escassos e não há consenso acerca da maior prevalência de doença cardiovascular, especialmente porque o ajuste pelos fatores de risco clássicos, anula a associação observada entre esta doença e desfechos cardiovasculares. A determinação da capacidade do soro,

contendo apenas HDL como componente lipoproteico, em mediar a remoção de colesterol celular, é utilizada como métrica de risco cardiovascular. Sendo assim, é possível avaliar se há, em indivíduos com rosácea eritêmato-telangiectásica (subtipo clínico de maior prevalência) comparados a indivíduos controles, pareados por sexo, idade e índice de massa corporal (IMC), alteração na remoção de colesterol celular, mediada pelo soro. Este risco pode não ser aparente pela determinação de métricas clássicas de risco cardiovascular e pode contribuir para a aterogênese em indivíduos com rosácea à semelhança de outras doenças de pele inflamatórias.

4. OBJETIVO

Avaliar, em portadores de rosácea eritêmato-telangiectásica comparados a indivíduos controles, o perfil de lípides plasmáticos, índices de risco cardiovascular e a remoção de colesterol de macrófagos, mediada pelo soro contendo, apenas, HDL como lipoproteína.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1 CASUÍSTICA

Estudo transversal, realizado em uma amostra de conveniência, com a pesquisa ativa de rosácea eritêmato-telangiectásica, no Ambulatório de Dermatologia da Universidade Nove de Julho – Unidade Vergueiro. Foram incluídos 41 indivíduos portadores de rosácea de ambos os sexos, entre 18 e 85 anos de idade. Indivíduos saudáveis pareados por sexo, idade e índice de massa corporal (IMC) foram incluídos como grupo controle (n = 41), recrutados junto aos alunos da Universidade Nove de Julho, amigos e familiares dos indivíduos com rosácea e amigos da pesquisadora. Não foram incluídos indivíduos com histórico de doença cardiovascular, DM e outras doenças inflamatórias crônicas. Todos os participantes foram incluídos no estudo após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo I) aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Nove de Julho e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. (CAAE 16887619.0.0000.5511 – Parecer nº. 3.566.279 – Anexo II).

5.2 MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS E DEMAIS DADOS CLÍNICOS

Em todos os participantes foram realizadas as medidas antropométricas - peso e altura, para cálculo do índice de massa corporal - IMC (baixo peso ou desnutrição - $< 18,5 \text{ kg/m}^2$, peso normal ou eutrofia - $18,5 \text{ a } 24,9 \text{ kg/m}^2$, sobrepeso - $25 \text{ a } 29,9 \text{ kg/m}^2$, obesidade I - $30 \text{ a } 34,9 \text{ kg/m}^2$, obesidade II - $35 \text{ a } 39,9 \text{ kg/m}^2$ e obesidade III - $> 40 \text{ kg/m}^2$). A massa corporal foi determinada em balança digital (Omron) com o indivíduo utilizando vestimentas leves. A circunferência abdominal - CA (homens: baixo risco de complicações metabólicas - $< 94 \text{ cm}$, risco aumentado - $94 \text{ a } 101 \text{ cm}$, risco muito aumentado - $\geq 102 \text{ cm}$; mulheres: baixo risco de complicações metabólicas - $< 80 \text{ cm}$, risco aumentado - $80 \text{ a } 87 \text{ cm}$, risco muito aumentado - $\geq 88 \text{ cm}$) foi realizada com fita métrica posicionada ao redor da barriga, mais precisamente, sobre a prega umbilical.

Também foram realizadas as coletas de dados demográficos (idade e sexo) e clínicos gerais, medicamentos em uso, estado menopáusicas das mulheres, histórico de tabagismo, consumo de álcool, atividade física e histórico familiar de doença cardiovascular. A aferição da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foi realizada de forma manual auscultatória, com a utilização de esfigmomanômetro (Premium). A aferição foi realizada por um único profissional, sempre no braço direito, com duas medições para cada indivíduo, sendo calculado a média das medidas. Os participantes foram colocados sentados, com ambos os pés apoiados no chão, costas retas e apoiadas no encosto da cadeira, com oferta de alimento leve após a coleta de sangue e descanso de, no mínimo, 10 min.

Os indivíduos com rosácea foram categorizados, clinicamente, quanto ao tempo de doença, localização das lesões, fatores agravantes e tratamento atual.

5.3 OBTENÇÃO DE AMOSTRAS DE PLASMA E SORO

De todos os participantes, foram colhidos 15 mL de sangue, por punção venosa, após jejum de 12 h, em tubos contendo EDTA e 5 mL em tubo seco. Antes da coleta, os indivíduos permaneceram sentados, em repouso, por 10 min. O plasma e o soro foram, imediatamente, obtidos por centrifugação a 4°C , 20 min, 3000 rpm. Para obtenção da fração de plasma ou soro que contém apenas

as HDLs, as lipoproteínas que contêm apoB (VLDL e LDL) foram precipitadas por meio da adição de solução de sulfato de dextrana (PM 500.000) (1,6 g/100 mL)/cloreto de magnésio (20,3 g/100 mL), na proporção de 1:1, ao plasma (100 µL/mL). Após incubação à temperatura ambiente por 30 min, o plasma ou soro foram isolados mediante centrifugação, durante 20 min, 3000 rpm. Os lípides plasmáticos (colesterol total, HDL colesterol e triglicérides) foram determinados por métodos enzimáticos colorimétricos (Labtest do Brasil, MG, Brasil) e apo A-I e apo B, por imunoturbidimetria (Randox Brasil Ltda., SP, Brasil). A concentração de colesterol nas VLDL (VLDLc) foi calculada pela razão TG/5; colesterol na LDL (LDLc) foi calculado pela fórmula de Friedewald como $CT = (LDLc + VLDLc + HDLc)$. Índices aterogênicos foram determinados por meio da razão apoB/apoA-I, TG/HDLc, este último refletindo a formação de LDL pequenas e densas, mais aterogênicas, que caracterizam o padrão de LDL na síndrome metabólica⁶².

5.4 ACETILAÇÃO DE LIPOPROTEÍNAS DE DENSIDADE BAIXA (LDL)

Lipoproteínas de densidade baixa (LDL) foram isoladas de *pool* de plasma obtido de doadores saudáveis, por meio de ultracentrifugação sequencial e purificação em gradiente descontínuo de densidade. A LDL foi acetilada segundo protocolo descrito por⁶³. Para cada 16 mg de proteína de LDL, será adicionado 1 mL de solução saturada de acetato de sódio e 1 mL de cloreto de sódio (NaCl 0,15 M), sob constante agitação e banho de gelo. Anidrido acético em pequenas e múltiplas quantidades foi adicionado por um período de 1 h, seguido de 30 min de agitação, em banho de gelo. O volume de anidrido acético utilizado foi de 1,5 vezes a massa de proteína de LDL. A seguir, a LDL acetilada foi dialisada contra tampão fosfato-salino (PBS) com EDTA (pH = 7,4) por 24 h a 4°C e esterilizada em filtro 0,22 µm. A concentração final de proteína da amostra foi determinada pelo método de LOWRY *et al* (1951)⁶⁴.

5.5 REMOÇÃO DE COLESTEROL CELULAR MEDIADA PELO SORO DEPLETADO EM APOLIPOPROTEÍNA B (apo B)

Macrófagos diferenciados de células obtidas da medula óssea de camundongos (BMDM) foram utilizados, conforme previamente descrito⁶⁵. O

protocolo para utilização de animais de laboratório foi, estritamente, de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal – COBEA (CEUA#1015/2018). Após confluência, os macrófagos foram incubados com DMEM (Low Glucose, Gibco, Grand Island, Nova Iorque, EUA) contendo 1 mg de albumina isenta de ácidos graxos (FAFA) (Sigma-Aldrich, Steinheim, Alemanha), acrescido com 50 µg de LDL acetilada/mL e 0,3 Ci de ^{14}C -colesterol/ mL (Amersham Biosciences, Reino Unido), durante 48 h. Após cuidadosa lavagem com tampão fosfato (PBS - NaCl 150 mmol/L, Na_2HPO_4 20 mmol/L, NaH_2PO_4 14 mmol/L, NaOH 1mmol/L - pH 7,4) contendo FAFA, as células foram tratadas, por 18 h, com DMEM/FAFA para garantir o equilíbrio do *pool* intracelular de colesterol radioativo. Após lavagem com PBS/FAFA, as células serão incubadas com 2% de soro dos indivíduos com rosácea e controles por 4 h. O meio de cultura foi recolhido para tubos de vidro, centrifugado a 1500 rpm durante 10 min a 4°C, para remoção de debris celulares e transferido para frascos de cintilação, seguindo-se a adição de solução contadora (Perkin Elmer, Turku, Finlândia). Os poços das placas foram lavados com solução fisiológica gelada (4°C) por 2 vezes. Os lípidos celulares foram extraídos com solução de hexana:isopropanol (3:2) (Merck, Darmstadt, Alemanha) e a radioatividade determinada após evaporação do solvente. As células foram incubadas com 250 µL de NaOH 0,2 N, durante 3 h, a temperatura ambiente, seguindo-se a determinação da concentração de proteína. O efluxo mediado pelo soro foi subtraído daquele obtido com incubações apenas com DMEM/FAFA (efluxo basal). A porcentagem de efluxo de colesterol foi calculada como: $\frac{^{14}\text{C}\text{-colesterol no meio}}{^{14}\text{C}\text{-colesterol no meio} + ^{14}\text{C}\text{-colesterol na célula}} \times 100^{66}$.

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados paramétricos foram representados por média e desvio padrão (DP) da amostra e comparados pelo teste t de *Student*, com ou sem a correção de Welch, dependendo da performance do Teste de Levene. Para as comparações da idade e IMC foram utilizados testes paramétricos, após teste da normalidade das variáveis quantitativas de desfecho principal pelo teste de Shapiro Wilks. Os dados não paramétricos foram utilizados para as comparações

da composição do plasma, com valores apresentados em mediana e quartis 25% e 75%, com comparação pelo teste de Mann-Whitney. Foi considerado, para todo o estudo, risco alfa menor ou igual a 5% de cometer erro tipo I ou de 1ª. espécie e risco beta menor ou igual a 20% de cometer erro tipo II ou de 2ª. espécie.

