



# Surgical & Cosmetic Dermatology

www.surgicalcosmetic.org.br/

## Rosácea: fisiopatologia e medidas terapêuticas

*Rosacea: pathophysiology and therapeutics*

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2026180526>

### RESUMO

A rosácea é uma dermatose inflamatória crônica e multifatorial que envolve disfunção imunológica, alterações neurovasculares e desequilíbrio microbiano. A superexpressão do TLR2, a ativação de canais TRP e o aumento da catelicidina LL-37 são elementos centrais na sua fisiopatologia. O manejo terapêutico combina medidas comportamentais, cuidados tópicos (metronidazol, ivermectina, ácido azelaico, brimonidina), terapias sistêmicas (doxiciclina, isotretinoína) e procedimentos como laser e luz intensa pulsada. A abordagem personalizada, que alia controle de gatilhos, farmacoterapia e intervenções físicas, é essencial para reduzir os sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

**Palavras-chave:** Rosácea; Imunidade inata; Catelicidinas; Toxina botulínica tipo A; Tetraciclina; Tecnologia

### ABSTRACT

Rosacea is a chronic, multifactorial inflammatory dermatosis involving immune dysregulation, neurovascular alterations, and microbial imbalance. Overexpression of TLR2, activation of TRP channels, and increased LL-37 cathelicidin are central to its pathophysiology. Therapeutic management includes behavioral strategies, topical treatments (metronidazole, ivermectin, azelaic acid, brimonidine), systemic agents (doxycycline, isotretinoin), and procedures such as laser and intense pulsed light. A personalized, multifaceted approach combining trigger control, pharmacologic therapy, and physical interventions is crucial for reducing symptoms and improving patient quality of life.

**Keywords:** Rosacea; Innate immunity; Cathelicidins; Botulinum toxin type A; Tetracyclines; Technology

## Artigo de Revisão

### Autores:

Célia Luiza Petersen Vitello Kalil<sup>1</sup>  
Matheus Silva Melo<sup>1</sup>  
Giulia Dambrós Malacarne<sup>1</sup>  
Isabela de Liz Pereira<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Serviço de Dermatologia, Passo Fundo (RS), Brasil

<sup>2</sup> Universidade do Planalto Catarinense (UNIPLAC), Faculdade de Medicina, Lages (SC), Brasil

### Correspondência:

Matheus Silva Melo  
E-mail: [matheus.melo.sc@gmail.com](mailto:matheus.melo.sc@gmail.com) / [celia@celiakalil.com.br](mailto:celia@celiakalil.com.br)

**Fonte de financiamento:** Não

**Conflito de interesses:** Não

**Data de Submissão:** 22/10/2025

**Decisão final:** 19/12/2025

### Como citar este artigo:

Kalil CLPV, Melo MS, Malacarne GD, Pereira IL. Rosácea: fisiopatologia e medidas terapêuticas. Surg Cosmet Dermatol. 2026;18:e20260526.



## INTRODUÇÃO

A rosácea é uma dermatose inflamatória crônica comum que acomete preferencialmente a região centrofacial e se caracteriza por eritema persistente ou episódico, telangiectasias, pápulas e pústulas, podendo cursar também com manifestações fimatosas e oculares. Sua epidemiologia apresenta grande variabilidade: estima-se que a prevalência mundial esteja entre 2% e 10% da população adulta, mas taxas mais elevadas, de até 18%, foram descritas em populações do norte da Europa, onde os fototipos baixos (I–II) predominam.<sup>1,2</sup> Já em países asiáticos e latino-americanos, a prevalência reportada é menor, embora se reconheça que fatores culturais, menor familiaridade médica com a doença e apresentações clínicas atípicas contribuam para o subdiagnóstico.<sup>3</sup>

A rosácea costuma se manifestar entre a quarta e a sexta décadas de vida, embora casos em adultos jovens não sejam raros. Atinge ambos os sexos, mas apresenta diferenças marcantes: as formas eritemato-telangiectásica e papulopustulosa ocorrem mais frequentemente em mulheres, enquanto a forma fimatosa é mais prevalente em homens, sobretudo em idade avançada. O envolvimento em crianças é raro, sendo o comprometimento ocular a principal manifestação, frequentemente subestimada ou confundida com conjuntivite recorrente.<sup>4</sup> Entre os fatores predisponentes reconhecidos estão fototipo claro, histórico familiar positivo e exposição solar cumulativa, além de gatilhos ambientais como temperaturas extremas, álcool, alimentos condimentados e estresse emocional, todos relacionados à hiper-reatividade vascular característica da doença.<sup>5,6</sup>

Do ponto de vista clínico, a rosácea é notoriamente heterogênea. Além do eritema centrofacial persistente e do flushing episódico, frequentemente exacerbado por estímulos ambientais, destacam-se as telangiectasias visíveis, bem como surtos inflamatórios de pápulas e pústulas, sem presença de comedões, o que auxilia na diferenciação em relação à acne vulgar. Até 90% dos pacientes relatam sintomas subjetivos como ardência, queimação, prurido e hipersensibilidade cutânea, o que justifica a percepção de “pele sensível”.<sup>3,6</sup>

O espectro clínico também inclui variantes menos comuns, como a rosácea granulomatosa, caracterizada por pápulas monomórficas firmes e eritematosas ou amareladas, e o edema sólido persistente (rosácea linfedematosa), de difícil manejo, associado a linfedema facial crônico.<sup>3,4</sup> O envolvimento ocular ocorre em até 50% dos casos e varia desde blefarite discreta até complicações mais graves, como ceratite, episclerite e uveíte, com potencial risco de perda visual caso não sejam diagnosticadas e tratadas oportunamente.<sup>6,7</sup> Os sintomas mais comuns incluem sensação de corpo estranho, prurido, fotofobia e hiperemia conjuntival, sendo que a ausência de correlação entre a gravidade cutânea e a ocular torna fundamental o rastreamento ativo dessas manifestações.<sup>6</sup>

A importância clínica da rosácea transcende as manifestações cutâneas e oculares. Diversos estudos documentam seu impacto psicossocial, com relatos frequentes de estigmatização social,

baixa autoestima e prejuízo nas interações interpessoais. Avaliações de qualidade de vida demonstram que pacientes com rosácea apresentam escores semelhantes aos observados em doenças crônicas como psoríase e dermatite atópica.<sup>2,3</sup> Além disso, há evidências crescentes de associação da rosácea com comorbidades sistêmicas, incluindo distúrbios gastrointestinais (infecção por *Helicobacter pylori*, síndrome do intestino irritável e doença inflamatória intestinal), condições neurológicas (enxaqueca e doença de Parkinson) e transtornos psiquiátricos (ansiedade e depressão), sugerindo que a doença pode refletir um estado inflamatório sistêmico.<sup>3,4</sup>

Historicamente classificada em quatro subtipos clínicos (eritemato-telangiectásica, papulopustulosa, fimatosa e ocular), essa categorização apresentou limitações na prática clínica devido à frequente sobreposição dos achados. Em 2017, o painel internacional ROSCO (Rosacea Consensus) propôs uma abordagem fenotípica baseada em características primárias (eritema persistente, pápulas/pústulas, telangiectasias, fima e sinais oculares) e secundárias (flushing, ardência, queimação, edema e manifestações extracutâneas). Essa abordagem amplia a precisão diagnóstica e facilita o delineamento terapêutico individualizado.<sup>3,6</sup>

Em relação ao manejo terapêutico, a rosácea apresenta um espectro de opções que vai desde medidas gerais, como identificação e evitação de gatilhos, fotoproteção rigorosa e cuidados com a barreira cutânea, até intervenções farmacológicas e procedimentos específicos. Os tratamentos tópicos incluem brimonidina e oximetazolina (vasoconstritores para eritema), metronidazol, ivermectina e ácido azelaico (anti-inflamatórios e antiparasitários). Entre as terapias sistêmicas, destacam-se os antibióticos orais em baixas doses (como a doxiciclina subantimicrobiana), a isotretinoína em casos refratários e, mais recentemente, investigações envolvendo agentes imunomoduladores. Modalidades físicas, como laser e luz intensa pulsada (LIP), têm papel relevante especialmente no controle de telangiectasias e eritema persistente. O tratamento deve ser orientado não apenas pelo fenótipo predominante, mas também pela gravidade dos sintomas e pelo impacto na qualidade de vida do paciente.<sup>5,6</sup>

Diante da alta prevalência, da diversidade de manifestações clínicas, do impacto psicossocial e do potencial de associação com comorbidades, a rosácea representa um desafio frequente e relevante na prática dermatológica. Assim, este estudo tem como objetivo revisar a abordagem terapêutica da rosácea eritemato-telangiectásica e papulopustulosa à luz das evidências mais recentes, não incluindo em detalhe as formas fimatosa e ocular, que fogem ao escopo deste trabalho.

## FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da rosácea é multifatorial e complexa, resultando da interação dinâmica entre predisposição genética, disfunção imunológica, alterações neurovasculares, disbiose cutânea e fatores ambientais. Embora ainda não seja completamente compreendida, essa rede de mecanismos contribui para o desenvolvi-

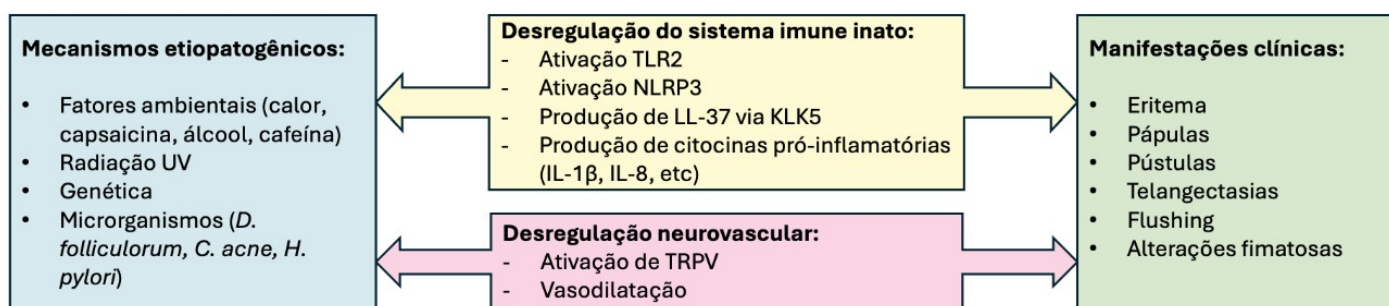
mento e a perpetuação da inflamação cutânea crônica característica da doença.<sup>7</sup> Para facilitar a compreensão desse processo, os principais elementos fisiopatológicos podem ser divididos nos seguintes tópicos:

- resposta imune inata exacerbada e produção de catelicidina pró-inflamatória;
- disfunção neurovascular e hipersensibilidade a estímulos;
- e mecanismos etiopatogênicos diversos, destacando-se o papel de microrganismos.

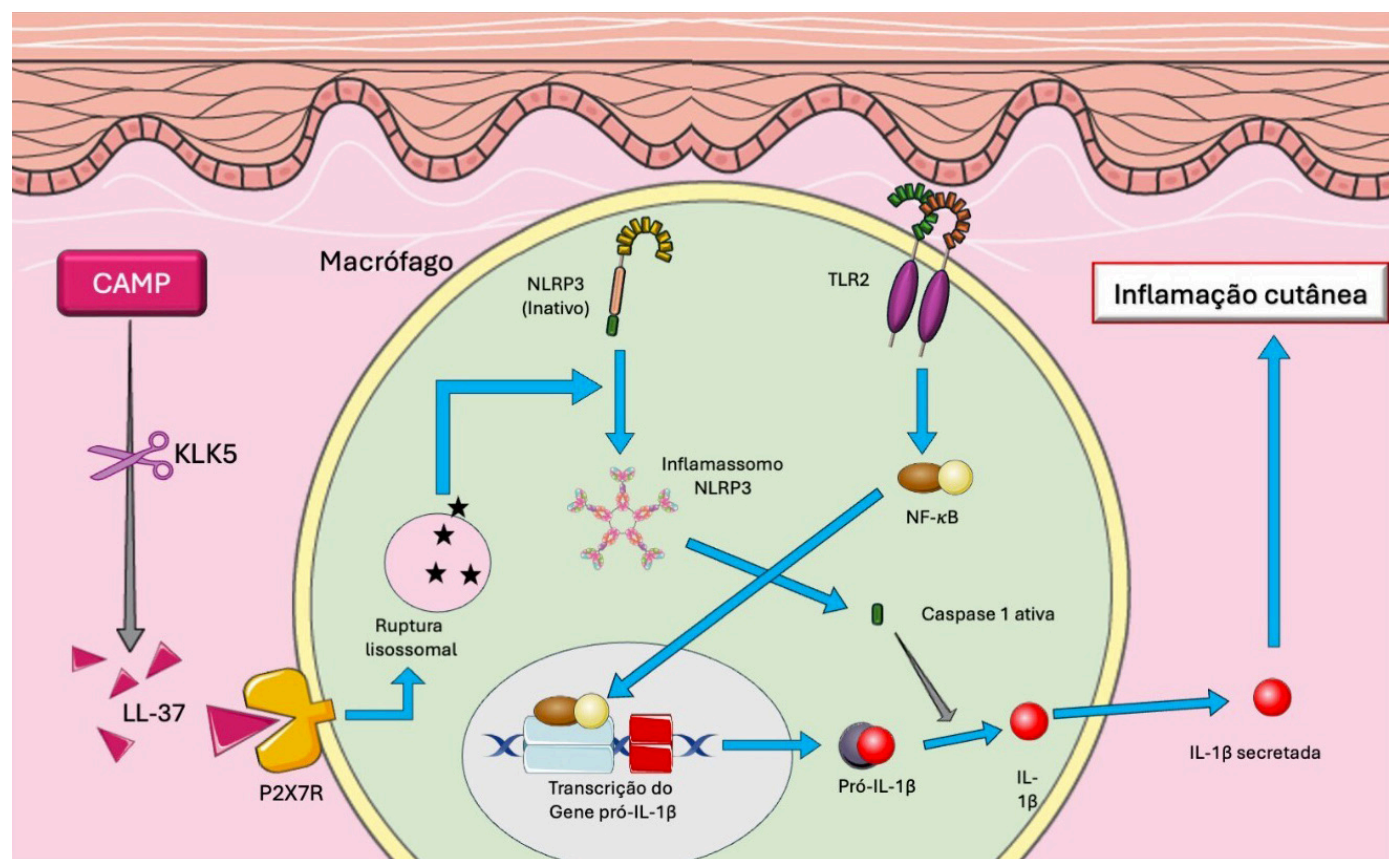
A seguir, cada um desses mecanismos será detalhado à luz das evidências atuais, com o intuito de integrar os achados fisiopatológicos à prática clínica e ao manejo terapêutico da rosácea.

### Resposta imune inata exacerbada

Embora sua patogênese não esteja totalmente clara, reconhece-se cada vez mais o papel da imunidade inata como fator central no desencadeamento e na perpetuação da inflamação cutânea. Nesse contexto, receptores como os Toll-like recep-



**FIGURA 1:** Interação entre mecanismos etiopatogênicos, desregulação do sistema imune inato e neurovascular e manifestações clínicas



**FIGURA 2:** CAMP: cathelicidin antimicrobial peptide. KLK: calicreína. IL: interleucina. NLR: NOD-like receptor. TLR: Toll-like receptor. Imagem do autor, modificada a partir de Servier Medical Art

tors (TLRs) e os NOD-like receptors (NLRs) têm se destacado como elementos-chave na ativação de vias inflamatórias dérmicas.<sup>7</sup> A compreensão dos mecanismos que envolvem esses receptores permite esclarecer os processos moleculares envolvidos nas manifestações clínicas da doença.

