



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

HELENA ISABEL MARTINS BARBOSA

***A ROSÁCEA E A SUA COMPREENSÃO: ETIOPATOGENIA E
CLÍNICA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
DOUTOR JOSÉ PEDRO GASPARD DOS REIS

MARÇO/2016

A Rosácea e a sua compreensão: Etiopatogenia e Clínica

Helena Isabel Martins Barbosa¹

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.

Correspondência

Helena Isabel Martins Barbosa

Mestrado Integrado em Medicina – 6.º ano

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Morada: Rua dos Padres, n.º 120, 4770-527, Vale São Cosme

Correio eletrónico: lena.m.barbosa@gmail.com

Resumo

A rosácea é uma doença inflamatória crónica, cuja etiologia não é conhecida e para a qual ainda não existe cura. O objetivo deste trabalho consistiu na elaboração de um artigo de revisão sobre esta doença, destacando-se a sua etiopatogenia e clínica. Para tal, foram consultados tratados de dermatologia de referência e vários artigos científicos sobre a sua epidemiologia, etiopatogenia, classificação, clínica, histopatologia e tratamento. Em termos epidemiológicos, observou-se que a doença é subdiagnosticada em indivíduos não caucasianos, crianças e idosos. Clinicamente, segundo a NRS, a doença divide-se em quatro subtipos, nomeadamente a rosácea eritemato-telangiectásica (episódios de eritema transitório, eritema centrofacial persistente), a rosácea papulopustular (eritema centrofacial persistente, pápulas e pústulas inflamatórias na ausência de comedões), a rosácea fimatosa (hiperplasia sebácea difusa, espessamento cutâneo, lesões nódulo-císticas, alterações fimatosas) e a rosácea ocular (manifestações oculares inespecíficas), para além de uma variante, a rosácea granulomatosa (pápulas, nódulos, presença de granulomas histológicos). Contudo, existem outras formas de apresentação que não são propriamente individualizadas, enquanto outras patologias são, erradamente, incluídas no seu espectro clínico. A base etiológica da doença aparenta ser uma desregulação do sistema imunitário, cuja manutenção se deve a uma complexa interação entre vários mecanismos. Recentemente, foram identificados níveis elevados do péptido antimicrobiano catelicidina e da sua forma ativa, a catelicidina LL-37, sendo sugerido que estas são as responsáveis pelo permanente estado de inflamação observado na rosácea. O *stress* do retículo endoplasmático e os mastócitos foram, igualmente, implicados como importantes elementos na patofisiologia da doença. O papel da radiação ultravioleta e de microrganismos, entre outros, mantém-se controverso. A frequente presença de história familiar de rosácea a expressão aumentada de vários genes nestes doentes apoiam a hipótese de que existe uma suscetibilidade individual, que possibilita o desenvolvimento da doença. Não existe uma cura,

mas as modalidades terapêuticas disponíveis estão associadas a bons resultados. Esquemas de monoterapia ou combinação terapêutica entre tratamentos tópicos, sistêmicos e cirúrgicos devem ser elaborados com base na apresentação clínica e nas características individuais do doente. A educação deste sobre a sua doença e sobre quais os cuidados diários que deve ter não deve ser negligenciada, constituindo uma parte fundamental do tratamento.

Palavras-chave: Rosácea; epidemiologia; etiopatogenia; clínica; tratamento.

Abstract

Rosacea is a chronic inflammatory disease. Its etiology is unknown and for there is not yet a cure. The purpose of this work was to write a review about this disease, focusing on its etiopathogenesis and clinical presentation. In order to achieve this, relevant dermatology textbooks and various articles about rosacea's epidemiology, etiopathogenesis, classification, clinical presentation, histopathology and treatment have been consulted. Epidemiologically, it was shown that the disease is underdiagnosed in non-Caucasian individuals, children and the elderly. Clinically, according to the National Rosacea Society, the disease is divided in four subtypes, namely erythematotelangiectatic rosacea (flushing, persistent central facial erythema), papulopustular rosacea (persistent central facial erythema, inflammatory papules and pustules without comedones), phymatous rosacea (diffuse sebaceous hyperplasia, skin thickening, nodulocystic lesions, phymatous changes) and ocular rosacea (unspecific ocular signs and symptoms), and also a variant, granulomatous rosacea (papules, nodules, histological granulomas). However, there are other clinical presentation that are not properly categorized, while others are, wrongfully, included in its clinical spectrum. The disease's etiological foundation seems to be an immune system dysfunction, which is sustained by a complex interaction between various mechanisms. Recently, high levels of cathelicidin-related antimicrobial peptides and its active form were identified, suggesting that these are responsible for the permanent inflammatory status seen in rosacea. Endoplasmic reticulum stress and mast cells were equally implied as important physiopathological factors. The role of ultraviolet radiation and microorganisms, among others, in this illness is still controversial. The frequent positive family history for rosacea and the increased expression of various genes in these patients support the hypothesis that there is a personal susceptibility to allow the disease to develop. There is no cure, but the available treatments are associated with good results. The decision to prescribe a monotherapeutic scheme or a combination between topical, systemic

and surgical treatments is based on the current clinical presentation of the patient and its personal characteristics. Patient's education about its disease and appropriate skin care is essential to treatment and should not be neglected.

Key-words: Rosacea; epidemiology; etiopathogenesis; clinical presentation; treatment.

Índice

INTRODUÇÃO	8
MATERIAIS E MÉTODOS	10
ROSÁCEA.....	11
DEFINIÇÃO E CONCEITOS GERAIS	11
EPIDEMIOLOGIA	11
ETIOPATOGENIA	13
Desregulação do sistema imunitário	13
Stress do retículo endoplasmático.....	17
Desregulação do sistema neurogénico	18
Desregulação do sistema vascular.....	19
Radiação ultravioleta e oxidação dos tecidos.....	20
Microrganismos.....	21
Disfunção da barreira cutânea.....	23
Fatores psicogénicos.....	24
Fatores de risco.....	24
Associação a outras patologias	26
CLÍNICA	26
Classificação.....	28
Rosácea eritemato-telangiectásica	30
Rosácea papulopustular.....	31
Rosácea fimatosa	32
Rosácea ocular	34
Variantes	36
Diátese rosácea.....	36
Rosácea granulomatosa.....	36
Rosácea conglobata	37
Rosácea fulminante	37
Situações específicas.....	38
Rosácea pediátrica.....	39
Rosácea periférica.....	40
Edema persistente da rosácea.....	41

Rosácea gram-negativa	41
Rosácea induzida por esteroides	42
Rosácea induzida por fármacos	43
Dermatite perioral	44
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	44
HISTOPATOLOGIA	45
Rosácea eritemato-telangiectásica	45
Rosácea papulopustular	46
Rosácea fimatosa	47
Rosácea granulomatosa	47
TRATAMENTO	47
Tratamento tópico	48
Metronidazol	48
Ácido azelaico	48
Brimonidina	49
Ivermectina	50
Sulfacetamida de sódio combinada com enxofre	50
Outros tópicos	51
Tratamento sistémico	52
Tetraciclina	52
Outros tratamentos sistémicos	53
Tratamento cirúrgico	54
Tratamentos em fase de estudo	56
CONCLUSÃO	58
AGRADECIMENTOS	60
REFERÊNCIAS	61

Introdução

A rosácea é uma doença dermatológica de cariz inflamatório, crónico e progressivo. É relativamente comum na população em geral, com uma maior incidência em mulheres caucasianas de meia-idade.

Dada a sua importância epidemiológica, não é surpreendente que esta seja alvo de vários estudos que resultaram em impressionantes avanços na sua compreensão e controlo. Contudo, apesar dos progressos, a sua etiopatogenia não é ainda completamente conhecida, existindo apenas hipóteses, algumas mais suportadas cientificamente que outras. Por outro lado, sendo a face a zona por regra afetada, esta doença tem, geralmente, um grande impacto psicossocial no doente. Por estes motivos, o seu diagnóstico precoce e tratamento adequado são prioritários para que se obtenha um controlo satisfatório da doença e se proporcione uma melhor qualidade de vida aos doentes.

O presente artigo tem como objetivo a revisão da literatura existente sobre a rosácea, dando especial relevância aos estudos sobre a sua etiopatogenia e manifestações clínicas, sendo que estas parecem ser a chave para a otimização do seu tratamento. Será igualmente feita uma abordagem geral da doença, com a esperança de que este trabalho possa vir a servir de referência para o clínico na sua prática quotidiana.

Lista de abreviaturas e acrónimos

AMPs – do inglês *antimicrobial peptides*

B. oleronius – *Bacillus oleronius*

PB – Peróxido de benzoílo

C/EBP α – do inglês *CCAAT/enhancer-binding protein- α*

CRAMP – do inglês *cathelicidin-related antimicrobial peptides*

D. folliculorum – *Demodex folliculorum*

Er:YAG – Érbio:YAG

FDA – do inglês *Food and Drug Administration*

H. pylori – *Helicobacter pylori*

IFAG – do inglês *idiopathic facial aseptic granuloma*

IPL – do inglês *intense pulsed light*

KTP – do inglês *potassium titanyl phosphate*

MMPs – Metaloproteinases da matriz

Nd:YAG - Neodímio-YAG

NF- κ B – do inglês *nuclear factor kappaB*

NRS – do inglês *National Rosacea Society*

PAMPs – do inglês *pathogen-associated molecular patterns*

PDL – do inglês *pulsed dye laser*

RET – Rosácea eritemato-telangiectásica

RF – Rosácea fimatosa

RG – Rosácea granulomatosa

RO – Rosácea ocular

ROS – do inglês *reactive oxygen species*

RPP – Rosácea papulopustular

S. epidermidis - *Staphylococcus epidermidis*

SRE – *Stress* do retículo endoplasmático

TLRs – do inglês *toll-like receptors*

TRPA – do inglês *transient receptor potential channel ankyrin*

TRPV – do inglês *transient receptor potential ion channel vanilloid*

UV – Ultravioleta

VEGF – do inglês *vascular endothelial growth factor*

Materiais e métodos

Para este trabalho foram consultados os livros de referência “Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine”, “Acne and Rosacea” e “Bologna's Dermatology”, e as fontes bibliográficas PubMed/MEDLINE, Elsevier, b-on e Medscape. Numa primeira fase, a pesquisa foi dirigida à procura de artigos de revisão sobre a rosácea na sua globalidade. Posteriormente, fez-se uma pesquisa mais específica, que incluiu artigos de revisão e ensaios clínicos sobre a epidemiologia, a etiopatogenia, a clínica, a classificação, o diagnóstico, a histopatologia e o tratamento da doença. Foi dada preferência a trabalhos em inglês e publicados entre 2005 e 2016. Foram igualmente incluídos alguns artigos anteriores a 2005 considerados relevantes na análise deste tema.

Rosácea

Definição e conceitos gerais

A rosácea é uma doença dermatológica inflamatória, crónica, comum e de carácter progressivo, apesar de existirem opiniões contraditórias em relação à evolução da doença.¹⁻⁴

É uma entidade que engloba um conjunto diverso de sinais e sintomas, podendo ser designada como uma síndrome. Na maioria dos casos limita-se à face, afetando, principalmente, as áreas convexas centrais (zona malar, nariz, mento e fronte).^{2,5} Em casos raros, pode também expressar-se noutras zonas do corpo.^{3,6} O seu diagnóstico é clínico. As manifestações são polimórficas, dependendo do subtipo e da sua evolução, caracterizando-se por episódios de exacerbação e remissão, condicionando a opção terapêutica.^{7,8}

A etiopatogenia da rosácea não é completamente compreendida. Uma das hipóteses mais aceites é que se trata de uma doença de etiologia multifatorial que tem como base a desregulação do sistema imunitário.³⁻⁴ Apesar de não existir tratamento definitivo, há diversas opções terapêuticas. Tendo em conta as implicações estéticas, é importante considerar o impacto da doença, procurando, com o tratamento, melhorar a qualidade de vida do doente.⁹

Epidemiologia

A rosácea é uma doença comum, mais frequente nos indivíduos do sexo feminino de raça caucasiana, entre os trinta e os cinquenta anos de idade.^{8,10} Porém, estudos recentes demonstram que possa existir um subdiagnóstico.

A prevalência da rosácea varia entre menos de 1% a mais de 20%, dependendo dos estudos. Alguns autores atribuem esta disparidade a limitações inerentes aos estudos, nomeadamente no que diz respeito às populações envolvidas e às condutas sociais das

mesmas.¹¹ São exemplos desta variabilidade um estudo nos Estados Unidos da América que aponta para, aproximadamente, dezasseis milhões de indivíduos afetados,¹² um estudo¹³ que reportou uma prevalência de 10% na população sueca e um outro¹⁴ onde a prevalência era de 22% na população estónia. A estimativa de prevalência na população mundial é de cerca de 10%.^{12,15}

Quanto à incidência, apesar da maioria dos casos ocorrer em mulheres caucasianas, principalmente naquelas de descendência celta ou do leste da Europa,¹⁶ e com idades compreendidas entre os trinta e os cinquenta anos, a rosácea pode afetar indivíduos de qualquer raça, género ou faixa etária. É com mais frequência diagnosticada em indivíduos com fotótipos mais baixos, do tipo Fitzpatrick I e II.^{10,12} De facto, a patologia é rara em indivíduos não caucasianos, sendo que alguns autores estimam que estes constituam, apenas, 4% dos doentes com rosácea.¹⁷ Porém, estudos recentes indicam percentagens superiores às esperados.^{12,17,18} Esta diferença é explicada pela sua frequente exclusão dos ensaios epidemiológicos e a maior desvalorização das manifestações clínicas em fotótipos mais altos, onde, habitualmente, a clínica é menos perceptível, resultando em menor procura de cuidados médicos e maior dificuldade diagnóstica. Por outro lado, a melanina, encontrada em maior quantidade nestes indivíduos, oferece uma defesa superior contra a radiação ultravioleta (conhecido fator agravante da rosácea), resultando em exacerbações menos frequentes e numa maior proteção da pele.⁴

É referida uma incidência substancialmente superior no sexo feminino, apesar de alguns estudos indicarem uma incidência semelhante em ambos os géneros.^{1,12} Em particular, num estudo da população alemã,¹⁹ os resultados demonstraram uma incidência superior em homens do que em mulheres. No sexo masculino o diagnóstico tende a ser mais tardio e, frequentemente, o curso é mais grave, o que poderia ser explicado por uma procura mais precoce de assistência médica pelas mulheres após o início da clínica do que nos homens.^{20,21}

Em relação à idade, existem relatos de rosácea em todas as faixas etárias.^{15,20} Acredita-se que a prevalência e incidência de rosácea na idade pediátrica e nos idosos seja subvalorizada. Tal como acontece com os indivíduos não caucasianos, estes geralmente não são incluídos nos estudos epidemiológicos.¹¹ É igualmente de salientar que, especialmente em crianças, existem várias patologias com clínicas semelhantes à da rosácea, contribuindo para que o diagnóstico desta não seja efetuado, mesmo quando presente.²²

O impacto da hereditariedade no aparecimento da rosácea tem ganho relevo recentemente. Cerca de um terço dos doentes têm história familiar de rosácea,²³ parecendo existir um risco superior para indivíduos com familiares de primeiro ou segundo grau afetados. A análise de resultados leva, igualmente, alguns autores a acreditar que pessoas de descendência Inglesa, Irlandesa e Alemã apresentam um risco superior de desenvolver a doença.²⁴

Etiopatogenia

A etiopatogenia da rosácea não é, ainda, completamente compreendida. A maioria dos autores considera que o desenvolvimento da doença se deve à intervenção de múltiplos fatores, por complexos mecanismos. As hipóteses mais frequentemente estudadas são apresentadas e exploradas de seguida.^{2,11,25-29}

Desregulação do sistema imunitário

O sistema imunitário humano representa, em condições fisiológicas, uma das mais importantes linhas de defesa do nosso organismo contra agressões, externas e internas, por diversos mecanismos.

