

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

O uso tópico da ivermectina 1% no tratamento da Rosácea

Mariana Isabel Neves da Cruz

M

2021



O uso tópico da ivermectina 1% no tratamento da Rosácea

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Estudante: Mariana Isabel Neves da Cruz

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Correio eletrónico: up201106929@up.pt

Orientador: Prof. Dr. Tiago Torres

Assistente Hospitalar de Dermatologia no Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar do Porto

Professor Auxiliar Convidado, ICBAS-UP

Porto, 29 de Março de 2021

Assinatura do estudante

Mariana Cruz

Assinatura do orientador

Tiago Lourenço

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais, por todo o apoio que me deram ao longo de todo o meu percurso académico e em todas as etapas da minha vida.

Obrigado pela força, dedicação, amor e conselhos, mas principalmente por nunca me deixarem desistir dos meus sonhos!

Agradecimentos

Agradeço ao Prof. Tiago Torres por ter aceite fazer parte deste projeto e pela confiança transmitida desde o primeiro momento, pelos esclarecimentos, conselhos e preocupação.

Agradeço ao José Pedro todo o amor, carinho e amizade que sempre me deu. Obrigada por acreditares sempre em mim e me dares força para alcançar todos os meus objetivos.

Agradeço às minhas amigas Inês Leal, Joana Parchão, Sara Matos e Filipa Paulo por estarem sempre presentes nos momentos mais felizes e difíceis ao longo destes anos. Obrigada por sempre acreditarem em mim e pelos muitos momentos inesquecíveis que vivemos.

Agradeço à minha família e amigos pela força em momentos de dúvida, pela paciência em momentos de stress e o apoio incondicional sempre transmitido.

Resumo

Introdução – A rosácea é uma doença vascular inflamatória crônica da pele, que afeta principalmente a face, o nariz, o pescoço e a região frontal. Ocorre em 2 a 20 % das populações estudadas e tem maior incidência em adultos entre os 30 e 50 anos de idade, sendo mais frequente no sexo feminino. A rosácea caracteriza-se por rubor facial, eritema, telangiectasias, pápulas e pústulas e, em casos graves, rinofima. Existem quatro tipos de rosácea: eritematotelangiectásica, papulopustulosa, fimatosa e ocular. A etiologia da rosácea ainda é desconhecida, no entanto, cerca de 30% aparenta ter causa genética. Outros fatores a serem considerados são o stress diário, a depressão, a ansiedade, o consumo de bebidas alcoólicas, os banhos quentes e a exposição solar. Recentemente observou-se que o ácaro comensal *Demodex* dos folículos pilosos está relacionado com a rosácea papulopustulosa. No tratamento da rosácea o alvo sempre foi o inibir os mecanismos inflamatórios, no entanto, atualmente, há um interesse no uso de agentes com propriedades antiparasitárias, por existirem evidências do ácaro *Demodex*, como sendo um potencial fator na fisiopatologia da rosácea. O exato mecanismo por detrás dos benefícios da ivermectina ainda não está bem estabelecido, mas estudos mostram que é devido ao facto de possuir tanto propriedades anti-inflamatórias, como antiparasitárias. Em vários estudos o uso diário da ivermectina 1% tópica de rosácea papulopustulosa moderada-a-grave mostrou uma redução dos sintomas e uma maior eficácia em comparação com o uso de duas vezes por dia de metronidazol 0,75% tópico.

Objetivo – Analisar sistematicamente as informações disponíveis relativas aos benefícios do uso da ivermectina no tratamento da rosácea.

Desenvolvimento – Foram analisados vários artigos que estudaram o tratamento da rosácea papulopustulosa com a ivermectina 1% tópica em monoterapia ou em combinação.

Conclusão – A rosácea é uma condição clinicamente difícil de tratar e embora o metronidazol 0,75% tópico tenha sido o tratamento padrão para as lesões papulopustulosas da rosácea, a sua eficácia é agora superada pela ivermectina 1% tópica. A ivermectina 1% tópica é uma opção eficaz e bem tolerada para o tratamento tópico das lesões inflamatórias da rosácea, com a conveniência da aplicação uma vez ao dia.

Palavras-Chave: rosácea, ivermectina 1% tópica, tratamento.

Abstract

Introduction – Rosacea is a chronic inflammatory vascular disease of the skin, which mainly affects the face, nose, neck and forehead. It occurs in 2 to 20% of the studied populations and has a higher incidence in adults between 30 and 50 years of age, being more frequent in women. Rosacea is characterized by facial flushing, erythema, telangiectasias, pustules and papules and, in severe cases, rhinophyma. There are four types of rosacea: erythematotelangiectatic, papulopustulous, fimatous and ocular. The etiology of rosacea is still unknown, however, about 30% appear to have a genetic cause. Other factors to consider are daily stress, depression, anxiety, alcohol consumption, hot baths and sun exposure. Recently, evidence has been discovered that the mite *Demodex* from hair follicles is related to papulopustular rosacea. In the treatment of rosacea, the target has always been to stop inflammatory mechanisms, however, currently, there is an interest in the use of agents with antiparasitic properties, as there is evidence of the *Demodex* mite, as being a potential factor in the pathophysiology of rosacea. The exact mechanism behind the benefits of ivermectin is not yet well established, but studies show that it is due to the fact that it has both anti-inflammatory and anti-parasitic properties. In several studies, the daily use of topical 1% ivermectin of moderate-to-severe papulopustular rosacea showed a reduction in symptoms and greater efficacy compared to the use of 0.75% topical metronidazole twice a day.

Objective – To systematically analyze the available information regarding the benefits of using topical ivermectin 1% in the treatment of rosacea used in clinical practice.

Development – Several articles were analyzed which studied the treatment of papulopustular rosacea with 1% topical ivermectin in monotherapy or in combination.

Conclusion – Rosacea is a clinically difficult condition to treat and although 0.75% topical metronidazole has been the standard treatment for papulopustular lesions of rosacea, its effectiveness is now outpaced by ivermectin. Ivermectin 1% topical is an effective and well-tolerated option for topical treatment of inflammatory lesions of rosacea, with the convenience of application once a day.

Keywords: rosacea, ivermectin 1% topical, treatment.

