Rosácea: uma revisão dos novos tratamentos

Rosacea: a review of new treatments

Resumo

Introdução A rosácea é um distúrbio dermatológico crônico com uma variedade de manifestações clínicas. Em 22% dos casos afeta severamente a aparência, resultando em considerável sofrimento psicológico.

Objetivos Realizar revisão de literatura, dos últimos 5 anos, tendo em vista os novos tratamentos para a Rosácea, baseada nos artigos científicos.

Materiais / Sujeitos e Métodos Foi realizada uma pesquisa bibliográfica sistemática nos sites de busca PubMed, Scielo, Google acadêmico e Medline. Foram encontrados 30.000 estudos, datados entre 2015 e 2019, destes foram selecionados 22 artigos.

Resultados Identificou-se cinco novas terapêuticas para a rosácea, usadas isoladamente ou em associação. Tais como: toxina botulínica, artemeter 1,0%, ácido tranexâmico, pulsed-dye-laser associado a oximetazolina e isotretinoína associada a radiofrência.

Conclusões Na maioria dos estudos, os participantes apresentaram resposta satisfatória com os novos tratamentos, evidenciada na melhora do eritema, das telangiectasias e das pápulas/pústulas.

Abstract

Rosacea is a chronic dermatological disorder with a variety of clinical manifestations. In 22% of cases it severely affects appearance, resulting in considerable psychological distress. This study aims to review the literature of the last 5 years, considering the new treatments for Rosacea, based on scientific articles. A systematic bibliographic search was performed on search engines PubMed, Scielo, Google Scholar and Medline. We found 15,000 studies, dated from 2015 to 2019, of which 22 were selected. We identified five new therapies for rosacea, used alone or in combination. Such as: botulinum toxin, artemeter 1.0%, tranexamic acid, pulse-dye-laser associated with oxymetazoline and isotretinoin associated with fractional radiofrequency. In most studies, participants showed a satisfactory response with the new treatments, evidenced in the improvement of erythema, telangiecthesias and papules / pustules.

Autora

Larissa Sibelle Araújo Dos Santos
Pós-graduanda em Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Palavras-chave

Rosácea. Tratamentos. Eritema. Telangiectasia.

Keywords

Rosacea. Treatments. Erythema. Telangiectasia.

Trabalho submetido: 01/02/20. Publicação aprovada: 14/07/20. Financiamento: nenhum. Conflito de interesses: nenhum.

INTRODUÇÃO

A rosácea é um distúrbio dermatológico crônico com uma variedade de manifestações clínicas que afetam principalmente as convexidades da face média. A doença afeta aproximadamente 10% da população. Exibe uma forte predominância feminina, com exceção da rosácea fimatosa, e geralmente é diagnosticada após a idade de 30 anos[1]. A rosácea pediátrica apresenta-se de maneira semelhante, exceto porque não ocorre hiperplasia da glândula sebácea. A idade média de início, em crianças, é de 6 anos, com atraso médio no diagnóstico de 3 anos[2].

De acordo com os padrões mais comuns de sinais e sintomas, é classificada em eritematotelangiectásica (RET), papulolopustular (RPP), fimatosa (RF) e ocular (RO). Mais de um subtipo pode ocorrer de forma simultânea e progredir potencialmente de um subtipo para outro. O eritema persistente, com duração de pelo menos 3 meses, com tendência a poupar a pele periocular é a principal característica da RET e RPP[1,3].

A RET é caracterizada por eritema centrofacial persistente, eritema transitório e pele sensível, com ou sem telangiectasias. O rubor pode se tornar mais frequente e com maior duração à medida que a doença progride. A pele geralmente parece seca e áspera com uma possível descamaçao fina. O envolvimento nasal pode servir como um marcador para prever a progressão para a rosácea mais grave[4]. Especificamente, a RPP é caracterizada por rubor persistente e eritema com pápulas e/ou pústulas em uma distribuição facial central[5].

A RF é geralmente limitada 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 a zona nasal a mais afetada[6].