Um destes mecanismos é mediado por peptídeos antimicrobianos (AMPs). Estes são secretados nos queratinócitos e em outras células cutâneas (glândulas écrinas, sebócitos e

mastócitos), sob a forma de um pró-peptídeo que necessita de ser ativado por clivagem enzimática.²⁶ Na sua forma ativa apresentam proteção contra agentes infecciosos, incluindo bactérias, vírus e fungos.^{8,30,31} No ser humano foram identificados dois AMPs: as β -defensinas e as catelicidinas (CRAMP).⁸

A CRAMP, em particular, parece ser especialmente importante na rosácea. Foram encontradas quantidades significativamente aumentadas deste AMP na pele afetada pela doença, mesmo na ausência de estímulos exógenos infecciosos, em comparação com a pele saudável.² A CRAMP, como os restantes AMPs, necessita de clivagem enzimática prévia, efetuada por proteases da serina (destacando-se a calicreína KLK5), de forma a ser produzida a sua forma ativa, a catelecidina LL-37. Dado que se observou igualmente um aumento dos níveis de KLK5 e LL-37 na rosácea, foi sugerido que uma resposta anormal do sistema imunitário inato constituiu um mecanismo importante na sua fisiopatologia.^{4,8,25,26,30-32}

Atualmente são descritas duas vias responsáveis pelo aumento da CRAMP: uma dependente da vitamina D e uma independente desta. Na primeira, a vitamina D liga-se ao seu recetor (VDR), dando início a uma cascata que culmina no aumento da produção de CRAMP. A segunda via é dependente do *stress* do retículo endoplasmático (SRE), sendo a produção de CRAMP mediada por um sinalizador lipídico de inflamação, a esfingosina-1-fosfato (S1P). O envolvimento do SRE é um conceito recente cuja implicação na etiopatogenia da rosácea está ainda em estudo e será abordada mais à frente.^{26,30}

Contudo, o aumento da CRAMP, ao contrário da LL-37, não afeta a resposta imunológica. Esta surge apenas se existir um concomitante aumento da KLK5, necessária para a formação da catelecidina ativa. Algumas hipóteses sugerem que o aumento da KLK5 se correlaciona com o aumento da expressão dos recetores *Toll-like* (TLRs), em especial do TLR2,^{26,30,33} e das metaloproteinases da matriz (MMPs), mais especificamente a MMP-2 e MMP-9, substâncias estas que induzem a produção e libertação de KLK5 pelos queratinócitos.^{25,32,33} Na rosácea observou-se um aumento quer dos níveis de KLK5 quer da

expressão dos recetores *Toll-like*. Os TLRs são ativados por configurações moleculares presentes em microrganismos patogénicos (PAMPs).³⁴ Esta ativação resulta na elevação fisiológica da KLK5 e consequente produção de LL-37, com ação antimicrobiana. Desta forma é gerado um importante mecanismo de defesa, geralmente fisiológico, o que coloca questões relativas ao papel dos microrganismos infecciosos na rosácea. As MMPs, para além de estimularem a produção de KLK5, são substâncias pró-inflamatórias que contribuem para a degradação da barreira cutânea,³⁵ outro processo sugerido como parte da fisiopatologia da rosácea. Todavia, desconhece-se com precisão o mecanismo concreto responsável pelo aumento destas substâncias e questiona-se sobre se será a KLK5 que originalmente estimula a resposta inflamatória anómala por parte do sistema imunitário, ou se, inversamente, são estas desregulações que resultam num aumento da sua quantidade e atividade.^{30,35}

Dos níveis elevados de KLK5 advêm um aumento do processamento da CRAMP e, em consequência, uma produção excessiva de LL-37. Se níveis baixos de LL-37 tornam o organismo mais suscetível a infeções,² níveis elevados na ausência de estímulo fisiológico, têm um impacto prejudicial. Dado que a vitamina D estimula a produção de CRAMP, níveis inferiores desta vitamina relacionam-se com níveis diminuídos de LL-37 e, consequentemente, com uma menor capacidade defensiva contra infeções. Tendo em conta que indivíduos com fotótipos mais baixos (os mais afetados pela rosácea) usualmente possuem níveis menores desta vitamina, um estudo recente²⁶ colocou a hipótese de que a rosácea poderia corresponder a uma mutação adaptativa que permitiria a este grupo de indivíduos produzir maiores níveis de LL-37 e, desta forma, combater o défice imunológico de base. Esta hipótese apoia a existência da via independente da vitamina D indutora de CRAMP e aparente suscetibilidade genética. A suscetibilidade genética é igualmente sustentada pela observação de que existe um aumento da expressão de vários genes, apesar de nenhum ter sido ainda identificado,^{25,30} e pela presença frequente de história familiar nestes doentes.^{4,11,36}

Contudo, na rosácea, além de quantidades aumentadas de LL-37, encontramos também formas aberrantes da mesma, geralmente com cadeias moleculares mais curtas, que apresentam um perfil pró-inflamatório anormal e induzem uma diferenciação igualmente anormal das células dendríticas do sistema imunitário.²⁷ Estas formas aberrantes de LL-37 são mediadoras de vários processos com potencial lesivo para o organismo, incluindo a ativação de cascatas inflamatórias através da libertação de diversas citocinas e quimiocinas, indução da secreção de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) com consequente angiogénese,²⁵ indução da quimiotaxia leucocitária com aumento da inflamação local e estimulação da produção de componentes da matriz extracelular, resultando em alterações teciduais.^{2,4,8,16,27,30,33,34,35}

No que diz respeito ao infiltrado inflamatório presente, de forma relativamente constante nas lesões da rosácea, desconhece-se se precede ou sucede as restantes desregulações do sistema imunitário.³² Apesar de a sua constituição variar entre subtipos, este é predominantemente formado por linfócitos T e mastócitos.^{27,29,30} Os mastócitos, em particular, são alvo de grande interesse pela comunidade científica. Estudos mostram que, para além de um aumento quantitativo, apresentam hiperatividade^{26,27} e estimulam a produção de MMP-9 e LL-37, por produção de proteases da serina,²⁵ contribuindo para a inflamação patológica mediada pelo sistema imunitário. Num estudo elaborado por Yumiko Muto et al,³⁷ observou-se que roedores injetados com fragmentos proteolíticos aberrantes de LL-37 mostraram o aparecimento de manifestações clínicas semelhantes às da rosácea, mas apenas nas cobaias com expressão de mastócitos. Foi igualmente observado que a LL-37 induz um mecanismo de *feedback* positivo sobre estas células, estimulando-as a produzir mais proteases de serina, com consequente aumento da inflamação. Estes resultados sugerem que os mastócitos são fundamentais na fisiopatologia da rosácea, funcionando como mediadores entre a inflamação e o aparecimento das manifestações clínicas. Desta forma, vários autores acreditam que estas células e a CRAMP são responsáveis pela exacerbação e progressão da doença.^{27,32,35}

Stress do retículo endoplasmático

Muitos autores consideram que o excesso de CRAMP na rosácea se deve a duas vias: uma dependente da vitamina D e outra independente desta. A via independente da vitamina D aparenta estar relacionada com o SRE e é alvo de especial atenção por fornecer explicações relevantes sobre o contexto epidemiológico e parte das manifestações clínicas na rosácea.

O retículo endoplasmático é um centro de receção, integração e transmissão de sinais tradutores de perigo, intra ou extracelular, responsáveis pela indução de SRE. Este processo estimula a produção do fator nuclear kappaB (NF- κ B, uma proteína que promove a expressão de moléculas pró-inflamatórias) e a ligação entre o CCAAT/*enhancer-binding protein- α* (C/EBP α , promotor da transcrição genética) e a região promotora do gene da CRAMP. Ambos induzem o aumento da expressão da CRAMP e, conseqüentemente, os níveis de LL-37 e inflamação.^{25,26}

Em condições fisiológicas, o aumento da CRAMP permite uma resposta de defesa e reparação do organismo, que termina quando o estímulo inicial desaparece. Contudo, é sugerido que na rosácea o SRE é patológico, sendo induzido por estímulos normalmente inócuos, nomeadamente as temperaturas elevadas, o álcool, as comidas condimentadas, a radiação ultravioleta (UV), o trauma e a disrupção da barreira cutânea, todos eles conhecidos fatores desencadeantes da doença (Tabela 1). Dado que o SRE aumenta os níveis de CRAMP e LL-37, esta hipótese explica o porquê destes fatores induzirem exacerbações clínicas e sugere um papel deste mecanismo na estimulação e desregulação do sistema imunitário, com conseqüente progressão da doença.^{25,25,30,34}

Desregulação do sistema neurogénico

Nestes doentes, as queixas do foro sensorial como dor, prurido e queimadura, são frequentes, sobretudo após contacto com alguns dos fatores agravantes da rosácea (Tabela 1), como a radiação UV, os tópicos irritativos, as comidas condimentadas e o álcool, sugerindo a existência de um limiar de sensibilidade cutâneo diminuído.

As hipóteses atualmente oferecidas para explicar estas manifestações clínicas baseiam-se em níveis aumentados de recetores de potencial transitório encontrados na rosácea, mais especificamente, os recetores vanilóides (TRPV) e os da anquirina (TRPA).^{25,26} Os primeiros são expressos predominantemente em células neuronais, mas estão também presentes em células não neuronais como os queratócitos, células endoteliais e células imunológicas. Exercem funções regulatórias vasculares, nociceptivas, inflamatórias, imunológicas e termoceptivas e são ativados por temperaturas extremas, álcool e substâncias como a capsaicina (um vanilóide encontrado em condimentos picantes). O TRPV1 é o TRPV mais sensível a estes estímulos. Este recetor encontra-se nos nervos sensitivos periféricos e a sua ativação resulta na libertação de neuropeptídeos vasoativos nos terminais nervosos, que vão intervir no controlo da dor e inflamação.³⁰ Além do TRPV1, destaca-se a função do TRPV3 na diferenciação queratinocítica e a do TRPV4 na hiperalgesia inflamatória. Assim, tendo em conta os níveis aumentados destas substâncias e os seus efeitos, vários autores sugerem que os TRPVs exercem uma importante função na fisiopatologia da doença, incluindo a sua contribuição para o eritema, a hipersensibilidade cutânea e a inflamação recorrente.^{32,35} Relativamente aos TRPAs, destaca-se o TRPA1, igualmente ativado por alterações térmicas e substâncias como a capsaicina, induzindo vasodilatação. Além das semelhanças funcionais ao TRPV1, o TRPA1 é igualmente encontrado nos nervos sensitivos e, em 50% dos casos, os dois recetores são encontrados sobrepostos, propondo-se uma possível interação entre ambos. Além da função vasodilatadora,

os TRPAs parecem servir como sensores de oxidação na vasodilatação, facilitando a agressão oxidativa dos tecidos, mediada por substâncias como as espécies reativas de oxigénio (ROS).²⁵

Outras substâncias igualmente implicadas na desregulação do sistema neurogénico são os TLRs.²⁶ Encontrados também nos nervos sensitivos periféricos, existem evidências de que os TLRs contribuem para alterações como o prurido durante as exacerbações inflamatórias.³⁰

Desregulação do sistema vascular

A vasodilatação excessiva dos vasos superficiais cutâneos da face e as suas consequentes manifestações clínicas são as alterações vasculares mais frequentemente observada na rosácea. Contudo, é igualmente observado um aumento do número e do fluxo sanguíneo destas estruturas.³³ Estas alterações podem ser, em parte, explicadas pela quantidade aumentada de VEGF presente na pele afetada em comparação com a pele saudável, dando origem a um processo patológico de angiogénese e correspondentes alterações estruturais vasculares.⁸

As recorrentes exacerbações inflamatórias típicas da rosácea parecem exercer efeitos lesivos, tanto sobre os vasos previamente existentes, como sobre os recém-formados, conduzindo a modificações vasculares progressivas e permanentes. Algumas destas modificações incluem a vasodilatação crónica,¹⁶ o aumento da permeabilidade capilar e as telangiectasias. A observação destes mecanismos sugere que exista uma desregulação vascular primária (níveis elevados de VEGF) e secundária (efeitos da inflamação), responsáveis por um dano vascular cumulativo, contribuindo este para a clínica e progressão da rosácea.^{29,32,33}

Radiação ultravioleta e oxidação dos tecidos

A exposição à luz solar é uma causa frequente de exacerbação clínica, reportada por um elevado número de doentes. Alguns autores sugerem mesmo que as radiações UV constituem um fator etiológico e de progressão na doença, sendo, contudo, uma temática controversa. Esta hipótese tem como base a produção de CRAMP que advêm, indiretamente da exposição a radiações UV.²⁵ Este fenómeno é mediado pela ativação quer da via dependente da vitamina D, quer da via independente (indução de SRE)²⁶ e pelo aumento da produção de TLRs,³² que levam a uma ativação de KLK5. Outros argumentos utilizados a favor desta hipótese são a maior incidência de rosácea nas convexidades da face (zonas mais expostas à radiação solar)³⁴ e em indivíduos com fotótipos mais baixos, nos quais a proteção contra a radiação UV é menor (menores quantidades de melanina cutânea).^{4,11,36}

Os mecanismos patológicos que intervêm no processo inflamatório mediado pela CRAMP incluem uma ação deletéria sobre a matriz cutânea, a estimulação da angiogénese por aumento dos níveis de VEGF, alterações vasculares estruturais e produção de ROS. Estes processos contribuem para a formação de telangiectasias, aparecimento e manutenção do eritema difuso e para o dano oxidativo dos tecidos.^{32,35}

Relativamente ao dano oxidativo, este é essencialmente mediado pelas ROS, cuja produção é o efeito mais precoce observado na pele humana exposta a radiações UV.³² Este processo é importante na rosácea devido ao potencial pró-inflamatório e lesivo destas moléculas, sendo capazes de induzir lesão vascular e da barreira cutânea.²⁹ A observação, nestes doentes de uma diminuição das reservas antioxidantes, ou seja dos mecanismos de defesa contra este tipo de agressões, conferiu uma maior relevância ao papel mediador das ROS e do seu dano oxidativo, já que ocorre num ambiente de maior suscetibilidade e risco para o desenvolvimento de lesões significativas.^{8,32}

Contudo, são necessários mais estudos nesta área, não existindo certezas sobre o exato papel da exposição solar na rosácea, nem se o seu efeito é o mesmo em todos os subtipos da doença.¹¹

Microrganismos

Os agentes infecciosos são um dos fatores mais frequentemente implicados na etiopatogenia da rosácea, apesar de não existirem estudos definitivos a confirmar, indiscutivelmente, o seu papel.^{25,27}

Os agentes habitualmente sugeridos são o *Demodex folliculorum* (*D. folliculorum*), o *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), o *Bacillus oleronius* (*B. oleronius*) e o *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*).