Lista de Abreviaturas

AZA	Ácido Azeláico
BR	Brimonidina
CCL2	<i>Chemokine ligand 2</i>
CYP	Citocromo P450
DVD	Duas vezes ao dia
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
EAs	Eventos Adversos
EQ-5D	EuroQol-5
IGA	<i>Investigators Global Assessment</i>
IL	Interleucina
IVM	Ivermectina
KLK5	Peptidase 5
LL	<i>Little peptide</i>
LPS	Lipopolissacarídeo
MCP-1	<i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>
MCR	Microscopia confocal refletante
MTZ	Metronidazol
NF-κB	Factor nuclear kappa B
NHEK	Queratinócitos epidérmicos humanos normais
PDL	Laser de corante pulsado
ROSCO	<i>Rosacea Consensus</i>
RPP	Rosácea papulopustulosa
RT-PCR	<i>Real-time polymerase chain reaction</i>
TLR-2	<i>Receptor Toll-like 2</i>
TNF-α	Fator de necrose α
UVD	Uma vez ao dia

Índice

Agradecimentos	i
Resumo.....	ii
<i>Abstract</i>	iii
Lista de Abreviaturas	iv
Lista de Tabelas	vi
Introdução.....	1
Metodologia	3
Ivermectina.....	4
Tratamento da Rosácea.....	6
Estudos	7
1. Avaliação do eritema da rosácea após tratamento com a IVM 1% tópica.....	7
2. Monitorização do Demodex através de microscopia confocal refletante durante o tratamento da rosácea com IVM 1% tópica	8
3. Avaliação da expressão de marcadores inflamatórios e imunológicos com o uso da IVM 1% tópica.....	8
4. Comparação entre o uso da IVM 1% tópica com a brimonidina 0,33% tópica e placebo.....	9
5. Comparação entre o uso da IVM 1% tópica e o uso da IVM1% tópica combinada com doxiciclina 40 mg em cápsulas	9
6. Comparação entre o uso da IVM 1% tópica e placebo	10
7. Comparação entre o uso da IVM 1% tópica e o MTZ 0,75% tópico	10
8. Continuação do Estudo 7 após as 16 primeiras semanas.....	11
9. Comparação entre o uso da IVM 1% tópica e o AZA 15% tópico	11
10. Comparação entre o uso da IVM 1% tópica, o MTZ 0,75% tópico e AZA 15% tópico.....	12
Discussão.....	13
Conclusão	15
Apêndice.....	17
Bibliografia.....	18

Lista de Tabelas

Tabela I - Investigator Global Assessment (IGA) score ^[1]	17
---	----

Introdução

Rosácea é uma doença inflamatória crónica da pele que afeta principalmente a região malar, o nariz, o mento e a região frontal, e que ocorre na sua maioria em idade adulta.^[2-6]

A rosácea afeta principalmente a população adulta entre os 30 e os 50 anos de idade e, classicamente, predomina no sexo feminino e aumenta com a idade.^[7, 8] Os dados de prevalência publicados variam muito de um estudo para outro, dependendo das populações estudadas e dos métodos usados. Na Europa e nos Estados Unidos, a prevalência varia entre 1% a 22% da população adulta.^[9-11]

Existem quatro subtipos clínicos de rosácea: eritematotelangiectásica, papulopustulosa, fimatosa e ocular, dos quais o subtipo eritematotelangiectásica é o mais comum, seguido pelo subtipo papulopustulosa.^[5, 7, 8, 11] Rosácea papulopustulosa (RPP) é um subtipo que é caracterizado por pápulas, pústulas e eritema facial persistente, associado a grande sofrimento psicológico.^[6] Uma vez que os subtipos frequentemente se sobrepõem e podem variar ao longo do tempo, uma abordagem fenotípica é agora recomendada por um painel internacional de *Rosacea Consensus* (ROSCO), a *National Rosacea Society* e a *American Acne and Rosacea Society* em reconhecimento das imprecisões e limitações da subtipagem.^[12] Entretanto, na prática, a gama de sintomas experimentados pelos doentes com rosácea frequentemente se sobrepõe a mais de um subtipo.^[7]

As características clínicas incluem características primárias (eritema transitório ou rubor, eritema fixo/não transitório, pápulas/pústulas inflamatórias, telangiectasia) e características secundárias (ardência, placa, edema) em várias combinações.^[4-6, 13-16] Como é facilmente visível na face, a rosácea pode afetar negativamente a qualidade de vida do doente, a sua vida social e profissional e também pode estar ligada a depressão, ansiedade e baixa autoestima.^[6, 14, 17-20]

A rosácea é uma doença crónica de etiologia incerta. Atualmente, a causa da rosácea não é totalmente compreendida, mas acredita-se que seja impulsionada predominantemente por resposta imunológica intensificada e desregulação neurovascular.^[21-23] Muitos fármacos estão disponíveis para tratamento, no entanto, nenhum parece visar totalmente a patologia subjacente de alteração do sistema imunológico e desregulação neurovascular.^[16] O principal peptídeo ativo de catelicidina, LL-37, está altamente concentrado na pele afetada por rosácea e pode contribuir para a inflamação aguda.^[24] As crises intermitentes podem contribuir para a cronicidade da rosácea, pois estão associadas à inflamação prolongada. Além disso, a pele afetada pela rosácea é altamente sensível e sujeita a irritações, dificultando o tratamento.^[25]

A sua etiologia é multifatorial e, além dos fatores exógenos, incluindo a luz ultravioleta, pode ser secundária ao envolvimento parasitário, particularmente ácaros *Demodex folliculorum*.^[23, 26] Existem dois tipos de ácaros *Demodex* que são habitantes naturais da pele humana e são encontrados dentro ou perto das unidades pilossebáceas: *Demodex folliculorum* e *Demodex brevis*.^[27] *Demodex folliculorum* é maior (0,3–0,4 mm) e tende a habitar na base dos cílios, como o nome sugere. *Demodex brevis* é menor (0,2–0,3 mm) e habita preferencialmente nas glândulas sebáceas.^[28] Os humanos são os únicos mamíferos onde se hospedem.^[29] Ambos os ácaros na sua forma adulta têm a forma de charuto, com quatro pares de patas para agarrar estruturas cilíndricas.^[30, 31] Os ácaros *Demodex* têm sido implicados na etiologia da rosácea^[26, 29, 32-34], e estudos mostram que a população *Demodex* está acentuadamente aumentada em doentes com rosácea em comparação com indivíduos saudáveis^[35-38], o que pode possivelmente exacerbar a inflamação.^[39, 40] Recentemente, foi demonstrado que os ácaros *Demodex* têm a capacidade de diminuir a resposta do *receptor Toll-like 2* (TLR-2) para facilitar sua sobrevivência. Quando o número de ácaros *Demodex* presente aumenta, ativam uma resposta imune da via TLR-2. Isto resulta na libertação de mediadores pró-inflamatórios levando a alterações inflamatórias da pele.^[35]

Embora muitos fármacos estejam disponíveis, as principais barreiras para o sucesso do tratamento incluem a adesão do doente, o custo do tratamento e as recaídas a longo prazo.^[41] Os doentes são obrigados a usar fármacos repetidamente ao longo de vários anos para controlar esta condição. Os efeitos colaterais destes fármacos podem ser incómodos, o que dificulta ainda mais a adesão do doente. Por isso há um interesse crescente no uso de agentes que tenham propriedades antiparasitárias complementares, pois há potencial para o super crescimento do ácaro *Demodex* comensal estar envolvido na fisiopatologia da rosácea.^[4, 39] Como uma nova opção de tratamento, a ivermectina (IVM) 1% tópica pode melhorar algumas destas barreiras por ser mais económica, clinicamente igual ou superior aos agentes tópicos mais usados e, em última análise, ser usada concomitantemente com outros fármacos/técnicas para um melhor e mais rápido tratamento da rosácea.^[42]

Assim, este trabalho tem como objetivo analisar sistematicamente as informações disponíveis relativas ao tratamento da rosácea com o uso da IVM 1% tópica, e perceber se a mesma é uma mais valia para o tratamento da rosácea, e comparar o seu uso com tratamentos há mais tempo aplicados na prática clínica.