7. RESULTADOS

Para caracterizar a distribuição da frequência relativa do IMC, na amostra total ($n = 82$), foi utilizado o teste de igualdade de duas proporções para comparar os índices. Para cada grau de resposta calculou-se o P em relação ao grau mais prevalente com P intitulado, referência. O grau de IMC mais prevalente foi de sobrepeso com 40,2%, entretanto foi semelhante ao grau obesidade I ($P = 0,069$) (Tabela 1).

Tabela 1 - Índice de Massa Corporal (IMC) na Amostra Total (Grupo Controle + Grupo Rosácea)

IMC	n	%	P
Desnutrição	1	1,2%	<0,001
Eutrófico	21	25,6%	0,046
Sobrepeso	33	40,2%	Referência
Obesidade I	22	26,8%	0,069
Obesidade II	5	6,1%	<0,001

Na Tabela 2, demonstra-se uma distribuição semelhante de IMC entre o grupo controle ($n = 18$) e o grupo rosácea ($n = 15$). Conforme já evidenciado na Tabela 1, a maioria dos indivíduos apresenta-se com sobrepeso, distribuídos em 6 homens e 12 mulheres no grupo controle e 4 homens e 11 mulheres no grupo rosácea.

Tabela 2 - Índice de Massa Corporal (IMC) nos Grupos Controle e Rosácea

IMC	Controle		Rosácea		Total	
	n	%	n	%	n	%
Desnutrição	1	2,4%	0	0,0%	1	1,2%
Eutrófico	10	24,4%	11	26,8%	21	25,6%
Sobrepeso	18	43,9%	15	36,6%	33	40,2%
Obesidade I	9	22,0%	13	31,7%	22	26,8%
Obesidade II	3	7,3%	2	4,9%	5	6,1%
Total	41	50,0%	41	50,0%	82	100%

Comparação pelo teste Qui-Quadrado: $P = 0,690$

Considerando-se o risco cardiovascular diferente entre homens e mulheres, a comparação de IMC foi realizada entre os sexos. Para tanto, os grupos foram categorizados, conforme: G1 - Homens grupo controle (n = 11); G2 - Mulheres grupo controle (n = 30); G3 – Homens grupo rosácea (n = 11) e G4 – Mulheres grupo rosácea (n = 30). Na Tabela 3, evidencia-se que o nível de IMC mais prevalente foi de sobrepeso com 40,2%, mas este índice não é diferente dos 26,8% de Obesidade I ($P = 0,069$).

Tabela 3 - Índice de Massa Corporal (IMC) nos Subgrupos G1, G2, G3 e G4

	G1		G2		G3		G4		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Desnutrição	0	0,0%	1	3,3%	0	0,0%	0	0,0%	1	1,2%
Eutrófico	0	0,0%	10	33,3%	0	0,0%	11	36,7%	21	25,6%
Sobrepeso	6	54,5%	12	40,0%	4	36,4%	11	36,7%	33	40,2%
Obesidade I	5	45,5%	4	13,3%	7	63,6%	6	20,0%	22	26,8%
Obesidade II	0	0,0%	3	10,0%	0	0,0%	2	6,7%	5	6,1%
Total	11	13,4%	30	36,6%	11	13,4%	30	36,6%	82	100%

Comparação dos grupos pelo teste Qui-Quadrado: $P = 0,039$

Conforme demonstrado na Tabela 4, prevalecem não tabagistas (acima de 85% dos indivíduos), sem a presença de etilistas em ambos os grupos. Nas mulheres, o perfil menopáusico foi semelhante entre o grupo controle e rosácea, com maior frequência de mulheres em vida fértil. A prevalência e comorbidades foi maior no grupo rosácea, incluindo-se hipertensão arterial, dislipidemias,

diabetes e outras (grupo controle – enxaqueca, rinite, obesidade, diabetes, hepatite C; grupo rosácea - artrite reumatoide, tireoide de Hashimoto e artrose). Entretanto, a maior parte dos indivíduos não apresentava nenhuma comorbidade.

Tabela 4 - Outras categorizações dos Grupos Controle e Rosácea

		Controle (n = 41)	Rosácea (n = 41)
		n (%)	n (%)
Tabagista			
	Sim	6 (14,6%)	4 (9,8%)
	Não	35 (85,4%)	37 (90,2%)
Ex-tabagista			
	Sim	1 (2,4%)	5 (12,0%)
Etilista			
	Sim	0 (0%)	0 (0%)
	Não	41 (100%)	41 (100%)
Menopausa			
	Sim	12 (29,2%)	12 (29,2%)
	Não	18 (44,0%)	18 (44,0%)
	Não se aplica	11 (26,8%)	11 (26,8%)
Doenças Atuais			
	Hipertensão	7 (17,1%)	8 (19,5%)
	Dislipidemia	-	3(7,3%)
	Hipertensão+Diabetes+Dislipidemia	1 (2,4%)	-
	Outras	9 (22,0%)	14 (34,1%)
	Nenhuma	24 (58,5%)	16 (39,1%)

No grupo rosácea, 73,2% dos participantes apresentavam tempo de doença entre 1 e 10 anos, com localização majoritária no rosto (95,1%) e sem nenhum tipo de tratamento medicamentoso ou auxiliar (75,6%) (Tabela 5).

Tabela 5 - Tempo de doença, localização e tratamento no Grupo Rosácea

		Grupo Rosácea (n = 41)
		n (%)
Tempo de doença	< 1 ano	3 (7,3%)
	1 a 10 anos	30 (73,2%)
	11 a 20 anos	6 (14,7%)
	21 a 30 anos	1 (2,4%)
	31 a 40 anos	1 (2,4%)
Localização da Doença	Rosto	39 (95,1%)
	Rosto + Colo	2 (4,9%)

Tratamento Atual	Nenhum	31 (75,6%)
	Protetor Solar	3 (7,3%)
	Metronizadol Tópico	3 (7,3%)
	Ácido Azelaico	2 (4,9%)
	Outros	2 (4,9%)

O tempo médio, em anos, de doença entre os homens e mulheres do grupo rosácea (Tabela 6).

Tabela 6 - Sexo e tempo de doença no Grupo Rosácea (n = 41)

	Média (anos)	Desvio Padrão	P
Homem	6,8	4,8	0,504
Mulher	9,2	8,6	

Comparação pelo teste de Mann-Whitney

No grupo controle, 18 (43,9%) participantes relataram praticar atividades físicas contra 23 (56,1%) pessoas que não praticam qualquer atividade física. A prática de atividade física ocorre para 4 (22,2%) pessoas, 2 vezes por semana, para 6 (33,3%), 3 vezes, para 3 (16,7%), 4 vezes, para 4 (22,2%), 5 vezes e para uma (5,6%), todos os dias da semana. No grupo rosácea, 21 (51,2%) participantes referiram praticar atividades físicas e 20 (48,8%) referiram não praticar, sendo que 6 (28,6%), 2 vezes por semana, para 6 (28,6%), 3 vezes, para 2 (9,5%), 4 vezes, para 4 (19%), 5 vezes, para uma (4,8%), 6 vezes e para 2 (9,5%), todos os dias da semana.

Quanto ao histórico familiar de doença cardiovascular, no grupo controle, tem-se referência a 16 pais, 13 mães, 8 avós, 7 avôs e uma irmã dos participantes com cardiopatias e/ou componentes da síndrome metabólica. No grupo rosácea, 10 pais, 21 mães, 3 avós, 2 avôs e um irmão foram referenciados com cardiopatias e/ou componentes da síndrome metabólica.

A análise das variáveis quantitativas demonstrou diferença entre os subgrupos para as variáveis IMC, CA, PAS, apoA-I, HDLc, não HDLc e CT/apoB. Assim, para tais variáveis foi feita a comparação dos 4 subgrupos aos pares, porém não foram observadas diferenças entre grupos controles e rosácea (Tabela 7).

Tabela 7 - Perfil lipídico plasmático e índices aterogênicos nos Subgrupos G1, G2, G3 e G4

		Mediana	Q1	Q3	P
Idade (anos)	G1	43,0	12,0	7,1	0,979
	G2	40,0	15,4	5,5	
	G3	42,0	11,7	6,9	
	G4	39,5	16,1	5,8	
IMC (kg/m ²)	G1	29,9	2,0	1,2	0,003
	G2	26,7	4,7	1,7	
	G3	30,9	2,6	1,5	
	G4	25,9	5,1	1,8	
CA (cm)	G1	97,0	12,1	7,2	0,005
	G2	83,0	13,8	4,9	
	G3	95,0	8,0	4,7	
	G4	81,5	15,4	5,5	
PAS (mmHg)	G1	125	10	6	<0,001
	G2	110	11	4	
	G3	130	14	8	
	G4	110	8	3	
PAD (mmHg)	G1	80	9	6	0,025
	G2	80	10	4	
	G3	80	11	7	
	G4	70	12	4	
CT (mg/dL)	G1	171	41	24	0,676
	G2	183	33	12	
	G3	176	37	22	
	G4	176	130	47	
TG (mg/dL)	G1	81	83	49	0,288
	G2	49	39	14	
	G3	51	35	20	
	G4	41	44	16	
apoA-I (mg/dL)	G1	141	36	21	0,039
	G2	182	43	16	
	G3	147	22	13	
	G4	156	42	15	
apoB (mg/dL)	G1	100	32	19	0,324
	G2	104	23	8	
	G3	104	27	16	
	G4	93	24	9	
HDLc (mg/dL)	G1	35	16	9,	0,007
	G2	49	13	5	
	G3	38	5	3	
	G4	47	17	6	

VLDLc (mg/dL)	G1	16	17	10	0,288
	G2	10	8	3	
	G3	10	7	4	
	G4	8	9	3	
LDLc (mg/dL)	G1	123	37	22	0,603
	G2	122	34	12	
	G3	131	33	20	
	G4	117	129	46	
Não HDLc (mg/dL)	G1	35	16	9	0,007
	G2	49	13	5	
	G3	38	5	3	
	G4	47	17	6	
CT/apoB	G1	1,7	0,3	0,2	0,004
	G2	1,8	0,4	0,1	
	G3	1,7	0,1	0,1	
	G4	1,9	1,5	0,5	
apoB/apoA-I	G1	0,7	0,3	0,2	0,126
	G2	0,6	0,2	0,1	
	G3	0,7	0,2	0,1	
	G4	0,5	0,2	0,1	
TG/HDLc	G1	2,5	3,5	2,0	0,126
	G2	1,0	1,1	0,4	
	G3	1,2	1,0	0,6	
	G4	0,9	1,4	0,5	

IMC = índice de Massa Corporal; CA = Circunferência abdominal; PAS = Pressão Arterial Sistólica; PAD = Pressão Arterial Diastólica; CT = Colesterol Total; TG = Triglicérides; apoA-I = Apolipoproteína A-I; apoB = Apolipoproteína B; HDLc = colesterol na lipoproteína de densidade alta ou HDL colesterol; VLDLc = colesterol na lipoproteína de densidade muito baixa ou VLDL colesterol; LDLc = colesterol na lipoproteína de densidade baixa ou LDL colesterol; Não HDLc = colesterol não HDL; As comparações foram feitas pelo Teste de Kruskal-Wallis.