Já a RO pode ocorrer na doença dermatológica leve, moderada ou grave, mas também pode surgir antes das manifestações cutâneas em 20% dos casos. Os sinais oculares sugestivos desse subtipo incluem: telangiectasias da margem da pálpebra, injeção conjuntival interpalpebral, esclerite e escleroceratite. Os sintomas comuns,

mas não específicos, incluem queimação, picadas, sensibilidade à luz e sensação de corpo estranho[7, 8].

Em 2017, houve atualização da classificação da rosácea, baseada na fisiopatologia da doença, com abordagem fenotípica de acordo com os sintomas e características clínicas do paciente, visando fornecer precisão e flexibilidade apropriadas para o estudo, diagnóstico, avaliação e tratamento[9]. O global ROSacea COnsensus (ROSCO) de 2019 continua apoiando a adoção da abordagem do fenótipo através do desenvolvimento de ferramentas clínicas[10].

Patogenia

Os mecanismos moleculares exatos envolvidos na fisiopatologia da rosácea são desconhecidos e é provável uma etiologia multifatorial com uma predisposição genética. Há evidências acumuladas de que gatilhos como microorganismos, radiação ultravioleta (UV), nutrição, temperaturas extremas, rompimento da barreira cutânea, estresse psicossocial e hormônios podem estimular uma resposta imune inata aumentada e/ou desregulação neurovascular.

Múltiplos tipos celulares foram implicados na promoção da rosácea, incluindo queratinócitos, mastócitos, neurônios, células endoteliais, macrófagos, fibroblastos e células Th1 / Th17 [11]. O peptídeo antimicrobiano catelicidina e sua forma ativa LL-37 causa eritema, dilatação vascular, rubor e telangiectasias, sintomas característicos da rosácea. Esta proteína influencia a atividade dos mastócitos, o que sugere que estes promovem o estado inflamatório da doença[12].

Tratamento

A rosácea apresenta um desafio terapêutico devido à sua provável patogênese multifatorial. Pacientes com rosácea tendem a ser mais sensíveis a tratamentos tópicos e podem sofrer irritação da pele com o seu uso[1]. O cuidado adequado da pele é um componente essencial do manejo da rosácea, otimizando e mantendo o resultado do tratamento tópico, já que a pele desses pacientes apresenta aumento da

perda de água transepidérmica centrofacial devido a uma função defeituosa da barreira de permeabilidade do estrato córneo[13].

Geralmente é necessário um conjunto de intervenções que incluem a prevenção de fatores desencadeantes, o uso de um regime diário de cuidados com a pele para manter a hidratação, a função de barreira e a fotoproteção, o uso de terapias tópicas ou sistêmicas e modalidades físicas[11].

Terapias tópicas

Na doença leve a moderada da rosácea, a abordagem terapêutica tópica é considerada a primeira linha. Metronidazol 0,75% (gel, creme ou loção) com aplicação duas vezes ao dia; metronidazol 1% (gel e creme) com aplicação uma vez ao dia; ácido azelaico 15% gel, com aplicação duas vezes ao dia e ivermectina 1% creme, com aplicação uma vez ao dia, são aprovados pelo FDA dos EUA para tratar lesões inflamatórias da rosácea e geralmente são bem tolerados. 14 De acordo com a revisão atual da Cochrane publicada em 2015, a ivermectina tópica parece ser um pouco mais eficaz que o metronidazol tópico para a rosácea papulopustular[1,10,11].

O gel de tartarato de brimonidina a 0,33%, com aplicação uma vez ao dia, foi aprovado pelo FDA como o primeiro medicamento para o tratamento tópico de eritema facial persistente. Ele é um agonista seletivo do receptor α2-adrenérgico com atividade vasoconstritora, o que leva à redução do eritema facial persistente na maioria dos pacientes. Tem boa tolerância e os efeitos colaterais mais comuns são sensação de queimação, dermatite de contato e eritema rebote.

Agentes moduladores alfa-adrenérgicos tópicos, luz intensa pulsada (LIP) e lasers vasculares (por exemplo, pulsed-dye laser e laser de 532 nm de titânio fosfato de potássio) foram adicionados como opções de tratamento para eritema centrofacial persistente[10, 11].