Metodologia

O tema escolhido acarreta interesse clínico, uma vez que, se trata de um novo fármaco, promissor no tratamento da patologia em estudo e que pode alterar as orientações clínicas já existentes.

Relativamente à metodologia para a realização da revisão, esta incluiu uma pesquisa bibliográfica, realizada entre o dia 31 de agosto de 2020 e o dia 5 de janeiro de 2021, através da plataforma PubMed, utilizando as seguintes palavras-chave: *rosacea, ivermectin 1% topical, treatment*. Os critérios de inclusão foram artigos científicos escritos na língua inglesa, referentes à temática, completos e publicados nos últimos 10 anos. Cumprindo esta premissa, foram encontrados 27 artigos pelo título, a partir dos quais se selecionaram 21 tendo em conta o *abstract*.

Depois do estudo inicial sobre o tema, foram selecionados os artigos que estudaram o tratamento da rosácea papulopustulosa com a ivermectina 1% tópica em monoterapia ou em combinação.

Ivermectina

A ivermectina (IVM) é um antiparasitário de amplo espectro, de uso sistêmico, descoberto em 1970 e usado na medicina desde 1987 na forma oral. Descoberto pelo Instituto Kitasato, Tóquio, Japão, com origem num microorganismo isolado.^[43] Em dezembro de 2014, o *US Food and Drug Administration* aprovou o creme de IVM 1% tópica para o tratamento da rosácea em adultos, enquanto que a primeira aprovação europeia foi obtida em março de 2015.^[44, 45]

A IVM é um derivado semissintético da lactona macrocíclica da família das avermectinas^[42, 46] e tem propriedades anti-inflamatórias (semelhantes às de outros macrólidos^[47]), possui um amplo espectro de atividade antiparasitária e potencial propriedade antiviral.^[21, 40] Uma formulação do fármaco em creme (IVM 1% tópica Soolantra®; Rosiver™; Izeffa®) está agora disponível para o tratamento tópico uma vez ao dia (UVD) de lesões inflamatórias da rosácea (especificamente RPP em adultos^[44]).^[48] A IVM é 22-23 diidro-ivermectina B1, modificada do seu composto original avermectina. Duas isoformas, B1a (principal componente da IVM) e B1b, são as estruturas predominantes presentes na IVM. Ambas as isoformas são macrólidos de *Streptomyces avermitilis*.^[49] A composição estrutural da IVM evita a passagem através da barreira hematoencefálica em mamíferos e, portanto, protege de muitos efeitos adversos potenciais para os humanos.

O mecanismo exato subjacente aos benefícios da IVM no tratamento de doentes com lesões de rosácea ainda não foi estabelecido^[44], mas acredita-se que esteja relacionado com a sua ação dupla, anti-inflamatória e antiparasitária (incluindo ácaros *Demodex*).^[50, 51] Os efeitos anti-inflamatórios, incluem inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias induzida por lipopolissacarídeo (LPS), incluindo fator de necrose α (TNF- α), interleucina (IL)-1b e IL-6 [48], tanto in vitro quanto em *murinae*. Esta propriedade é mediada, pelo menos em parte, pela supressão da via do Factor nuclear kappa B (NF- κ B).^[50, 52-55]

Um estudo recente mostrou que a IVM é capaz de inibir a expressão génica da calicreína 5 (KLK5) e LL-37 e a secreção de proteínas em queratinócitos epidérmicos humanos normais (NHEK) estimulados com calcitriol.^[56] Os efeitos anti-inflamatórios da IVM foram associados à inibição da secreção de IL-8, IL-6 e do *monocyte chemoattractant protein-1 (chemokine ligand 2)* (MCP-1 (CCL2)) pelas células NHEK.^[57] Esses resultados sugerem que a IVM pode prevenir os efeitos inflamatórios da rosácea desencadeados pelo processamento anormal de LL-37, por meio da inibição da expressão do gene KLK5 na epiderme.^[56] Foi sugerido que a inibição de LL-37 se correlaciona diretamente com a atividade terapêutica benéfica em doentes com rosácea.

Ao nível antiparasitário, a IVM atua ao ligar-se seletivamente e com alta afinidade ao local de ligação do glutamato nos canais de cloro encontrados nas células nervosas e musculares dos invertebrados^[16, 45] (estes canais de cloro não estão presentes nos humanos^[45, 49, 58]). Após a ligação, a IVM aumenta a permeabilidade dos iões de cloro, levando a um estado de hiperpolarização, e como resultado, a paralisia e morte do parasita.^[45]

A concentração plasmática máxima é alcançada 10 h após a aplicação tópica^[44, 45], e a semi-vida da IVM é de aproximadamente 6 dias.^[44] A IVM liga-se fortemente à albumina e é altamente solúvel em lipídios, o que leva a uma ampla distribuição por todo o corpo, e não se liga aos eritrócitos significativamente.^[44, 45] A IVM é metabolizada através do sistema citocromo P450 (CYP) 3A4 nos microsomas do fígado e não inibe as principais isoenzimas CYP (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 ou 4A11) ou induz CYP1A2, 2B6, 2C9 ou 3A4, por isso tem baixo potencial de interação com outros fármacos que são metabolizados por essas enzimas.^[44, 45] No entanto, dado o papel do CYP3A4 no metabolismo da IVM, recomenda-se cuidado ao usar a IVM 1% tópica em conjunto com inibidores potentes do CYP3A4, por poder haver um grande aumento da concentração plasmática da IVM.^[45] Tanto a 3'-O-desmetil ivermectina quanto a 4a-hidroxi ivermectina são os principais metabólitos ativos, com eliminação em grande parte pelas fezes e apenas aproximadamente 1% pelos rins.^[44, 59]