Conforme evidenciado na Tabela 8, não houve diferença entre os grupos quanto às variáveis antropométricas, idade, lípidos plasmáticos e índices aterogênicos.

Tabela 8 - Idade, IMC, Circunferência Abdominal e perfil lipídico plasmático e índices aterogênicos nos Grupos Controle e Rosácea

	Grupos	Mediana	Q1	Q3	P
Idade (anos)	Controle	43	28	56	0,981
	Rosácea	41	28	55	
IMC (kg/m ²)	Controle	27,3	24,6	31,0	0,749
	Rosácea	27,7	23,7	30,9	

CA	Controle	88,0	80,0	100,0	0,328
(cm)	Rosácea	90,0	74,0	95,0	
PAS	Controle	120	110	130	0,084
(mmHg)	Rosácea	110	110	120	
PAD	Controle	80	70	90	0,073
(mmHg)	Rosácea	80	60	90	
CT	Controle	181	164	208	0,433
(mg/dL)	Rosácea	176	148	199	
TG	Controle	51	38	89	0,205
(mg/dL)	Rosácea	45	32	64	
apoA-I	Controle	175	141	197	0,284
(mg/dL)	Rosácea	153	140	184	
apoB	Controle	101	80	115	0,481
(mg/dL)	Rosácea	97	80	113	
HDLc	Controle	47	39	59	0,537
(mg/dL)	Rosácea	45	37	53	
VLDLc	Controle	10	8	18	0,205
(mg/dL)	Rosácea	9	6	13	
LDLc	Controle	123	96	144	0,948
(mg/dL)	Rosácea	119	96	144	
Não HDLc	Controle	47	39	59	0,537
(mg/dL)	Rosácea	45	37	54	
CT/apoB	Controle	1,8	1,7	2,0	0,930
	Rosácea	1,8	1,7	2,0	
apoB/apoA-I	Controle	0,6	0,4	0,8	0,915
	Rosácea	0,6	0,5	0,7	
TG/HDLc	Controle	1,1	0,6	2,1	0,519
	Rosácea	1,0	0,6	1,5	

IMC = índice de Massa Corporal; CA = Circunferência abdominal; PAS = Pressão Arterial Sistólica; PAD = Pressão Arterial Diastólica; CT = Colesterol Total; TG = Triglicérides; apoA-I = Apolipoproteína A-I; apoB = Apolipoproteína B; HDLc = colesterol na lipoproteína de densidade alta ou HDL colesterol; VLDLc = colesterol na lipoproteína de densidade muito baixa ou VLDL colesterol; LDLc = colesterol na lipoproteína de densidade baixa ou LDL colesterol; Não HDLc = colesterol não HDL; As comparações foram feitas pelo Teste de Mann-Whitney.

A remoção de ^{14}C - colesterol de macrófagos foi determinada utilizando-se o soro depletado em apoB como acceptor de colesterol em incubações de 4h. A porcentagem de efluxo de colesterol foi semelhante entre o grupo controle (8,3%; Q1= 5,9; Q3 = 9,6) e rosácea (8,2%; Q1= 5,6; Q3 = 11,2), conforme demonstrado na Figura 1.

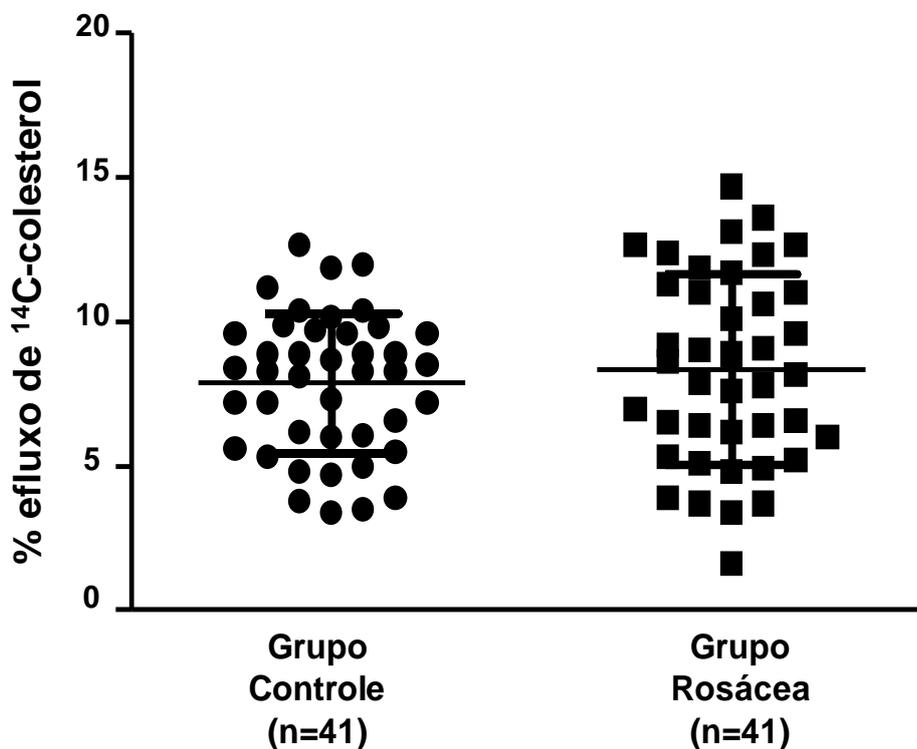


Figura 2 - Porcentagem de efluxo de ^{14}C -colesterol de macrófagos. O soro dos indivíduos com rosácea e do grupo controle foi depletado em apoB e utilizado como aceptor de colesterol de macrófagos derivados de células indiferenciadas isoladas da medula óssea de camundongos, sobrecarregados com LDL acetilada e ^{14}C -colesterol. Utilizou-se 2,8 % de soro diluído em meio de cultura em incubações de 4 h. A porcentagem de efluxo de colesterol foi calculada como: ^{14}C -colesterol meio / ^{14}C -colesterol meio + ^{14}C -colesterol na célula $\times 100$. O valor de efluxo mediado pelo soro foi subtraído daquele obtido em incubação controle, apenas na presença de meio de cultura (efluxo basal). A comparação entre os grupos foi feita pelo teste de Mann-Whitney.

Conforme demonstrado na Tabela 9, a porcentagem de efluxo de colesterol de macrófagos, mediada pelo soro, foi positivamente correlacionada com a idade no grupo rosácea ($r = 0,417$; $P = 0,007$). Na amostra total, também foram observadas correlações positivas fracas entre efluxo de colesterol com idade ($r = 0,256$; $P = 0,020$) e com CT no plasma ($r = 0,229$; $P = 0,038$).

Tabela 9 - % de Efluxo correlacionada com Idade, IMC, Circunferência Abdominal e perfil lipídico plasmático e índices aterogênicos nos Grupos Controle, Rosácea e Controle + Rosácea

	Controle		Rosácea		Controle + Rosácea	
	r	P	r	P	r	P
Idade	0,038	0,815	0,417	0,007	0,256	0,020
IMC	-0,206	0,195	-0,033	0,83	-0,104	0,352
CA	-0,158	0,324	0,210	0,188	0,041	0,711
PAS	0,156	0,331	-0,231	0,147	-0,053	0,635
PAD	0,165	0,301	-0,248	0,118	-0,098	0,383
CT	0,281	0,075	0,207	0,194	0,229	0,038
TG	0,134	0,405	0,084	0,601	0,095	0,397
apoA-I	0,062	0,699	-0,078	0,630	-0,009	0,935
apoB	0,108	0,501	0,195	0,222	0,152	0,172
HDLc	0,103	0,523	-0,057	0,724	-0,004	0,970
VLDLc	0,134	0,405	0,084	0,601	0,095	0,397
LDLc	0,162	0,312	0,217	0,172	0,187	0,092
Não HDLc	0,103	0,523	-0,057	0,724	-0,004	0,970
CT/apoB	0,112	0,485	-0,009	0,956	0,034	0,760
apoB/apoA-I	-0,002	0,991	0,171	0,284	0,077	0,494
TG/HDLc	0,077	0,633	0,113	0,483	0,099	0,378

IMC = índice de Massa Corporal; CA = Circunferência abdominal; PAS = Pressão Arterial Sistólica; PAD = Pressão Arterial Diastólica; CT = Colesterol Total; TG = Triglicérides; apoA-I = Apolipoproteína A-I; apoB = Apolipoproteína B; HDLc = colesterol na lipoproteína de densidade alta ou HDL colesterol; VLDLc = colesterol na lipoproteína de densidade muito baixa ou VLDL colesterol; LDLc = colesterol na lipoproteína de densidade baixa ou LDL colesterol; Não HDLc = colesterol não HDL. As associações foram feitas pelo teste de correlação de Spearman.

8. DISCUSSÃO

No presente estudo avaliou-se a remoção de colesterol celular, mediado pelo soro isento em lipoproteínas, como métrica do papel da funcionalidade das HDLs na proteção cardiovascular. Evidenciou-se que o efluxo de colesterol de macrófagos foi semelhante entre indivíduos controles e portadores de rosácea eritemato-telangiectásica. A maior incidência de complicações cardiovasculares na rosácea é extremamente discutida na literatura, considerando-se sua natureza inflamatória intrínseca, pró-aterogênica e a presença de fatores de risco

cardiovascular frequentemente associados. A exata determinação do risco cardiovascular na rosácea e dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes é fundamental para garantir o adequado seguimento dos indivíduos acometidos pela doença desde o seu diagnóstico.