Relativamente ao *S. epidermidis*, trata-se da bactéria comensal mais abundante na pele do ser humano e é, por vezes, a única encontrada nas amostras de pele dos doentes com rosácea. Em condições fisiológicas, protege o organismo ao impedir o crescimento de microrganismos patogénicos, sendo algumas estirpes produtoras de AMPs. Tendo estes factos em conta, é sugerido que na rosácea estejam presentes formas anormais do *S. epidermidis* que, além de não contribuírem para os normais mecanismos de defesa, são produtoras de substâncias nocivas responsáveis pela ativação do sistema imunitário e das cascatas inflamatórias. Sendo estas reconhecidas pelos TLRs (igualmente aumentados na rosácea), é, desta forma, fornecido um novo mecanismo de inflamação, a partir da ativação destes recetores, com posterior ativação da KLK5 e da CRAMP.²⁵

O *H. pylori* é alvo de maiores discussões. A sua possível função na doença e as implicações da sua erradicação são alvo de vários estudos com resultados contraditórios. Os estudos que apoiam a existência de um papel importante do *H. pylori* na doença evidenciam uma maior prevalência da infeção por esta bactéria em doentes com rosácea e que a sua

irradiação resultaria numa significativa melhoria clínica. Porém, muitos destes estudos não tiveram em consideração variáveis como idade, sexo, medicação crónica e estatuto socioeconómico dos indivíduos estudados. De igual forma, não foi suficientemente valorizada a natureza ubiqüitária do *H. pylori*,⁸ nem a diversidade de fármacos utilizados no tratamento da rosácea que, pelos seus efeitos anti-inflamatórios, podem justificar a melhoria clínica observada sem necessariamente corresponder à irradiação do microrganismo.^{11,36} Um recente estudo numa população de doentes egípcios com rosácea³⁸ colocou a possibilidade de as estripes de *H. pylori* encontradas serem mais virulentas, capazes de causar tanto doença gastrointestinal sintomática como manifestações cutâneas, especialmente no caso da rosácea papulopustular. Contudo, se de facto existe um mecanismo concreto pelo qual a *H. pylori* desencadeia ou agrava a rosácea, este não é ainda completamente conhecido.^{25,36}

O *D. folliculorum* é um ácaro encontrado em condições fisiológicas nas glândulas sebáceas da face. Em indivíduos com rosácea tem sido demonstrado uma população mais numerosa destes ácaros. Este achado é consistente com o facto de a doença afetar preferencialmente zonas ricas neste tipo de glândulas.^{8,11} Dado que estes microrganismos são reconhecidos pelos TLRs, poderiam contribuir para o processo inflamatório observado na rosácea. É igualmente sugerido que o aumento da sua quantidade possa resultar num bloqueio dos folículos pilosos, com conseqüente distensão e rutura folicular. Porém, o valor destas observações é ainda discutível, uma vez que a diminuição do número de colónias não tem sido sempre associada a uma melhoria clínica significativa.^{11,25,27,30,34}

Além do seu possível envolvimento individual, o *D. folliculorum* é ainda hospedeiro para a bactéria *B. oleronius*. Esta tem a capacidade de desencadear respostas inflamatórias em indivíduos saudáveis semelhantes às encontradas na rosácea, por ativação dos TLRs e através de um processo de quimiotaxia, evidenciado pelo aumento do número de células inflamatórias polinucleadas no sangue periférico. Desta forma, é sugerido que este processo seja amplificado na rosácea, devido ao aumento das colónias de *D. folliculorum* e, conseqüentemente, de *B.*

oleronius, colocando a possibilidade desta bactéria contribuir, igualmente, para o aparecimento e progressão da patologia.^{4,25,27,28,30}

Argumentos usados a favor da ação destes microrganismos na etiopatogenia da rosácea incluem o facto de atingir indivíduos com fotótipos mais baixos (níveis inferiores de LL-37 e conseqüente menor proteção contra infeções),²⁶ o achado de alterações no microambiente dérmico destes indivíduos que condicionam uma maior suscetibilidade a infeções (anormalidades vasculares, alterações da constituição lipídica da secreção sebácea, alterações da barreira cutânea)²⁹ e a resposta da rosácea a vários fármacos com efeito antibiótico.^{3,28}

Disfunção da barreira cutânea

A integridade da barreira cutânea, que confere à epiderme uma defesa contra agressões físicas exteriores, encontra-se igualmente comprometida na rosácea. Entre estas alterações encontramos o aumento do seu pH e da sua permeabilidade, resultando esta última na excessiva perda de água cutânea e conseqüente desidratação. O efeito destas alterações na etiologia da rosácea é desconhecido. Todavia, resultam numa indiscutível diminuição da proteção da pele contra agressores e diminuição do limiar de irritação cutânea, sugerindo-se que tais danos poderão estar relacionados com a manutenção e agravamento da rosácea. Estas alterações poderão ser conseqüência da própria doença devido aos níveis elevados de serinas proteases que impedem a homeostasia da barreira cutânea. Aliás, a reparação da barreira é significativamente acelerada quando administrados inibidores destas enzimas.^{3,8,25,26,32}

Fatores psicogénicos

As emoções fortes e o *stress* psicológico são fatores comuns de agravamento da rosácea. Devido a estas observações, os fatores psicogénicos foram desde cedo sugeridos como possíveis fatores etiológicos. Contudo, atualmente, a maioria dos autores valoriza estes fatores no contexto de uma maior prevalência de depressão nestes doentes,¹¹ em parte devido ao sofrimento emocional que a doença comporta. Um estudo³⁹ recente não encontrou qualquer relação entre a depressão ou outro distúrbio afetivo e um risco aumentado para o desenvolvimento de rosácea. Aliás, os resultados do mesmo estudo apontam para um risco diminuído em doentes esquizofrénicos e em doentes sob terapêutica com lítio oral de longa duração, desmitificando as associações observadas.

Fatores de risco

Apesar de não estar confirmada a existência de fatores de risco para a rosácea, são sugeridas algumas situações que poderiam ter esse potencial.²⁵

Em primeiro lugar, e provavelmente a hipótese mais apoiada cientificamente, é o aumento do risco para a patologia na presença de uma história familiar positiva, suportada por estudos epidemiológicos e genéticos.^{4,11,25,26}

É igualmente apontada uma maior incidência da doença em indivíduos ex-fumadores, em contraste com fumadores ativos e indivíduos que nunca fumaram.^{4,36} Uma explicação oferecida é a de que o tabagismo induz um estado de imunossupressão que reverte com a sua cessação. Desta forma, doenças de cariz inflamatório como a rosácea são suprimidas durante a fase de tabagismo ativa e manifestam-se após a cessação.^{11,36,40} Contudo, um estudo recente⁴¹ mostrou uma maior incidência da rosácea eritemato-telangiectásica em fumadores ativos. A promoção da angiogénese pela nicotina, a exposição recorrente ao calor emitido pelo

fumo do tabaco e algumas substâncias voláteis contidas nos cigarros são sugeridos como fatores etiológicos.

O consumo de álcool e cafeína são também fatores de risco sugeridos.^{11,36} Relativamente ao álcool em particular, a maioria dos autores não encontrou evidências entre o seu consumo e uma maior incidência de rosácea. Contudo, num estudo recente⁴⁰ observou-se que indivíduos com um consumo superior a 25 unidades de álcool por semana apresentavam um risco ligeiramente aumentado para desenvolver a doença, com maior incidência de rinofima.

É sugerido que fotótipos mais baixos se associam a um maior risco para a doença.^{11,36} Todavia, existem evidências recentes¹⁷ que sugerem um subdiagnóstico em indivíduos não caucasianos, tanto pela exclusão destes dos estudos epidemiológicos como pela apresentação mais discreta das lesões, menos visível em fotótipos mais altos.⁴⁰

A exposição à radiação UV é um conhecido fator agravante da doença e é sugerido por vários autores como um fator etiológico. No entanto, um estudo⁴² que analisou a relação entre a exposição solar crónica e a incidência de rosácea papulopustular numa população de indivíduos irlandeses, selecionados aleatoriamente, não demonstrou uma correlação entre ambas.

Tal como a rosácea, a enxaqueca foi associada a alterações vasculares e inflamatórias. A possível relação entre ambas tem sido alvo de vários estudos, sendo que um em particular⁴³ evidenciou um risco ligeiramente aumentado para o aparecimento de rosácea em mulheres que sofrem de enxaqueca, especialmente se grave e se as doentes tiverem mais de cinquenta anos.

A diabetes *mellitus* é uma doença metabólica associada a uma deficiente resposta vasodilatadora. Dado que a vasodilatação anormal é sugerida como um componente chave na etiopatogenia da rosácea, foi realizado um estudo⁴⁴ para avaliar se a diabetes aumentava o risco de desenvolver esta doença. Os seus resultados, para além de não correlacionarem positivamente a incidência de ambas, mostraram que os doentes diabéticos

insulinodependentes, mal controlados e com doença avançada apresentavam uma menor incidência de rosácea. O efeito vasoconstritor da insulina em estados de insulinoresistência é sugerido como explicação para estes resultados.

Associação a outras patologias

A rosácea foi sugerida como fator de risco para várias patologias, incluindo a hipertensão, dislipidemia, doenças alérgicas, doenças respiratórias, doenças urogenitais, doenças gastrointestinais, doenças metabólicas, desregulações hormonais em mulheres e doenças cardiovasculares.⁴⁵

A aterosclerose é a principal causa de doença cardiovascular. Mais do que a simples acumulação de lípidos nas paredes de vasos sanguíneos, a aterosclerose é um processo inflamatório, que é ampliado por outras doenças inflamatórias crônicas como a rosácea.³¹ Recentemente, foi evidenciada a presença de CRAMP nas placas ateroscleróticas⁴⁶ e que a utilização de inibidores das proteases das serinas atrasavam a sua progressão.⁴⁷ Estes dados sugerem que a rosácea se associa a um aumento do risco para doenças cardiovasculares devido a uma disfunção do sistema imunitário, com produção aumentada de CRAMP e proteases das serinas.³¹

Um estudo em mulheres norte-americanas⁴⁸ demonstrou uma possível associação entre a rosácea e uma maior incidência de neoplasias, nomeadamente o carcinoma basocelular e carcinomas da tiroide.

Clínica

Havendo um grande polimorfismo na apresentação clínica da rosácea, as suas manifestações são subdivididas em primárias e secundárias. A presença de uma ou mais das

primeiras é indicativa de doença, enquanto as segundas geralmente acompanham as manifestações primárias, apesar de, em alguns casos, aparecerem isoladas.^{5,7,11}

Igualmente importantes para a avaliação clínica são os fatores desencadeantes (Tabela 1). Na maioria dos doentes, a exposição a um ou mais destes fatores induz, um agravamento clínico. Contudo, a resposta de indivíduos diferentes aos mesmos agentes é muito variável.²⁰

Fatores desencadeantes
Exposição solar ^{3,4,17,20}
Álcool ^{3,4,8,20}
Temperaturas extremas ^{3,4,8,17,20}
Exercício físico ^{3,4,8,17,20}
Comidas condimentadas ^{3,4,8,17,20}
Stress emocional ^{3,4,8,20}
Bebidas e banhos quentes ^{3,4,8}
Cosméticos e outros tópicos ^{3,8,17}
Menopausa ^{3,20}
Fármacos ^{3,8}
Vento ^{3,8}

Tabela 1 – Fatores desencadeantes na rosácea.

O diagnóstico da rosácea é clínico. Não existe qualquer teste laboratorial útil. A biopsia é reservada para situações em que não é possível excluir outras patologias apenas pela anamnese e exame objetivo do doente.^{9,20} É possível classificar a doença em diferentes subtipos, tendo em conta a apresentação clínica do doente, ou seja, a combinação entre manifestações clínicas primárias e secundárias. As manifestações primárias incluem episódios de eritema transitório, eritema persistente (a manifestação mais comum), pápulas eritematosas (com ou sem pústulas) e telangiectasias. As manifestações secundárias incluem sensação de queimadura ou picada (sobretudo na zona malar), placas eritematosas, aparência seca (sobretudo centrofacial), edema mole ou duro da face, atingimento ocular e periocular (ardor, prurido, hiperémia, inflamação palpebral), localização periférica (extrafacial) e alterações fimatossas (hipertrofia folicular, espessamento cutâneo, fibrose).⁵ (Tabela 2)

Manifestações primárias
Eritema transitório (<i>Flushing</i>)
Eritema persistente
Pápulas e pústulas
Telangiectasias
Manifestações secundárias
Sensação de queimadura ou picada (parestesias), sobretudo na área malar
Placas eritematosas
Aparência seca, sobretudo centro-facial
Edema mole ou duro da face
Manifestações oculares
Localização periférica
Alterações fimatosas

Tabela 2 – Manifestações primárias e secundárias da rosácea.
(Adaptado de Wilkin et al, 2002)⁵

Classificação

Devido ao seu amplo espectro clínico, foi necessário desenvolver um sistema de classificação para a rosácea que fosse útil tanto para clínicos como investigadores.

Uma das primeiras classificações propostas baseava-se na evolução da doença, sendo constituída por quatro estádios.⁴⁹ O primeiro, também designado por diátese rosácea, constituía a forma mais precoce da doença e era caracterizado por episódios de eritema transitório, sobretudo na face e após exposição a fatores desencadeantes (Tabela 1). O segundo designava-se por estágio I e era caracterizado por eritema, que persistia durante horas a dias, e progressivas telangiectasias na área central da face, por vezes associadas a hipersensibilidade cutânea. O estágio II envolvia o aparecimento de pápulas inflamatórias acompanhadas, ou não, por pústulas, dilatações infundibulares proeminentes, estigmas de dano solar e a progressão local da doença. Por fim, uma pequena porção dos doentes evoluía para o estágio III, desenvolvendo volumosos nódulos inflamatórios, infiltrações furunculóides, hiperplasia tecidual, edema,

espessamento cutâneo irregular, formação de múltiplas de pápulas amareladas umbilicadas e, como deformação última, fimas.

Contudo, em 2002, a National Rosacea Society (NRS) apresentou um novo sistema de classificação que se mantém o *gold standard* nos dias de hoje.⁵ Ao contrário da anterior, a classificação da NRS baseou-se no conhecimento científico existente sobre a doença e nas suas características morfológicas, excluindo pressupostos sobre a sua etiopatogenia e progressão, que não são ainda completamente compreendidas. É constituída por quatro subtipos, nomeadamente a rosácea eritemato-telangiectásica (RET, subtipo 1), a rosácea papulopustular (RPP, subtipo 2), a rosácea fimatosa (RF, subtipo 3) e a rosácea ocular (RO, subtipo 4), e por uma variante, a rosácea granulomatosa (RG).

Em 2004, de forma a complementar o seu sistema de classificação, a NRS criou um sistema de avaliação da gravidade clínica.⁷ Tal como o sistema de classificação, foi elaborado de forma a ser atualizável e de simples interpretação. Este baseia-se na avaliação das manifestações primárias e secundárias (Figura 1). É notada a sua ausência ou presença e, se presentes, a sua gravidade é caracterizada como ligeira, moderada ou grave, com uma pontuação crescente de gravidade de 0 a 3. Além da avaliação clínica, é também incluída a autoavaliação global do doente, considerando o impacto da doença na sua vida pessoal e profissional e a resposta individual, se aplicável, ao tratamento.

Finalmente, como a classificação da NRS é a que recebe maior unanimidade entre clínicos e investigadores, é também a assumida neste texto e será detalhada de seguida. Da

mesma forma, serão apresentadas outras condições que alguns autores associam à doença, apesar de a sua inclusão não ser oficial.