Terapias sistêmicas e físicas

Apesar do amplo uso de tetraciclina e doxiciclina por via oral em vários regimes posológicos para o tratamento da rosácea, o único agente oral aprovado pela FDA para

o tratamento de lesões inflamatórias da rosácea é a doxiciclina de liberação modificada, aprovada em 2006. Onde a dose diária de 40 mg de doxiciclina (30 mg de liberação imediata e 10 mg de liberação retardada) fornece efeito anti-inflamatório, sem efeitos antimicrobianos. Com base nas evidências mais atuais, a tetraciclina e doxiciclina oral foram associadas a melhorias na rosácea papulopustular. A doxiciclina, em baixa dose, demonstrou a mesma eficácia e menos eventos adversos quando comparada com a dose de 100 mg. A tetraciclina oral foi comparada ao metronidazol tópico e não mostrou diferença entre os dois tratamentos[11].

Minociclina em baixa dose (45 mg) demonstrou ser eficaz para RPP, mas com evidência de baixa qualidade. A dose baixa de isotretinoína 0,3 mg/kg foi considerada, por pacientes e médicos, um pouco mais eficaz do que a doxiciclina 50-100 mg (evidência de alta qualidade) [14].

O tratamento com luz intensa pulsada, no total de 3 sessões com intervalo de 30 dias, demonstrou ser eficaz na obtenção de intensa melhora do aspecto clínico em 50% dos pacientes e moderada em 28,6%, com mínimos e transitórios efeitos colaterais. Há melhora mais evidentes do eritema e da telangiectasia[15].

MATERIAIS, SUJEITOS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica nos periódicos dos bancos de dados PUBMED, SCIELO, GOOGLE ACADÊMICO E MEDLINE, no período de 2015 a 2019, obtendo-se 300 produções científicas. Para a busca foram utilizadas as palavras-chave: Rosácea, eritematotelangiectásica e tratamento rosácea.

Os artigos foram analisados por meio de leitura seletiva, analítica e interpretativa. Os critérios de inclusão de seleção dos artigos foram: artigos publicados em português, espanhol e inglês, no período de 2015 a 2019. Excluíram-se os artigos que não apresentaram textos publicados na íntegra e os duplicados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após revisão da literatura, foi possível encontrar cinco novas possibilidades terapêuticas para rosácea, nas quais foram avaliadas as seguintes opções: toxina botulinica, artemeter 1,0% em emulsão, ácido tranexâmico, pulsed-dye-laser (PDL) combinado a oximetazolina 1,0% e isotretinoína em dose baixa associada a PDL e radiofrequência fracionada.

Um estudo com 25 indivíduos portadores de RET indicou que a injeção intradérmica de toxina botulínica parece ser eficaz e segura nos pacientes com a doença recalcitrante. A resposta ocorreu uma semana após o tratamento, com efeito máximo após 4 semanas e duração do efeito até 8 semanas[16].

Em outro estudo realizado em 10 indivíduos tratados com microagulhamento (0,5 cm) em conjunto com aplicação tópica de solução de ácido tranexâmico (5 mL), seguido de terapia com curativo infundido com solução de ácido tranexâmico por 20 minutos a cada 15 dias, mostrou bons resultados e em todos os pacientes foi observada uma redução significativa na rede vascular e até ausência completa de muitos vasos[17].

Recentemente, vários estudos demonstraram que a artemisinina, derivada da planta medicinal chinesa Artemisia annua, pode atenuar a inflamação do tipo rosácea-like em modelos de camundongos. Dada a importância, um estudo chinês demonstrou a eficácia e tolerância da emulsão de artemeter a 1% no tratamento da rosácea, quando comparado com a emulsão de metronidazol a 3%. O primeiro manteve remissão clínica ou resposta clínica substancialmente maior quando em comparação com o segundo, durante o seguimento de 8 semanas.

Os benefícios podem ser explicados tanto pelo forte efeito anti-inflamatório, como também por sua atividade anti-Demodex foliculorum. A emulsão de artemeter melhorou a rosácea papulopustular em 4 semanas, e seu efeito foi mantido por 8 semanas, em comparação com a emulsão de metronidazol[18].

