

Os fármacos tópicos são a base do tratamento, constituindo a primeira linha em casos menos graves; em caso de rosácea grave está indicado tratamento antibiótico oral. Tendo em conta a habitual presença de múltiplas manifestações, pode ser necessário combinar tratamentos.



## Rosácea II

### Abordagens terapêuticas

DATA 2021-11-30 AUTOR Ana Paula Mendes, *Farmacêutica do CIM*

Como brevemente referido na parte I deste artigo, a rosácea tem sido tradicionalmente classificada em 4 subtipos – eritemato-telangiectática, pápulo-pustular, fimatosa e ocular<sup>1-7</sup> – e uma variante, a rosácea granulomatosa.<sup>3,6,7</sup> Uma vez que a rosácea é uma doença fenotipicamente heterogénea, pode haver sobreposição de sintomas tradicionalmente atribuídos a distintos subtipos.<sup>8</sup> As principais características dos vários subtipos incluem:

- **Eritemato-telangiectásica:** rubor (acessos vasomotores) e eritema facial central persistente, com ou sem telangiectasia.<sup>2,3,7</sup> O eritema também pode abranger o resto da face, orelhas, pescoço, e parte superior do peito.<sup>2</sup>
- **Pápulo-pustular:** eritema facial central persistente com pápulas e/ou pústulas faciais centrais.<sup>2,3,7</sup> Pode manifestar-se por surtos recorrentes.<sup>7</sup>
- **Fimatosa:** espessamento cutâneo, nodularidades superficiais irregulares, que podem ocorrer no nariz, queixo, testa, orelhas<sup>2,3</sup> e bochechas.<sup>3</sup>
- **Ocular:** afetação ocular e palpebral (ver “Manifestações clínicas” na parte I).<sup>2,3,7</sup>

Grupos de peritos propuseram recentemente uma classificação da rosácea baseada no **fenótipo**,<sup>1,5,6,8-10</sup> ou seja, nas manifestações clínicas e sintomas individuais observáveis na altura da avaliação,<sup>6,8,10</sup> com base no reconhecimento de que os indivíduos geralmente não apresentam um sintoma isolado, mas sim uma associação de sintomas.<sup>6,9</sup>

### Princípios gerais do tratamento

A rosácea manifesta-se por uma constelação de sinais e sintomas que podem diferir ao longo do tempo<sup>8,9</sup> e ocorrer isolados, ou em simultâneo.<sup>4,9</sup> Não é atualmente conhecido nenhum tratamento curativo, nem nenhum tratamento é constantemente eficaz sobre o conjunto dos sintomas.<sup>11</sup> Apesar de os afetados reportarem que a rosácea tem um impacto negativo no seu bem-estar,<sup>4,9</sup> tendem, também, a ter um baixo nível de satisfação com a terapêutica, e a descontinuá-la ou a usá-la intermitentemente, o que compromete a eficácia do tratamento.<sup>9</sup> Assim, é importante persistir por um período de tempo suficiente para que possa ser avaliada a eficácia, caso o tratamento seja bem tolerado, estabelecer expectativas realistas e informar acerca dos potenciais efeitos adversos.<sup>2,4</sup>

O tratamento da rosácea inclui normas gerais, comuns para todos os indivíduos (ver parte I), e terapêuticas específicas, tópicas ou sistémicas.<sup>7</sup> A seleção do tratamento é guiada pelas características clínicas presentes em cada indivíduo,<sup>1-5,10</sup> pela gravidade dos sintomas<sup>3,4</sup> e resposta a intervenções prévias.<sup>3</sup> Os fármacos tópicos são a base do tratamento,<sup>9</sup> constituindo a primeira linha em casos menos graves;<sup>3,11</sup> em caso de rosácea grave está indicado tratamento antibiótico oral.<sup>11</sup> Tendo em conta a habitual presença de múltiplas manifestações, pode ser necessário combinar tratamentos, de modo a obter um controlo satisfatório.<sup>1,9</sup> No tratamento da rosácea moderada a grave está indicada a associação de tratamento tópico e oral.<sup>4</sup>