Os TLRs constituem uma classe de proteínas transmembranares expressas principalmente em células do sistema imunológico inato, como queratinócitos, macrófagos e células dendríticas. Eles atuam como sensores moleculares capazes de reconhecer padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e padrões associados a danos celulares (DAMPs), desencadeando cascatas de sinalização pró-inflamatórias. Esses receptores podem estar localizados tanto na membrana plasmática (como TLR2 e TLR4), onde reconhecem componentes bacterianos de superfície, quanto em compartimentos endossômicos (como TLR7 e TLR9), onde identificam ácidos nucleicos virais e bacterianos.<sup>7,8</sup>

Existem pelo menos 10 TLRs funcionais em humanos (TLR1 a TLR10), cada qual com especificidade para diferentes classes de ligantes. Por exemplo, o TLR2 reconhece lipoproteínas e peptidoglicanos de bactérias gram-positivas, o TLR4 reconhece o lipopolissacarídeo (LPS) de bactérias gram-negativas e o TLR7 e o TLR9 reconhecem ácidos nucleicos virais.<sup>7,8</sup>

Na rosácea, destaca-se a superexpressão do TLR2 na epiderme, nas glândulas sebáceas e em estruturas anexiais. Esse aumento reduz o limiar de ativação imunológica cutânea, o que torna a pele hiper-responsiva a estímulos normalmente inócuos, como variações de temperatura, produtos tópicos ou mesmo a microbiota residente.<sup>5,8</sup>

Já os NLRs são receptores intracelulares. Ao contrário dos TLRs, que detectam ameaças no espaço extracelular ou endossômico, os NLRs reconhecem componentes microbianos e sinais de estresse celular. A ativação dos NODs leva à sinalização de vias como o fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), resultando na produção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL)-1 $\beta$ , IL-6 e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Além disso, os NLRs participam da formação de inflamassomas, complexos proteicos intracelulares que ativam a caspase-1 e promovem a liberação de IL-1 $\beta$ , citocina amplamente associada às lesões inflamatórias da rosácea.<sup>7,8</sup>

Tanto a hiperexpressão do TLR2 quanto a ativação exacerbada do receptor intracelular NOD2 contribuem para a amplificação da resposta inflamatória na rosácea por meio da produção aumentada de catelicidinas, uma família de pequenos peptídeos antimicrobianos presentes em humanos e animais que desempenham um papel importante no sistema imunológico inato.<sup>9</sup> Neste grupo, destaca-se a LL-37, gerada a partir da clivagem do peptídeo antimicrobiano catelicidina (CAMP), seu precursor inativo. Essa clivagem é realizada pela enzima caliceína 5 (KLK5), cuja expressão também é estimulada por TLR2.<sup>5,8,10</sup> A KLK5 é uma serina protease que desempenha um papel importante na pele, mais especificamente no estrato córneo da epiderme. Codificada pelo gene KLK5, está envolvida na regulação da descamação da pele e pode desempenhar um papel na inflamação da pele, pois pode clivar receptores ativados por proteinase (PARs) nos queratinócitos, levando à liberação de citocinas inflamatórias.<sup>11</sup>

Uma vez formada, a LL-37 atua em diferentes tipos de receptores, desencadeando cascatas intracelulares de sinalização (como a ativação de NF- $\kappa$ B) que resulta na produção de citocinas inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ ), na indução de vasodilatação, no recrutamento de células imunes e no remodelamento vascular. O acúmulo anômalo e persistente de LL-37 na pele de pacientes com rosácea, portanto, não apenas reflete uma disfunção no controle da imunidade inata, mas também representa um ponto de convergência entre diferentes vias inflamatórias envolvidas na patogênese da doença.<sup>10</sup>

### Disfunção neurovascular

A disregulação neurovascular constitui um dos pilares centrais da fisiopatologia da rosácea, especialmente nas formas clínicas caracterizadas por eritema persistente, flushing e telangiectasias. Um dos mecanismos moleculares que explicam essa hiper-reatividade envolve a superexpressão e a ativação anormal dos canais receptores de potencial transitório (TRP). Os canais TRP constituem uma superfamília de canais iônicos não seletivos que regulam o influxo de cátions, especialmente cálcio (Ca<sup>2+</sup>) e sódio (Na<sup>+</sup>), em resposta a diferentes estímulos ambientais e endógenos. Presentes em diversos tecidos, incluindo a pele, os canais TRP atuam como sensores moleculares, traduzindo estí-

TABELA 1: Classificação das subfamílias TRP

Subfamília	Sigla	Função predominante
TRPC	<i>Canonical</i>	Resposta a sinais hormonais e neurotransmissores
TRPV	<i>Vanilloid</i>	Deteção de calor, dor e osmolaridade
TRPM	<i>Melastatin</i>	Regulação de temperatura e íons como Mg <sup>2+</sup>
TRPA	<i>Ankyrin</i>	Sensação de frio extremo e irritantes químicos
TRPP	<i>Polycystin</i>	Função renal e mecanismos ciliares
TRPML	<i>Mucolipin</i>	Homeostase lisossomal e autofagia

TRP, receptores de potencial transitório.

mulos térmicos, mecânicos, químicos e osmóticos em sinais elétricos e bioquímicos. São particularmente abundantes em terminações nervosas sensoriais, onde contribuem para a percepção de dor, prurido, calor, frio e inflamação.<sup>12</sup>

A família TRP é subdividida em seis subgrupos principais, com base em homologia de sequência e características funcionais. A Tabela 1 resume essas proteínas. Na pele de indivíduos com rosácea, observa-se superexpressão e ativação anômala de subtipos específicos de canais TRP, notadamente TRPV1, TRPA1 e TRPV4.<sup>12</sup>

### Papel de microrganismos, especialmente *Demodex folliculorum*

Dentre os fatores externos, os microrganismos têm sido implicados como importantes desencadeadores ou moduladores da inflamação cutânea. Embora a presença desses organismos não seja patognomônica da doença, evidências crescentes sugerem que desempenham um papel fundamental na perpetuação da resposta inflamatória.<sup>7,10,13</sup>

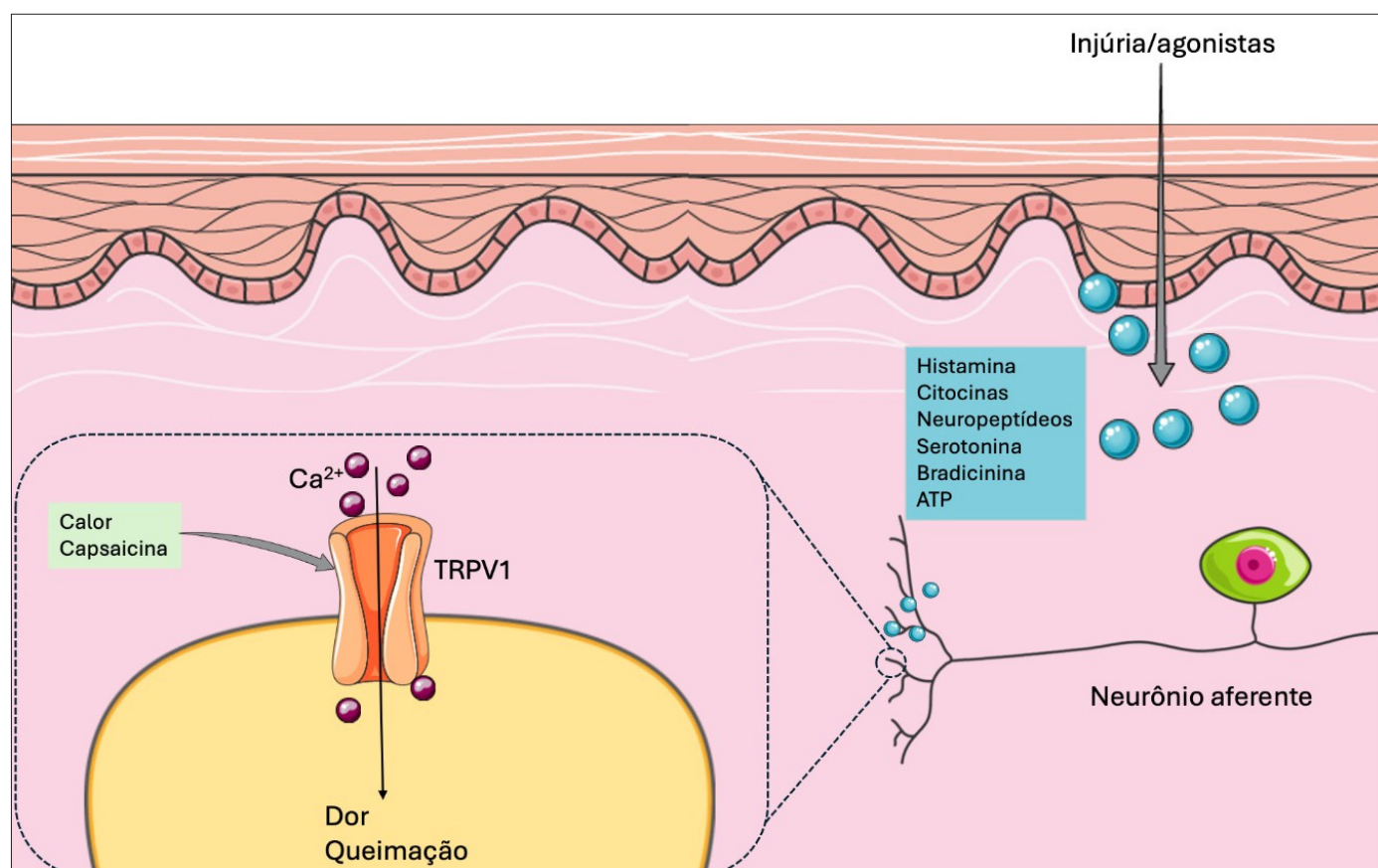
O ácaro *Demodex folliculorum* é um ectoparasita comensal da pele humana, com predileção pelos folículos pilosebáceos da