A rosácea é uma doença dermatológica com diferentes graus de manifestação clínica e complicações, sendo a forma mais prevalente e menos grave a eritemato-telangiectásica. Desconhece-se a razão pela prevalência de rosácea em mulheres, na proporção de 3:1, esta, talvez, possa ser atribuída entre outros fatores agravantes, aos hormonais^{1,2}. Na presente investigação, o grupo rosácea foi formado por 30 mulheres e 11 homens, números que muito se aproximam da proporção 3:1, relatada na literatura^{1,2}. Em indivíduos do sexo masculino, a procura por tratamento médico, em geral, apenas ocorre quando os sinais e sintomas estão bastante exacerbados, como rinofima ou dermatite intensa. O eritema ou rubor não é determinante para procura de especialistas, diferentemente das mulheres que, ao seu menor sinal, recorrem aos cuidados dos dermatologistas¹.

Os episódios de rubor facial tornam-se mais frequentes e intensos na faixa dos 30 anos e, a partir de então, continuam a progredir. A idade média do grupo controle foi de 41,4 anos e do grupo rosácea de 41,8 anos; com tempo médio de doença, para os homens de 6,8 anos e para as mulheres de 9,2 anos. Assim, realmente, para a maioria dos indivíduos atendidos, a doença manifestou-se na 4ª. década de vida, mais uma vez confirmando os dados epidemiológicos constantes na literatura¹.

Aferido o IMC dos participantes, 40,2% da amostra total apresentaram-se com sobrepeso, o que resultou na maioria dos participantes, seguidos pela obesidade I (26,8%) e eutrofia (25,6%). Para os subgrupos, observou-se que a maioria dos participantes se encontram com sobrepeso nos G1, G2 e G4 e para o G3 (rosácea homem) a maioria resultou em obesidade I (63,6%). A literatura não faz referência com relação à predisposição à rosácea e peso corporal. Novamente, dado o fator hormonal ser um agravante para o quadro da rosácea e ser também um dos desencadeadores do sobrepeso, poder-se-ia, atribuir, mais uma vez, à descompensação hormonal com componente neuro-endocrinológico e o agravamento da doença.

Os riscos cardiovasculares associados à obesidade crescem com o IMC. Estudos mostram nítido aumento de hipertensão, diabetes e hiperglicéridemia com o aumento do IMC⁶⁷. A avaliação de homens e mulheres participantes do estudo Framingham, em um período de 26 anos, revelou que a obesidade é um fator de risco para a ocorrência de eventos cardiovasculares, especialmente doença coronariana, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral, independente da idade, pressão arterial sistólica, níveis de colesterol, tabagismo, intolerância à glicose e presença de hipertrofia ventricular esquerda⁶⁸. Estudo realizado com mulheres, evidenciou-se que as com IMC acima de 32kg/m² apresentaram um risco relativo de morte por doença cardiovascular 4,1 vezes maior que aquelas com IMC menor que 19kg/m²⁶⁹. As mulheres dos G2 e G4 apresentaram média de IMC de 26,7 kg/m² e 25,9 kg/m², respectivamente, configurando sobrepeso e, portanto, sinal de alerta para risco cardiovascular. Já os homens dos G1 tiveram seus IMC em 29,9 kg/m² e do G3 em 30,9 kg/m², níveis de sobrepeso e obesidade I, também com risco cardiovascular aumentado.

Os participantes do grupo rosácea, incluídos no presente estudo pertencem ao subtipo rosácea eritêmato-telangiectásica, em que o *flushing* facial ocorre por longos períodos, geralmente desencadeados por fatores agravantes. O eritema é mais frequente e intenso na região centrofacial^{1,2,10,22,24}. Neste grupo, 95,2% apresentam a doença no rosto, com eritema facial principalmente nas regiões malares e arcadas mandibulares. Apenas 2 indivíduos relataram, além do rosto, a presença da rosácea também na região do colo. Os sinais e sintomas clássicos da doença estão presentes, sendo que o eritema se apresentou para todos os 41 participantes do grupo rosácea. Relataram, também, que, quando sob fatores estimulantes (agravantes) como hormonais, calor, frio, sol, vento, alimentos quentes, bebidas alcoólicas e agentes locais (cosméticos, retinoides entre outros), sendo que o eritema se torna persistente com surtos de piora, como descrito na literatura^{1,2}.

Existe uma gama de tratamentos disponíveis conforme a classificação da rosácea. Para portadores do subtipo eritêmato-telangiectásica, o tratamento de escolha é a combinação de metronidazol e tetraciclina. O metronidazol creme, de uso tópico, é um dos agentes mais utilizados nas lesões inflamatórias e como terapia de manutenção. É bem tolerado, com baixos eventos adversos. Muitas

vezes o resultado não é imediato, necessitando de várias semanas para notar melhora. O uso das tetraciclina, em doses baixas, inicialmente, é muito frequente no cotidiano dos dermatologistas. Esta medicação tem uma ação anti-inflamatória devido à diminuição da resposta quimiotática dos neutrófilos, inibindo as metaloproteinases, a formação de granulomas e a proteína cinase C. Contudo, após a interrupção da droga, pode ocorrer recidiva^{1,2,26}. Neste estudo foram encontrados apenas 3 (7,1%) participantes em uso de metronizadol tópico, 3 (7,1%) em uso constante de protetor solar e 32 (76,2%) participantes relataram não estar em uso de qualquer tratamento atualmente.

Uma das formas de avaliar o risco cardiovascular é pela aferição da circunferência abdominal (CA). Quanto maior a CA maior o risco à resistência insulínica e DM tipo 2, aumento da presença de esteatose hepática, prejuízo na formação de hormônios, hipertensão e problemas cardíacos severos. Indivíduos com excesso de peso, principalmente com obesidade abdominal, estão mais expostos a fatores de risco cardiovasculares envolvidos na síndrome metabólica e, conseqüentemente, a maior risco de morbidade e mortalidade⁷⁰. Os pontos de corte adotados para CA foram preconizados por Lean e cols., de acordo com o grau de risco para doenças cardiovasculares: risco aumentado para mulheres (CA > 80 cm) e para homens (CA > 94 cm), e risco muito aumentado para mulheres (CA > 88 cm) e para homens (CA > 102 cm) (LEAN *et al.*, 1995). Os G1 e G3, grupos com homens, obtiveram média de CA de 96,5 cm nos dois grupos, configurando risco aumentado para doenças cardiovasculares e nos G2 e G4, com mulheres, 86,6 cm e 83,2 cm, respectivamente, também com risco aumentado para doenças cardiovasculares.

A HAS é uma das principais causas de morbimortalidade em todo o mundo, sendo um dos mais prevalentes fatores de risco para o desenvolvimento de doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, insuficiência renal e insuficiência cardíaca congestiva. A redução de 5 a 6 mmHg na pressão arterial diastólica (PAD) ocasiona uma redução de 16% de doenças coronarianas. Segundo dados do *Hypertension Optimal Treatment Study*, os valores de PAS e PAD de 138,5 mmHg e 82,6 mmHg estão associados a menor quantidade de eventos cardiovasculares e redução de novos casos de infarto agudo do miocárdio⁷¹. Todos os participantes do estudo, sejam do grupo controle ou rosácea, apresentaram PAS e PAD dentro dos valores de normalidade.

Alterações no metabolismo de lípidos e lipoproteínas são comumente descritas na rosácea. Entretanto, maior parte dos estudos inclui, indiscriminadamente, indivíduos com diferentes subtipos e manifestações clínicas da rosácea, bem como não discernem entre os medicamentos utilizados. Componentes da síndrome metabólica, além da HAS e obesidade destacados acima, são frequentemente observados em indivíduos com rosácea e podem criar um viés de interpretação quanto ao risco cardiovascular na rosácea. Neste estudo o pareamento entre grupo rosácea e controle atendeu a vários critérios, incluindo idade, sexo e IMC. O potencial aterogênico foi avaliado, especialmente, pela determinação do perfil lipídico plasmático. Neste aspecto, a distribuição de CT e subfrações (LDLc, VLDLc e HDLc) e TG foi semelhante entre os grupos.

Algumas doenças dermatológicas apresentam maior possibilidade de desenvolver risco cardiovascular. A psoríase é uma doença inflamatória crônica da pele, e a resposta imunológica tem sido associada à inflamação vascular e ao desenvolvimento de aterosclerose. A *American College of Cardiology* e outras sociedades médicas recomendam que a doença seja incorporada à previsão de risco cardiovascular e às estratégias de prevenção. A resposta imunológica na psoríase inclui ativação intensificada de células T e células mieloides, ativação de plaquetas e regulação positiva de interferons, fator de necrose tumoral e interleucinas (IL) IL-23, IL-17 e IL-16, que estão ligados à inflamação vascular e ao desenvolvimento da aterosclerose. Portadores da doença têm até 50% mais probabilidade de desenvolver doença cardiovascular e aumenta com a gravidade da condição da pele⁷².

Vários estudos têm sugerido que o desenvolvimento de aterosclerose se encontra acelerado no lúpus eritematoso sistêmico (LES). Indivíduos com a doença apresentam, aproximadamente, cinco vezes maior risco de morte por causa cardiovascular se comparados à população geral. Os fatores de risco cardiovascular tradicionais não explicam, por si só, este aumento. Particularidades apresentadas pelos portadores de LES podem atuar no processo de aceleração como fatores não tradicionais: uso de glicocorticoide, glomerulonefrite crônica, C3 baixo, títulos elevados de anti-DNA, anticorpos antifosfolípídeos e fatores genéticos⁷³.

Vários índices de risco cardiovascular são apontados como importantes preditores de doença arterial coronariana e risco metabólico, quando

comparados com a avaliação isolada dos lípides plasmáticos. Eles refletem as interações entre as lipoproteínas aterogênicas e as antiaterogênicas, além de permitirem estimar alterações no tamanho das LDL.