**Eritema e telangiectasias.** Quando a rosácea se apresenta com eritema centrofacial persistente sem lesões pápulo-pustulares, as opções terapêuticas incluem os agonistas alfa tópicos – brimonidina e oximetazolina, e modalidades físicas como o laser, ou luz intensa pulsada.<sup>3,4,8</sup> Os antimicrobianos tópicos, o ácido azelaico<sup>1-3</sup> e os antibióticos orais,<sup>1,3</sup> indicados principalmente nas manifestações pápulo-pustulares, podem contribuir também para a melhoria do eritema.<sup>1-3</sup> As telangiectasias não respondem à estimulação dos recetores adrenérgicos alfa,<sup>2,4,9</sup> pelo que não respondem aos fármacos tópicos, sendo preferível o tratamento com modalidades físicas.<sup>1,3,4</sup>

A melhor forma de controlar os **acessos vasomotores** é a prevenção, através de evicção de fatores reconhecidamente desencadeantes<sup>8</sup> (ver parte I). A utilização, em dose baixa, de fármacos orais com propriedades vasoconstritoras,<sup>2,8</sup> nomeadamente antagonistas adrenérgicos como o propranolol (bloqueador beta), o carvedilol (bloqueador alfa e beta)<sup>2,4,5,8</sup> ou a mirtazapina (bloqueador alfa)<sup>2,8</sup> é uma abordagem possivelmente eficaz, mas com escassa evidência.<sup>4,5,9</sup>

**Pápulas e pústulas.** O tratamento das lesões pápulo-pustulares inflamatórias pode, em casos ligeiros a moderados, ser efetuado com terapêuticas tópicas, como metronidazol, ácido azelaico, ou ivermectina. Em casos mais graves,<sup>1,3,4,8</sup> ou que não respondam ao tratamento tópico,<sup>1,3</sup> pode ser necessária terapêutica sistémica, recaindo a primeira escolha sobre antibióticos do grupo das tetraciclina.<sup>1,3,4,8</sup> Pode ser necessária a associação com um fármaco tópico.<sup>2,4,8</sup>

## Rosácea II

AUTOR Ana Paula Mendes, Farmacêutica do CIM | DATA 2021-11-30

Em indivíduos com sensibilidade facial significativa, pode ser preferível a utilização de metronidazol ou ivermectina, devido à ocorrência frequente de irritação na fase inicial do tratamento com ácido azelaico.<sup>1</sup> Têm também sido utilizadas terapêuticas físicas.<sup>1,4</sup>

**Rosácea ocular.** Manifesta-se em cerca de 50% dos indivíduos com rosácea cutânea.<sup>3-5,10</sup> O seu tratamento envolve a higiene das pálpebras,<sup>1-5,8</sup> a aplicação de compressas mornas,<sup>1,3</sup> a lubrificação com lágrimas artificiais<sup>2-4,8</sup> e a proteção solar, mediante o uso de óculos de sol.<sup>8</sup>

A aplicação de antibióticos tópicos pode controlar inflamações palpebrais ligeiras;<sup>1,3,4</sup> em casos moderados a graves, são frequentemente necessários antibióticos orais.<sup>1,4,8,9</sup> A isotretinoína em dose baixa (10 mg/dia) também melhora os sintomas oculares.<sup>4</sup> A aplicação de ciclosporina em colírio pode ser útil em casos moderados a graves,<sup>2</sup> ao reduzir a inflamação<sup>1,3,4,8</sup> e proporcionar maior alívio sintomático comparativamente à aplicação de lágrimas artificiais.<sup>3</sup> A suplementação com ácidos gordos ómega-3 pode ser útil,<sup>3,5,8</sup> melhorando a função das glândulas de Meibomius<sup>3</sup> e ajudando a reduzir a inflamação e os sintomas de secura ocular.<sup>8</sup>