face. Estudos demonstram aumento significativo da densidade de *Demodex* em pacientes com rosácea, especialmente nas formas papulopustulosas e granulomatosas. A alta carga parasitária pode romper o equilíbrio imunológico local e desencadear uma resposta inflamatória exacerbada. Acredita-se que os produtos antigênicos do *Demodex*, bem como microrganismos simbiotes que vivem em seu interior (como *Bacillus oleroniensis*), estimulem a superexpressão de TLR-2 e promovam a ativação da via da catelicidina LL-37, favorecendo a quimiotaxia de neutrófilos e a liberação de metaloproteínas. Além disso, a degradação folicular pelo parasita pode atuar como DAMP, amplificando a resposta imune.<sup>7,8,14</sup>

### MEDIDAS TERAPÊUTICAS GERAIS

O manejo da rosácea fundamenta-se na adoção de medidas comportamentais, que envolvem a educação do paciente acerca da doença, identificação dos fatores desencadeantes e a implementação de cuidados específicos com a pele.<sup>13</sup>

A identificação e prevenção de agentes agravantes, como exposição solar, variações térmicas, estresse psicossocial, consumo de álcool, dieta, cafeína, exercícios extenuantes e uso de cosmé-



**FIGURA 3:** Mecanismo de ação do TRPV. A partir de gatilhos de injúria tecidual, o TRPV1, presente nas terminações nervosas livres de neurônios sensitivos, permite a entrada de íons de cálcio. Os íons de cálcio no meio intracelular despolarizam o axônio, que transmite a sensação de dor e queimação ao córtex cerebral. Imagem adaptada de Zhang et al. (2013), modificada a partir de Servier Medical Art

ticos potencialmente irritativos, são elementos essenciais para a compreensão e o manejo individualizado da doença. Evidências apontam que mais de 90% dos pacientes são capazes de associar a piora do quadro clínico a fatores desencadeantes, o que reforça a importância de estratégias educativas voltadas à redução das exacerbações.<sup>15</sup> Além disso, a adoção de registros pessoais, como diários, contribui para a identificação de padrões individuais de exacerbação, promovendo um controle mais eficaz da condição.<sup>15,16</sup>

Dentre os fatores agravantes, o consumo de álcool (especialmente vinho e destilados), bebidas quentes e alimentos associados à capsaicina e ao cinamaldeído está correlacionado com a piora do quadro clínico. A exposição ao calor e o consumo de alimentos contendo capsaicina podem levar à ativação dos canais vaniloides TRPV dos subtipos 1 e 6, envolvidos no processo de vasodilatação e no aumento da sensibilidade cutânea, o que contribui para o surgimento de rubor e ardência na rosácea.<sup>17</sup>

A exposição à radiação ultravioleta (UV), por sua vez, induz uma resposta inflamatória do tipo imune inato, mediada por peptídeos antimicrobianos como LL-37 e citocinas pró-inflamatórias como a IL-33, que favorecem a angiogênese e a hiper-reatividade vascular.<sup>10</sup>

A relação entre tabagismo e rosácea apresenta um efeito protetor. Em uma análise populacional abrangente conduzida no Reino Unido, observou-se um risco reduzido de rosácea entre fumantes.<sup>18</sup> Além do mais, também houve uma redução significativa no risco de desenvolver rosácea em tabagistas. Contudo, a nicotina presente no tabaco possui ação angiogênica, que pode desencadear sintomas da rosácea e agravar lesões pustulosas e rinofima. Portanto, dado o efeito negativo do tabaco sobre a saúde geral e dermatológica, pacientes com rosácea devem ser orientados quanto à importância da cessação do tabagismo, apesar das associações paradoxais descritas.<sup>17</sup>

Além do manejo dos fatores agravantes, a rosácea compromete de forma expressiva a integridade da barreira cutânea, levando à desidratação, irritabilidade e sensibilidade exacerbada.<sup>10</sup> Diante desse quadro, cuidados específicos e individualizados com a pele tornam-se essenciais para a otimização da resposta terapêutica. Para a limpeza, recomenda-se o uso de loções suaves, sem sabão, com pH em torno de 5,5, uma a duas vezes ao dia. Além da limpeza, a hidratação também deve integrar a rotina diária de cuidados, sendo fundamental para restaurar a função da barreira e aliviar sintomas como ardência, prurido e xerose. As formulações devem ser suaves, conter ativos calmantes e regeneradores e ser isentas de substâncias potencialmente irritantes ou sensibilizantes.<sup>19</sup>

Complementarmente, a fotoproteção de amplo espectro deve ser incorporada ao tratamento da rosácea. Recomenda-se o uso diário de filtros solares à base de água, com fator de proteção solar (FPS) igual ou superior a 30, com reaplicação frequente. Protetores solares com veículos contendo dimeticona e ciclotmeticona são preferíveis para minimizar a irritação cutânea.<sup>18,20</sup> Além disso, formulações que contenham filtros físicos, como óxido de zinco e dióxido de titânio, apresentam boa tolerabilidade.<sup>20</sup>

Além desses cuidados, a utilização de cosméticos corretivos para a camuflagem do eritema pode ser uma estratégia útil para atenuar os impactos psicossociais da doença. Entre as opções disponíveis, a maquiagem mineral é uma das opções mais recomendadas devido à sua boa tolerabilidade, ação fotoprotetora, efeito anti-inflamatório e baixo potencial comedogênico.<sup>17,20</sup>

## TERAPIAS TÓPICAS

### Agonistas tópicos dos receptores alfa-adrenérgicos

A brimonidina e a oximetazolina atuam como agonistas tópicos dos receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 e  $\alpha$ -1, respectivamente.<sup>7</sup> O uso tópico desses fármacos promove a vasoconstrição transitória de vasos dérmicos, com o início de ação rápido, em cerca de 30 minutos. Seus efeitos podem durar entre 3 e 12 horas.<sup>10,15</sup>

A brimonidina em gel a 0,33% foi aprovada em 2013 pela Food and Drug Administration (FDA), o órgão que regula medicamentos nos Estados Unidos, para o alívio sintomático do eritema facial persistente. Seu principal mecanismo de ação envolve a vasoconstrição altamente seletiva de vasos superficiais dilatados, além de exercer efeitos anti-inflamatórios, principalmente pela redução de mastócitos e do infiltrado neutrofilico.<sup>21</sup> Demonstrou eficácia com aplicação uma vez ao dia, tanto por avaliações clínicas do eritema como na autoavaliação do paciente, além de apresentar um perfil de segurança favorável quando associada a outras terapias tópicas e físicas, como a LIP.<sup>17,21</sup>

A oximetazolina é um derivado do imidazol aprovado em 2017 pela FDA em formulação de creme a 1% para o tratamento de eritema facial moderado a grave em adultos.<sup>19,21,22</sup> Além da ação vasoconstritora citada anteriormente, o creme de oximetazolina apresenta propriedades anti-inflamatórias por reduzir a liberação de citocinas inflamatórias, bem como inibir a fagocitose neutrofilica.<sup>21</sup> Exerce concomitantemente ação imunomoduladora, reduzindo a capacidade estimulatória das células dendríticas sobre as células T, além de modular a atividade do ácido araquidônico.<sup>23</sup>

### Metronidazol

O metronidazol (MTZ) é um antibiótico derivado dos nitroimidazóis que apresenta atividades anti-inflamatórias e antioxidantes, sendo amplamente utilizado no manejo da rosácea papulopustulosa. O principal mecanismo de ação do MTZ envolve a modulação da atividade neutrofilica, com a redução de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a inibição de células T.<sup>7,13,21,22</sup> Atua também na redução da inflamação e no combate a bactérias que podem estar envolvidas no desenvolvimento da rosácea.<sup>24</sup> Está disponível em diferentes formulações, incluindo gel, creme ou loção a 0,75% (com aplicação duas vezes ao dia) ou gel 1% (uma vez ao dia). Estudos comparativos não evidenciaram diferenças significativas na eficácia clínica entre os diferentes veículos ou concentrações.<sup>13,15</sup>