A razão CT/apoB é indicativa do número de lipoproteínas aterogênicas na circulação, em particular as LDL, considerando-se a presença de uma única molécula de apoB por LDL. Além disso, permite inferir o tamanho das LDLs, determinante à sua capacidade de adentrar a íntima arterial através da camada de células endoteliais. Este processo é favorecido de acordo com a redução dos tamanhos das LDLs (ou seja, pela menor razão CT/apoB), o que confere maior chance das LDLs pequenas de atravessarem o espaço entre células endoteliais ou cruzarem o interior da célula endoteliais, por transcitose. Além disso, LDLs pequenas e mais densas são mais propensas à oxidação da apoB na camada íntima das artérias, sendo mais fagocitadas por macrófagos. Outro índice indicativo da formação de LDLs pequenas e densas é a razão TG/HDLc, resistência insulínica. Outrossim, a formação de LDLs pequenas e densas, a qual é dependente da elevação da trigliceridemia, pode se correlacionar com a elevação da CT e pode ser observada em condições inflamatórias crônicas. Ambos os índices aterogênicos foram semelhantes entre os grupos controle e rosácea.

Em um estudo de coorte, com 275 pares de gêmeos idênticos, nos Estados Unidos, evidenciou-se, em 233 pares, uma correlação positiva entre a gravidade da rosácea e comorbidades cardiovasculares. Neste mesmo estudo, demonstrou-se que, aproximadamente, metade da contribuição para o escore de rosácea, de acordo com o *National Rosacea Score*, pode ser atribuído a componentes genéticos. A outra metade advém de contribuição ambiental, na qual se incluíram, idade, IMC, exposição à radiação ultravioleta, etilismo, tabagismo, histórico de câncer de pele e comorbidades cardíacas³⁶.

Em uma amostra de 47 indivíduos com rosácea, 51% com a forma eritêmato-telangiectásica, 48,8% pápulo-pustular e 2,1% forma fimatosa, observou-se maiores concentrações de insulina em comparação ao grupo controle. A prevalência de síndrome metabólica não diferiu, embora glicemia de jejum, colesterol total, LDLc, triglicérides, proteína C reativa e HAS tenham sido maiores no grupo rosácea. Por outro lado, IMC, HDLc, idade, sexo e tabagismo, foram semelhantes entre os grupos⁷⁴. Recentemente, em estudo com 50.442

indivíduos com rosácea, constatou-se alta prevalência de HAS, dislipidemia (elevação de colesterol total, triglicérides e LDLc) e aumento da glicemia em jejum. Entretanto, não houve associação da rosácea com doenças isquêmicas cardíacas, acidente vasculares encefálico e diabetes *mellitus*⁴².

Alguns aspectos limitam a comparação entre os estudos que avaliam risco e manifestação cardiovascular na rosácea, incluindo-se a presença de componentes de síndrome metabólica que, por si, agregam risco cardiovascular. Chama a atenção que, além dos diferentes tipos de rosácea, há a inclusão de indivíduos de diferentes etnias, que podem ter, como viés, suscetibilidades genéticas e ambientais a doenças distintas, sua evolução e comorbidades. Finalmente, em nenhum dos estudos publicados, até o momento, houve a consideração acerca do uso de medicações que podem afetar o perfil lipídico e, particularmente, a composição e funcionalidade da HDL. A terapia de curto e, especialmente médio prazo, com agentes biológicos alterou a composição e a distribuição das subclasses de HDL em indivíduos com psoríase. Ademais, conferiu prejuízo à sua funcionalidade, reduzindo a remoção celular de colesterol e sua atividade anti-inflamatória⁷⁵.

A determinação da remoção de colesterol celular nestas duas populações, pareadas quanto aos demais fatores de risco cardiovascular, permitiu avaliar, com maior precisão, a funcionalidade da HDL ao longo do TRC. Este é um sistema antiaterogênico, mediado pelas HDLs, que promove a remoção de colesterol das células periféricas, favorecendo seu transporte ao fígado, eliminação na bile e excreção fecal. A porcentagem de efluxo de ¹⁴C-colesterol de macrófagos, mediada pelo soro contendo apenas HDL como lipoproteína, foi semelhante entre ambos os grupos. Considerando-se que as concentrações de HDLc não diferiram entre o grupo controle e rosácea, o efluxo foi, de fato, representativo da funcionalidade das HDLs e não apenas de sua concentração sérica. Neste sentido, os vários estudos da literatura, que apontam maior risco cardiovascular na rosácea podem estar mais relacionados à presença concomitante de outros fatores de risco cardiovascular, do que propriamente ao risco inerente à doença. Além disso, considerando-se a forma abordada neste estudo (eritêmato-telangiectásica), pode-se afirmar que não há alteração na funcionalidade da HDL em mediar a primeira etapa do transporte reverso. Conceitualmente, entretanto, o TRC, envolve uma série de etapas

subsequentes, que incluem a esterificação do colesterol pela LCAT, sua transferência para LDL, VLDL ou QM pela ação da CETP e captação hepática, quer seja intermediada pelos receptores SR-BI ou B-E, as quais não foram avaliadas no presente estudo.

Outras ações antiaterogênicas das HDLs, como sua habilidade em inibir a oxidação, inflamação e mediar a vasodilatação também não foram determinadas, mas podem exercer papel prejudicial para perda de proteção cardiovascular. Estas funções necessitam ser avaliadas em estudos futuros. Além disso, a inclusão de outros subtipos clínicos de rosácea, com componentes inflamatórios mais graves, também deve adicionar mais dados ao risco cardiovascular nesta doença. Pouco também se conhece acerca da composição e contribuição para aterogênese das outras frações de lipoproteínas, particularmente aquelas com perfil pró-aterogênico, como as LDLs e VLDLs.

9. CONCLUSÃO

Alterações no metabolismo de lípidos e lipoproteínas, HAS, obesidade e outros componentes da síndrome metabólica, frequentemente observados em indivíduos com rosácea, podem criar um viés de interpretação quanto ao risco cardiovascular na rosácea. Este estudo avaliou a remoção de colesterol celular, mediado pelo soro isento em lipoproteínas, como métrica do papel da funcionalidade das HDLs na proteção cardiovascular. O efluxo de colesterol de macrófagos foi semelhante entre indivíduos controles e portadores de rosácea eritemato-telangiectásica. Assim, pode-se afirmar que a função da HDL em mediar a primeira etapa do transporte reverso está preservada e não constitui fator agravante ao risco cardiovascular proposto à rosácea.

10. REFERÊNCIAS

1. Monteiro EO, Moreira AM. ONTEIRO, E.O.; MOREIRA, A.M. Rosácea. In: Lupi O, Belo J, Cunha PR. Rotinas de diagnóstico e tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia. 2. ed. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica; 2012.
2. Bologna JL. Dermatologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015.
3. Holmes AD, Spoenlin J, Chien AL, Baldwin H, Chang ALS. Evidence-based update on rosacea comorbidities and their common physiologic pathways. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Jan;78(1):156-66.

4. Bonamigo RR, Bakos L, Cartell A, Edelweiss MI. Fatores associados à rosácea em amostras populacionais do Sul do Brasil: análise de estudos casos-controles. *An Bras Dermatol*. 2008;83(5):419-24.
5. Jarmuda S, O'Reilly N, Zaba R, Jakubowicz O, Szkaradkiewicz A, Kavanagh K. Potential role of Demodex mites and bacteria in the induction of rosacea. *J Med Microbiol*. 2012;61(Pt 11):1504-10.
6. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2015 May;75(5):749-58.
7. Pérez-Elizondo AD. Caso nº. 4: rosácea infantil. Reporte de um caso. *Piel-L*. 26 feb. 2021.
8. Steinhoff M, Buddenkott J, Aubert J, Sulk M, Novak P, Schwab VD et al. Clinical, cellular and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2011 Dec;15(1):2-11.
9. Steinhoff M, Schaubert J, Leyden JJ. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Dec;69(6 Suppl 1):S15-26.
10. Candiani JO, Gatti CF, Lupi O. *Dermatología; guías de actualización clínica*. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica; 2015.
11. Zuuren EJ van, Arents BWM, Linden MMD van der, Vermeulen S, Fedorowicz Z, Tan J. Rosacea: New Concepts in Classification and Treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2021;22:457-65.
12. Gonçalves MMBMM. *Cuidados dermocosméticos na rosácea*. [Monografia]. Coimbra: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra; 2016. 41p.
13. Golf LS. Q&A: mask wearing affects patients with rosacea. *Healio News*. 2021 Apr.
14. Yamasaki K, Gallo RL. Rosacea as a Disease of Cathelicidins and Skin Innate Immunity. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2011 Dec;15(1):12-5.
15. 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 Dec;21(12):906-10.
16. Duman N, Evans SE, Atakan N. Rosacea and cardiovascular risk factors: a case control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Sep;28(9):1165-9.
17. Baz K, Cimen MYB, Kokturk A, Aslan G, Ikizoglu G, Demirseren DD et al. Plasma reactive oxygen species activity and antioxidant potential levels in rosacea patients: correlation with seropositivity to *Helicobacter pylori*. *Int J Dermatol*. 2004 Jul;43(7):494-7.