**Rosácea fimatosa.** Pode ser desfigurante e difícil de tratar. Os melhores resultados são obtidos quando o tratamento é instituído precocemente.<sup>3</sup> Desconhece-se qual a melhor abordagem para as alterações iniciais,<sup>1</sup> com características inflamatórias.<sup>4,5</sup> Tem sido reportado benefício em indivíduos tratados com isotretinoína<sup>1-5,8</sup> em doses baixas e por períodos de vários meses,<sup>1,4</sup> com o potencial de atrasar a progressão das lesões fimatosas.<sup>4</sup> Contudo, é provável a recorrência após descontinuação, e algumas alterações não respondem.<sup>3</sup> A doxiciclina pode também ser útil. Em casos avançados, em que já não exista componente inflamatório,<sup>4,5</sup> podem ser utilizadas modalidades físicas, como laser ou técnicas cirúrgicas,<sup>1-4,8</sup> de modo a remover o tecido em excesso e melhorar o contorno.<sup>1,2</sup> Os potenciais efeitos adversos destas técnicas incluem hipopigmentação, formação de cicatrizes e dor. O risco de alterações da pigmentação aumenta com o aumento da pigmentação cutânea.<sup>1</sup>

### Terapêutica farmacológica

**Brimonidina.** É um agonista dos recetores alfa-2 adrenérgicos utilizado no tratamento do eritema facial persistente associado à rosácea, em forma de gel a 0,33%.<sup>1-3,9</sup> Atua através de vasoconstrição dos vasos cutâneos superficiais,<sup>2-4,9</sup> podendo ter também efeitos anti-inflamatórios,<sup>9</sup> sendo a terapêutica farmacológica com maior evidência de eficácia nesta indicação.<sup>1,4,10</sup> Uma revisão Cochrane comprova a sua eficácia no eritema moderado a grave,<sup>9</sup> o que é corroborado por uma outra revisão sistemática recente.<sup>5</sup> Tem um início de ação rápido,<sup>4,9</sup> com pico entre 3-9 horas após a aplicação<sup>4</sup> e o seu efeito dura aproximadamente 12 horas.<sup>2,4,9</sup> Parece ser bem tolerada, sendo os efeitos adversos mais frequentes eritema,<sup>1,3,9</sup> rubor,<sup>1,9</sup> prurido,<sup>3,9</sup> sensação de queimadura,<sup>1,3</sup> irritação, secura cutânea<sup>3</sup> e dermatite de contacto.<sup>1</sup> Tem sido descrita a ocorrência de eritema de ricochete,<sup>1,2</sup> várias horas após a aplicação,<sup>1</sup> tendo sido também reportado o agravamento do eritema em tratamentos

de longa duração.<sup>1,10</sup> O uso em associação a outras terapêuticas pode ser benéfico para tratamento quer do eritema, quer de lesões pápulo-pustulares.<sup>1</sup>

**Oximetazolina.** É um agonista dos recetores alfa adrenérgicos<sup>1,8,9</sup> utilizado no tratamento do eritema facial persistente da rosácea em creme a 1%.<sup>1,4,8-10</sup> De acordo com uma revisão sistemática recente, apresenta evidência de moderada certeza no tratamento do eritema persistente.<sup>5,10</sup> Um ensaio sem ocultação com a duração de 52 semanas suporta a sua eficácia e tolerância a longo prazo,<sup>1,8</sup> com maior probabilidade de resposta significativa com uso prolongado.<sup>1</sup> O início do efeito é mais lento do que para a brimonidina,<sup>9</sup> geralmente aparente no intervalo de 1-3 horas após a aplicação e mantido ao longo de 8-10 horas,<sup>8</sup> desvanecendo-se após 12 horas.<sup>9</sup> Os efeitos adversos potenciais incluem dermatite no local de aplicação, agravamento das lesões inflamatórias, dor e prurido.<sup>1</sup> Pode também ocorrer agravamento do eritema no local de aplicação.<sup>8</sup>