Os efeitos adversos associados ao uso de MTZ geralmente são leves e autolimitados, incluindo prurido, ardência, des-

camação, ressecamento ou irritação local.<sup>15</sup> Em peles maduras e sensíveis, recomenda-se o uso de formulações em creme ou loção, pois apresentam melhor tolerabilidade em comparação ao veículo em gel.<sup>22</sup>

### Ácido azelaico

O ácido azelaico (AA) é um ácido dicarboxílico indicado para o tratamento da rosácea inflamatória de grau leve a moderado. Está disponível em formulações tópicas nas concentrações de 15% (gel e espuma) e 20% (creme), todas com eficácia comparável.<sup>21</sup> Seu mecanismo de ação integra atividades antimicrobianas, anti-inflamatórias e antioxidantes.<sup>13,21</sup> Atua reduzindo a expressão e a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , pelos queratinócitos. Além disso, protege as células contra danos oxidativos, reduzindo a produção de EROs pelos neutrófilos e favorecendo a eliminação dessas substâncias. Também modula a atividade da catelicidina por meio da inibição da KLK5 e regula a expressão gênica, promovendo a redução dos níveis de mRNA de CAMP e KLK5 na pele de pacientes com rosácea.<sup>7,13,21</sup> Os efeitos adversos incluem sensação de queimação, dor, ardência, prurido, xerose e irritação local, geralmente de intensidade leve a moderada e de caráter transitório.<sup>13,21,22</sup>

### Ivermectina

O creme de ivermectina 1% é amplamente utilizado no tratamento da rosácea papulopustulosa moderada a grave devido às suas propriedades antiparasitárias e anti-inflamatórias. Sua ação antiparasitária está relacionada à capacidade de atuar como agonista do canal iônico dependente de ligante, o que resulta na paralisia e posterior eliminação dos ácaros *Demodex*.<sup>7,22</sup> Além disso, exerce efeitos anti-inflamatórios ao modular a resposta imune inata e adaptativa, com a inibição da secreção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , e o aumento da expressão de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10. Atua também na redução da fagocitose e da quimiotaxia de neutrófilos.<sup>13,17,21</sup>

Além de sua eficácia terapêutica, o creme de ivermectina 1% oferece a conveniência de ser aplicado uma vez ao dia, proporcionando maior praticidade ao paciente. Seus efeitos adversos são, em sua maioria, leves e localizados, apresentando alta tolerabilidade e podendo ser mais seguro e tolerável do que outros agentes tópicos disponíveis.<sup>21</sup>

O creme de ivermectina 1% demonstra superioridade na redução do comprometimento social relacionado à rosácea quando comparado a outros agentes tópicos,<sup>21</sup> mas recomenda-se cautela no uso durante a gestação e lactação devido aos potenciais riscos para o feto e o lactente.<sup>14</sup>

### Minociclina

A minociclina é um antibiótico semissintético pertencente à classe das tetraciclina, destacando-se não apenas pela ação bacteriostática, mas também por suas propriedades anti-inflamatórias, imunorreguladoras e antiangiogênicas.<sup>6,25</sup> Sua atividade anti-inflamatória ocorre por meio da supressão do recrutamento de

neutrófilos e de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ .<sup>6</sup> Um estudo experimental, *in vitro* e *in vivo*, contribuiu para elucidar o mecanismo anti-inflamatório da minociclina ao submeter células HaCaT e camundongos BALB/c à indução inflamatória com LL-37 e, posteriormente, tratá-los com o fármaco. O tratamento reduziu significativamente a expressão de TLR4, NF- $\kappa$ B, citocina inflamatórias e EROs, indicando um efeito mediado pela via TLR4/NF- $\kappa$ B.<sup>25</sup> A formulação tópica da minociclina em espuma 1,5% foi aprovada nos Estados Unidos em 2020, tornando-se a primeira terapia tópica com minociclina indicada para o tratamento da rosácea papulopustulosa moderada a grave.<sup>21</sup> Em dois ensaios clínicos randomizados de fase III, idênticos, pacientes que aplicaram espuma de minociclina 1,5% uma vez ao dia durante 12 semanas apresentaram redução das lesões inflamatórias em comparação ao grupo que utilizou apenas o veículo. Ao final do estudo, mais de 80% dos pacientes apresentaram apenas telangiectasias residuais ou eritema leve no local da aplicação. Além disso, observou-se melhora nas taxas de sucesso da avaliação global do investigador (AGI), com redução de pelo menos dois graus na pontuação ao final da 12ª semana.<sup>6,25,26</sup> A formulação em espuma demonstrou boa tolerabilidade, podendo apresentar menor incidência de efeitos adversos sistêmicos em comparação com a administração oral.<sup>26</sup>

### Inibidores da calcineurina

Os inibidores da calcineurina, como ciclosporina, pimecrolimo e tacrolimo, são utilizados no manejo da rosácea devido às suas propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias.

A ciclosporina, em formulação de emulsão oftálmica a 0,05%, é amplamente empregada nas manifestações oculares da doença, mostrando-se mais eficaz do que lágrimas artificiais na melhora dos sintomas da rosácea ocular. Seu efeito se deve à inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias por linfócitos T na conjuntiva, além de reduzir a liberação de IL-1, IL-8 e TNF- $\alpha$  por monócitos, contribuindo para o controle da inflamação local.<sup>7,13</sup>

No contexto cutâneo, o uso de pimecrolimo (creme 1%) e tacrolimo (pomada 0,03%-0,1%) possuem como principal mecanismo de ação a capacidade de modular a ativação de linfócitos T e a transcrição de IL-2. Na rosácea ocular, esses agentes também têm sido utilizados para tratar o processo inflamatório local das pálpebras, favorecendo a restauração da barreira epidérmica e o controle da inflamação local.<sup>7,21</sup>

## TERAPIAS ORAIS

### Tetraciclina

A doxiciclina é uma tetraciclina de segunda geração que atua no tratamento das pápulas e pústulas devido ao seu efeito anti-inflamatório, não antimicrobiano. É aprovada pela FDA na dose de 40 mg/dia para o controle da rosácea papulopustulosa, sendo essa dosagem tão eficaz quanto a dose antimicrobiana de 100-200 mg/dia, porém com menos efeitos colaterais. Deve ser administrada ao final do dia para reduzir a fotossensibilidade e

longe de refeições com laticínios, visto que estes reduzem sua absorção. Também é eficaz no tratamento dos sintomas de rosácea ocular.<sup>7</sup>

A tetraciclina é um antibiótico de primeira geração da família homônima, com efeito semelhante ao da doxiciclina. Também se recomendam doses subantimicrobianas a fim de reduzir a resistência bacteriana. Os efeitos adversos podem incluir náuseas, diarreia e constipação. Todas as tetraciclinas são teratogênicas.<sup>7</sup>

A minociclina oral também pode ser utilizada, na dose de 100 mg/dia, de forma off label para o tratamento da rosácea. Uma nova formulação modificada de baixa dose de minociclina vem sendo estudada. Chamada de DFD-29 (cápsulas de cloridrato de minociclina, 40 mg), a fórmula inclui 10 mg de minociclina de liberação imediata associados a 30 mg de minociclina de liberação prolongada. Dois estudos mostraram redução de lesões inflamatórias e melhor na taxa de sucesso na AGI em comparação com o placebo e a doxiciclina. Em relação à segurança, os eventos adversos foram semelhantes entre os grupos, geralmente leves, sendo o mais comum a infecção de vias aéreas superiores. Não houve diferença relevante em exames laboratoriais e não foram relatados eventos graves atribuídos à medicação.<sup>27</sup>

### Macrolídeos

Os macrolídeos constituem uma classe de antibióticos que pode ser utilizada em pacientes com rosácea que apresentam hipersensibilidade ou contraindicação ao uso de tetraciclinas, como gestantes. Esses fármacos possuem atividade anti-inflamatória e antioxidante. Os principais efeitos adversos são gastrointestinais, sendo menos frequentes nos macrolídeos de segunda geração, como azitromicina e claritromicina. A azitromicina, quando utilizada na dose de 250 mg três vezes por semana, apresentou melhora das lesões papulopustulosas.<sup>7</sup>