Avaliação da severidade clínica na rosácea

Manifestações primárias				
Eritema transitório (<i>Flushing</i>)	<input type="checkbox"/> Ausente	<input type="checkbox"/> Ligeiro	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo
Eritema persistente	<input type="checkbox"/> Ausente	<input type="checkbox"/> Ligeiro	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo
Pápulas e pústulas	<input type="checkbox"/> Ausente	<input type="checkbox"/> Ligeiro	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo
Telangiectasias	<input type="checkbox"/> Ausente	<input type="checkbox"/> Ligeiro	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo
Manifestações secundárias				
Sensação de queimadura ou picada	<input type="checkbox"/> Ausente	<input type="checkbox"/> Ligeiro	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo
Placas	<input type="checkbox"/> Ausente	<input type="checkbox"/> Ligeiro	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo
Aparência seca	<input type="checkbox"/> Ausente	<input type="checkbox"/> Ligeiro	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo
Edema	<input type="checkbox"/> Ausente	<input type="checkbox"/> Ligeiro	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo
Se presente	<input type="checkbox"/> Agudo	<input type="checkbox"/> Crónico		
Se crónico	<input type="checkbox"/> Depressível	<input type="checkbox"/> Não depressível		
Manifestações oculares	<input type="checkbox"/> Ausente	<input type="checkbox"/> Ligeiro	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo
Localização periférica	<input type="checkbox"/> Ausente	<input type="checkbox"/> Presente		
Se presente	Primeira localização(ões)			
Alterações fimatosas	<input type="checkbox"/> Ausente	<input type="checkbox"/> Ligeiro	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo
Avaliação global				
Avaliação médica por subtipo				
Subtipo 1: Eritemo-telangiectásica	<input type="checkbox"/> Ausente	<input type="checkbox"/> Ligeiro	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo
Subtipo 2: Papulopustular	<input type="checkbox"/> Ausente	<input type="checkbox"/> Ligeiro	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo
Subtipo 3: Fimatosa	<input type="checkbox"/> Ausente	<input type="checkbox"/> Ligeiro	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo
Subtipo 4: Ocular	<input type="checkbox"/> Ausente	<input type="checkbox"/> Ligeiro	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo
Avaliação global pelo doente	<input type="checkbox"/> Ausente	<input type="checkbox"/> Ligeiro	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo

Figura 1 – Avaliação da gravidade clínica da rosácea, incluindo avaliação médica e autoavaliação do doente.
(Adaptado de Wilkin et al, 2004) (7)

Rosácea eritemato-telangiectásica

Constituindo o subtipo 1 da classificação da NRS, a RET ou rosácea vascular caracteriza-se por episódios de eritema facial, não completamente transitórios.^{15,32} A distinção entre episódios de rubor patológico e os observados em circunstâncias normais, na ausência de patologia, pode ser difícil, especialmente se não estiverem presentes outras manifestações. O critério mais utilizado é a duração do episódio, que usualmente não é inferior a dez minutos, podendo mesmo durar dias, ao contrário do rubor fisiológico que dura entre segundos a poucos minutos.^{6,15,50} É mais comum na zona central da face, sendo a área periorbitária geralmente poupada. Com menor frequência, pode manifestar-se mais periféricamente e, excepcionalmente,

noutras áreas corporais. As telangiectasias faciais são comuns, assim como queixas relacionadas como o aumento da sensibilidade cutânea, nomeadamente sensação de queimadura ou picada, principalmente durante as exacerbações da doença, frequentes após contacto com fatores desencadeantes.^{4,25,51} Por vezes, as áreas eritematosas encontram-se descamativas, o que, na maioria dos casos, se deve a uma dermatite crónica de baixo grau concomitante.⁸ Mais raramente, devido à recorrente vasodilatação, o doente pode apresentar uma sensação de distensão facial devida ao edema, por vezes perceptível ao exame objetivo.^{4,15} Ao contrário do que acontece noutros subtipos e variantes, o doente com RET não apresenta uma pele excessivamente oleosa.⁸

Todas as manifestações referidas podem ser ligeiras, moderadas ou graves. Porém, independentemente da gravidade, o desfecho mais provável, sem tratamento, é o progressivo agravamento da clínica, proporcional à duração da doença. Em particular, a gravidade do eritema depende das alterações permanentes que se vão acumulando, incluindo modificações e confluência dos vasos sanguíneos cutâneos superficiais e, caso presentes, o número e padrão das telangiectasias.³³

Rosácea papulopustular

Igualmente designada por rosácea inflamatória, a forma mais comum de apresentação desta entidade é a combinação da clínica da rosácea vascular com o aparecimento episódico de pápulas e pústulas.⁸ A distribuição centro facial continua a ser a mais frequente, sendo a zona malar a mais afetada pelas lesões inflamatórias.¹⁵ Os episódios de eritema, a sensação de picada e queimadura, a exacerbação em resposta a fatores desencadeantes e a descamação da pele, apesar de comuns, são menos frequentes ou mais ligeiros do que na rosácea vascular.^{3,6}

As lesões podem variar entre pequenas pápulas em forma de cúpula, pústulas e nódulos profundos e persistentes, que, em casos graves, podem confluír formando placas.^{15,52}

O edema facial crónico é também mais comum neste subtipo do que na RET, sendo o risco maior quanto mais graves e frequentes forem os episódios inflamatórios.²⁵ Este edema pode apresentar-se sob a forma de placas duras, afetando principalmente a glabella e fronte e, mais raramente, as pálpebras e zonas infraorbitárias.³ Esta patologia pode ser confundida com acne vulgar, sendo necessário notar a ausência de comedões e, geralmente, a idade mais avançada do doente, para que este diagnóstico seja excluído, apesar das patologias poderem ser concomitantes, resultando numa maior dificuldade em fazer o diagnóstico.^{4,5,15,52}

Na RPP, para além do eritema persistente, durante as exacerbações observa-se um reforço do eritema que circunda as lesões inflamatórias, podendo confundir-se com o eritema de fundo se existir um elevado número de lesões, complicando a distinção entre ambos.³³ O eritema perilesional, ao contrário do eritema de fundo, pode manifestar-se na zona periorbitária.⁵ A presença de telangiectasias é igualmente frequente, ainda que mascaradas muitas vezes pelo eritema, cujo controlo as pode revelar de modo mais evidente.^{6,8,51}

Rosácea fimatosa

A RF é o subtipo 3, considerado o mais grave da doença dentro da classificação da NRS. Atinge desproporcionalmente mais homens que mulheres, ao contrário do que acontece nas restantes formas da doença. É geralmente limitado à face, caracterizando-se por extensa hiperplasia difusa das glândulas sebáceas, resultando em marcada oleosidade, aumento e ramificação dos orifícios foliculares e espessamento da pele, cuja superfície apresenta massas nodulares e irregulares. Qualquer região sebácea da face pode ser atingida, mas parece existir uma preferência pelas convexidades, sendo a zona nasal a mais afetada.^{3,4,8,25} A hiperplasia sebácea pode ainda resultar na formação de múltiplas pápulas ligadas entre si, de cor amarelada,

com maior afinidade pela zona malar, fronte, região temporal e nasal, resultando numa aparência semelhante à fácies leonina da lepra.⁵⁰

Em casos extremos, a hiperplasia sebácea resulta no aparecimento de fimas, ou seja, tuberosidades.⁵¹ Estas parecem ser exclusivas dos homens, apesar das alterações glandulares descritas poderem ser, raramente, observadas em mulheres, constituindo uma forma mais ligeira de RF.³

A área mais propícia ao desenvolvimento de fimas é o nariz (rinofima). Outras áreas frequentemente afetadas são: o mento (gnatofima); a fronte (metofima), obtendo esta uma forma semelhante à de uma almofada; os lóbulos auriculares (otofimas), que adquirem uma aparência idêntica à da couve-flor; e as pálpebras (blefarofima). A zona malar pode, num menor número de casos, ser igualmente afetada. Outras manifestações primárias da rosácea, como o eritema, podem estar presentes, independentemente da gravidade do quadro fimatoso.^{3,4,50,53}

No caso particular da rinofima, o aspeto bulboso do nariz desenvolve-se ao longo de anos, devido a progressivo aumento do tecido conjuntivo, a hiperplasia das glândulas sebáceas, a acumulação de queratina,¹⁵ a ectasia das veias locais e a inflamação crónica profunda, com extensos infiltrados inflamatórios celulares.⁵⁰ Dentro desta entidade são conhecidas quatro variantes histopatológicas: glandular, fibrosa, fibroangiomasiosa e actínica.^{8,50,53}

Na forma glandular encontramos uma pirâmide nasal aumentada, assimétrica, com textura irregular, e orifícios foliculares formando reentrâncias e saliências. Existe uma maior secreção sebácea e, se a área afetada for pressionada, é excretada uma substância branca e pastosa, constituída por uma mistura de células e microrganismos. A apresentação fibrosa é marcada por um domínio da hiperplasia difusa do tecido conjuntivo e variável hiperplasia das glândulas sebáceas. No caso da rinofima fibroangiomasiosa destaca-se a tonalidade anormal, variando de vermelho-acobreada a vermelho-púrpura, além de um nariz tumefacto, edematoso, e a presença de veias ectásicas na superfície da fima. Por fim, na variante actínica, o doente

apresenta um nariz dilatado e irregular, distorcido por massas salientes de tecido elástico, comparáveis a elastomas, ocorrendo principalmente em doentes mais velhos sujeitos a dano solar cumulativo, especialmente naqueles com grande tendência para queimaduras solares e com dificuldades em se bronzear (tipo de pele I e II de Fitzpatrick).^{50,53}

Rosácea ocular

O subtipo 4 da classificação da NRS é caracterizado pelo atingimento do olho. Entre os doentes com rosácea, independentemente do subtipo, 58% a 72% sofrem de RO.²⁰ Em cerca de 20% dos casos, é diagnosticada antes das manifestações dermatológicas, em 50% após estas e em 30% dos casos simultaneamente.^{3,20} Tendo em conta que os sinais cutâneos são os que habitualmente se associam ao diagnóstico da doença, estando por um lado subvalorizadas as manifestações oftalmológicas ou sendo estas inespecíficas, o reconhecimento da RO, na ausência de alterações cutâneas, pode ser difícil ou mesmo nem ser colocado.²⁰ Outra característica importante no estudo deste subtipo, é a ausência de uma relação proporcional entre a gravidade da clínica ocular e a dermatológica, quando ambas estão presentes.^{20,25}

Várias estruturas oculares podem estar afetadas. A blefarite (inflamação da pálpebra) constituiu a manifestação mais frequente, acompanhando-se de descamação e formação de crostas.^{3,4,25,53} É também muito comum a disfunção das glândulas de Meibomius, que se apresentam dilatadas e com secreção sebácea aumentada, podendo resultar num aspeto aquoso do menisco lacrimal inferior, com possível acumulação local de detritos. A disfunção destas glândulas contribuiu igualmente para a ocorrência de recorrentes calázios (quistos palpebrais) e hordéolos (abcesso palpebral).^{3,25,53} A diminuição do filme lacrimal resulta na xerofthalmia que é observada em mais de metade destes doentes. Telangiectasias palpebrais, superfície palpebral irregular e eritema e edema periorbitais e palpebrais são também comuns.^{20,25}

Outra zona frequentemente afetada é a conjuntiva, observando-se conjuntivite crónica e hiperémia conjuntival. A conjuntivite cicatricial da pálpebra inferior é o achado mais comum. A conjuntivite cicatricial crónica da pálpebra superior pode também estar presente, apresentando um aspeto semelhante ao tracoma, diagnóstico este que tem de ser excluído para que um tratamento adequado seja prescrito. A pinguécula (tipo de degeneração conjuntival) e a fibrose conjuntival foram descritas em cerca de 20% dos doentes com RO.²⁰ Muitos apresentam ainda hiperémia e telangiectasias locais.²⁵

Relativamente à córnea, esta está afetada em cerca de 33% dos casos em adultos e, em cerca de 90%, nos casos de rosácea pediátrica. A queratite punctiforme superficial é a manifestação inicial mais comum. Outras manifestações frequentes incluem a erosão epitelial recorrente da córnea e a neovascularização periférica, acompanhada por infiltrado inflamatório, levando à progressiva formação de uma barreira vascular que, caso não tratada, pode progredir até à zona central da córnea, com o risco de úlceras. Mais raramente, é possível encontrar pseudoqueratoconos, acompanhados por adelgaçamento da zona inferior da córnea e alto grau de astigmatismo.²⁰ Em casos severos, a complicação última destas situações é a amaurose. Existem outras condições graves raramente encontradas num contexto de RO, como uveítes e esclerites, que mesmo sem afetarem a córnea podem resultar na perda de visão.^{25,53}

Sensação de corpo estranho, queimadura, picada, prurido ocular, fotofobia e visão turva são outros sintomas frequentes. Estes, em conjunto com a hiperémia conjuntival, o aspeto ocular aquoso, a xeroftalmia, as telangiectasias palpebrais e conjuntivais e o eritema palpebral e periorbital, formam o grupo de critérios utilizados para o diagnóstico de RO, sendo a presença de pelo menos um necessária.²⁵

Alguns autores classificam a condição como ligeira quando apenas a margem ocular e as glândulas de Meibomius são atingidas; moderada quando a face interna da pálpebra, a

secreção de filme lacrimal e a superfície do globo ocular são afetadas; e grave quando existe dano corneal ou outras situações que condicionem a possível perda de acuidade visual.⁷

Variantes

Diátese rosácea

Apesar de não ser reconhecida como uma variante ou subtipo pela NRS, a diátese rosácea pode ser incluída no subtipo 1 da sua classificação, como uma condição prévia (eritema transitório),⁵ além de ser referida como a forma mais precoce da doença na classificação em estádios evolutivos.⁴⁹ É caracterizada por eritema episódico e recorrente^{10,52} na área central da face e, mais raramente, no pescoço e no terço superior do tórax. Habitualmente, os episódios surgem em idades mais jovens e após contacto com um ou mais fatores desencadeantes⁵⁰ (Tabela 1).

Se existir evolução para RET, o eritema permanece por períodos progressivamente mais longos, até deixar de ser completamente reversível.¹⁵

Rosácea granulomatosa

Considerada pela NRS como a única variante da rosácea a merecer individualização, recebe este nome pela presença de granulomas a nível histológico. Clinicamente, surgem pápulas amarelo-acastanhadas, ou avermelhadas, e nódulos monomórficos, com maior incidência na zona malar e regiões periorificiais, que podem evoluir para cicatrizes residuais. Apresentam tamanhos variáveis e usualmente menos inflamação que as pápulas e pústulas presentes noutros tipos da doença.⁵ À vitrosopia é possível observar alteração da coloração destas lesões, conferindo-lhes um aspeto lupóide e a designação, por vezes também usada, de rosácea lupóide. A pele envolvente mantém-se inalterada.^{2,25,53} A clínica pode ser unilateral e

as lesões são geralmente não pruriginosas. A exacerbação do quadro clínico após contacto com fatores desencadeantes não é comum.^{6,54}

Geralmente, a clínica é suficiente para fazer o diagnóstico e a biopsia desnecessária. Contudo, por vezes, podem ser observados granulomas noutras formas de rosácea que, apesar de não dominarem o quadro clínico ou alterarem a sua classificação, podem levantar dúvidas em relação ao seu diagnóstico.^{3,50}

Rosácea conglobata

É uma variante incomum. Caracteriza-se pelo aparecimento de placas endurecidas e abscessos nodulares hemorrágicos em pele eritematosa. Ocorre principalmente em mulheres e a clínica é habitualmente limitada à face. Em casos excecionais, alguns nódulos podem ser encontrados a nível do tórax. É crónica e progressiva. A ausência de clínica sistémica e de comedões distinguem esta entidade da acne conglobata.^{50,51} A ingestão, medicamentosa ou acidental, de preparações que contêm halogénios (halogenodermas), nomeadamente iodetos e brometos, podem induzir reações semelhantes à rosácea conglobata.⁵³

Rosácea fulminante

Considerada a variante mais grave da rosácea, constitui ela própria uma forma extrema da rosácea conglobata.⁵¹

A clínica, de início súbito, é assinalada pelo aparecimento de grandes nódulos flutuantes e coalescentes, de aspeto carbuncular, com trajetos fistulosos, e inúmeras pústulas sobre uma pele facial eritematosa. Pode também existir tumefação da face, acompanhada de alterações cromáticas da pele, que variam entre o avermelhado e o azulado. A seborreia é uma

característica comum, sendo frequentemente referida pouco antes do início do quadro clínico. Toda a face pode estar afetada, mas é mais frequente no mento, na zona malar e na frente.^{51,53,55}

Afetando quase exclusivamente mulheres jovens, algumas com antecedentes de trauma emocional cujo significado não é ainda compreendido, a rosácea fulminante não tem uma etiologia conhecida. Tem sido, por este motivo, abandonado o termo pioderma facial, utilizado como sinónimo, pelo facto de nunca terem sido identificados quaisquer microrganismos nas lesões.^{51,53}

O estado geral da doente encontra-se quase sempre inalterado, independentemente da exuberância do quadro clínico. Porém, o desfiguramento, por vezes grave, que acompanha a patologia resulta, com frequência, num enorme sofrimento psicológico. Assim, um diagnóstico precoce e um tratamento imediato e agressivo são obrigatórios, especialmente porque em grande parte dos casos a terapêutica é eficaz e não existem relatos de recorrências. Apesar disto, mesmo em doentes sem antecedentes de rosácea, o mais frequente é permanecerem eritema transitório ou manifestações de outros subtipos da doença, geralmente ligeiras, após a resolução do episódio fulminante.^{50,51} Nestes casos, a rosácea fulminante constitui o episódio inaugural da doença, aumentando a dúvida sobre se poderá ou não ser classificada como uma variante desta síndrome.