A IVM 1% pode ser administrada por via oral ou tópica, mas o tratamento da RPP foi melhor estudado com a IVM 1% tópica.^[59] Para o tratamento de lesões inflamatórias da rosácea nos EUA^[44] e na UE^[45] uma quantidade do tamanho de uma ervilha da IVM 1% tópica deve ser aplicada em cada área afetada do rosto (nariz, testa, queixo e bochechas) e, em seguida, espalhar numa camada fina, evitando os lábios, olhos e mucosa.^[44, 45] A dosagem de IVM 1% tópica não requer ajuste em doentes idosos ou com insuficiência renal; no entanto, recomenda-se precaução em doentes com comprometimento hepático grave.^[45]

Tratamento da Rosácea

Infelizmente, a falha do tratamento é comum com fármacos de primeira linha. Numa pesquisa nacional de fármacos para rosácea, 46% dos doentes já tinham trocado de fármacos anteriormente, geralmente devido à falta de melhoria.^[60] Esses fatores enfatizam a necessidade para novos tratamentos eficazes de RPP. Até recentemente, os doentes com lesões inflamatórias graves eram frequentemente tratados com antibióticos. No entanto, um plano de ação da Comissão Europeia^[61] e um plano de ação global da Organização Mundial de Saúde^[62] foram implementados nos últimos anos para resolver o problema, cada vez maior, de resistência antimicrobiana, incluindo a redução do uso de antibióticos em doenças não infecciosas. O uso combinado destes fármacos com antibióticos nesses casos pode ser eficaz. Atualmente, a doxiciclina é o único fármaco aprovado pelo *Food and Drug Administration* para o tratamento de lesões inflamatórias na rosácea.^[63] No entanto, outras tetraciclina e macrólidos, como a azitromicina, também são clinicamente aplicáveis como adjuvantes.^[63] Todas as diretrizes recomendam a terapêutica combinada com antibióticos e terapêutica tópica na RPP grave.^[64] Embora a isotretinoína seja clinicamente eficaz, é considerada um agente de última linha para o tratamento de lesões refratárias.^[63]

Atualmente, não existem diretrizes universais para o tratamento da rosácea. A grande seleção de fármacos para rosácea torna a padronização difícil.^[65] O tratamento farmacológico para rosácea apresenta variações significativas devido a uma ampla seleção de fármacos disponíveis com diferentes mecanismos de ação e aplicação. Os algoritmos de tratamento são diferentes consoante se trata de rosácea leve-a-moderada e grave. Os tratamentos tópicos atuais para lesões inflamatórias da RPP incluem metronidazol (MTZ) 0,75% e 1% em formulações tópicas e ácido azelaico (AZA) em gel de 15%.^[2, 63, 64, 66, 67] Estas opções de tratamento estabelecidas, são anti-inflamatórias, mas não têm efeito antimicrobiano. Além disso, nenhum destes tratamentos demonstrou ser curativo, segundo uma revisão recente da *Cochrane*, observando recidivas frequentes, mesmo durante o tratamento.^[68, 69] Portanto, foi necessário procurar opções de tratamento mais eficazes.

Recentemente, a IVM 1% tópica tornou-se cada vez mais relevante no tratamento da RPP. Os ensaios clínicos estudaram a IVM 1% tópica e mostraram uma capacidade superior em diminuir as lesões inflamatórias globais quando comparados aos outros fármacos usados.^[16] Além disso, a IVM 1% tópica demonstrou um intervalo de tempo mais rápido para diminuir as pápulas e pústulas na RPP.^[70] A capacidade da IVM 1% tópica de atingir o ácaro *Demodex*^[34] leva a um tratamento mais etiológico da RPP com recidivas menos frequentes e parece tornar o tratamento particularmente

eficaz.^[71] Juntamente com seu benefício clínico, a IVM 1% tópica é relatada com incremento de custo-benefício como terapêutica inicial para RPP.^[41]

Estudos

Vários estudos examinaram a eficácia clínica da IVM 1% tópica em comparação com outros tratamentos existentes. Redução das lesões inflamatórias, taxa de reincidência, taxa de efeitos adversos e qualidade de vida foram os principais indicadores para demonstrar a eficácia clínica.

Os estudos tiveram em conta os seguintes parâmetros:

- número de lesões inflamatórias (pápulas e/ou pústulas);
- gravidade da rosácea conforme o *score Investigators Global Assessment (IGA)*^[1] (Tabela I);
- melhoria constatada pelos doentes numa escala global de 5 pontos (pior, sem melhoria, moderada, boa ou excelente);
- a dimensão EuroQol-5 (EQ-5D)^[72];
- qualidade de vida conforme medido pelo questionário *Dermatology Life Quality Index (DLQI)*^[73];
- avaliação de eventos adversos (EAs) e tolerância local (ardência, xerodermia, prurido) avaliados numa escala de 4 pontos (0 ausente a 3 grave).

1. Avaliação do eritema da rosácea após tratamento com a IVM 1% tópica

Neste estudo 20 doentes com RPP aplicaram IVM 1% tópica UVD durante 8 semanas. Na 8ª semana, em caso de resposta completa ao tratamento, o mesmo foi interrompido durante um período de 24 semanas onde também foram acompanhados. Em caso de haver só uma melhoria da rosácea até à 8ª semana, o tratamento foi estendido por mais 12 semanas e seguido de 12 semanas de acompanhamento sem tratamento.^[74] Nos casos em que não houve nenhuma resposta até à 8ª semana, o tratamento foi descontinuado. A avaliação instrumental foi realizada por fotografia digital dirigida ao eritema através de imagens polarizadas cruzadas por um sistema VISIA-CR™ obtido por RBX™. Na 8ª semana, 31,6% dos casos tiveram resposta completa ao tratamento, com uma diminuição significativa do grau de eritema. Durante as restantes semanas foi observado uma melhoria com resposta completa em 42% dos casos à 12ª semana, 47% à 16ª semana e 58% à 20ª semana, com redução do eritema.^[74]

A IVM 1% tópica foi considerada uma opção terapêutica na RPP leve-a-moderada. A fotografia digital direcionada ao eritema permitiu uma melhor identificação do grau de gravidade da rosácea e as alterações do eritema durante o tratamento com IVM 1% tópica em comparação com a observação clínica isolada.