### Gabapentina

Um estudo multicêntrico realizado com o uso de gabapentina 900 mg/dia demonstrou melhora do flushing e da vermelhidão em comparação com o placebo. Porém, a terapia foi ineficaz para os outros sintomas da rosácea, como queimação, formigamento e efeitos psicológicos.<sup>28</sup> Outro estudo comparou o uso de gabapentina 900 mg/dia ao de carvedilol 10 mg/dia para o tratamento da rosácea eritemato-telangiectásica, e as duas terapias apresentaram resultados semelhantes no controle do flushing facial, sendo que a gabapentina apresentou resposta mais rápida. Além disso, a gabapentina pode ser melhor tolerada e trazer mais benefícios para pacientes que apresentam outras comorbidades, como enxaqueca e distúrbios do sono. Efeitos colaterais leves, como sonolência e náusea, foram observados em 13% dos pacientes.<sup>29</sup>

### Isotretinoína

Derivado retinoide da vitamina A, a isotretinoína pode ser utilizada em casos de rosácea persistente e resistente a outros tratamentos. O mecanismo de ação acontece por meio da

inibição das glândulas pilosebáceas e da regulação negativa de TLR-2.<sup>22</sup> Apesar de ser um tratamento off label, o fármaco tem demonstrado eficácia em pacientes que não respondem a terapias tópicas e antibióticos orais. A dose utilizada na maioria dos estudos é de 0,2 mg/kg/dia durante 6 meses. Além disso, a isotretinoína é eficaz no tratamento da rosácea fimatosa, sendo indicada nos casos iniciais.<sup>7,26</sup> A isotretinoína também apresenta efeito positivo na rosácea edematosa, conhecida como doença de Morbihan, mostrando que o modo de ação vai além da atuação nas glândulas sebáceas.<sup>26</sup>

Mesmo em doses baixas, a isotretinoína pode levar ao ressecamento das mucosas e da pele, seus principais efeitos adversos. A monitorização laboratorial com dosagens de enzimas hepáticas e perfil lipídico deve ser realizada durante o tratamento.<sup>22</sup> A medicação é um teratogêno conhecido e não deve ser utilizada por tentantes, gestantes e lactantes.<sup>7</sup>

### Anti-hipertensivos

Os anti-hipertensivos podem ser eficazes no tratamento do flushing causado pela rosácea. Entre eles, os betabloqueadores são as medicações mais utilizadas, em especial o propranolol e o carvedilol. O uso dessas medicações requer a realização prévia de um eletrocardiograma, além do parecer e o acompanhamento de um cardiologista, especialmente em pacientes acima dos 50 anos de idade.<sup>10</sup>

## MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS

### Luz intensa pulsada (LIP)

A LIP consiste em um dispositivo no qual a luz é filtrada por meio de comprimentos de onda específicos, selecionados de acordo com a absorção dos tecidos-alvo. Na rosácea, o alvo é a oxi-hemoglobina. A LIP atua reduzindo a inflamação e aumentando a regulação positiva de citocinas anti-inflamatórias e a regulação negativa de citocinas pró-inflamatórias. Também pode estimular a síntese de colágeno e aumentar o metabolismo celular ao afetar a cadeia de transporte de elétrons mitocondrial. Além disso, atua na destruição das telangiectasias, uma vez que promove a formação de trombos intravasculares, levando à coagulação.<sup>30</sup>

Uma das vantagens da LIP no tratamento da rosácea é que ela permite flexibilizar os parâmetros. Em outras palavras, de acordo com os parâmetros escolhidos, é possível atuar em vasos superficiais ou profundos, bem como focar no calibre dos vasos a serem tratados. Outro aspecto favorável é o tamanho da ponteira: por ser maior do que as ponteiros utilizadas em lasers, permite o tratamento de áreas mais extensas com menor número de disparos, o que torna o procedimento mais ágil.

A LIP é o tratamento de escolha para o estágio eritemato-telangiectásico, pois atua na hiper-reatividade vascular a qual a rosácea está relacionada. O tratamento permite a redução do fluxo sanguíneo, das telangiectasias superficiais e da intensidade do eritema. A resposta terapêutica é eficaz e, devido à cronicidade da doença, recomenda-se manutenção periódica. O perfil de

efeitos adversos, em geral sutis, também favorece o tratamento com LIP. A combinação da LIP com tratamentos tópicos e sistêmicos pode possibilitar o sinergismo dos efeitos terapêuticos, otimizando os resultados.<sup>31</sup> O uso de produtos para o cuidado da pele que contenham ativos calmantes e antioxidantes pode reduzir o downtime do procedimento e potencializar os resultados.<sup>30</sup>

### Lasers

Os lasers podem atuar na redução do eritema e coagulação das telangiectasias da rosácea. Os mais utilizados são o laser de corante pulsado (PDL) e o laser de granada de ítrio e alumínio dopado com neodímio (Nd:YAG) de pulso longo. Alguns estudos compararam a eficácia entre LIP e PDL e não encontraram uma diferença estatisticamente significativa entre os métodos. A LIP parece ser mais ativa no tratamento do eritema do que das telangiectasias em formas graves de rosácea. Ambas as técnicas são eficazes, desde que sejam realizadas sessões repetidas.<sup>10</sup> Além dessas opções, lasers ablativos, tanto fracionados quanto não fracionados, incluindo o laser de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>, 10.600 nm) e o laser de granada de ítrio e alumínio dopado com érbio (Er:YAG, 2940 nm), têm sido empregados no tratamento de rinofima e serão discutidos posteriormente neste artigo.

### Toxina botulínica

A injeção intradérmica de toxina botulínica diluída para 10 UI/ml pode reduzir o eritema e o flushing facial causados pela rosácea. Além disso, pode reduzir o tamanho dos poros e algumas lesões papulosas. As aplicações podem ser realizadas na dose de 0,05 mL por ponto, distando 0,5 cm entre si.<sup>17,32</sup> Atua bloqueando a atividade dos mastócitos, o que reduz o eritema induzido por LL-37.<sup>17</sup> Além disso, bloqueia a liberação de acetilcolina em nervos autonômicos, reduzindo a vasodilatação cutânea.<sup>33</sup> Outros neurotransmissores também foram sugeridos como passíveis de redução pela injeção de toxina botulínica tipo A (BoNT-A), incluindo a substância P, o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e o glutamato.<sup>34</sup> O efeito geralmente dura de 3 a 4 meses e recomenda-se a reaplicação em 4 a 5 meses a fim de manter a remissão dos sintomas.<sup>32</sup> Alguns estudos demonstraram que o efeito da toxina botulínica na rosácea, quando associada à ablação térmica do estrato córneo por meio de tecnologias como laser e sistemas térmicos fracionados, é mais prolongada.<sup>17</sup>

Bloom et al. avaliaram a segurança e a eficácia da aplicação intradérmica da abobotulinumtoxinA (15–45 UI) no tratamento do eritema facial causado pela rosácea e observaram melhora visível em 93% dos pacientes. Não houve piora, eventos adversos graves (como anafilaxia) ou efeito rebote.<sup>33</sup> A abobotulinumtoxinA é de alto peso molecular, portanto, sua penetração no estrato córneo intacto é baixa, sendo tipicamente administrada por injeção intradérmica. Métodos que geram ablação do estrato córneo (como laser ablativo, radiofrequência agulhada e eletroporação) associados à aplicação de toxina botulínica demonstraram resultados semelhantes aos da injeção intradérmica, além de reduzirem a dor do procedimento e o risco de paralisia muscular. O

principal efeito adverso é o eritema no local de injeção, observado em um quarto dos pacientes. Equimoses e acometimento do músculo facial foram menos frequentes, ocorrendo em menos de 5% dos casos.<sup>34</sup> No entanto, o uso da toxina botulínica para o tratamento de rosácea ainda é considerado off label, sendo necessários mais ensaios clínicos randomizados.