18. Takci Z, Bilgili SG, Karadağ AS, Kucukoglu ME, Selek S, Aslan M. Decreased serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Feb;29(2):367-70.
19. Rivitti EA. *Manual de dermatologia clínica de Sampaio e Rivitti*. São Paulo: Artes Médicas; 2014.
20. Del Rosso JQ, Gallo RL, Kircik L, Thiboutot D, Baldwin HE, Cohen D. Why is rosacea considered to be an inflammatory disorder? The primary role, clinical relevance, and therapeutic correlations of abnormal innate immune response in rosacea in rosacea-prone skin. *J Drugs Dermatol*. 2012 Jun;11(6):694-700.
21. Drummond PD, Su D. Endothelial and axon reflex vasodilatation to acetylcholine in rosacea-affected skin. *Arch Dermatol Res*. 2012 Mar;304(2):133-7.
22. Herane MI, PIQUERO-MARTÍN J. *Rosácea y afecciones relacionadas*. Venezuela: Editorial Creser Publicidade; 2007.
23. Silva LC, Ferreira ILO, Silveira ML, Steiner D. Estudo prospectivo para tratamento do rubor com toxina botulínica tipo A. *Surg Cosmet Dermatol*. 2018;10(2):121-6.
24. Belda Junior W, Di Chiacchio N, Criado PR. *Tratado de Dermatologia*. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2014.
25. Logger JGM, Olydam JI, Driessen RJB. Use of beta-blockers for rosacea-associated facial erythema and flushing: A systematic review and update on proposed mode of action. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Oct;83(4):1088-97.
26. Vanzuuren EJ, Fedorowicz Z. Interventions for rosacea: abridged updated Cochrane systematic review including GRADE assessments. *BTD*. 2015 Sep;173(3):651-62.
27. Mazer JM. Role of laser in the treatment of rosacea. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2014 Sep;141(Suppl 2):S175-8.
28. Thiboutot D, Anderson R, Cook-Bolden F, Draelos Z, Gallo RL, Granstein RD et al. Standard management options for rosacea: The 2019 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jun;82(6):1501-10.
29. Zhang H, Tang K, Wang Y, Fang R, Sun Q. Rosacea Treatment: Review and Update. *Dermatol Ther*. 2021 Feb;11(1):13-24.
30. Stefanadi EC, Dimitrakakis G, Antoniou CK, Challoumas D, Punjabi N, Dimitrakaki IA et al. Metabolic syndrome and the skin: a more than superficial association. Reviewing the association between skin diseases and metabolic syndrome and a clinical decision algorithm for high patients. *Diabetol Metab Syndr*. 2018 Feb;10(9).

31. Rainer BM, Fisher AH, Silva DLF, 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 Oct;73(4):604-8.
32. Li Y, Guo L, Hao D, Li X, Wang Y, Jiang X. Association between Rosacea and Cardiovascular Diseases and Related Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Res Int*. 2020 Jun.
33. 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. *JCD*. 2020 Dec.
34. Tsai T-Y, Chiang Y-Y, Huang Y-C. Cardiovascular Risk and Comorbidities in Patients with Rosacea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol*. 2020 Oct;100(17).
35. Hua T-C, Chung P-I, Chen Y-J, Wu L-C, Chen Y-D, Hwang C-Y et al. Cardiovascular comorbidities in patients with rosacea: A nationwide case-control study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Aug;73(2):249-54.
36. Aldrich N, Gerstenblith M, Fu P, Tuttle MS, Varma P, Gotow E et al. Genetic vs Environmental Factors That Correlate With Rosacea. *JAMA Dermatol*. 2015 Nov;151(11):1213-9.
37. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Assessment of the risk of cardiovascular disease in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Aug;75(2):336-9.
38. Belli AA, Altun I, Altun I. Thickness of carotid intima and epicardial fat in rosacea: a cross-sectional study. *An. Bras. Dermatol*. 2017 Nov-Dec;92(6):820-25.
39. Gürel G, Turan Y. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in patients with rosacea. *Italian Journal of Dermatology and Venereology*. 2021 Feb;156(1):51-6.
40. Ertekin SS, Aksu AEK, Koçyigit A, Gürel EM, Uluhan MB, Gürel MS. Carotid intima-media thickness and serum proinflammatory cytokine levels in rosacea patients without cardiovascular risk factors. *Dermatol Ther*. 2021 Jan;34(1):e14733.
41. Çerman AA, Kara AE, Karabay EA, Kaya HE, Altunay IK. Evaluation of epicardial fat thickness and the ankle-brachial index in patients with rosacea: A case-control study. *JCD*. 2021 Feb.
42. Chen Q, Shi X, Tang Y, Wang B, X H-F, Shi W, Li J. Association between rosacea and cardiometabolic disease: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Nov;83(5):1331-40.

43. Pant S, Deshmukh A, Gurusurthy GS, Pothineni NV, Watts TE, Romeo F, Mehta JL. Inflammation and atherosclerosis – revisited. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2014 Mar;19(2):170-8.
44. Schulte DM, Paulsen K, Türk K, Brandt B, Freitag-Wolf S, Hagen I et al. Small dense LDL cholesterol in human subjects with different chronic inflammatory diseases. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018 Nov;28(11):1100-5.
45. Teng N, Maghzal GJ, Talib J, Rashid I, Lau AK, Stocker R. The roles of myeloperoxidase in coronary artery disease and its potential implication in plaque rupture. *Redox Rep.* 2017 Mar;22(2):51-73.
46. Machado-Lima A, Iborra RT, Pinto RS, Castilho G, Satori CH, Oliveira ER, Okuda LS et al. In type 2 diabetes mellitus glycated albumin alters macrophage gene expression impairing ABCA1-mediated cholesterol efflux. *J Cell Physiol.* 2015 Jun;230(6):1250-7.
47. Okuda LS, Castilho G, Rocco DFM, Nakandakare ER, Catanozi S, Passarelli M. Advanced glycated albumin impairs HDL anti-inflammatory activity and primes macrophages for inflammatory response that reduces reverse cholesterol transport. *Biochim Biophys Acta.* 2012 Dec;1821(12):1485-92.
48. Castilho G, Okuda L, Pinto RS, Iborra RT. ER stress is associated with reduced ABCA-1 protein levels in macrophages treated with advanced glycated albumin – reversal by chemical chaperone. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* 2012 Jul;44(7):1078-86.
49. Rohargi A, Westerterp M, Eckardstein A, Remaley A, Rye K-A. HDL in the 21st Century: A Multifunctional Roadmap for Future HDL Research. *Circulation.* 2021 Jun 8;143(23):2293-309.
50. Rhoads D, Tardif JC. From HDL-cholesterol to HDL-function: cholesterol efflux capacity determinants. *Curr Opin Lipidol.* 2019 Apr;30(2):101-7.
51. Kosmas CE, Martinez I, Sourlas A, Bouza KV, Campos FN, Torres V, Montan PD, Gusman E. High-density lipoprotein (HDL) functionality and its relevance to atherosclerotic cardiovascular disease. *Drugs Context.* 2018;7:212525.
52. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Dawber TR. High density lipoprotein as a prospective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med.* 1977 May;62(5):707-14.
53. Lee-Rueckert M, Escola-Gil JC, Kovanen PT. HDL functionality in reverse cholesterol transport-Challenges in translating data emerging from mouse models to human disease. *Biochim Biophys Acta.* 2016 Jul;1861(7):566-83.
54. Quintão ECR, Nakandakare ER, Passarelli M. *Lípidos – Do Metabolismo A Aterosclerose.* São Paulo: Ed. Sarvier; 2011.

55. Machado-Lima A, Iborra RT, Pinto RS, Sartori CH, Oliveira ER, Nakandakare ER et al. Advanced glycated albumin isolated from poorly controlled type 1 diabetes mellitus patients alters macrophage gene expression impairing ABCA-1-mediated reverse cholesterol transport. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013 Jan;29(1):66-76.
56. Machado JT, Iborra RT, Fusco FB, Castilho G, Pinto RS, Machado-Lima A et al. N-acetylcysteine prevents endoplasmic reticulum stress elicited in macrophages by serum albumin drawn from chronic kidney disease rats and selectively affects lipid transporters, ABCA-1 and ABCG-1. *Atherosclerosis*. 2014 Nov;237(1):343-52.
57. Gateva A, Assyov Y, Tsakova A, Kamenov Z. Serum Paraoxonase-1 Levels are Significantly Decreased in the Presence of Insulin Resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016 Jul;124(7):444-7.
58. Ronsein GE, Vaisar T. Inflammation, remodeling, and other factors affecting HDL cholesterol efflux. *Curr Opin Lipidol*. 2017 Feb;28(1):52-9.
59. Khera A, Cuchel M, Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364(2):127-35.
60. Li Y, Guo L, Hao D, Li X, Wang Y, Jiang X. Association between Rosacea and Cardiovascular Diseases and Related Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International*. 2020 Jun.
61. Pownall HJ, Rosales C, Gillard BK, Gotto Jr AM. High-density lipoproteins, reverse cholesterol transport and atherogenesis. *Nat Rev Cardiol*. 2021 Apr 8.
62. Di Bonito P, Usefulness of the high triglyceride-to-HDL cholesterol ratio to identify cardiometabolic risk factors and preclinical signs of organ damage in outpatient children. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35(1):158-62.
63. Basu SK, Goldstein JL, Brown MS. Degradation of cationized low density lipoprotein and regulation of cholesterol metabolism in homozygous familial hypercholesterolemia fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1976 Sep;73(9):3178-82.
64. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem*. 1951;193(1):265-75.
65. MACHADO-LIMA A, López-Díez R, Iborra RT, Pinto RS, Daffu G, Shen X et al. RAGE Mediates Cholesterol Efflux Impairment in Macrophages Caused by Human Advanced Glycated Albumin. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21(19):7265.
66. MACHADO-LIMA A, Iborra RT, Pinto RS, Castilho G, Sartori CH, Oliveira ER et al. In type 2 diabetes mellitus glycated albumin alters macrophage gene expression impairing ABCA1-mediated cholesterol efflux. *J Cell Physiol*. 2015 Jun;230(6):1250-7.

67. Cercato C, Silva S, Sato A, Mancini M, Halpern A. Risco cardiovascular em uma população de obesos. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2000 Feb;44(1):45-8.
68. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983 May;67(5):968-77.
69. Mason JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR et al. A prospective study of obesity and coronary disease in women. *N Engl J Med.* 1990 Mar 29;322(13):882-9.
70. Rezende FAC, Rosado LEFPL, Ribeiro RCL, Vidigal FC, Vasques ACJ, Bonard IS. Índice de Massa Corporal e Circunferência Abdominal: Associação com Fatores de Risco Cardiovascular. *Arq. Bras. Cardiol.* 2006;87(6):728-34.
71. Pereira AC, Titan SM, Jardim CV, Lotufo PA. Pressão arterial e doença coronária: um desafio aos estudos epidemiológicos. *HiperAtivo.* 1999 Jan/Mar;6(1):11-5.
72. Garshick MS, Ward NL, Krueger JG, Berger JS. Cardiovascular Risk in Patients With Psoriasis: *JACC Review Topic of the Week.* *JACC Journals.* 2021 Apr;77(13):1670-80.
73. Cadaval RAM, Martinez JE, Mazzolin MA, Barros RGT, Almeida FA. Avaliação do risco coronariano em mulheres com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev. Bras. Reumatol.* 2009 Dez;49(6):664-9.
74. Belli AA, Gok SO, Akbaba G, Etgu F, Dogan G. The relationship between rosacea and insulin resistance and metabolic syndrome. *Eur J Dermatol.* 2016 Jun;26(3):260-4.
75. Trakaki A, Wolf P, Weger W, Eichmann TO, Scharnagl H, Stadler JT et al. Biological anti-psoriatic therapy profoundly affects high-density lipoprotein function. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2021 Apr;1866(7):158943.