Nesse outro estudo retrospectivo, buscou-se avaliar a eficácia do tratamento combinado de PDL e oximetazolina a 1,0 %. Os sujeitos incluídos na análise foram submetidos a pelo menos um tratamento de PDL e usaram creme diário de

oximetazolina a 1,0% por pelo menos 1 mês. Notou-se que aqueles com eritema basal mais grave alcançaram significativamente mais graus de melhora do eritema pós-tratamento. Nenhum dos sujeitos alcançou 100% de depuração no eritema e alguns deles melhoraram após 1 mês de oximetazolina tópica e um único tratamento com PDL[19].

Estudo coreano demonstrou que o tratamento com baixa dose de isotretinoína oral, 10 mg por 8 semanas, combinado com um total de três tratamentos faciais consecutivos de PDL e radiofrequência fracionada por microagulhamento em intervalos de 4 semanas, foi eficaz para melhorar a RPP recalcitrante com perfis de segurança razoáveis[20].

Embora atualmente não exista cura para a rosácea, existem várias opções de tratamento recomendadas disponíveis para controlar muitos dos sintomas e impedir que eles piorem. Com prevalência de até 22%, a rosácea afeta severamente a aparência dos pacientes, resultando em considerável sofrimento psicológico[21]. Foi demonstrado que a obtenção de depuração completa da rosácea com pápulas/pústulas e eritema pode atrasar o tempo de recidiva da doença[22]. Assim, esses novos regimes podem ser uma opção viável no tratamento dos vários subtipos da rosácea.

CONCLUSÕES / CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nessa revisão foi possível observar que, na maioria dos estudos, os participantes apresentaram resposta satisfatória com os novos tratamentos, evidenciada na melhora do eritema, das telangiectesias e das pápulas/pústulas.

Estudos futuros, baseados em evidências, são necessários para avaliar a eficácia, superioridade e tempo de remissão dessas novas terapias em relação às antigas. Atualmente, embora não curativas, podem reduzir efetivamente lesões inflamatórias, eritema facial e até mesmo formas recalcitrantes. Por tudo isso, faz-se necessário avaliar o real impacto dessas novas terapêuticas, pois representam promissoras opções futuras.

REFERÊNCIAS

1. Cardwell LA, Alinia H, Tuchayi SM, Feldman SR. New developments in the treatment of rosacea – role of once-daily ivermectin cream. Clinical, Cosmetic and investigational Dermatology. [Internet]. 2016;9:71–77. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4807898/ doi: 10.2147/CCID.S98091

2. Troielli P, et al. Update and recommendations for the diagnosis and treatment of rosacea in Latin America. Med Cutan Iber Lat Am. [Internet]. 2016;44(S1):S7-S26. Disponível em: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=67759

3. Machalińska A, Zakrzewska A, Markowska A, Safranow K, Wiszniewska B, Parafiniuk M,Machaliński B. Morphological and Functional Evaluation of Meibomian Gland Dysfunction in Rosacea Patients. Current Eye Research. [Internet]. 2016;41(8): 1029-1034. Disponível em: doi 10.3109/02713683.2015.1088953

4. Saleem MD, Wilkin JK. Evaluating and Optimizing the Diagnosis of Erythematotelangiectatic Rosacea. Dermatol Clin. [Internet]. 2018;36(2):127-134. Disponível em: doi 10.1016/j.det.2017.11.008 PMID: 29499796

5. Kwon HH, Jung JY, Won-Yong L, Youin B, Gyeong-Hun P. Combined treatment of recalcitrant papulopustular rosacea involving pulsed dye laser and fractional microneedling radiofrequency with low-dose isotretinoin. J Cosmet Dermatol. [Internet]. 2020;19:105–111. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jocd.12982

6. Barbosa HIM. A rosácea e a sua compreensão: etiopatogenia e clínica. [dissertação de mestrado][Internet]. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal. 2016. Disponível em: http://hdl.handle.net/10316/36181

7. Guardati ML. Rosácea ocular en la infancia. Reporte de un caso: Ocular rosacea in childhood. Hospital Provincial de Rosario. Rev. Méd. Rosario. [Internet]. 2016;82:99-101. Disponível em: http://www.circulomedicorosario.org/Upload/Directos/Revista/456fbfGuardati.pdf