Situações específicas

A rosácea apresenta várias manifestações clínicas que são comuns a outras patologias. Contudo, apesar das semelhanças, estas são erradamente incluídas no seu espectro e necessitam de tratamentos distintos. Por outro lado, a rosácea pode por vezes apresentar características muito específicas que são ignoradas ou não reconhecidas, com prejuízo para o prognóstico do doente. Assim, o diagnóstico correto destas situações é indispensável, sendo importante dedicar algum tempo à sua compreensão.

Rosácea pediátrica

Mais que uma variante da rosácea, trata-se de uma variação do seu enquadramento epidemiológico. Caracteriza-se pelo aparecimento de manifestações de diferentes subtipos ou variantes da rosácea em idade pediátrica que, pelo contexto particular do grupo etário, leva muitos autores a considerarem-na uma entidade nosológica específica dentro do espectro da rosácea.

É uma situação rara só recentemente recebendo maior atenção na literatura, devido, possivelmente, à frequente exclusão das crianças dos estudos relacionados com a rosácea. Assim, alguns autores defendem que a patologia é subdiagnosticada e mais frequente do que se pensa.^{56,57}

A clínica é semelhante à encontrada nos adultos, com uma subdivisão classificativa idêntica, com a exceção da RF, dado que a hiperplasia sebácea que a caracteriza tem sido relatada em crianças. Relativamente aos subtipos observados, acredita-se que estes apareçam *de novo* e não exista uma progressão entre os mesmos.^{22,57}

O diagnóstico é feito quando a criança apresenta pelo menos dois de quatro critérios: episódios de eritema facial, eritema permanente, telangiectasias faciais e pápulas e pústulas (na ausência de comedões ou microquistos).⁵⁷

Os subtipos mais observados são a RPP, RG e RO, podendo esta última apresentar-se em conjunto com outro subtipo. Aliás, em doentes pediátricos, os sinais e sintomas oculares antecedem, frequentemente, as manifestações dermatológicas, sendo necessária uma cuidada avaliação cutânea se existir história de irritação ocular crónica. Em crianças, a disfunção da glândula de Meibomius é alteração mais comum da RO. Apesar disto, são também frequentes a blefarite, hipertrofia papilar e hiperémia conjuntival. As opacidades da córnea são

similarmente comuns, sendo o atingimento desta, como suprarreferido, cerca de três vezes mais frequente do que na população adulta.^{22,56}

Recentemente, foi proposta uma relação entre o granuloma asséptico facial idiopático (IFAG) e a rosácea pediátrica. O IFAG afeta, habitualmente, crianças nos seus primeiros anos de vida e caracteriza-se por uma lesão nodular inflamatória na face. Com base num estudo recente,⁵⁷ concluiu-se que as crianças com IFAG apresentavam um risco superior de desenvolver rosácea, sobretudo RO. Assim, foi sugerido que esta condição faz parte do espectro da rosácea pediátrica e pode preceder o seu diagnóstico.

Rosácea periférica

O aparecimento de manifestações extrafaciais da rosácea é designado como rosácea periférica. É considerada uma situação rara e usualmente presente em casos mais graves da doença. Porém, existem autores que acreditam que a situação possa ser mais frequente.⁵⁸ Em 2014, um estudo¹⁷ epidemiológico em mulheres sauditas, com fotótipos de Fitzpatrick mais elevados, encontrou uma incidência superior de rosácea periférica à média previamente estimada em populações que incluíam, maioritariamente, doentes caucasianos.

No contexto de RET periférica, observa-se eritema macular nos pavilhões auriculares, nas zonas periféricas da face, no pescoço, na porção superior do tórax e no couro cabeludo (mais frequente em idosos), todas zonas com grande exposição solar. Se a rosácea periférica tiver como base a RPP ou RG, podem formar-se lesões acneiformes (pápulas, pústulas, nódulos eritematosos, granulomas) no couro cabeludo, no pescoço, na porção superior do tórax, nas axilas, nos ombros, nos membros superiores e nos membros inferiores.^{6,58}

Pode surgir em indivíduos com história anterior de rosácea de localização estritamente facial e muitas vezes com vários anos de evolução. O diagnóstico é feito com base em achados clínicos e histopatológicos, sobreponíveis aos dos restantes subtipos. Nos casos em

que as manifestações faciais típicas estão ausentes, pode ser necessária a execução de exames bacteriológicos, micológicos e serológicos para despiste de outras patologias, possibilitando um diagnóstico de exclusão.⁵⁸

Edema persistente da rosácea

Também designado por doença de Morbihan, rosácea linfedematosa e edema facial sólido persistente,^{50,59} é uma condição crónica e rara.^{53,59}

Afeta geralmente os dois terços superiores da face, principalmente a fronte, glabella, pálpebras superiores, pirâmide nasal e áreas malares. Caracteriza-se por um edema de consistência pétreia sobre uma pele eritematosa, não depressível, com uma superfície lisa não descamativa, resistente ao tratamento. Em casos graves, pode existir distorção dos contornos e da linha média faciais. Telangiectasias, pápulas e pústulas inflamatórias e fimas estão geralmente ausente.^{50,53,59}

Tendo em conta que o edema é uma manifestação clínica que pode acompanhar qualquer subtipo e estágio da rosácea, alguns autores não concordam que este mereça ser individualizado como uma variante. Contudo, pela sua resistência aos tratamentos e por não apresentar sinais de remissão espontânea, outros sugerem que talvez mereça uma posição de destaque pelo sofrimento causado ao doente.⁵⁹

Rosácea gram-negativa

A rosácea gram-negativa apresenta manifestações clínicas tanto do subtipo 2 (RPP) como do subtipo 3 (RF) da doença, observando-se, múltiplas pústulas amareladas e nódulos profundos, sendo as áreas mais afetadas a perioral e a perinasal. A patologia é análoga à foliculite gram-negativa e os microrganismos envolvidos são os mesmos em ambas: *Klesiella*, *Echerichia coli*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* (responsáveis pela clínica semelhante ao subtipo

2) e *Proteus* (responsáveis pela clínica semelhante ao subtipo 3). O diagnóstico é feito a partir da cultura de amostras provenientes das lesões que se apresentam positivas para estes microrganismos.^{50,53}

As alterações surgem, habitualmente, após antibioterapia prolongada de largo espectro, muito utilizada em doentes com rosácea, sobrepondo-se frequentemente às manifestações habituais desta.⁶⁰

Rosácea induzida por esteroides

Esta condição não deve ser considerada uma variante da doença, mas sim um efeito secundário a um fármaco que imita as suas lesões cutâneas.⁶

Acontece geralmente após terapêutica prologada com corticosteroides tópicos ou sistémicos, principalmente quando potentes.^{15,53} Estes são, por vezes, erradamente prescritos para o tratamento da rosácea, levando a uma melhoria inicial do quadro clínico mas, inevitavelmente, resultando na sua posterior exacerbação, sobrepondo-se-lhes os efeitos secundários associados à utilização prolongada de corticoides. É comum surgir intenso eritema (devido a vasodilatação persistente), nódulos, pápulas, pústulas e sinais de atrofia esteroide, com diminuição da espessura da pele e aumento das telangiectasias. As queixas subjetivas mais frequentes são a dor, prurido e ardor. O envolvimento da pele da asa do nariz e acima do lábio superior é característico, apesar de qualquer zona da face poder ser afetada.^{6,15,50,53}

É importante frisar que a ausência de história explícita de utilização de corticosteroides não exclui imediatamente este diagnóstico. Todos os fármacos e compostos naturais recentemente utilizados pelo doente devem ser avaliados, tendo em conta a possível presença de corticosteroides em preparações onde os mesmos não estão referidos.¹⁵ É ainda sugerido por alguns autores que doentes com rosácea, ou com um maior risco de a virem a desenvolver, possam apresentar uma maior suscetibilidade para esta condição.⁶

A interrupção dos corticosteroides é necessária para o tratamento. Contudo, é discutível se a interrupção deverá ser abrupta ou gradual, dado o previsível agravamento por efeito “*rebound*”. Por outro lado, a decisão terapêutica é ainda mais complexa em doentes sob tratamento crónico com corticosteroides por outras patologias.^{15,53}

Rosácea induzida por fármacos

Vários fármacos possuem a capacidade de induzir reações adversas cutâneas. Em particular, os compostos halogenados e os inibidores do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) foram associados a erupções rosaciformes. Os primeiros são responsáveis por causar um quadro idêntico ao da rosácea conglobata⁵³ enquanto os segundos se associam a uma toxicidade cutânea mais extensa. Os inibidores do EGFR são utilizados em terapêuticas antineoplásicas e os que com maior frequência se associam a toxicidade cutânea são o cetuximab, panitumumab, matuzumab, gefitinib e erlotinib.⁶¹ A grande maioria dos doentes desenvolve uma reação papulopustular,⁶² após dias ou semanas do início do tratamento, que atinge a face, o pescoço, a área retroauricular, os ombros, o terço superior do tórax, o couro cabeludo e, com menor frequência, a zona lombar, o abdómen, a região glútea, os membros superiores e os membros inferiores, poupando as palmas das mãos e plantas dos pés. Nestes locais, observam-se pápulas eritematosas e pruriginosas, que podem evoluir para pústulas confluentes. Por sua vez, as pústulas involuem, formando crostas amareladas. Na face, além de pápulas e pústulas, é comum observar-se eritema difuso e telangiectasias, dando origem a um quadro clínico semelhante ao da RPP.^{61,62} Contudo, tal como na rosácea induzida por esteroides, esta situação representa uma reação iatrogénica aguda e não se deve incluir no espectro da rosácea.

Dermatite perioral

Partilhando uma clínica semelhante com a rosácea, a dermatite perioral caracteriza-se pelo aparecimento de pequenas pústulas e pápulas rosadas na zona perioral.¹⁵ Por este motivo, terá sido por vezes inserida no espectro da rosácea apesar da maioria dos autores não a considerar uma variante ou, sequer, uma manifestação da patologia. Porém, tendo em conta as semelhanças da clínica, histopatologia e distribuição epidemiológica, para além da resposta terapêutica aos mesmos fármacos, alguns autores acreditam que uma ligação entre ambas seja provável, mas a falta de informação atual não permite conclusões concretas.^{6,15}

Diagnóstico diferencial

Existem diversas doenças sistémicas, condições dermatológicas e situações agudas com apresentações semelhantes à rosácea.

Nas doenças sistémicas incluem-se a policitemia vera, algumas doenças do tecido conjuntivo (lúpus eritematoso sistémico, dermatomiosite), a mastocitose, a síndrome carcinoide e as causas neurológicas de *flushing* (neoplasias cerebrais, lesões medulares, ortostática, enxaqueca, doença de Parkinson).³ Nestas situações, a história clínica, exames laboratoriais e/ou exames imagiológicos são habitualmente suficientes para o diagnóstico diferencial.

Relativamente às condições dermatológicas, são exemplos a acne *vulgaris*, o dano solar crónico, a rosácea induzida por esteroides, a rosácea induzida por fármacos, a dermatite perioral e a rosácea gram-negativa.³ A acne *vulgaris* induz uma erupção semelhante à da RPP, mas distingue-se desta pela presença de comedões abertos e fechados. O dano solar crónico caracteriza-se por eritema e telangiectasias que, em contraste com o que acontece na rosácea, se situam nas zonas periféricas da face, na porção superior do tórax e na região auricular

posterior. Adicionalmente, áreas cutâneas de hipopigmentação e hiperpigmentação são achados comuns no dano solar crónico mas raros na rosácea.³

Os episódios de eritema transitório podem ser associados a vários fármacos (vasodilatadores, bloqueadores dos canais de cálcio, niacina, morfina, colinérgicos, bromocriptina, tiotropina, tamoxifeno, acetato de ciproterona, corticosteroides sistémicos, ciclosporina, dissulfiram, cloropropamida, metronidazol sistémico, fentolamina, cefalosporinas, amiodarona) e a aditivos alimentares (sulfitos, nitrato de sódio, nitratos, glutamato monossódico).³ O questionário do doente sobre os seus hábitos medicamentosos e alimentares é a chave para o diagnóstico diferencial.

O *flushing* é observado na síndrome de *dumping*, que representa uma complicação frequente da cirúrgica gástrica.³

Histopatologia

Apesar do diagnóstico da rosácea ser, na maior parte dos casos, clínico e a biopsia um procedimento raramente efetuado, os seus resultados são importantes para o estudo da doença e, se necessário, para a confirmação do diagnóstico.²⁹

Os diferentes subtipos da doença, apesar de partilharem alterações histopatológicas comuns, têm diferenças estruturais, cujo estudo pode contribuir para a compreensão da sua etiopatogenia. A descrição das características histopatológicas é realizada de seguida, de acordo com cada subtipo com manifestações cutâneas da classificação proposta pela NRS.