2. Monitorização do *Demodex* através de microscopia confocal refletante durante o tratamento da rosácea com IVM 1% tópica

Outro estudo teve como objetivo determinar o valor de microscopia confocal refletante (MCR) na monitorização do *Demodex*, inflamação e parâmetros vasculares da rosácea durante o tratamento. A MCR é uma técnica de imagem não invasiva para ver in vivo as camadas superficiais da pele com uma maior resolução. Ao contrário das ferramentas invasivas, como as biópsias, a MCR permite a monitorização temporal da pele sem causar irritação ou alteração.^[75] Com a MCR, os ácaros são visíveis como estruturas arredondadas ou em forma de cone, brilhantes dentro dos folículos capilares.^[76, 77] Além disso, mudanças estruturais nos ácaros *Demodex* foram observadas após o tratamento com IVM 1% tópica usando MCR.^[78] É hipotetizado que os efeitos clínicos do tratamento da rosácea podem ser quantificados e idealmente também previstos usando monitoramento MCR. Em 20 doentes com rosácea, exames clínicos e MCR foram realizados antes, durante e 12 semanas após um tratamento de 16 semanas com IVM 1% tópica. Usando a MCR foi medido o número de ácaros, de células inflamatórias, a espessura da epiderme e a densidade vascular. Os ácaros foram detetados em 80% dos doentes no início do estudo, 30% na 16ª semana e 63% na 28ª semana. O número de ácaros reduziu significativamente durante o tratamento, mas não foram observadas alterações nas células inflamatórias, espessura da epiderme ou parâmetros vasculares. A MCR permitiu a monitorização do efeito anti-inflamatório da IVM 1% tópica ao determinar a presença de ácaros. Quantificar o número exato de ácaros e as características inflamatórias e vasculares é ainda um desafio devido às limitações do aparelho, e por isso, atualmente, o mesmo ainda tem um valor limitado na prática clínica.^[79]

Com recurso à MCR foi possível detetar uma diminuição do número de ácaros durante o tratamento com a IVM 1% tópica, no entanto não foi conseguido observar alterações nas células inflamatórias, espessura da epiderme ou parâmetros vasculares, o que permite afirmar que ainda existe algumas limitações por parte da MCR.

3. Avaliação da expressão de marcadores inflamatórios e imunológicos com o uso da IVM 1% tópica

Neste estudo com 20 doentes caucasianos tratados com IVM 1% tópica durante um ano avaliou-se a concentração de ácaros *Demodex*, expressão do nível de citocinas (IL-8, IL-37, HBD3, TLR-4, TNF-

a) e contagem de lesões inflamatórias. 15 doentes tiveram uma pontuação inicial de IGA=3 e 5 doentes uma pontuação IGA=4. Após um período de 6 semanas de tratamento com IVM 1% tópica, a contagem média de *Demodex* diminuiu de 99,9/cm² para 3,8/cm². Após o período de 12 semanas, a contagem era de 0,8/cm². Níveis de expressão génica de todas as citocinas foram reduzidos no final do estudo. As lesões inflamatórias foram reduzidas de um valor basal de 57 para 21, ao fim de 6 semanas e para 10 após as 12 semanas. A pontuação geral do IGA diminuiu de 3,3 no início do estudo para 2,0 e 1,1 no período de 6 e 12 semanas, respetivamente.^[34]

Conclui-se que com o uso da IVM 1% tópica ocorre uma diminuição do número de *Demodex* e das lesões inflamatórias, com diminuição do valor de IGA inicial entre 3 e 5 para 1,1 e 2,0, respetivamente. Assim, a quantidade de *Demodex* parece estar relacionada com o valor de IGA.

4. Comparação entre o uso da IVM 1% tópica com a brimonidina 0,33% tópica e placebo

IVM 1% tópica também pode ser combinada com brimonidina (BR) 0,33% tópica, um agonista do recetor alfa2. Um estudo com doentes com rosácea com eritema persistente moderado-a-grave e lesões inflamatórias determinou a eficácia da monoterapia versus terapêutica combinada. A fim de explorar diferentes sequências de introdução de tratamento, o grupo ativo foi dividido em dois grupos: um com IVM 1% tópica + BR 0,33% tópica desde o início do tratamento e outro com o placebo de BR 0,33% tópica nas primeiras 4 semanas + IVM 1% tópica, seguido de 8 semanas de IVM 1% tópica + BR 0,33% tópica. Em 12 semanas, 55,8% dos doentes IVM 1% tópica + BR 0,33% tópica relataram uma pontuação IGA de *almost clear/clear* em comparação com 36,8% dos doentes com placebo (P = 0,007). 4,2% dos doentes com IVM 1% tópica + BR 0,33% tópica relataram EAs em comparação com 10% na monoterapia com BR 0,33% tópica, sugerindo que a IVM 1% tópica adjuvante tem potencial para aumentar a eficácia e segurança do tratamento da rosácea.^[80]

5. Comparação entre o uso da IVM 1% tópica e o uso da IVM1% tópica combinada com doxiciclina 40 mg em cápsulas

Este estudo de 12 semanas, compara doentes com rosácea grave (IGA=4) que receberam IVM 1% tópica mais 40mg de doxiciclina (terapêutica combinada) e doentes que receberam IVM 1% tópica mais placebo (monoterapia). Participaram 273 doentes. A terapêutica combinada teve maior eficácia na redução de lesões inflamatórias (80,3% combinada versus 73,6% monoterapia). A terapêutica combinada teve um início de ação mais rápido a partir da 4ª semana; aumentou significativamente o número de doentes que alcançaram uma pontuação IGA de 0 (11,9% combinada versus 5,1% monoterapia) e 100% de redução da lesão (17,8% combinada versus 7,2% monoterapia) na 12ª semana. A combinação de IVM 1% tópica e doxiciclina 40 mg em cápsulas

pode ter respostas mais eficazes, melhorar as taxas de resposta e aumentar a satisfação do doente nos casos de rosácea grave.^[81]

6. Comparação entre o uso da IVM 1% tópica e placebo

Dois estudos de fase 3, financiados por *Galderma R&D*, analisaram o uso de IVM 1% tópica versus placebo, por um período de 12 semanas.^[1] Foram incluídos doentes com RPP moderada-a-grave, com um total de 31-33 lesões inflamatórias de base, maioria mulheres caucasianas, com uma média de idades de 50,4 anos no estudo 1 e 50,2 anos no estudo 2. Os doentes com RPP moderada-a-grave aplicaram qualquer um dos medicamentos UVD. Em ambos os ensaios, uma diferença estatisticamente significativa foi encontrada na contagem de lesões inflamatórias a favor da IVM 1% tópica. A IVM 1% tópica foi significativamente mais eficaz do que o placebo, com scores IGA $\leq$ 1 (*clear/almost clear*) em 12 semanas, 38,4% e 40,1%, no estudo 1 e 2 respetivamente, comparativamente com os 11,6% e 18,8% do placebo. Após 4 semanas de tratamento já tinham sido encontradas diferenças estatisticamente significativas nas pontuações de IGA para a IVM 1% tópica.^[1] Os resultados avaliados pelos doentes foram significativamente melhores no grupo de IVM 1% tópica, com mais doentes classificando a melhoria como "excelente" (69%) ou "boa" (66,2%) após 12 semanas em ambos os ensaios. Nenhum problema relevante de segurança (prurido, ardência, xerodermia) foi observado.^[1]

Concluiu-se que a utilização da IVM 1% tópica foi mais eficaz que o uso de placebo, com uma diminuição de IGA mais significativa com o uso da IVM 1% tópica em comparação com o placebo.