**Metronidazol.** Desconhece-se o mecanismo pelo qual atua na rosácea, mas poderá envolver efeitos antimicrobianos, anti-inflamatórios ou antioxidantes. Está disponível em creme ou gel a 0,75% e a 1%.<sup>1,9</sup> O veículo deve ser selecionado de acordo com as preferências e tolerância individuais,<sup>1</sup> não parecendo existir diferença significativa no benefício clínico com a utilização de diferentes veículos ou concentrações.<sup>3</sup> Evidência proveniente de revisões sistemáticas comprova a sua eficácia no tratamento da rosácea pápulo-pustular,<sup>1,5,9</sup> ainda que modesta,<sup>1,5,11</sup> podendo também contribuir para a melhoria do eritema facial.<sup>1-3</sup> Não tem, contudo, efeito sobre as telangiectasias.<sup>11</sup> A melhoria nas lesões inflamatórias pode ocorrer logo após 2-4 semanas de aplicação, mas resultados plenos geralmente requerem 8-9 semanas de tratamento. São frequentes as recaídas após descontinuação, sendo, por isso, necessária habitualmente terapêutica de longa duração.<sup>1</sup> O metronidazol tópico é geralmente bem tolerado,<sup>1-3,9</sup> com efeitos adversos ligeiros como irritação local,<sup>1-3,9,11</sup> secura,<sup>1,3,9,11</sup> prurido<sup>3,9,11</sup> e sensação de picada.<sup>1</sup>

**Ácido azelaico.** Tem efeitos anti-inflamatórios,<sup>1,2</sup> antiqueratinizantes, antibacterianos<sup>2</sup> e antioxidantes.<sup>1</sup> Está disponível em diversas formulações nas concentrações de 15% e 20%.<sup>1,2</sup> (atualmente gel a 15% em Portugal). É uma terapêutica com eficácia bem estabelecida no tratamento das lesões pápulo-pustulares,<sup>1,3,5,8-10</sup> podendo também reduzir o eritema.<sup>1,3</sup> As melhorias iniciais podem ser observadas durante as primeiras semanas de uso. Melhorias mais significativas são tipicamente observadas após 12-15 semanas de tratamento.<sup>1</sup> Os efeitos adversos mais comuns incluem irritação cutânea,<sup>1-3,9,11</sup> ardor, sensação de picada,<sup>1,3</sup> prurido,<sup>1,3,9</sup> secura,<sup>3,9,11</sup> descamação<sup>3</sup> e eritema.<sup>9</sup> Foram também descritas fotossensibilização, alergia de contacto e hipopigmentação. Deve ser evitada a aplicação perto dos olhos e das mucosas.<sup>11</sup>

**Ivermectina.** Possui propriedades anti-inflamatórias e antiparasitárias, podendo a sua eficácia estar também relacionada com atividade contra ácaros *Demodex*.<sup>1,2,8</sup> É eficaz no tratamento das lesões inflamatórias pápulo-pustulares, na forma de creme a 1%.<sup>1-3,8,10</sup> Demonstrou a sua eficácia em

## Rosácea II

AUTOR Ana Paula Mendes, Farmacêutica do CIM | DATA 2021-11-30

ensaios aleatorizados. É bem tolerada, tendo um estudo demonstrado a sua eficácia e segurança até 52 semanas de utilização.<sup>1,8</sup> Pode ser usada em monoterapia ou em associação com um agonista alfa-2 tópico, para tratamento do eritema facial persistente.<sup>8</sup> Alguns estudos indicam evidência moderada de maior eficácia face ao metronidazol creme 0,75%<sup>3,4,9,10</sup> e ao ácido azelaico gel 15%.<sup>9</sup> A ivermectina é bem tolerada,<sup>8,9</sup> podendo causar sensação de queimadura, irritação cutânea e prurido.<sup>11</sup>