**ANEXO I – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE
UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

DADOS DA PESQUISA

1. TÍTULO DA PESQUISA:

**ROSÁCEA ERITÊMATO-TELANGIECTÁSICA E RISCO CARDIOVASCULAR:
AVALIAÇÃO DA FUNCIONALIDADE DA LIPOPROTEÍNA DE ALTA DENSIDADE
(HDL)**

2. PESQUISADOR PRINCIPAL: Maria Laura de Oliveira de Avelar Alchorne Trivelin

3. DEPARTAMENTO/INSTITUTO: UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO

1. Você está sendo convidado (a), como voluntário (a), a participar da pesquisa **“ROSÁCEA ERITÊMATO-TELANGIECTÁSICA E RISCO CARDIOVASCULAR: AVALIAÇÃO DA FUNCIONALIDADE DA LIPOPROTEÍNA DE ALTA DENSIDADE (HDL)”**

A rosácea é uma doença inflamatória da pele caracterizada por períodos de melhora e piora. Alguns estudos demonstram que indivíduos com rosácea apresentam alteração nas gorduras e colesterol no sangue, o que pode favorecer as doenças do coração. Neste estudo, avaliaremos, no seu sangue, a concentração das frações do colesterol e componentes, que geram inflamação e se eles são diferentes entre pacientes portadores de rosácea e indivíduos saudáveis. Os resultados do estudo permitirão compreender melhor a evolução da rosácea e um melhor acompanhamento dos pacientes, evitando a manifestação de doenças cardíacas. Para participar deste estudo você deve ter entre 18 (dezoito) e 85 (oitenta e cinco) anos de idade e não apresentar doenças imunológicas ou câncer.

2. Caso concorde em participar do estudo, você deverá realizar uma única coleta de sangue (20 mL) por punção da veia do seu antebraço, após jejum de 12 horas. Serão determinados os lipídios e colesterol no sangue. A coleta de sangue será realizada pela equipe de Enfermagem do Ambulatório da Universidade Nove de Julho – Unidade Vergueiro, em dia previamente agendado e não acarretará nenhum risco à sua saúde.

3. Os riscos e desconfortos da coleta de sangue, caso ocorram, serão pequenos e podem incluir: dor no local da punção e formação de pequena mancha roxa (hematoma), que desaparecerá em poucos dias.

4. No dia da coleta, serão determinados seu peso, altura, pressão arterial, circunferência abdominal e feitos questionamentos sobre uso de medicamentos, doenças e menopausa (no caso das mulheres). O atendimento será realizado em sala reservada, garantindo-se privacidade e conforto. A coleta de sangue e demais procedimentos apenas serão realizados após o seu consentimento e assinatura deste termo, previamente aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição.

5. Deverá ser mantida a dieta e a medicação habitual, de acordo com recomendação médica, bem como o agendamento de todas as consultas, como usual.

6. Você não terá nenhum benefício direto por participar deste estudo. Os estudos realizados a partir de sua amostra de sangue, permitirão compreender como as frações do colesterol se comportam diferentemente entre indivíduos com e sem rosácea. No futuro, os resultados poderão contribuir para melhoria no seguimento e tratamento de pessoas com rosácea, evitando as doenças cardíacas.

7. Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal investigadora é Profa. Maria Laura de Oliveira de Avelar Alchorne Trivelin, telefone (11) 98445-5555, e-mail: maria.alchorne.trivelin@uni9.pro.br. Você também poderá contactar a Dra. Marisa Passarelli, que pode ser encontrada na Rua Vergueiro 235/249, Liberdade, São Paulo – CEP 01504-001, telefone (11) 2633-9000 ou (11) 98260-6140, e-mail: m.passarelli@uni9.pro.br. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa - CEP - da Universidade Nove de Julho. Endereço: Rua. Vergueiro nº. 235/249 - 12º. andar - Liberdade - São Paulo – SP – CEP 01504-001, Fone: 3385-9010, e-mail: comitedeetica@uninove.br. (atendimento de segunda-feira à sexta-feira – das 11h30 às 13h00 e das 15h30 às 19h00. No Hospital das Clínicas da FMUSP, se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, você pode contatar o Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Endereço: Av. Dr. Arnaldo, 251 - 21º. andar - sala 36, Cerqueira César - São Paulo – SP – CEP 01246-903, Fone: 3893-4401/4407, e-mail: cep.fm@usp.br.

8. Você tem o direito de acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer eventuais dúvidas, assim como a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo a sua saúde.

9. Seu direito de confidencialidade será garantido. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

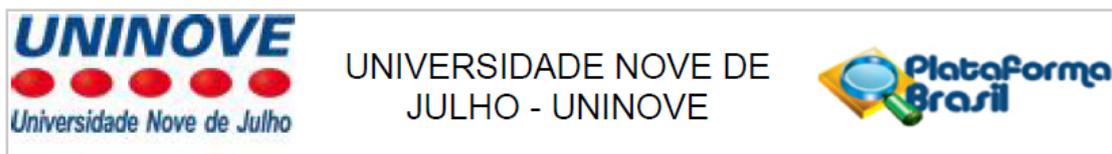
10. Toda assistência médica será realizada pela equipe do Ambulatório de Dermatologia da Universidade Nove de Julho.

11. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

12. As amostras obtidas serão armazenadas no biorrepositório do Laboratório de Lípidos (LIM 10) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo apenas durante o período de realização do estudo. Em caso de necessidade de utilização posterior das amostras será pedido novo consentimento após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

13. Você receberá uma via do termo deste termo de consentimento.

ANEXO II – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ROSÁCEA ERITÊMATO-TELANGIECTÁSICA E RISCO CARDIOVASCULAR: AVALIAÇÃO DA FUNCIONALIDADE DA LIPOPROTEÍNA DE ALTA DENSIDADE (HDL)

Pesquisador: MARIA LAURA DE OLIVEIRA DE AVELAR ALCHORNE TRIVELIN

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 16887619.0.0000.5511

Instituição Proponente: ASSOCIACAO EDUCACIONAL NOVE DE JULHO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.566.279

Apresentação do Projeto:

Informações extraídas do documento :PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1385982.pdf de 18/08/2019.

A inflamação desempenha importante papel na patogênese da rosácea e é um fator reconhecidamente proeminente no desenvolvimento da aterosclerose e suas complicações. Além disso, outros fatores de risco para doença cardiovascular encontram-se presentes em pacientes com rosácea, como dislipidemia, hipertensão arterial e resistência insulínica. A maior prevalência de doença cardiovascular foi evidenciada na rosácea, embora ainda não haja consenso na literatura, uma vez que, em muitos estudos, o ajuste pelos fatores de risco cardiovascular, anula a associação entre rosácea e desfechos cardiovasculares. A lipoproteína de alta densidade (HDL) desempenha diversas funções antiaterogênicas as quais, a despeito das medidas de HDLcolesterol e apolipoproteína A-I no plasma, podem estar comprometidas em condições inflamatórias, aumentando o risco cardiovascular. O objetivo do presente estudo é avaliar em portadores de rosácea a composição das subfrações de HDL e sua funcionalidade, especificamente, a capacidade de remover colesterol celular e inibir a oxidação de LDL. Portadores de rosácea (n = 40), de ambos os sexos, serão recrutados no Ambulatório de Dermatologia da Universidade Nove de Julho; indivíduos saudáveis controles (n = 40) serão pareados por sexo e idade. Dados antropométricos e

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

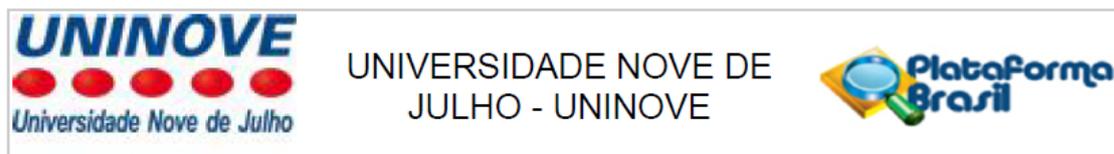
CEP: 01.504-001

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9010

E-mail: comitedeetica@uninove.br



Continuação do Parecer: 3.566.279

bioquímicos serão obtidos de todos os indivíduos. HDL2 e HDL3 serão isoladas do plasma por ultracentrifugação e utilizadas como aceptoras de colesterol de macrófagos previamente sobrecarregados com LDL acetilada e 14C-colesterol. Além disso, serão utilizadas em ensaios para medida do tempo de retardo de oxidação de LDL in vitro, induzida por cobre. A composição das HDL em lípidos e proteínas serão determinadas por métodos enzimáticos e nefelometria. Os resultados serão importantes para compreender se a função da HDL se encontra alterada na rosácea, contribuindo para o risco cardiovascular nesta doença.

Hipótese:

Na rosácea, diversos fatores de risco para doença cardiovascular encontram-se presentes, como dislipidemia, hipertensão arterial, resistência insulínica e inflamação. Entretanto, os estudos são escassos e não há consenso acerca da maior prevalência de doença cardiovascular, especialmente porque o ajuste pelos fatores de risco clássicos, anula a associação observada entre esta doença e desfechos cardiovasculares. A HDL desempenha diversas funções antiaterogênicas as quais, a despeito das medidas de HDL colesterol e apolipoproteína A-I no plasma, podem estar comprometidas em condições inflamatórias, aumentando o risco cardiovascular. Nossa hipótese é que na rosácea, frente ao estresse inflamatório crônico, a HDL apresente alteração em sua capacidade de remover colesterol celular e inibir a oxidação de LDL, contribuindo para o risco cardiovascular. Este risco pode não ser aparente pela determinação de métricas clássicas de risco cardiovascular e pode contribuir para a aterogênese em indivíduos com rosácea à semelhança de outras doenças de pele inflamatórias.