Rosácea eritemato-telangiectásica

Neste subtipo, as alterações são caracterizadas pela presença de vénulas e capilares dilatados na zona superficial da derme e por um infiltrado inflamatório de predomínio

perivascular. Para além da vasodilatação, os capilares apresentam-se estruturalmente alterados, com morfologia anormal e diminuição do número de células endoteliais. Estas modificações podem oferecer uma explicação para o edema habitualmente encontrado na derme superficial (apesar de raramente perceptível na avaliação clínica), e para a presença de *D. folliculorum* no infundíbulo folicular, fornecendo um ambiente propício ao seu desenvolvimento.²⁹

O infiltrado inflamatório, de fraca intensidade, tem uma distribuição perivascular e intersticial. É constituído, maioritariamente, por linfócitos (Linfócitos T CD4+, linfócitos T CD8+ e linfócitos B), mas também por um pequeno número de plasmócitos e mastócitos. Ainda que o infiltrado ocupe sobretudo as áreas mais superficiais da derme, pode estender-se às camadas mais profundas.²⁹

Rosácea papulopustular

Na RPP o infiltrado é mais intenso, com distribuição perivascular e perifolicular na derme média e superficial e de constituição mista, rico em linfócitos, neutrófilos, plasmócitos e, por vezes, eosinófilos. Em comparação com os restantes subtipos, a inflamação é muito marcada na presença de pápulas e pústulas e envolve, predominantemente, a área perifolicular. Esta inflamação é ainda mais grave quando existe rotura de um ou mais folículos, formando-se imagens histopatológicas semelhantes à da acne, mas sem a presença de comedões ou dilatações quísticas infundibulares.²⁹

Podem ser igualmente visíveis abscessos extrafoliculares, edema nas camadas mais superficiais da derme, vasos capilares dilatados, ácaros de *D. folliculorum* nos infundíbulos foliculares (juntamente com aglomerados de neutrófilos) e, frequentemente, elastose solar.²⁹

Rosácea fimatosa

Na RF, encontramos glândulas sebáceas estruturalmente normais mas aumentadas em volume, incluídas num estroma fibrótico e rico em mucina.²⁹

Os infundíbulos apresentam-se dilatados e repletos de queratina laminar e detritos eosinofílicos. Ocasionalmente, observam-se corpos ou fragmentos de *D. folliculorum*.²⁹

É observado um infiltrado inflamatório linfocítico e neutrofílico, envolvendo a zona infundibular. Apesar de presente de forma constante, não é tão marcado como o da RPP. A dilatação infundibular está ainda associada à formação de estruturas quísticas epidérmicas que, em caso de rutura, provocam um agravamento da inflamação cutânea e, por vezes, a formação de pequenos granulomas.²⁹

Rosácea granulomatosa

Na forma granulomatosa são encontrados granulomas na camada média e superficial da derme, frequentemente em relação com estruturas pilosebáceas danificadas. Os granulomas apresentam, por vezes, extensas áreas centrais hipocelulares, ocupadas por necrose eosinofílica que lembra a necrose de caseificação, e são envolvidos por numerosos neutrófilos, histiócitos e linfócitos. É igualmente frequente o achado de ácaros ou vestígios de *D. folliculorum*, no meio dos histiócitos.²⁹

Tratamento

Atualmente, não existe uma cura para a rosácea. O objetivo do tratamento é melhorar as manifestações clínicas e parar, ou atrasar, a progressão da doença. Para tal, são importantes o

diagnóstico e tratamento precoces. O critério último para a escolha do tratamento é o seu benefício sobre a qualidade de vida dos doentes.^{9,63-66}

Algumas medidas, no que diz respeito à educação do doente, devem ser consideradas, antes ou em concomitância com as terapêuticas farmacológicas ou intervenções cirúrgicas. O doente deve ser aconselhado a evitar a exposição a fatores reconhecidamente agravantes e a utilizar diariamente um protetor solar com elevado índice de proteção e de largo espectro, cobrindo radiações UV A e B.^{66,67} A higiene e hidratação diárias da pele devem ser feitas com produtos hipoalérgicos e com pH semelhante ao da pele saudável, neutro a ácido. São desaconselhadas quaisquer práticas com potencial abrasivo, como a esfoliação.^{9,63,65,66,68} Os produtos cosméticos com tons esverdeados poderão ser úteis na camuflagem do eritema.^{20,66}

Tratamento tópico

Metronidazol

É um fármaco com propriedades antibacterianas e anti-inflamatórias, capaz de diminuir a produção de ROS.⁶⁷

A aplicação de creme com concentração de 0,75% ou 1%, uma vez por dia, é bem tolerada e eficaz na redução do eritema, pápulas e pústulas na RPP, independentemente da sua gravidade.^{9,66} Na maioria dos doentes observa-se remissão dos sintomas mesmo após a sua descontinuação.⁶⁹ O efeito adverso mais frequente é o aparecimento de irritação transitória no local de aplicação.⁷⁰

Ácido azelaico

É um composto com características antibacterianas, anti-inflamatórias e antioxidantes.⁶³ A aplicação de gel a 15%, creme a 20% ou a utilização da espuma de lavagem

a 15%, são tratamentos eficazes e seguros^{67,71} na RPP ligeira a moderada, sendo o ácido azelaico comparável ou mesmo superior, nalguns estudos, ao metronidazol.⁷²

O ácido azelaico é bem tolerado, sendo os seus efeitos adversos mais comuns a irritação cutânea, parestesias e prurido cutâneo transitórios.^{70,71}

Brimonidina

A brimonidina é o único agonista do recetor adrenérgico α -2 aprovado pela Infarmed e pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento do eritema na rosácea, geralmente presente em todos subtipos da doença.^{65,67} Devido à sua elevada seletividade pelos recetores α -2 pós-sinápticos endoteliais, a brimonidina constituiu um potente vasoconstritor dos vasos sanguíneos subcutâneos com um diâmetro menor a 200 μ m, além de ter sido observado que inibe o efeito vasodilatador da capsaicina.⁶³

A aplicação diária de brimonidina gel numa concentração de 0,33% mostrou-se eficaz e segura na diminuição transitória (9 a 12 horas) do eritema, sem compromisso do tratamento de outras manifestações clínicas concomitantes.⁷³⁻⁷⁵ É geralmente bem tolerada, sendo as reações adversas mais comuns o agravamento paradoxal do eritema (vasodilatação “*rebound*”) e episódios de rubor, prurido e irritação.⁷⁵⁻⁷⁷

Deve ser usada com precaução em doentes com depressão, insuficiência arterial coronária ou cerebral, fenómeno de Raynaud, hipotensão ortostática, doença de Buerger, escleroderma ou síndrome de Sjögren, devido ao risco de agravamento da insuficiência vascular presente nestas patologias. Em doentes com doença cardiovascular grave ou instável há risco de hipotensão. Não existem estudos em mulheres grávidas ou a amamentar, desaconselhando-se a sua utilização nestes grupos.⁶³

Ivermectina

A ivermectina é um fármaco antiparasitário com propriedades anti-inflamatórias e a sua aplicação tópica é o tratamento mais recentemente aprovado, pela Infarmed e FDA, na RPP. A sua ligação aos canais de cloro revestidos por glutamato em seres invertebrados mostrou-se um mecanismo eficaz na diminuição do número de colónias do *D. folliculorum*, enquanto os seus efeitos anti-inflamatórios se devem à inibição da via do NF-κB que, conseqüentemente, impede a libertação de citocinas inflamatórias.^{9,63,64,66,68}

A aplicação diária de ivermectina a 1% em creme mostrou-se eficaz no tratamento das lesões inflamatórias da RPP, com melhoria concomitante do eritema. Num estudo recente⁷⁸ em particular, a ivermectina apresentou uma eficácia superior ao metronidazol no tratamento da RPP, além de menor incidência de efeitos secundários. É considerada segura e bem tolerada, sendo os seus efeitos secundários mais comuns o ardor, prurido e xerodermia.^{79,80}

Sulfacetamida de sódio combinada com enxofre

O enxofre possuiu atividade queratolítica, antifúngica e antibacteriana, enquanto a sulfacetamida é uma sulfonamida com propriedades bacteriostáticas.⁶³ Apesar de se desconhecer o seu exato mecanismo de ação, observou-se que a combinação dos dois fármacos tinha propriedades sinérgicas não só no tratamento da rosácea, como da acne. Formulações de sulfacetamida de sódio 10% e enxofre a 5%, quer em máscara, soluções ou espuma são moderadamente eficazes no tratamento das lesões inflamatórias e eritema na rosácea.^{9,81-83} Constitui uma opção terapêutica na RPP, em monoterapia ou em combinação, dependendo da gravidade clínica.

Contudo, devido ao seu potencial irritativo, ao mau odor do enxofre e à escassez de estudos, esta formulação não é frequentemente utilizada.^{81,82} Pode ter uma utilidade acrescida na presença concomitante de eczema seborreico, frequentemente associado à rosácea.⁶⁷

Outros tópicos

Apesar de alguns macrólidos em formulações tópicas, nomeadamente a eritromicina e os seus análogos (clindamicina e azitromicina) não serem recomendadas para o tratamento das lesões inflamatórias na RPP, são por vezes utilizados, tirando partido da sua atividade anti-inflamatória extrínseca, útil na diminuição do eritema e das lesões inflamatórias.⁹

O peróxido de benzoílo (PB) parece ser eficaz na diminuição das lesões inflamatórias e pustulosas da RPP.⁸⁴ Nalguns doentes existe, contudo, alguma intolerância à sua aplicação, induzindo com frequência prurido, ardor e descoloração do cabelo e peças de roupa. Neste momento, encontra-se em estudo a utilização de PB a 1% e a 5% encapsulado em microcápsulas de sílica, que se tem demonstrado eficaz e bem tolerado, devido à proteção epidérmica adicional fornecida pela encapsulação.⁸⁵

A permetrina é um antiparasitário cujos benefícios no tratamento da rosácea não estão ainda estabelecidos. Num estudo⁸⁶ o creme de permetrina a 5% demonstrou uma eficácia idêntica ao metronidazol a 0,75% na diminuição do eritema e pápulas, mas sem efeito sobre pústulas, telangiectasias ou alterações fimatosas. Assim, tendo em conta estes trabalhos, pode estar indicada quando o eritema e as pápulas são as queixas dominantes.⁶⁷

Os inibidores da calcineurina que inibem a ativação dos linfócitos T e a produção de interleucina-2. Em particular o pimecrolimus e o tacrolimus foram propostos para o tratamento da rosácea. Contudo, a sua eficácia não está definitivamente estabelecida.⁶⁷

Existem evidências que o pimecrolimus em creme a 1% é eficaz no tratamento do eritema e das lesões inflamatórias,⁸⁷ e que a sua eficácia é semelhante à do metronidazol em creme a 1%.⁸⁸ Contudo, além do efeito do pimecrolimus não se manter após a sua descontinuação, existem relatos que tanto este como o tacrolimus têm a capacidade de induzir uma erupção rosaciforme.⁸⁹

Alguns produtos botânicos ou ingredientes naturais, pelas suas propriedades anti-inflamatórias, são propostos para utilização em pacientes com rosácea.⁹ Em específico, a aplicação tópica de extrato de *Quassia amara* e de compostos à base de ácido hialurónico de baixo peso molecular demonstraram-se eficazes e bem tolerados em doentes com RET e RRP.^{90,91}

Tratamento sistémico

Tetraciclinas

Estes fármacos, sobretudo a doxiciclina e a minociclina, são a principal terapêutica sistémica de primeira linha na rosácea. Os seus efeitos anti-inflamatórios advêm da inibição de várias MMPs, da redução da quantidade e atividade da KLK5 (e conseqüente redução da produção de LL-37), da inibição do óxido nítrico e dos seus efeitos vasodilatadores, da redução da quantidade de ROS e da diminuição do infiltrado neutrofílico.⁹

Recentemente, a utilização de antibióticos sistémicos na rosácea tem sido colocada em causa devido ao risco de efeitos adversos. De forma a prevenir esta situação, sugeriu-se a utilização de doses submicrobianas que mantivessem a sua eficácia anti-inflamatória.

Vários estudos demonstraram a eficácia da administração de doses diárias de 40 mg de doxiciclina na RPP.⁹² A sua eficácia foi comparável à obtida com a utilização diária de 100 mg e a taxa de efeitos secundários significativamente menor.⁹³ Desta forma, a doxiciclina, na sua dose de 40 mg, é o único tratamento aprovado, quer pela Infarmed quer pela FDA, para o tratamento da rosácea.^{9,64}

Outros tratamentos sistémicos

Em doentes alérgicos às tetraciclina ou que não toleram a fotossensibilidade ou sintomas gastrointestinais causados por esses fármacos, a azitromicina é uma boa alternativa. Este macrólido mostrou-se eficaz no tratamento da RET, RPP e RO, incluindo casos de doença refratária.^{94,95}

O metronidazol na dose de 200 gr, duas vezes ao dia, apresentou boa eficácia na diminuição das pápulas e pústulas na RPP. Contudo, devido ao risco de neuropatias, convulsões e reações *dissulfiram-like* é raramente prescrito.⁹

A isotretinoína é um retinoide derivado da vitamina A com propriedades seborreguladoras, anti-inflamatórias, imunomoduladoras e antineoplásicas.⁹ O seu uso tem sido advogado para os casos graves de rosácea, independentemente do subtipo.⁹⁶ Devido à sua capacidade para reduzir o tamanho das glândulas sebáceas, é o único tratamento médico com eficácia sobre as fases precoces da RF.^{9,66} Num estudo de grandes dimensões⁹⁷ a administração de 100 mg de doxiciclina foi comparada com a administração de diferentes doses de isotretinoína (0.1 mg/Kg, 0.3mg/Kg e 0.5 mg/kg) em doentes por um período mínimo de três meses. Observou-se que, o grupo de doentes que estavam a receber isotretinoína numa dose diária de 0,3mg/Kg era o que apresentava melhor índice de eficácia-tolerância, comparável aos resultados encontrados nos grupos sob doxiciclina. Uma microdose diária e contínua de 0,025 mg/Kg de isotretinoína demonstrou-se promissora no tratamento da RPP refratária.⁹⁶

A combinação de isotretinoína oral com tratamentos laser pode ser benéfica.⁹ Porém, foi demonstrada uma relação entre a administração de isotretinoína e uma maior fragilidade e sensibilidade cutâneas.^{98,99} Por este motivo, antes de iniciar o tratamento, deve-se aconselhar o doente a evitar situações que possam predispor a trauma cutâneo como, por exemplo, exposição a temperaturas extremas (jacuzzis, saunas, ski).⁹

Tratamento cirúrgico

Atualmente existem vários tratamentos que utilizam a emissão de raios laser (a luz emitida têm apenas um comprimento de onda) ou a emissão de luz (vários comprimentos de onda, desfasados). A sua utilização permitiu um tratamento efetivo do eritema, das telangiectasias e de alterações fímatosas, manifestações clínicas de difícil abordagem por outras medidas terapêuticas.⁶⁶

O laser pulsado de contraste (PDL) é utilizado no tratamento do eritema e telangiectasias na rosácea. Historicamente, o PDL tradicional emitia pulsos curtos com um comprimento de onda de 577 nm que, apesar de eficazes, estavam associados a púrpura pós-inflamatória.^{9,66} Atualmente, são utilizados pulsos mais longos com comprimentos de onda de 585 ou 595 nm. A maior duração dos pulsos, associada a complexas técnicas de arrefecimento cutâneo, diminui o dano colateral na epiderme e derme adjacentes, enquanto os novos comprimentos de onda aumentaram a seletividade para os vasos superficiais cutâneos.^{9,66,100} Além de uma significativa diminuição da incidência de púrpura e de outros efeitos indesejados como a despigmentação,¹⁰¹ a nova geração de PDLs é eficaz na diminuição do eritema e das telangiectasias cutâneas.¹⁰² Contudo, num pequeno estudo,¹⁰³ foi observado que o PDL tradicional era mais eficaz no tratamento de telangiectasias de maiores dimensões.

A luz intensa pulsada (IPL) na rosácea permite o tratamento do eritema e de grandes áreas de telangiectasias. Tem igualmente utilidade na prevenção de episódios de enrubescimento. Quando executada por um profissional experiente, permite obter excelentes resultados em poucas sessões e com uma incidência muito baixa de efeitos adversos que incluem púrpura, descamação e hiperpigmentação pós-tratamento.¹⁰⁴ Num estudo aleatório, controlado,¹⁰⁵ observou-se que a eficácia da IPL no tratamento do eritema e das telangiectasias era comparável à dos PDLs de nova geração.

O laser potássio-titânio-fosfato (KTP) utiliza pulsos com um comprimento de 532 nm, que interagem com cromóforos superficiais e o tornam ideal para o tratamento de vasos cutâneos superficiais e pequenas telangiectasias.^{66,106} Existem evidências que o KTP induz uma significativa diminuição dos sinais e sintomas vasculares na rosácea, com menor tempo de recuperação e incidência de púrpura que o PDL, apesar da eficácia deste último ser superior.¹⁰⁷ A utilização do KTP deve ser reservada para indivíduos com fenótipos mais claros, devido à sua maior absorção pela melanina cutânea que aumenta o risco de hiperpigmentação pós-tratamento.⁶⁶

O laser Neodímio-YAG (Nd:YAG) apresenta igualmente alguma eficácia sobre o eritema e telangiectasias, ainda que a sua utilização não seja frequente.⁹ Contudo, num pequeno estudo,¹⁰⁸ observou-se boa tolerância, segurança e eficácia sobre lesões inflamatórias, sugerindo o seu potencial como tratamento na RPP.