7. Comparação entre o uso da IVM 1% tópica e o MTZ 0,75% tópico

Os estudos foram patrocinados pela *Galderma*, que detém IVM 1% tópica no seu portfólio de produtos. Os critérios de elegibilidade incluíram uma contagem de lesões faciais inflamatórias de 15–70 e um score IGA $\geq$ 3, indicativo de uma RPP moderada-a-grave (Tabela I). Os doentes eram principalmente caucasianos (>95%), tinham uma idade média de 50–52 anos e uma contagem média de lesões inflamatórias de 31–33. A maioria dos doentes tinha rosácea moderada (76–83%) e os restantes doentes tinham rosácea grave (17–24%). No estudo, em Fase 3, os doentes receberam IVM 1% tópica UVD ou MTZ 0,75% tópico duas vezes ao dia (DVD) durante 16 semanas. Um total de 962 doentes foram randomizados para receber IVM 1% tópica ou MTZ 0,75% tópico. Na 16ª semana, IVM 1% tópica foi significativamente superior ao MTZ 0,75% tópico em termos de redução das lesões inflamatórias (83,0% versus 73,7%; $p < 0,001$). Os resultados de IGA (*clear ou almost clear*) também favoreceram a IVM 1% tópica em vez do MTZ 0,75% tópico (84,9% versus 75,4%, respetivamente; $p < 0,001$). A incidência de EAs foi comparável entre os grupos e a tolerabilidade local foi melhor para IVM 1% tópica.

O objetivo deste estudo de fase 3 foi demonstrar superioridade da redução das lesões inflamatórias com o uso de IVM 1% tópica em relação ao uso do MTZ 0,75% tópico em doentes com RPP, após 16 semanas de tratamento tópico.^[82] A IVM 1% tópica foi significativamente superior ao MTZ 0,75% tópico e alcançou alta satisfação por parte do doente.^[82] Os doentes tratados com IVM 1% tópica apresentaram uma redução numérica maior no score DLQI do que os doentes tratados com MTZ 0,75% tópico (-5,18 versus -3,92; $p < 0,01$), indicando uma melhoria maior na qualidade de vida com o uso da IVM 1% tópica.

8. Continuação do Estudo 7 após as 16 primeiras semanas

Os doentes que alcançaram pontuações de $IGA \leq 1$ foram autorizados a entrar num estudo de extensão ao realizado em 2015 ^[82], de 36 semanas. Para todos os doentes, a medicação do estudo (fosse a IVM 1% tópica ou o MTZ 0,75% tópico) foi descontinuada na 16ª semana para avaliação do tempo da primeira recaída. O estudo de extensão foi cego para os investigadores e os doentes não tiveram permissão para discutir os tratamentos do estudo. A recaída foi definida para uma pontuação $IGA \geq 2$. O tempo da primeira recaída foi significativamente maior para doentes que tinham sido tratados anteriormente com IVM 1% tópica UVD em comparação com aqueles que tinham sido tratados com MTZ 0,75% tópico DVD.^[68] O tempo médio para a primeira recaída para a IVM 1% tópica foi de 115 dias e 85 dias para o MTZ 0,75% tópico. Todos os doentes inscritos no estudo de extensão de 36 semanas experimentaram um número muito baixo de EAs (ardência [10,6% IVM 1% tópica versus 13,6% MTZ 0,75% tópico], xerodermia [10,1% IVM 1% tópica versus 15,0% MTZ 0,75% tópico] e prurido [10,1% IVM 1% tópica versus 13,6% MTZ 0,75% tópico]).^[68]

A taxa de sucesso global de IGA foi maior em doentes tratados com IVM 1% tópica do que com os que foram tratados com MTZ 0,75% tópico. Consistente com estudos anteriores, nenhum problema de segurança importante foi observado.

9. Comparação entre o uso da IVM 1% tópica e o AZA 15% tópico

A análise do uso a longo prazo de IVM 1% tópica foi avaliada em dois ensaios de extensão de 40 semanas em comparação com o ácido azeláico (AZA) em gel 15% [83], após o tratamento inicial de 12 semanas só com IVM 1% tópica.^[1] Os doentes que originalmente receberam IVM 1% tópica tiveram a opção de continuar com a IVM 1% tópica ou interromper o tratamento. Os doentes controlo foram trocados para AZA 15% tópico DVD. Após 40 semanas de tratamento continuado, 71,1% dos doentes a usar IVM 1% tópica tiveram um score $IGA \leq 1$ em comparação com 59,4% dos doentes a usar AZA 15% tópico.^[83] Os doentes com IVM 1% tópica tiveram uma menor incidência de EAs. Doentes que utilizaram IVM 1% tópica tiveram 1,9% e 2,1% no estudo 1 e 2, respetivamente, comparativamente aos 6,7% e 5,8% para o AZA 15% tópico nos dois estudos, respetivamente.^[83]

Os resultados destes 2 estudos de segurança de longo prazo apoiam o uso de longo prazo de IVM 1% tópica no tratamento de RPP. A IVM 1% tópica foi segura, bem tolerada e eficaz durante todo o período de tratamento de 52 semanas e indica que a IVM 1% tópica é um tratamento seguro e eficaz durante 52 semanas em doentes com RPP moderado-a-grave. No entanto, este resultado deve ser interpretado com cuidado, uma vez que a duração do tratamento foi mais longa com IVM 1% tópica em comparação com o AZA 15% tópico (52 versus 40 semanas).^[34]

10. Comparação entre o uso da IVM 1% tópica, o MTZ 0,75% tópico e AZA 15% tópico

Uma meta-análise de 19 estudos comparou o uso da IVM 1% tópica aplicada UVD com o uso do AZA 15% tópico DVD e com o uso do MTZ 0,75% tópico DVD por um período de 12 semanas na RPP moderada-a-grave.^[84] Um achado importante nesta meta-análise foi a eficácia clínica na redução de lesões inflamatórias. A IVM 1% tópica UVD demonstrou maior redução na contagem de lesões inflamatórias em comparação com o AZA 15% tópico DVD e com o MTZ 0,75% tópico DVD. No entanto, em regimes onde as concentrações de MTZ tópico são mais altas, este pode ser tão eficaz quanto a IVM 1% tópica. Finalmente, a IVM 1% tópica apresentou um risco significativamente menor de desenvolver quaisquer EAs em comparação com o AZA 15% tópico DVD e sem diferença significativa em relação ao MTZ 0,75% tópico.^[84]

Discussão

A IVM 1% tópica é o primeiro tratamento para rosácea que também tem como alvo os ácaros *Demodex*. Embora a ligação entre *Demodex* e rosácea não tenha sido até agora totalmente estabelecida, existe evidência crescente que o crescimento excessivo do ácaro *Demodex* comensal participa na fisiopatologia da rosácea e estudos recentes sugerem uma forte correlação entre o sucesso do tratamento e a redução na densidade de *Demodex*, usando a IVM 1% tópica.^[34] O efeito antiparasitário da IVM é mediado por meio de ligação seletiva, de alta afinidade e de longo prazo aos canais de cloreto dependentes de glutamato, que existem em células nervosas e musculares de invertebrados.^[58, 85] Portanto, a IVM pode, não apenas, reduzir as respostas inflamatórias como outros fármacos, mas também afetar as respostas parasitárias, eliminando diretamente os ácaros. Por isso, a sua eficácia observada a longo prazo da IVM 1% tópica pode ser devida ao seu duplo mecanismo de ação.