### Fotobiomodulação (FBM)

A fotobiomodulação (FBM) é uma técnica terapêutica que utiliza luz de baixa intensidade para modular respostas celulares. Essa abordagem tem se destacado como uma alternativa promissora no tratamento da rosácea, principalmente devido às suas propriedades anti-inflamatórias e de regeneração tecidual.<sup>35</sup>

Embora o mecanismo de ação da FBM ainda não seja completamente compreendido, sabe-se que sua ação ocorre, em grande parte, por meio da absorção da luz por cromóforos mitocondriais, como o citocromo c oxidase. Essa interação estimula a produção de adenosina trifosfato (ATP), melhora a oxigenação dos tecidos e modula as vias inflamatórias envolvidas na fisiopatologia da rosácea. Comprimentos de onda na faixa do vermelho (630–660 nm) e do infravermelho próximo (800–850 nm), comumente emitidos por LEDs e lasers de baixa potência, estão entre os mais eficazes. Esses espectros têm sido associados à redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias, como IL- $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ , bem como à redução do infiltrado de células do sistema imune nos tecidos.<sup>35</sup>

Apesar dos resultados positivos e da margem de segurança da FBM, a variabilidade entre os protocolos e parâmetros utilizados, como a frequência das sessões, a dose e o tempo de tratamento, ainda é enorme. Além disso, a escassez de ensaios clínicos controlados voltados para o uso da FBM no tratamento da rosácea evidencia a necessidade de novos estudos que aprofundem a compreensão dessa abordagem terapêutica e das respostas celulares envolvidas.<sup>35</sup>

### Peculiaridades no tratamento da rinofima

A rinofima é uma condição crônica e progressiva, caracterizada pela proliferação de glândulas sebáceas, espessamento do conjunto conjuntivo, alterações na coloração da pele, deformidade local, crescimento exofítico irregular e telangiectasias visíveis. Embora a apresentação nasal seja a mais comum, tumefações semelhantes podem acometer outras regiões na face.<sup>36</sup>

Trata-se de uma forma de rosácea pouco responsiva aos tratamentos convencionais, sendo muitas vezes necessário associar terapias ablativas para redução das lesões.<sup>36</sup>

As primeiras técnicas cirúrgicas foram descritas no século XVII e, ao longo do tempo, diversas abordagens passaram a ser relatadas, como as técnicas de Von Langenbeck (cicatrização por segunda intenção), Ollier (decorticação), Wood (enxerto de pele parcial), Adamopoulos (dermoabrasão), Nolan (criocirurgia) e Bohigian (laser de CO<sub>2</sub>).<sup>37</sup>

Entre as técnicas ablativas, destacam-se a criocirurgia e a eletrocirurgia, que possibilitam a excisão da fima com excelente

hemostasia e menor custo. Contudo, apresentam risco de necrose, discromia e cicatrizes inestéticas, que podem ser minimizados com o uso adequado da energia. A coablação, por sua vez, utiliza radiofrequência em meio condutor a temperaturas inferiores a 90 °C, reduzindo o risco de dano térmico.<sup>36</sup>

As técnicas excisionais envolvem a remoção total ou parcial do tecido afetado. A ressecção de espessura total elimina o risco de recorrência da lesão, mas está associada a maior chance de falha de enxertos e retalhos, além de resultados estéticos desfavoráveis e possível necessidade de procedimentos corretivos, de modo que é cada vez menos utilizada. A excisão parcial preserva as unidades pilosebáceas e favorece a reepitelização espontânea, apresentando menor custo, embora exija controle rigoroso da hemostasia. A dermoabrasão pode ser aplicada como procedimento complementar para refinamento estético.<sup>36</sup>

Tecnologias ablativas também vêm ganhando espaço no tratamento da rinofima. O laser de CO<sub>2</sub>, por ser amplamente estudado, tem se consolidado como uma das opções mais eficazes, apresentando resultados estéticos bastante satisfatórios. Devido ao seu comprimento de onda específico (10.600 nm), sua absorção ocorre principalmente pela água, o que proporciona corte e vaporização precisos com baixa penetração, hemostasia intraoperatória, menor dano térmico e baixo risco de cicatriz, além de possibilitar a reepitelização rápida.<sup>36</sup>

Outros lasers ablativos, como o Er:YAG e o laser de diodo (1450–1470 nm), também podem ser utilizados, proporcionando recuperação mais rápida e menos efeitos adversos, embora apresentem resultados mais brandos por serem mais superficiais do que o CO<sub>2</sub>. O PDL pode ser utilizado como complemento para tratamento da vascularização.<sup>37,38</sup>

A combinação recente de plasma de hélio com radiofrequência tem se mostrado promissora. A técnica promove o aquecimento e resfriamento quase instantâneos, possibilitando ablação sequencial com mínimo sangramento durante o procedimento e recuperação semelhante à observada com o laser de CO<sub>2</sub>, embora o eritema residual possa persistir por um período mais prolongado.<sup>36</sup>

## TERAPIAS FUTURAS

O anticorpo monoclonal inibidor do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) tem sido estudado como opção terapêutica para o tratamento da acne e da rosácea. O CGRP é um peptídeo associado à patogênese da enxaqueca e está envolvido em processos de vasodilatação e inflamação neurogênica. Estudos mais recentes demonstram que também está presente nas glândulas sebáceas, e sua inibição pode reduzir o risco de desenvolvimento de rosácea em até 47%.<sup>39</sup>

As zeólitas, aluminossilicatos microporosos com propriedades físico-químicas ajustáveis, apresentam a capacidade de adsorver toxinas, modular a inflamação local e atuar como carreadores de agentes antimicrobianos ou terapêuticos. Também podem melhorar a absorção dérmica de compostos hidrofílicos desafiadores. Um exemplo é o ácido tranexâmico, utilizado no tratamento de

rosácea e melasma, associado a estruturas de imidazolato zeolítico (ZIF-8). Esse sistema facilita a expressão de aquaporina-3 (AQP-3) em queratinócitos, aumentando o transporte transepidermico de água e solutos, com redução do eritema e clareamento visível da pele sem efeitos adversos. As microagulhas de zeólita representam uma evolução nos sistemas transdérmicos de administração de fármacos, associando a integridade mecânica, a porosidade e a bioinércia das zeólitas para permitir uma administração dérmica minimamente invasiva e de longa ação, tanto de pequenas moléculas quanto de macromoléculas.<sup>40</sup>

## CONCLUSÃO

A rosácea é uma dermatose multifatorial cuja compreensão fisiopatológica avançou significativamente nas últimas décadas. Evidências atuais apontam para a interação complexa entre fatores imunológicos, neurovasculares, microbianos e ambientais como principais eixos na gênese e na perpetuação do quadro clínico. A identificação de elementos como a superexpressão de TLR2, o papel da LL-37 (peptídeo antimicrobiano produzido pelo corpo humano que integra o sistema imunológico inato), a ativação de canais TRP e a maior presença de Demodex folliculorum não apenas esclarecem aspectos centrais da doença, como também abrem caminho para intervenções terapêuticas mais direcionadas.

Os tratamentos tópicos representam a primeira linha terapêutica para casos leves a moderados, incluindo substâncias como metronidazol, ácido azelaico, ivermectina, minociclina tópica, peróxido de benzoíla encapsulado, brimonidina, oximetazolina, sulfacetamida/enxofre e, em alguns casos, retinoides utilizados de forma off label. Quando necessário, essas terapias podem ser associadas a medicamentos orais, entre os quais se destacam doxiciclina, minociclina, tetraciclina, isotretinoína, azitromicina, betabloqueadores e até inibidores da Janus quinase (JAK), classe de medicamentos que bloqueiam as enzimas JAK para modular a resposta inflamatória do sistema imunológico.<sup>41</sup>

Nos casos mais graves, especialmente aqueles com alterações fimosas ou refratários ao tratamento convencional, pode ser necessário recorrer a procedimentos. Estes incluem diferentes modalidades de laser, como PDL, LIP, fosfato de titanila de potássio (KTP), Nd:YAG, CO<sub>2</sub> e Er:YAG, além de abordagens como crioterapia, eletrocirurgia, dermoabrasão e outras intervenções cirúrgicas.<sup>41</sup>

Além das medidas farmacológicas e procedimentais, as modificações no estilo de vida desempenham um papel central na prevenção e no controle das crises. Evitar gatilhos conhecidos, adotar fotoproteção rigorosa, utilizar cuidados suaves com a pele e investir em educação do paciente são estratégias essenciais para minimizar exacerbações.