O laser de CO₂ (10,600 nm) e o laser Érbio:YAG (Er:YAG, 2,940 nm) são lasers ablativos de primeira linha no tratamento da rinofima. Na maioria dos casos é possível alcançar ótimos resultados com marcada melhoria na qualidade de vida dos doentes, especialmente quando os dois são combinados.^{9,66,109} Contudo, são possíveis algumas possíveis complicações intraoperatórias (hemorragia abundante com obstrução do campo de visão cirúrgico) e efeitos adversos pós-cirúrgicos (edema transitório, eritema, despigmentação, alterações texturais) que podem comprometer o resultado estético final.⁹ Num pequeno estudo,¹¹⁰ a utilização da eletrocoagulação em conjunto com o laser de CO₂ demonstrou-se útil no controlo da hemorragia, com consequentes benefícios intra e pós-operatórios.

O novo laser Excel V é a combinação entre o laser KTP e o Nd:YAG. A junção entre o comprimento de onda utilizado no KTP (curto) e o utilizado no Nd:YAG (longo) permite atingir zonas cutâneas superficiais e profundas, sendo o Excel V eficaz sobre o eritema, hiperpigmentação, capilares superficiais danificados e grandes vasos profundos. Após a

absorção da energia emitida, os vasos sanguíneos anormais são selados e as lesões pigmentadas fragmentadas, sendo observada uma melhoria estética global.⁹

Tratamentos em fase de estudo

A tretinoína é um retinoide com potencial imunomodulador, que promove a remodelação do tecido conjuntivo e a diminuição da atividade do TLR2.⁶⁷ A sua aplicação tópica, em monoterapia ou combinação com outros tópicos, mostrou-se eficaz na redução do eritema, das pápulas, das pústulas e das telangiectasias.¹¹¹ Contudo, são necessários mais estudos para averiguar os benefícios definitivos da aplicação tópica de retinoides na rosácea.

A oximetazolina é um potente agonista dos recetores adrenérgicos α -1 e parcial agonista dos recetores α -2. A aplicação tópica da sua solução nasal a 0,05% está neste momento na fase III de ensaio clínico para aprovação como tratamento para a RET, tendo-se demonstrado eficaz na redução do eritema.^{64,112}

A terapia fotodinâmica é um tratamento utilizado em várias doenças dermatológicas, com eficácia demonstrada. Consiste na aplicação tópica de agentes fotossensitivos e posterior exposição a luz vermelha ou azul. Este processo estimula a formação de ROS, mas desconhece-se o exato mecanismo de ação que resulta na melhoria estética do doente.⁶⁶ Num pequeno estudo¹¹³ constituído por doentes com diferentes subtipos de rosácea, observou-se uma substancial melhoria em 82,3% dos indivíduos após terapia fotodinâmica, com a utilização de aminolevulinato de metilo e exposição a luz vermelha. Foi bem tolerado, sendo o efeito adverso mais comum a irritação cutânea transitória local.

As prostaglandinas intervêm na resposta inflamatória, induzindo vasodilatação. A utilização dos seus antagonistas foi sugerida como possível tratamento para a rosácea. Um estudo¹¹⁴ analisou os efeitos do laropiprant (antagonista dos recetores do subtipo 1 da prostaglandina D2) sobre a RET. Contudo, não se observaram benefícios com a sua utilização.

Foi evidenciado um sobrecrecimento bacteriano no intestino delgado destes doentes,¹¹⁵ cujo tratamento se demonstrou eficaz sobre as manifestações clínicas da rosácea. Desta forma, a utilização de probióticos pode ser benéfica na manutenção de uma flora intestinal equilibrada e, conseqüentemente, na rosácea.

O apremilast é um inibidor oral das fosfodiesterases, com propriedades imunomoduladoras, tanto sobre vias pró-inflamatórias como anti-inflamatórias. Um estudo,¹¹⁶ que analisou o seu efeito sobre doentes com rosácea, demonstrou que a sua administração foi bem tolerada e eficaz na redução do eritema, sugerindo a sua possível utilidade no tratamento da RET. Contudo, são necessários mais estudos para avaliar definitivamente a sua eficácia e segurança.

Conclusão

A rosácea é uma doença cutânea inflamatória crónica e, se não adequadamente tratada, progressiva. É mais comum em mulheres caucasianas de meia-idade, mas estudos recentes indicam que é subdiagnosticada em indivíduos não-caucasianos, crianças e idosos, pelo que no futuro devem ser realizados estudos epidemiológicos que se centrem nestes grupos.

O seu diagnóstico é clínico e a classificação baseia-se na combinação entre os sinais e os sintomas que o doente apresenta no momento da observação médica. O sistema de classificação desenvolvido pela NRS, em 2002, mantém-se o mais utilizado e divide a doença em quatro subtipos (RET, PRR, RO, RF) e uma variante (RG). Contudo, existem casos de rosácea que não estão incluídas nesta classificação. Em particular, a rosácea pediátrica e a rosácea periférica (a primeira devido ao grupo etário atingido e a segunda devido à localização extrafacial das lesões) são condições frequentemente subdiagnosticadas e, por consequência, inadequadamente tratadas. Uma opção para combater esta tendência, seria a reformulação pela NRS do seu sistema de classificação, incluindo novas variantes. Este novo sistema seria útil, tanto para a inclusão de formas menos frequentes da doença que necessitam de tratamentos semelhantes, como para a exclusão de outras situações que não partilham qualquer relação com a rosácea e necessitam de tratamentos distintos (como a rosácea induzida por esteroides e a rosácea induzida por fármacos).

A etiologia e os mecanismos responsáveis pela cronicidade não são ainda conhecidos. Fortes evidências sugerem que a base etiológica da doença é uma desregulação imunológica, com consequente produção excessiva de moléculas pró-inflamatórias, nomeadamente a LL-37, que induz um permanente estado de inflamação. Contudo, esta não age isoladamente. Observou-se que existe um complexo conjunto de mecanismos e fatores que interagem entre si e são responsáveis pelo aparecimento das manifestações clínicas e pela progressão da doença, por manterem o estado de inflamação com mecanismos de *feedback*

positivo. Apesar de não se conhecer os processos que dão origem à disfunção imunológica, existem vários estudos que demonstram a existência de uma suscetibilidade individual com um importante componente genético. Dado que o futuro da medicina aparenta ser a epigenética, é importante investir na identificação dos genes específicos envolvidos nesta patologia, de forma a possibilitar o seu tratamento definitivo e, possivelmente, inócuo no futuro.

Por outro lado, mesmo não existindo uma cura definitiva, é possível controlar satisfatoriamente a doença com os tratamentos disponíveis. O tratamento depende do quadro clínico, pelo que diferentes manifestações com diferentes graus de gravidade necessitam de diferentes tratamentos. Nos casos de doença ligeira, o tratamento tópico é geralmente suficiente, enquanto em casos moderados a graves a combinação com tratamento sistémico parece ser útil para atingir a remissão clínica. Para o tratamento definitivo de alguns dos estigmas da doença (telangiectasias) ou de subtipos que não respondem à terapêutica médica (RF), estão disponíveis vários tratamentos à base de emissões laser ou de luz. Estes têm demonstrado excelentes resultados a curto e médio prazo e, atualmente, associam-se a uma taxa de efeitos adversos negligenciável se a triagem dos doentes for adequada. Para além dos tratamentos farmacológicos e cirúrgicos, os produtos botânicos e ingredientes naturais parecem ser bons complementos ou, em alguns casos, possíveis alternativas ao tratamento farmacológico. Todavia, são necessários mais estudos para confirmar a sua eficácia a longo-prazo. Evitar a exposição a fatores desencadeantes e o adequado cuidado da pele são fundamentais para obter e manter a remissão clínica. Em especial, a utilização diária de protetor solar com alto índice de proteção e de largo espectro é importante, tendo em conta que, apesar de não se conhecer exatamente o papel da radiação UV na rosácea, sabe-se que esta induz fotoenvelhecimento e produção de ROS, efeitos que são ampliados na pele destes doentes. Devido ao subdiagnóstico da RO, a instituição de consultas de oftalmologia de rotina poderia ser igualmente benéfica.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Doutor José Pedro Gaspar dos Reis, e à minha família e amigos por todo o apoio, disponibilidade e compreensão ao longo da realização deste trabalho.

Referências

1. Korting H, Schöllmann C. Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Aug; 23(8): p. 876-82.
2. Kim J, Kim Y, Lim B, Sohn H, Shin D, Ih S. Increased expression of cathelicidin by direct activation of protease-activated receptor 2: possible implications on the pathogenesis of rosacea. *Yonsei Med J*. 2014 Nov; 55(6): p. 1648-55.
3. Pelle M. Rosacea. In Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's: Dermatology in General Medicine*. 8th ed.: The McGraw-Hill Companies; 2012. p. 918-25.
4. Okhovat J, Armstrong A. Updates in Rosacea: Epidemiology, Risk Factors, and Management Strategies. *Current Dermatology Reports*. 2014 Feb; 3: p. 23-8.
5. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Apr; 46(4): p. 584-7.
6. Crawford G, Pelle M, WD J. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Sep; 51(3): p. 327-41.
7. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Liang M, Odom R, et al. Standard grading system for rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Jun; 50(6): p. 907-12.
8. Banasikowska A. Medscape. [Online].; 2015 [cited 2015 October 23. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1071429-overview>.
9. Weinkle A, Doktor V, Emer J. Update on the Management of Rosacea. *Plast Surg Nurs*. 2015 Oct-Dec; 35(4): p. 184-202.
10. Wolff K, Johnson R, Saavedra A. Rosacea. In Wolff K, Johnson R, Saavedra A, editors. *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*. 7th ed.: McGraw-Hill Education; 2013. p. 8-10.
11. Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Dec; 69(6 Suppl 1): p. S27-35.
12. Moustafa F, Hopkinson D, Huang K, Feldman S. Prevalence of rosacea in community settings. *J Cutan Med Surg*. 2015 Mar-Apr; 19(2): p. 149-52.
13. Berg M, Liden S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol*. 1989; 69(5): p. 419-23.
14. Abram K, Silm H, Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification. *Acta Derm Venereol*. 2010 May; 90(3): p. 269-73.

15. Webster G. Medscape. [Online].; 2010 [cited 2015 Oct 23. Available from: <http://www.medscape.org/viewarticle/719063>.
16. Feldman S, Huang W, Huynh T. Current drug therapies for rosacea: a chronic vascular and inflammatory skin disease. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014 Jun; 20(6): p. 623-9.
17. Al Balbeesi A, Halawani M. Unusual Features of Rosacea in Saudi Females with Dark Skin. *Ochsner J*. 2014 Fall; 14(3): p. 321-7.
18. Taylor S, David J. Medscape. [Online].; 2012 [cited 2015 October 23. Available from: <http://www.medscape.org/viewarticle/770773>.
19. Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schafer I. Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. *Br J Dermatol*. 2011; 165(4): p. 865-73.
20. Vieira A, Höfling-Lima A, Mannis M. Ocular rosacea - a review. *Arq Bras Oftalmol*. 2012 Oct;(75(5)): p. 363-9.
21. Tisma V, Basta-Juzbasic A, Jaganjac M, Brcic L, Dobric I, Lipozencic J, et al. Oxidative stress and ferritin expression in the skin of patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Feb; 60(2): p. 270-6.
22. Kroshinsky D, Glick S. Pediatric rosacea. *Dermatol Ther*. 2006 Jul-Aug; 19(4): p. 196-201.
23. Yamasaki K, Gallo R. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci*. 2009 Aug; 55(2): p. 77-81.
24. Goldgar C, Keahey D, Houchins J. Treatment Options for Acne Rosacea. *Am Fam Physician*. 2009 Sep; 80(5): p. 461-68.
25. Two A, Wu W, Gallo R, Hata T. Part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2015 May; 72(5): p. 749-58.
26. Melnik B. Rosacea: The Blessing of the Celts - An Approach to Pathogenesis Through Translational Research. *Acta Derm Venereol*. 2016 Mar; 96(2): p. 147-56.
27. Buhl T, Sulk M, Nowak P, Buddenkotte J, McDonald I, Aubert J, et al. Molecular and Morphological Characterization of Inflammatory Infiltrate in Rosacea Reveals Activation of Th1/Th17 Pathways. *J Invest Dermatol*. 2015 Sep; 135(9): p. 2198-208.
28. O'Reilly N, Menezes N, Kavanagh K. Positive correlation between serum immunoreactivity to Demodex-associated Bacillus proteins and erythematotelangiectatic rosacea. *Br J Dermatol*. 2012 Nov; 167(5): p. 1032-6.
29. Cribier B. Rosacea under the microscope: characteristic histological findings. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Nov; 27(11): p. 1336-43.

30. Steinhoff M, Schaubert J, Leyden J. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Dec; 69(6 Suppl 1): p. S15-26.
31. Duman N, Ersoy E, Atakan N. Rosacea and cardiovascular risk factors: a case control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Sep; 28(9): p. 1165-9.
32. Del Rosso J. Advances in understanding and managing rosacea: part 1: connecting the dots between pathophysiological mechanisms and common clinical features of rosacea with emphasis on vascular changes and facial erythema. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012 Mar; 5(3): p. 16-25.
33. Del Rosso J. Management of facial erythema of rosacea: What is the role of topical α -adrenergic receptor agonist therapy? *J Am Acad Dermatol*. 2013 Dec; 69(6 Suppl 1): p. S44-56.
34. Reinholz M, Ruzicka T, Schaubert J. Cathelicidin LL-37: an antimicrobial peptide with a role in inflammatory skin disease. *Ann Dermatol*. 2012 May; 24(2): p. 126-35.
35. Two A, Del Rosso J. Kallikrein 5-mediated inflammation in rosacea: clinically relevant correlations with acute and chronic manifestations in rosacea and how individual treatments may provide therapeutic benefit. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014 Jan; 7(1): p. 20-5.
36. Abram K, Silm H, Maarros H, Oona M. Risk factors associated with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 May; 24(5): p. 565-71.
37. Muto Y, Wang Z, Vanderberghe M, Two A, Gallo R, Di Nardo A. Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea. *J Invest Dermatol*. 2014 Nov; 134(11): p. 2728-36.
38. El-Khalawany M, Mahmoud A, Mosbeh A, ABD Alsalam F, Ghonaim N, Abou-Bakr A. Role of *Helicobacter pylori* in common rosacea subtypes: a genotypic comparative study of Egyptian patients. *J Dermatol*. 2012 Dec; 39(12): p. 989-95.
39. Spoenclin J, Bichsel F, Voegel J, Jick S, Meier C. The association between psychiatric diseases, psychotropic drugs and the risk of incident rosacea. *Br J Dermatol*. 2014 Apr; 170(4): p. 878-83.
40. Spoenclin J, Voegel J, Jick S, Meier C. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *Br J Dermatol*. 2012 Sep; 167(3): p. 598-605.
41. Kucukunal A, Altunay I, Arici J, Cerman A. Is the effect of smoking on rosacea still somewhat of a mystery? *Cutan Ocul Toxicol*. 2015 Jun; 35(2): p. 110-4.
42. McAleer M, Fitzpatrick P, Powell F. Papulopustular rosacea: prevalence and relationship to photodamage. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Jul; 63: p. 33-9.
43. Spoenclin J, Voegel JJS, Meier C. Migraine, triptans, and the risk of developing rosacea: a population-based study within the United Kingdom. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Sep; 69(3): p. 399-406.