8. Maldonado S, Gracia A. Manifestaciones oculares en pacientes con rosácea. [Internet]. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Equador. 2018. Disponível em: http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/12005

9. Gallo RL, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. J am Acad Dermatol. [Internet]. 2018;78(1):148-155. Disponível em: https://www.jaad.org/article/S0190-96221732297-1/fulltext doi https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.037

10. Schaller M, et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea COnsensus 2019 panel. British Jounal of Dermatology. [Internet]. 2020;182:1269-1276. Disponível em: https://pennstate.pure.elsevier.com/en/publications/recommendations-for-rosacea-diagnosis-classification-and-manageme/fingerprints/ doi 10.1111/bjd.18420

11. Rainder BM, Kang S, Chien AL. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. Dermato-Endocrinology. [Internet]. 2018;9(1). Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/19381980.2017.1361574 e1361574

12. Ahn CS, Huang WW. Rosacea pathogenesis. Dermatol Clin. [Internet]. 2018;36(2):81-86. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.det.2017.11.001

13. Schaller M. Rosacea Management: Update on general measures and topical treatment options. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). [Internet]. 2016;14(suppl 6):17-27. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ddg.13143

14. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, van der Linden MMD, Charland L. Interventions for rosacea. Cochrane Database of Systematic. [Reviews][Internet]. 2015 (Issue 4). Disponível em: doi 10.1002/14651858.CD003262.pub5

15. Marques RZS, Moran DKS, Speyer C, Azevedo LCM, Cohen, S. Tratamento de rosácea com duas faixas de comprimento de onda de luz intensa pulsada num mesmo disparo. Surg Cosmet Dermatol. [Internet]. 2016;8(2):128-32. Disponível em: http://www.surgicalcosmetic.org.br/detalhe-artigo/480/Tratamento-de-rosacea-com-duas-faixas-de-comprimento-de-onda-de-luz-intensa-pulsada-num-mesmo-disparo

16. Kui YP, et al. A Pilot Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Treatment with Botulinum Toxin in Patients with Recalcitrant and Persistent Erythematotelangiectatic Rosacea. Ann Dermatol. [Internet]. 2018;30(6). Disponível em: https://doi.org/10.5021/ad.2018.30.6.688

17. Bageorgou F, Vasalou V, Tzanetakou V, Kontochristopoulos G. The new therapeutic choice of tranexamic acid solution intreatment of erythematotelangiectatic rosacea. J Cosmet Dermatol. [Internet]. 2018;1-5. Disponível em: doi 10.1111/jocd.12724

18. Guo-Jiang W, et al. Evaluation of the efficacy and tolerance of artemether emulsion for the treatment of papulopustular rosacea: A randomized pilot study. Journal of Dermatological Treatment. [Internet]. 2019;30(8). Disponível em: https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1610549

19. Suggs AK, Macri A, Richmond H, Munavalli G, Friedman PM. Treatment of Erythematotelangiectatic Rosacea WithPulsed-Dye Laser and Oxymetazoline 1.0% Cream: ARetrospective Study. Lasers in Surgery and Medicine. [Internet]. 2020;52:38–43. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/lsm.23176

20. Kwon HH, Jung JY, Won-Yong L, Bae Youin, Gyeong-Hung P. Combined treatment of recalcitrant papulopustular rosacea involving pulsed dye laser and fractional microneedling radiofrequency with low-dose isotretinoin. J Cosmet Dermatol. [Internet]. 2020;19:105–111. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jocd.12982

21. Demir O, Tas IS, Gunay B, Ugurlucan FG. A Rare Dermatologic Disease in Pregnancy: Rosacea Fulminans - Case Report and Review of the Literature. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2018;20;6(8):1438-1441. Disponível em: https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.267 eISSN: 1857-9655.

22. Machalińska A, et al. Morphological and Functional Evaluation of Meibomian Gland Dysfunction in Rosacea Patients. Current Eye Research.[Internet]. 2015;41:8. Disponível em: 10.3109/02713683.2015.1088953