**Antibióticos orais.** Na presença de rosácea inflamatória pápulo-pustular que não responde adequadamente ao tratamento por via tópica,<sup>4,11</sup> ou que se apresente com gravidade moderada a severa,<sup>1,4,11</sup> pode ser benéfica a utilização de antibióticos orais, sendo os do grupo das tetraciclina os mais bem estudados nesta indicação.<sup>1,3,4</sup> Pensa-se que, na rosácea, os antibióticos atuam através de mecanismos anti-inflamatórios ao invés de antimicrobianos,<sup>1,2,9</sup> pelo que, devido a receios de desenvolvimento de resistência bacteriana, têm sido utilizados em doses subantimicrobianas.<sup>1,3,9</sup> A doxiciclina tem sido considerada o fármaco de primeira escolha,<sup>3,4,11</sup> sendo eficaz na redução do número e intensidade das lesões inflamatórias.<sup>11</sup> É recomendada a utilização da dose mais baixa que seja eficaz,<sup>4</sup> tais como 40 mg/dia<sup>1-3</sup> ou 50 mg/dia<sup>2,11</sup> durante um período de cerca de 3<sup>1,11</sup> a 4 meses,<sup>3</sup> podendo ser necessários vários meses para obter supressão da doença a longo prazo.<sup>2</sup> Existem alguns autores que continuam a recomendar a utilização inicial da doxiciclina em dose antibiótica (100 mg), com a dose de 40 mg em manutenção.<sup>1,4</sup> A utilização de doses baixas aumenta a segurança e tolerabilidade do tratamento,<sup>3,4</sup> sendo menos comuns efeitos adversos como cefaleias,<sup>2</sup> fotossensibilidade, diarreia, candidíase,<sup>2,3</sup> esofagite e pseudotumor cerebri.<sup>3,11</sup> Deverão igualmente ser tomadas medidas de prevenção à exposição solar<sup>2,11</sup> durante o tratamento e alguns dias após a sua interrupção.<sup>11</sup>

A minociclina tem também sido usada. Outros antibióticos orais que também podem ser eficazes, mas que são menos utilizados incluem macrólidos<sup>1-4</sup> como a azitromicina,<sup>3,4,9</sup> a eritromicina e a claritromicina,<sup>2-4</sup> a clindamicina<sup>1,2</sup> e o metronidazol.<sup>1,3</sup> O objetivo do tratamento com antibióticos orais é melhorar a rosácea ao ponto de conseguir controlá-la com terapêuticas tópicas,<sup>1,2,4</sup> principalmente se aqueles forem utilizados em doses convencionais.<sup>9</sup> Caso ocorra agravamento ou intolerância, o tratamento pode prosseguir com terapêutica oral,

preferencialmente doxiciclina em dose subantimicrobiana. Pode também ser utilizada terapêutica combinada, caso seja adequado.<sup>1</sup>

**Isotretinoína.** Tem sido utilizada em casos graves, refratários<sup>1,4,8</sup> ou intolerantes<sup>2</sup> às terapêuticas tópicas e antibióticos orais, devido ao seu perfil de efeitos adversos.<sup>1,8</sup> Ensaaios aleatorizados têm demonstrado a sua eficácia em doses baixas,<sup>1,2,10</sup> na ordem de 0,2-0,3 mg/kg/dia, durante vários meses.<sup>1,4</sup> Contudo, ao contrário do que acontece na acne, a isotretinoína atenua a rosácea enquanto decorre o tratamento, mas não a cura.<sup>4</sup> Após alcançar um controlo adequado da inflamação, deverá iniciar-se tratamento de manutenção com fármacos tópicos.<sup>1</sup>

### Modalidades físicas

Incluem a aplicação de **laser vascular** e **luz intensa pulsada**.<sup>1-4,8</sup> No caso das alterações vasculares, a energia luminosa é absorvida pela hemoglobina nos vasos cutâneos, originando o seu aquecimento e coagulação. Os aparelhos de luz intensa pulsada são fontes luminosas de energia mais baixa que emitem numa ampla gama de comprimentos de onda.<sup>1</sup>

As modalidades físicas têm sido utilizadas tanto nas manifestações vasculares da rosácea,<sup>1,2,4,8</sup> como nas inflamatórias,<sup>1,8</sup> nestas últimas com dados limitados<sup>8</sup> e resultados variáveis.<sup>1</sup> Estas modalidades de tratamento podem melhorar tanto o eritema facial como as telangiectasias,<sup>1-5,8</sup> mas são especialmente utilizadas no tratamento destas últimas<sup>1,3,4,8</sup> e das alterações fimatosas.<sup>3,4,9</sup> Têm também sido reportadas melhorias no rubor, sensibilidade e textura cutâneas,<sup>1</sup> mas não na frequência dos episódios de rubor.<sup>2</sup>