Assim, uma abordagem combinada e personalizada, que integra terapias tópicas e sistêmicas, procedimentos e mudanças comportamentais, é fundamental para otimizar o controle dos sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com rosácea. ●

## REFERÊNCIAS:

1. Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, Thyssen JP. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018;179(2):282–9.
2. Abram K, Silm H, Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(3):269–73.
3. Tan J, Almeida LMC, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Gallo R, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea CONsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol*. 2017;176(2):431–8.
4. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(5):749–58; quiz 759–60.
5. Clanner-Engelshofen BM, Bernhard D, Dargatz S, Flaig MJ, Gieler U, Kinberger M, et al. S2k guideline: Rosacea. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. 2022;20(8):1147–65.
6. van Zuuren EJ, Arents BWM, van der Linden MMD, Vermeulen S, Fedorowicz Z, Tan J. Rosacea: New concepts in classification and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(4):457–65.
7. Geng RSQ, Bourkas AN, Mufti A, Sibbald RG. Rosacea: Pathogenesis and therapeutic correlates. Vol. 28, *J Cutan Med Surg*. 2024;28(2):178–89.
8. Yoon SH, Hwang I, Lee E, Cho HJ, Ryu JH, Kim TG, et al. Antimicrobial Peptide LL-37 Drives Rosacea-Like Skin Inflammation in an NLRP3-Dependent Manner. *J Invest Dermatol*. 2021;141(12):2885–94.e5.
9. Kościuczuk EM, Lisowski P, Jarczak J, Strzałkowska N, Józwick A, Horbańczuk J, et al. Cathelicidins: family of antimicrobial peptides. a review. *Mol Biol Rep*. 2012;39(12):10957–70.
10. Cribier B. Rosacea: Treatment targets based on new physiopathology data. *Ann Dermatol Venereol*. 2022;149(2):99–107.
11. Nauroy P, Nyström A. Kallikreins: essential epidermal messengers for regulation of the skin microenvironment during homeostasis, repair and disease. *Matrix Biol Plus*. 2019;6–7:100019.
12. Zhang M, Ma Y, Ye X, Zhang N, Pan L, Wang B. TRP (transient receptor potential) ion channel family: structures, biological functions and therapeutic interventions for diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):261.
13. Okońska A, Kozakiewicz J, Ziemia M, Kałuska J, Suprun T, Sokół A, et al. Rosacea pathogenesis and topical treatment options – a review. *Quality in Sport*. 2025;39:58360.
14. Geng R, Bourkas AN, Sibbald RG. Rosacea: Clinical aspects and treatments. *Adv Skin Wound Care*. 2023;36(12):626–34.
15. Frazier W, Zemtsov RK, Ge Y. Rosacea: common questions and answers. *Am Fam Physician*. 2024;109(6):533–42.
16. Cribier B. Rosacea: new data for better care. *Ann Dermatol Venereol*. 2017;144(8-9):508–17.
17. Paiva-Santos AC, Gonçalves T, Peixoto D, Pires PC, Velsankar K, Jha NK, et al. Rosacea topical treatment and care: from traditional to new drug delivery systems. *Mol Pharm*. 2023;20(8):3804–28.
18. Mikkelsen CS, Holmgren HR, Kjellman P, Heidenheim M, Kappinen A, Bjerring P, et al. Rosacea: a clinical review. *Dermatol Rep*. 2016;8(1):6387.
19. Oliveira CMM, Almeida LMC, Bonamigo RR, Lima CWG, Bagatin E. Consensus on the therapeutic management of rosacea – Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2020;95(Suppl 1):53–69.
20. Sobkowska D, Szałapska A, Pawlaczyk M, Urbańska M, Micek I, Wróblewska-Kończalik K, et al. The role of cosmetology in an effective treatment of rosacea: a narrative review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:1419–30.
21. Dall'Oglio F, Nasca MR, Micali G. Emerging topical drugs for the treatment of rosacea. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2021;26(1):27–38.
22. Lee JJ, Chien AL. Rosacea in older adults and pharmacologic treatments. *Drugs Aging*. 2024;41(5):407–21.
23. Del Rosso JQ, Tangheiti E. Topical Oxymetazoline Hydrochloride Cream 1% for the treatment of persistent facial erythema of rosacea in adults: a comprehensive review of current evidence. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021;14(3):32–7.
24. McClellan KJ, Noble S. Topical metronidazole. A review of its use in rosacea. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1(3):191–9.
25. Hua P, Tu Y, Yang Z, He Y, He L, Yao Q, et al. Minocycline inhibits rosacea-like inflammation through the TLR4-mediated NF-κB signaling pathway in vivo and in vitro. *PLoS One*. 2025;20(5):e0323598.
26. Gold LS, Del Rosso JQ, Kircik L, Bhatia ND, Hooper D, Nahm WK, et al. Minocycline 1.5% foam for the topical treatment of moderate to severe papulopustular rosacea: Results of 2 phase 3, randomized, clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(5):1166–73.
27. Bhatia N, Del Rosso J, Stein Gold L, Lain E, Draelos ZD, Sidgiddi S, et al. Efficacy, safety, and tolerability of oral dfd-29, a low-dose formulation of minocycline, in rosacea. *JAMA Dermatol*. 2025;161(5):499.
28. Ma G, Zhang Y, Gao Q, Yuan X, Zhou Z, Jian D, et al. Gabapentin improves the flushing of rosacea, but not other rosacea symptoms or quality of life: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2025;92(4):920–2.
29. Wei J, Wan M, Chen Q, Fu J, Yang L, Ni R, et al. Gabapentin is an efficacy treatment for facial flushing and erythema of erythematotelangiectatic rosacea: a randomized clinical noninferiority trial. *J Am Acad Dermatol*. 2025;92(4):927–30.
30. Barbarino SC, Bucay VW, Cohen JL, Gold MH. Integrative skincare trial of intense pulsed light followed by the phyto-corrective mask, phyto-corrective gel, and resveratrol <sc>BE</sc> for decreasing post-procedure downtime and improving procedure outcomes in patients with rosacea. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(9):3759–67.
31. Kalil CLPV, Reinehr CPH, Milman LM. Intense Pulsed Light: review of clinical indications. *Surg Cosmet Dermatol*. 2017;9(1):9-17.
32. Bharti J, Sonthalia S, Jakhar D. Mesotherapy with botulinum toxin for the treatment of refractory vascular and papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(6):e295–6.
33. Bloom BS, Payongayong L, Mourin A, Goldberg DJ. Impact of intradermal AbobotulinumtoxinA on facial erythema of rosacea. *Dermatol Surg*. 2015;41(Suppl 1):S9–16.
34. Alsaati AA, Alsaadoun D, Kinkar LI, Alkhamis RS, Ahmed WA, Almathami AH. The efficacy and safety of Botulinum Toxin A for the treatment of rosacea: a systematic review. *Cureus*. 2023;15(12):e51304.
35. Boaretto Netto J, Borges AC, Farias, TG. Could photobiomodulation be used for treatment of rosacea?. *Lasers Med Sci*. 2025;40(1):250.
36. Dick MK, Patel BC. Rhinophyma. 2023 Aug 8. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.*

37. Costa TC, Firme WAA, Brito LMR, Vieira MBG, Leite LA de S. Rinofima: opções cirúrgicas utilizadas no serviço de cirurgia Plástica do hospital Agamenon Magalhães - PE. *Rev Bras Cir Plást.* 2010;25(4):633-6.
38. Kamrani P, Boen M, Fabi SG, Goldman MP. From CO2 to Er:YAG: a comprehensive review of laser treatments for rhinophyma. *J Drugs Dermatol.* 2024;23(11):932-6.
39. Thang CJ, Lai J, Garate D, Golovko G, Wilkerson MG, Loder EW, et al. Calcitonin gene-related peptide inhibition and development of acne and rosacea. *JAMA Dermatol.* 2024;160(8):895-8.
40. Dring JC, Kaczynski M, Zureikat RM, Kaczynski M, Forma A, Baj J. Review of applications of zeolites in dermatology: molecular perspectives and translational potentials. *Int J Mol Sci.* 2025;26(14):6821.
41. Volk K, Ulfers A, Yi RC, Feldman S, Taylor SL. Treatment management for rosacea: current pharmacological and non-pharmacological options. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2025;18(8):589-605.

#### CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES:

**Célia Luiza Petersen Vitello Kalil**  ORCID 0000-0002-1294-547X

Aprovação da versão final do manuscrito, Concepção e planejamento do estudo, Participação efetiva na orientação da pesquisa, Revisão crítica do manuscrito.

**Matheus Silva Melo**  ORCID 0000-0003-3027-8719

Concepção e planejamento do estudo, Elaboração e redação do manuscrito, Obtenção, análise e interpretação dos dados, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito.

**Giulia Dambrós Malacarne**  ORCID 0000-0002-0313-3840

Concepção e planejamento do estudo, Elaboração e redação do manuscrito, Obtenção, análise e interpretação dos dados, Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

**Isabela de Liz Pereira**  ORCID 0009-0001-4727-8400

Elaboração e redação do manuscrito, Obtenção, análise e interpretação dos dados, Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, Revisão crítica da literatura.