44. Spoenclin J, Voegel J, Jick S, Meier C. Risk of rosacea in patients with diabetes using insulin or oral antidiabetic drugs. *J Invest Dermatol*. 2013 Dec; 133(12): p. 2790-3.
45. Rainer B, Fischer A, Luz Felipe da Silva D, Kang S, Chien A. 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): p. 604-8.
46. Ciornei C, Tapper H, Bjartell A, Sternby N, Bodelsson M. Human antimicrobial peptide LL-37 is present in atherosclerotic plaques and induces death of vascular smooth muscle cells: a laboratory study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2006 Dec; 6: p. 49.
47. Bot I, van Berkel T, Biessen E. Viral serine protease inhibitors as anti-atherosclerotic therapy. *Curr Opin Investig Drugs*. 2007 Sep; 8(9): p. 729-35.
48. Li W, Zhang M, Danby F, Han J, Qureshi A. Personal history of rosacea and risk of incident cancer among women in the US. *Br J Cancer*. 2015 Jul; 113(3): p. 520-3.
49. Jansen T, Plewig G. Rosacea: classification and treatment. *J R Soc Med*. 1997 Mar; 90(3): p. 144-50.
50. Plewig G, Jansen T. Rosacea. In Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Austen K, Goldsmith L, Katz S, editors. *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine*.: McGraw-Hill Professiona; 2003. p. Chapter 74.
51. Lehmann P. Rosacea: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Presentation, and Treatment. *Dtsch Arztebl*. 2007; 104(24): p. A 1741–6.
52. Powell F. Rosacea. *N Engl J Med*. 2005; 352: p. 793-803.
53. Diepgen T, Weisshaar E. *DermIS.net/Rosacea*. [Online].; 2013 [cited 2015 Outubro 25]. Available from: http://rosacea.dermis.net/content/index_prt.html.
54. Batra M, Bansal C, Tulsyan S. Granulomatous rosacea: Unusual presentation as solitary plaque. *Dermatol Online J*. 2011 Feb; 17(2): p. 9.
55. Lewis V, Holme S, Wright A, Anstey A. Rosacea fulminans in pregnancy. *Br J Dermatol*. 2004 Oct; 151(4): p. 917-9.
56. Brown M, Hernández-Martín A, Clement A, Colmenero I, Torrelo A. Severe demodexfolliculorum-associated oculocutaneous rosacea in a girl successfully treated with ivermectin. *JAMA Dermatol*. 2014 Jan; 150(1): p. 61-3.
57. Prey S, Ezzedine K, Mazereeuw-Hautier J, Eschard C, Barbarot S, Boralevi F, et al. IFAG and childhood rosacea: a possible link? *Pediatr Dermatol*. 2013 Jul-Aug; 30(4): p. 429-32.
58. Pereira T, Vieira A, Basto A. Rosacea with extensive extrafacial lesions. *Int J Dermatol*. 2008 Jan; 47(1): p. 52-5.

59. Hu S, Robinson M, Meehan S, Cohen D. Morbihan disease. *Dermatol Online J*. 2012 Dec; 18(12): p. 27.
60. Neubert U, Jansen T, Plewig G. Bacteriologic and immunologic aspects of Gram-negative folliculitis: a study of 46 patients. *Int J Dermatol*. 1999 Apr; 38(4): p. 270-4.
61. Segaert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol*. 2005 Sep; 16(9): p. 1425-33.
62. Bragg J, Pomeranz M. Papulopustular drug eruption due to an epidermal growth factor receptor inhibitors, erlotinib and cetuximab. *Dermatol Online J*. 2007 Jan; 13(1): p. 1.
63. Johnson A, Johnson S. The Role of Topical Brimonidine Tartrate Gel as a Novel Therapeutic Option for Persistent Facial Erythema Associated with Rosacea. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2015 Sep; 5(3): p. 171-81.
64. Gold L, Draelos Z. New and Emerging Treatments for Rosacea. *Am J Clin Dermatol*. 2015 Dec; 16(6): p. 457-61.
65. Jackson J, Knuckles M, Minni J, Johnson S, Belasco K. The role of brimonidine tartrate gel in the treatment of rosacea. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015 Oct; 8: p. 529-38.
66. Lanoue J, Goldenberg G. Therapies to improve the cosmetic symptoms of rosacea. *Cutis*. 2015 Jul; 96(1): p. 19-26.
67. Two A, Wu W, Gallo R, Hata T. Rosacea: part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2015 May; 72(5): p. 761-70.
68. Raedler L. Soolantra (Ivermectin) 1% Cream: A Novel, Antibiotic-Free Agent Approved for the Treatment of Patients with Rosacea. *Am Health Drug Benefits*. 2015 Mar; 8(Spec Feature): p. 122-5.
69. Dahl M, Katz H, Krueger G, Millikan L, Odom R, Parker F, et al. Topical metronidazole maintains remissions of rosacea. *Arch Dermatol*. 1998 Jun; 134(6): p. 679-83.
70. Del Rosso J, Thiboutot D, Gallo R, Webster G, Tanghe E, Eichenfield L, et al. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 1: a status report on the disease state, general measures, and adjunctive skin care. *Curtis*. 2013 Nov; 92(5): p. 234-40.
71. Draelos Z, Elewski B, Staedtler G, Havlickova B. Azelaic acid foam 15% in the treatment of papulopustular rosacea: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *Curtis*. 2013 Dec; 92(6): p. 306-17.

72. Elewski B, Fleischer AJ, Pariser D. A comparison of 15% azelaic acid gel and 0.75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea: results of a randomized trial. *Arch Dermatol*. 2003 Nov; 139(11): p. 1444-50.
73. Fowler J J, Jackson M, A M, JM, Jones T, Meadows K, et al. Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two randomized, double-blind, and vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol*. 2013 Jun; 12(6): p. 650-6.
74. Fowler J, Jarratt M, Moore A, Meadows K, Pollack A, Steinhoff M, et al. Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies. *Br J Dermatol*. 2012 Mar; 166(3): p. 633-41.
75. Moore A, Kempers S, Murakawa G, Weiss J, Tauscher A, Swinyer L, et al. Long-term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of a 1-year open-label study. *J Drugs Dermatol*. 2014 Jan; 13(1): p. 56-61.
76. Routt E, Levitt J. Rebound erythema and burning sensation from a new topical brimonidine tartrate gel 0.33%. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Feb; 70(2): p. e37-8.
77. Ilkovitch D, Pomerantz R. Brimonidine effective but may lead to significant rebound erythema. *J Am Acad Dermatol*. 2014 May; 70(5): p. e109-110.
78. Taieb A, Ortonne J, Ruzicka T, Roszkiewicz J, Berth-Jones J, Peirone M, et al. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol*. 2015 Apr; 172(4): p. 1103-10.
79. Stein L, Kircik L, Fowler J, Tan J, Draelos Z, Fleischer A, et al. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol*. 2014 Mar; 13(3): p. 316-23.
80. Stein Gold L, Kircik L, Fowler J, Jackson J, Tan J, Draelos Z, et al. Long-term safety of ivermectin 1% cream vs azelaic acid 15% gel in treating inflammatory lesions of rosacea: results of two 40-week controlled, investigator-blinded trials. *J Drugs Dermatol*. 2014 Nov; 13(11): p. 1380-6.
81. Trumbore M, Goldstein J, Gurge R. Treatment of papulopustular rosacea with sodium sulfacetamide 10%/sulfur 5% emollient foam. *J Drugs Dermatol*. 2009 Mar; 8(3): p. 299-304.
82. Del Rosso J. Evaluating the role of topical therapies in the management of rosacea: focus on combination sodium sulfacetamide and sulfur formulations. *Curtis*. 2004 Jan; 73(1 Suppl): p. 29-33.

83. Torok H, Webster G, Dunlap F, Egan N, Jarratt M, Stewart D. Combination sodium sulfacetamide 10% and sulfur 5% cream with sunscreens versus metronidazole 0.75% cream for rosacea. *Curtis*. 2005 Jun; 75(6): p. 357-63.
84. Breneman D, Savin R, VandePol C, Vamvakias G, Levy S, Leyden J. Double-blind, randomized, vehicle-controlled clinical trial of once-daily benzoyl peroxide/clindamycin topical gel in the treatment of patients with moderate to severe rosacea. *Int J Dermatol*. 2004 May; 43(5): p. 381-7.
85. Leyden J. Randomized, phase 2, dose-ranging study in the treatment of rosacea with encapsulated benzoyl peroxide gel. *J Drugs Dermatol*. 2014 Jun; 13(6): p. 685-8.
86. Koçak M, Yağlı S, Vahapoğlu G, Ekşioğlu M. Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomized double-blind placebo-controlled study. *Dermatology*. 2002; 205(3): p. 265-70.
87. Kim M, Kim G, Park H, Kim H, Chin H, Kim S, et al. Pimecrolimus 1% cream for the treatment of rosacea. *J Dermatol*. 2011 Dec; 38(12): p. 1135-9.
88. Koca R, Altinyazar H, Ankarali H, Muhtar S, Tekin N, Cinar S. A comparison of metronidazole 1% cream and pimecrolimus 1% cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea: a randomized open-label clinical trial. *Clin Exp Dermatol*. 2010 Apr; 35(3): p. 251-6.
89. Teraki Y, Hitomi K, Sato Y, Izaki S. Tacrolimus-Induced Rosacea-Like Dermatitis: A Clinical Analysis of 16 Cases Associated with Tacrolimus Ointment Application. *Dermatology*. 2012 Aug; 224: p. 309–14.
90. Ferrari A, Diehl C. Evaluation of the efficacy and tolerance of a topical gel with 4% quassia extract in the treatment of rosacea. *J Clin Pharmacol*. 2012 Jan; 52(1): p. 84-8.
91. Schlesinger T, Powell C. Efficacy and tolerability of low molecular weight hyaluronic acid sodium salt 0.2% cream in rosacea. *J Drugs Dermatol*. 2013 Jun; 12(6): p. 664-7.
92. Webster G. An open-label, community-based, 12-week assessment of the effectiveness and safety of monotherapy with doxycycline 40 mg (30-mg immediate-release and 10-mg delayed-release beads). *Curtis*. 2010 Nov; 86(5 Suppl): p. 7-15.
93. Del Rosso J, Schlessinger J, Werschler P. Comparison of anti-inflammatory dose doxycycline versus doxycycline 100 mg in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol*. 2008 Jun; 7(6): p. 573-6.
94. Modi S, Harting M, Rosen T. Azithromycin as an alternative rosacea therapy when tetracyclines prove problematic. *J Drugs Dermatol*. 2008 Sep; 7(9): p. 898-9.

95. Sehgal V, Sharma S, Sardana K. Rosacea/acne rosacea: efficacy of combination therapy of azithromycin and topical 0.1% tacrolimus ointment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008 Nov; 22(11): p. 1366-8.
96. Sbidian E, Vicaut É, Chidiack H, Anselin E, Cribier B, Dréno B, et al. A Randomized-Controlled Trial of Oral Low-Dose Isotretinoin for Difficult-To-Treat Papulopustular Rosacea. *J Invest Dermatol.* 2016 Feb.
97. Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabó E, Meyer K, Hauptmann P, Popp G, et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea - doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010 Jul; 8(7): p. 505-15.
98. Pavlis M, Lieblich L. Isotretinoin-induced skin fragility in a teenaged athlete: a case report. *Curtis.* 2013 Jul; 92(1): p. 33-4.
99. Holmes S, Thomson J. Isotretinoin and skin fragility. *Br J Dermatol.* 1995 Jan; 132(1): p. 165.
100. Bonsall A, Rajpara S. A review of the quality of life following pulsed dye laser treatment for erythemotelangiectatic rosacea. *J Cosmet Laser Ther.* 2016 Feb.
101. Bernstein E, Kligman A. Rosacea treatment using the new-generation, high-energy, 595 nm, long pulse-duration pulsed-dye laser. *Lasers Surg Med.* 2008 Apr; 40(4): p. 233-9.
102. Clark S, Lanigan S, Marks R. Laser treatment of erythema and telangiectasia associated with rosacea. *Lasers Med Sci.* 2002; 17(1): p. 26-33.
103. Alam M, Dover J, Arndt K. Treatment of facial telangiectasia with variable-pulse high-fluence pulsed-dye laser: comparison of efficacy with fluences immediately above and below the purpura threshold. *Dermatol Surg.* 2003 Jul; 29(7): p. 681-4.
104. Taub A. Treatment of rosacea with intense pulsed light. *J Drugs Dermatol.* 2003 Jun; 2(3): p. 254-9.
105. IM N, Zane L, Tope W. Comparative efficacy of nonpurpuragenic pulsed dye laser and intense pulsed light for erythemotelangiectatic rosacea. *Dermatol Surg.* 2009 Jun; 35(6): p. 920-8.
106. Becher G, Cameron H, Moseley H. Treatment of superficial vascular lesions with the KTP 532-nm laser: experience with 647 patients. *Lasers Med Sci.* 2014 Jan; 29(1): p. 267-71.
107. Uebelhoer N, Bogle M, Stewart B, Arndt K, Dover J. A split-face comparison study of pulsed 532-nm KTP laser and 595-nm pulsed dye laser in the treatment of facial telangiectasias and diffuse telangiectatic facial erythema. *Dermatol Surg.* 2007 Apr; 33(4): p. 441-8.

108. Lee J, Kim M, Bae J, Cho B, Park H. Efficacy of the long-pulsed 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser (LPND) (rejuvenation mode) in the treatment of papulopustular rosacea (PPR): A pilot study of clinical outcomes and patient satisfaction in 30 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Aug; 73(2): p. 333-6.
109. Goon P, Dalal M, Peart F. The gold standard for decortication of rhinophyma: combined erbium-YAG/CO2 laser. *Aesthetic Plast Surg*. 2004 Nov-Dec; 28(6): p. 456-60.
110. Cravo M, Canelas M, Cardoso J, Vieira R, Figueiredo A. Combined carbon dioxide laser and bipolar electrocoagulation: another option to treat rhinophyma. *J Dermatolog Treat*. 2009; 20(3): p. 146-8.
111. Freeman S, Moon S, Spencer J. Clindamycin phosphate 1.2% and tretinoin 0.025% gel for rosacea: summary of a placebo-controlled, double-blind trial. *J Drugs Dermatol*. 2012 Dec; 11(12): p. 1410-4.
112. Shanler S, Ondo A. Successful treatment of the erythema and flushing of rosacea using a topically applied selective alpha1-adrenergic receptor agonist, oxymetazoline. *Arch Dermatol*. 2007 Nov; 143(11): p. 1369-71.
113. Bryld L, Jemec G. Photodynamic therapy in a series of rosacea patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Oct; 21(9): p. 1199-202.
114. Krishna R, Guo Y, Schulz V, Cord-Cruz E, Smith S, Hair S, et al. Non-obligatory role of prostaglandin D2 receptor subtype 1 in rosacea: laropiprant in comparison to a placebo did not alleviate the symptoms of erythematotelangiectatic rosacea. *J Clin Pharmacol*. 2015 Feb; 55(2): p. 137-43.
115. Parodi A, Paolino S, Greco A, Drago F, Mansi C, Rebora A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jul; 6(7): p. 759-64.
116. Thompson B, Furniss M, Zhao W, Chakraborty B, Mackay-Wiggan J. An oral phosphodiesterase inhibitor (apremilast) for inflammatory rosacea in adults: a pilot study. *JAMA Dermatol*. 2014 Sep; 150(9): p. 1013-4.