A IVM 1% tópica é um fármaco relativamente seguro. Embora efeitos colaterais e eventos adversos possam ocorrer, eles ocorrem a uma menor percentagem em comparação com outros tratamentos tópicos para rosácea. Os sintomas adversos a curto prazo associados ao uso de IVM 1% tópica incluem prurido e sensação de ardência na pele.^[86] Estes sintomas podem afetar a tolerabilidade do fármaco. No entanto, no geral, menos de 2% dos doentes interromperam o uso de IVM 1% tópica por EAs no estudo onde se compara o uso da IVM 1% tópica com placebo.^[1] A tolerabilidade a longo prazo da IVM 1% tópica foi examinada no estudo onde se compara o uso da IVM 1% tópica com o uso de AZA 15% tópico. A IVM 1% tópica foi preferível ao AZA 15% tópico após 40 semanas de tratamento.^[83] Os doentes que receberam AZA 15% tópico tiveram 33-45% menos controlo sobre a ardência, xerodermia e prurido em comparação com os que receberam a IVM 1% tópica.^[83]

Acredita-se que o MTZ 0,75% tópico atue essencialmente por uma ação anti-inflamatória, mas que também diminui a densidade folicular dos ácaros *Demodex* sem os eliminar diretamente.^[87] No estudo de extensão MTZ 0,75% tópico versus IVM 1% tópica, a IVM 1% tópica foi ligeiramente mais eficaz em 36 semanas na prevenção de recidiva, embora as taxas de recaída após a interrupção do tratamento em ambos os grupos ainda fossem 62,7% na IVM e 68,4% no MTZ.^[68] MTZ 0,75% tópico tem sido uma das terapêuticas mais utilizadas no tratamento da RPP. A IVM 1% tópica foi significativamente superior ao MTZ 0,75% tópico em termos de redução percentual da linha de base na contagem de lesões inflamatórias. Mostrou que a IVM 1% tópica é mais eficaz do que o MTZ 0,75% tópico, com tendência a apresentar maior eficácia mesmo em doentes com maior gravidade. Além disso, com base na pontuação IGA na 16ª semana, houve uma grande diferença a

favor da IVM 1% tópica em cerca de 13% mais doentes, que avaliaram como *clear*.^[82] Um bom perfil de segurança geral foi observado para IVM 1% tópica, e foi bem tolerado em comparação com MTZ 0,75% tópico. Houve uma maior incidência de agravamento dos sintomas de ardência, xerodermia e prurido no grupo do MTZ 0,75% tópico, em relação ao grupo da IVM 1% tópica.^[82]

O tempo médio para a primeira recidiva foi significativamente maior para a IVM 1% tópica em comparação com o MTZ 0,75% tópico (115 contra 85 dias). Uma possível explicação pode ser que as diferentes taxas de proliferação do ácaro *Demodex* após a descontinuação do tratamento. Se o papel central dos ácaros *Demodex* na fisiopatologia da rosácea puder ser confirmado, então a IVM 1% tópica é potencialmente o tratamento mais dirigido ao nível etiológico para o tratamento da RPP, evitando uma nova proliferação de ácaros. Embora a resistência parasitária à IVM 1% tópica tenha sido relatada em nematoides, isso não foi relatado para ácaros *Demodex* na rosácea.^[55] Embora a recaída com IVM 1% tópica possa ser menos frequente em comparação com outros fármacos, os resultados do estudo de extensão não podem ser considerados conclusivos.^[68]

O uso concomitante de IVM 1 % tópica com BR 0,33% tópica demonstrou eficácia superior e um perfil de segurança superior em relação ao placebo para o tratamento de rosácea moderada-a-grave. A introdução precoce de BR 0,33% tópica a partir do primeiro dia de tratamento, mais a aplicação de um conjunto de cuidados diários para a pele, pode acelerar o sucesso do tratamento sem prejudicar a satisfação ou a tolerabilidade do doente. A terapêutica combinada é uma opção promissora para o tratamento da rosácea.^[80]

A combinação da IVM 1% tópica e da doxiciclina 40 mg em cápsulas foi significativamente superior à monoterapia (IVM 1% tópica com placebo) em termos de redução percentual de lesões inflamatórias desde o início e percentagem de doentes que alcançaram 100% de eliminação da lesão na 12ª semana. Os resultados deste estudo sugerem que o uso da combinação da IVM 1% tópica e da doxiciclina 40 mg em cápsulas pode melhorar os resultados do tratamento. Tem uma melhoria visível mais rápida, maior eficácia, redução do eritema e uma diminuição da ardência facial, oferecendo a oportunidade de alcançar uma pontuação IGA=0 em mais doentes, sem comprometer a sua segurança. Em última análise, a satisfação geral do doente foi alcançada com mais frequência nos indivíduos que utilizaram a terapêutica combinada.^[81]

Várias outras lacunas de conhecimento permanecem. A IVM 1% tópica só foi testada em RPP moderada-a-grave em doentes principalmente caucasianos, e por isso há uma limitação para a generalização dos dados. O benefício clínico é possivelmente menor em doentes com rosácea papulopustulosa leve, no entanto mais estudos serão precisos para o esclarecer.^[88]

Conclusão

A rosácea é uma doença crónica da pele com profundo impacto na qualidade de vida do doente. Devido à sua natureza multifatorial, os fármacos costumam ser ineficazes no tratamento das causas subjacentes. Os novos tratamentos em estudos para a rosácea são limitados quando comparados com outras doenças inflamatórias da pele e, por isso, há uma grande necessidade para pesquisa de terapêuticas novas e mais eficazes, porque atualmente não existe cura para a rosácea.^[4, 7, 21] Doentes com rosácea são sensíveis ao tratamento tópico contudo as frequentes recidivas, os efeitos laterais e ainda os altos custos do tratamento, levam a uma menor adesão do doente ao tratamento.^[42, 89]

Além das abordagens gerais de cuidado da pele (por exemplo, fotoproteção, hidratantes suaves) que ajudam a evitar possíveis estímulos para a rosácea e podem ajudar a aliviar sintomas, vários agentes farmacológicos (tópicos ou orais) e outros (por exemplo o laser de corante pulsado de 595nm (PDL)) estão disponíveis para tratar a rosácea dependendo da gravidade e sintomas da mesma.^[7, 21, 90-94]