Metodologia Proposta:

Portadores de rosácea (n = 40), de ambos os sexos, serão recrutados no Ambulatório de Dermatologia da Universidade Nove de Julho; indivíduos saudáveis controles (n = 40) serão pareados por sexo e idade, também recrutados no Ambulatório de Dermatologia da Universidade Nove de Julho. Dados antropométricos e bioquímicos serão obtidos de todos os indivíduos. HDL2 e HDL3 serão isoladas do plasma por ultracentrifugação e utilizadas como aceptoras de colesterol de macrófagos previamente sobrecarregados com LDL acetilada e 14C-colesterol. Além disso, serão utilizadas em ensaios para medida do tempo de retardo de oxidação de LDL in vitro, induzida por cobre. A composição das HDL em lípidos e proteínas serão determinadas por métodos enzimáticos e nefelometria.

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

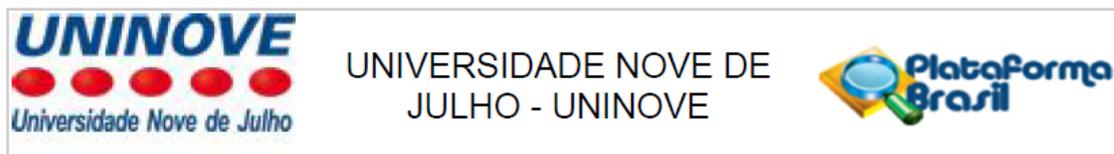
UF: SP

Município: SAO PAULO

CEP: 01.504-001

Telefone: (11)3385-9010

E-mail: comitedeetica@uninove.br



Continuação do Parecer: 3.566.279

Critério de Inclusão:

- Ter entre 18 (dezoito) e 85 (oitenta e cinco) anos de idade;
- Ter o diagnóstico de rosácea;
- Não apresentar doenças imunológicas ou câncer

Tamanho da amostra: 80 participantes. 40 pacientes e 40 controles.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar, em portadores de rosácea, a composição das subfrações de HDL e sua capacidade em mediar o fluxo de colesterol celular e inibir a oxidação de LDL.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos e desconfortos da coleta de sangue, caso ocorram, serão pequenos e podem incluir: dor no local da punção e formação de pequena mancha roxa (hematoma), que desaparecerá em poucos dias.

Benefícios:

Não haverá benefício direto por participar deste estudo. Os estudos realizados a partir da amostra de sangue, permitirão compreender como as frações do colesterol se comportam diferentemente entre indivíduos com e sem rosácea. No futuro, os resultados poderão contribuir para melhoria no seguimento e tratamento de pessoas com rosácea, evitando as doenças cardíacas

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se da versão 2 de um estudo com desenho experimental transversal observacional comparativo onde participantes com rosácea (n=40) serão comparados a participantes controle sem rosácea. Serão obtidos dados antropométricos e bioquímicos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

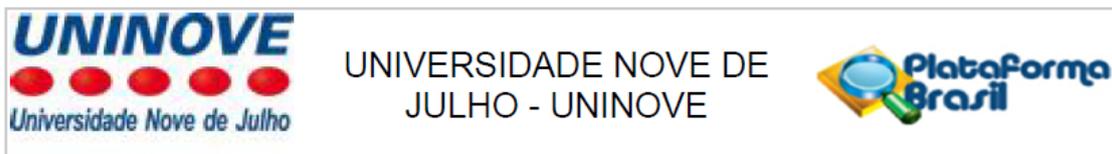
Na avaliação da versão 1 foram geradas as pendências a seguir:

- Por favor adequar o cronograma as informações contidas a respeito, das Informações básicas do projeto.

Pendência atendida.

- No TCLE, descrever que o atendimento aos participantes da pesquisa será feito em ambulatório

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249	CEP: 01.504-001
Bairro: LIBERDADE	
UF: SP	Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3385-9010	E-mail: comitedeetica@uninove.br



Continuação do Parecer: 3.566.279

reservado, assim como a tomada das medidas de peso, altura, pressão arterial, circunferência da cintura e feitos questionamentos sobre uso de medicamentos, doenças e menopausa (no caso das mulheres). Pendência atendida.

- Os TCLEs devem ser unificados. Inserir no TCLE que as coletas de sangue e demais medidas só se iniciarão após a aprovação do projeto pelo CEP. Pendência atendida.
- Informar como os participantes do grupo controle serão recrutados. Pendência NÃO ATENDIDA.
- Deve-se retirar do TCLE, a observação “menores de 18 anos”, já que não fazem parte do estudo. Pendência atendida.
- No TCLE, inserir o campo de assinatura do “responsável” para pacientes idosos. Pendência atendida.

Recomendações:

- Deve-se descrever no documento "Projeto.docx" que as coletas de dados SOMENTE iniciarão após a aprovação do projeto por este Comitê;
- Deve-se deixar mais claro no projeto como será realizado o recrutamento do grupo controle;
- Deve-se retirar da Plataforma Brasil documentações que não são mais relacionadas com o projeto como: "TCLE_Pacientes" e "TCLE_Controles"
- Tendo em vista a legislação vigente devem ser encaminhados para o CEP-UNINOVE relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final utilizando-se a opção “Enviar notificação” disponível na área em que encontra o seu projeto de pesquisa aprovado no campo “lista de apreciações do projeto” mais especificamente na coluna “ações”. Qualquer alteração no projeto original aprovado pode ser apresentada com “emenda” desde que não contenha modificação essencial nos objetivos e na metodologia do projeto original. De forma objetiva com justificativa para nova apreciação e os documentos alterados devem ser evidenciados para facilitar a nova análise.

Tendo em vista a legislação vigente devem ser encaminhados para o CEP-UNINOVE relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final utilizando-se a opção “Enviar notificação” disponível na área em que encontra o seu projeto de pesquisa aprovado no campo

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

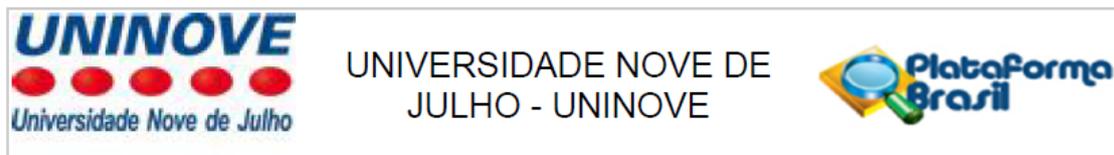
CEP: 01.504-001

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9010

E-mail: comiteteetica@uninove.br



Continuação do Parecer: 3.566.279

“lista de apreciações do projeto” mais especificamente na coluna “ações”. Qualquer alteração no projeto original aprovado pode ser apresentada com “emenda” desde que não contenha modificação essencial nos objetivos e na metodologia do projeto original. De forma objetiva com justificativa para nova apreciação e os documentos alterados devem ser evidenciados para facilitar a nova análise.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências impeditivas de realização do projeto foram solucionadas.

Projeto nesta versão 2 se encontra aprovado.

Deve-se notar que o documento do TCLE que foi aprovado foi o "TCLE_reformulado" só podendo esta versão ser usada e disponibilizada pelos pesquisadores aos participantes.

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador deverá se apresentar na instituição de realização da pesquisa (que autorizou a realização do estudo) para início da coleta dos dados.

O participante da pesquisa (ou seu representante) e o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE apondo sua assinatura na última página do referido Termo, conforme Carta Circular no 003/2011 da CONEP/CNS.

Salientamos que o pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Lembramos que esta modificação necessitará de aprovação ética do CEP antes de ser implementada.

Ao pesquisador cabe manter em arquivo, sob sua guarda, por 5 anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP (Res. CNS 466/12 item X1. 2. f). De acordo com a Res. CNS 466/12, X.3.b), o pesquisador deve apresentar a este CEP/SMS os relatórios semestrais. O relatório final deverá ser enviado através da Plataforma Brasil, ícone Notificação. Uma cópia digital (CD/DVD) do projeto finalizado deverá ser enviada à instância que autorizou a realização do estudo, via correio ou entregue pessoalmente, logo que o mesmo estiver concluído.

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

UF: SP **Município:** SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9010

CEP: 01.504-001

E-mail: comitedeetica@uninove.br

Continuação do Parecer: 3.566.279

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1385982.pdf	18/08/2019 19:23:24		Aceito
Cronograma	Cronograma_de_estudo_atualizado.docx	18/08/2019 19:22:38	MARIA LAURA DE OLIVEIRA DE AVELAR ALCHORNE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Rosacea.docx	18/08/2019 19:21:36	MARIA LAURA DE OLIVEIRA DE AVELAR ALCHORNE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_reformulado.doc	18/08/2019 19:19:21	MARIA LAURA DE OLIVEIRA DE AVELAR ALCHORNE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	26/06/2019 20:38:19	MARIA LAURA DE OLIVEIRA DE AVELAR ALCHORNE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Pacientes.doc	26/06/2019 20:36:52	MARIA LAURA DE OLIVEIRA DE AVELAR ALCHORNE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Controlos.doc	26/06/2019 20:36:40	MARIA LAURA DE OLIVEIRA DE AVELAR ALCHORNE	Aceito
Cronograma	Cronograma_de_estudo.docx	26/06/2019 20:36:23	MARIA LAURA DE OLIVEIRA DE AVELAR ALCHORNE	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_Maria_Laura.pdf	26/06/2019 20:36:02	MARIA LAURA DE OLIVEIRA DE AVELAR ALCHORNE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

CEP: 01.504-001

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9010

E-mail: comitedeetica@uninove.br



UNIVERSIDADE NOVE DE
JULHO - UNINOVE



Continuação do Parecer: 3.566.279

SAO PAULO, 10 de Setembro de 2019

Assinado por:

Anna Carolina Ratto Tempestini Horliana
(Coordenador(a))

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

CEP: 01.504-001

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9010

E-mail: comitedeetica@uninove.br