As modalidades físicas têm a vantagem de geralmente proporcionarem benefício com um número limitado de tratamentos.<sup>8</sup> Contudo, não curam a rosácea,<sup>1</sup> e podem ser necessários tratamentos periódicos para manter as melhorias obtidas.<sup>1,3</sup> Devem ser aplicadas por profissionais treinados e com experiência, e o número de sessões e duração do tratamento varia entre indivíduos.<sup>2</sup> Potenciais efeitos adversos do laser e luz intensa pulsada incluem despigmentação cutânea, formação de bolhas, ulceração, formação de cicatrizes<sup>1,3</sup> e púrpura.<sup>3</sup>

No caso da rosácea pápulo-pustular tem ainda sido utilizada a **terapêutica fotodinâmica**, que envolve a aplicação de um agente fotossensibilizante, como o ácido aminolevulínico, e a exposição do local a uma fonte luminosa.<sup>1</sup>

### Referências bibliográficas

- Maier LE. Management of rosacea. UpToDate®, topic last updated: Jan 05, 2021. Disponível em: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Rivero AL, Whitfield M. An update on the treatment of rosacea. Aust Prescr. 2018 Feb; 41(1): 20-24. doi: 10.18773/austprescr.2018.004.
- Oge' LK, Muncie HL, Phillips-Savoy AR. Rosacea: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2015 Aug 1 [acedido a 26-11-2021]; 92(3): 187-96. Disponível em: <https://www.aafp.org/afp/2015/0801/afp20150801p187.pdf>
- Salleras M, Alegre M, Alonso-Usero V, Boixeda P, Domínguez-Silva J, Fernández-Herrera J, et al. Spanish Consensus Document on the Treatment Algorithm for Rosacea. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). 2019 Sep; 110(7): 533-545. doi: 10.1016/j.ad.2019.01.001.
- Zhang H, Tang K, Wang Y, Fang R, Sun Q. Rosacea Treatment: Review and Update. Dermatol Ther (Heidelb). 2021 Feb; 11(1): 13-24. doi: 10.1007/s13555-020-00461-0.
- van Zuuren EJ, Arents BWM, van der Linden MMD, Vermeulen S, Fedorowicz Z, Tan J. Rosacea: New Concepts in Classification and Treatment. Am J Clin Dermatol. 2021 Jul; 22(4): 457-465. doi: 10.1007/s40257-021-00595-7.

- Espinosa A, Labandeira J. Protocolo de actuación ante la rosácea en la farmacia comunitaria. Farmacéuticos Comunitarios. 2016 Jun 30; 8(2): 28-34. doi:10.5672/FC.2173-9218.(2016/Vol8).002.05
- Del Rosso JQ, Tanghe E, Webster G, Stein Gold L, Thiboutot D, Gallo RL. Update on the Management of Rosacea from the American Acne & Rosacea Society (AARS). J Clin Aesthet Dermatol. 2020 Jun [acedido a 26-11-2021]; 13(6 Suppl): S17-S24. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7710291/pdf/jcad\\_13\\_6\\_s1\\_17.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7710291/pdf/jcad_13_6_s1_17.pdf)
- Johnson SM, Berg A, Barr C. Managing Rosacea in the Clinic: From Pathophysiology to Treatment-A Review of the Literature. J Clin Aesthet Dermatol. 2020 Apr [acedido a 26-11-2021]; 13(4 Suppl): S17-S22. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7384638/pdf/jcad\\_13\\_4\\_s1.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7384638/pdf/jcad_13_4_s1.pdf)
- Kang CN, Shah M, Tan J. Rosacea: An Update in Diagnosis, Classification and Management. Skin Therapy Lett. 2021 Jul [acedido a 26-11-2021]; 26(4): 1-8. Disponível em: <https://www.skintherapyletter.com/rosacea/update-diagnosis-management/>
- Rosacée. Premiers Choix Prescrire. Actualisation: Juin 2021.