A IVM 1% tópica é um novo agente indicado para o tratamento das lesões inflamatórias da RPP moderada-a-grave nos adultos.^[44, 45] A IVM 1% tópica usada reduz os sintomas da rosácea (de acordo com o score IGA e contagem de lesões inflamatórias) em adultos com RPP moderada-a-grave, de acordo com os estudos referidos anteriormente. A IVM 1% tópica é uma opção eficaz, segura e bem tolerada para o tratamento das lesões inflamatórias usado UVD e por isso pode oferecer uma vantagem de adesão em relação a outros fármacos tópicos que requerem uma aplicação mais frequente, como é o caso do MTZ 0,75% tópico, da BR 0,33% tópica e do AZA 15% tópico DVD.^[86] A IVM 1% tópica é mais eficaz do que o MTZ 0,75% tópico, do que a BR 0,33% tópica e do que o AZA 15% tópico, mas a recidiva ainda acontece, cerca de dois terços dos doentes recidivam após a descontinuação do tratamento.

Outros tratamentos como o laser PDL de 595nm, laser Alexandrite, radiofrequência e ultrassom de dupla frequência, também provaram ser eficazes no tratamento da rosácea.^[95, 96]

Embora o MTZ 0,75% tópico, a BR 0,33% tópica e o AZA 15% tópico tenham sido o tratamento padrão para as lesões papulopustulosas da rosácea, a sua eficácia é agora superada pela da IVM 1% tópica, juntamente com a vantagem de dosagem UVD e alta satisfação do doente. Consequentemente, o creme de IVM 1% tópica é uma terapêutica inovadora que aborda estes fatores patogénicos relevantes na RPP e é uma nova opção para o tratamento dessa condição.

Os tratamentos combinados, incluindo medicamentos tópicos e lasers, são ferramentas poderosas que podem reduzir com eficácia o eritema, as lesões inflamatórias e telangiectasias encontrados na rosácea.^[64, 97]

Em conclusão, orientações de pesquisas futuras são garantidas para investigar mais profundamente a patogénese da rosácea, bem como o papel da IVM 1% tópica, e o seu uso em monoterapia e terapêutica combinada. No entanto, mais estudos de longo prazo são necessários para avaliar o tempo de recidiva e perceber se a IVM 1% tópica poderá também ser uma melhor opção de tratamento para a RPP leve.

Apêndice

Tabela I - *Investigator Global Assessment (IGA) score*^[1]

Grade	Score	Clinical presentation
Clear	0	none
Almost Clear	1	very few small papules/pustules; very mild erythema
Mild	2	few small papules/pustules; mild erythema
Moderate	3	several small or large papules/pustules; moderate erythema
Severe	4	numerous small and/or large papules/pustules; severe erythema

Bibliografia

1. Stein, L., 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. **13**(3): p. 316-23.
2. Anzengruber, F., et al., *Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017. **31**(11): p. 1775-1791.
3. Helfrich, Y.R. and L.M. Maier, *Topical and oral therapeutic approach to rosacea*. Semin Cutan Med Surg, 2016. **35**(2): p. 74-8.
4. Moustafa, F.A., L.F. Sandoval, and S.R. Feldman, *Rosacea: new and emerging treatments*. Drugs, 2014. **74**(13): p. 1457-65.
5. Wollina, U., *Recent advances in the understanding and management of rosacea*. F1000Prime Rep, 2014. **6**: p. 50.
6. Wilkin, J., 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. **50**(6): p. 907-12.
7. Elewski, B.E., et al., *Rosacea - global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2011. **25**(2): p. 188-200.
8. Gallo, R.L., et al., *Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee*. J Am Acad Dermatol, 2018. **78**(1): p. 148-155.
9. Chosidow, O. and B. Cribier, *Epidemiology of rosacea: updated data*. Ann Dermatol Venereol, 2011. **138 Suppl 3**: p. S179-83.
10. Tan, J., et al., *Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia - The RISE study*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016. **30**(3): p. 428-34.
11. Tan, J., et al., *An observational cross-sectional survey of rosacea: clinical associations and progression between subtypes*. Br J Dermatol, 2013. **169**(3): p. 555-62.
12. Tan, J., et al., *Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel*. Br J Dermatol, 2017. **176**(2): p. 431-438.
13. Moustafa, F., R.S. Lewallen, and S.R. Feldman, *The psychological impact of rosacea and the influence of current management options*. J Am Acad Dermatol, 2014. **71**(5): p. 973-80.
14. Two, A.M., et al., *Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors*. J Am Acad Dermatol, 2015. **72**(5): p. 749-58; quiz 759-60.
15. Gether, L., et al., *Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis*. Br J Dermatol, 2018. **179**(2): p. 282-289.
16. Abokwidir, M. and S.R. Feldman, *Rosacea Management*. Skin Appendage Disord, 2016. **2**(1-2): p. 26-34.
17. Aksoy, B., et al., *The impact of rosacea on quality of life: effects of demographic and clinical characteristics and various treatment modalities*. Br J Dermatol, 2010. **163**(4): p. 719-25.
18. Gupta, M.A., et al., *Comorbidity of rosacea and depression: an analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey and National Hospital Ambulatory Care Survey--Outpatient Department data collected by the U.S. National Center for Health Statistics from 1995 to 2002*. Br J Dermatol, 2005. **153**(6): p. 1176-81.
19. Bewley, A., et al., *Erythema of Rosacea Impairs Health-Related Quality of Life: Results of a Meta-analysis*. Dermatol Ther (Heidelb), 2016. **6**(2): p. 237-47.
20. Balkrishnan, R., et al., *Correlates of health-related quality of life in women with severe facial blemishes*. Int J Dermatol, 2006. **45**(2): p. 111-5.

21. Del Rosso, J.Q., *Management of cutaneous rosacea: emphasis on new medical therapies*. Expert Opin Pharmacother, 2014. **15**(14): p. 2029-38.
22. Weinkle, A.P., V. Doktor, and J. Emer, *Update on the management of rosacea*. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2015. **8**: p. 159-77.
23. Del Rosso, J.Q., et al., *An evaluation of potential correlations between pathophysiologic mechanisms, clinical manifestations, and management of rosacea*. Cutis, 2013. **91**(3 Suppl): p. 1-8.
24. Del Rosso, J.Q., et al., *Why is rosacea considered to be an inflammatory disorder? The primary role, clinical relevance, and therapeutic correlations of abnormal innate immune response in rosacea-prone skin*. J Drugs Dermatol, 2012. **11**(6): p. 694-700.
25. Pelle, M.T., G.H. Crawford, and W.D. James, *Rosacea: II. Therapy*. J Am Acad Dermatol, 2004. **51**(4): p. 499-512; quiz 513-4.
26. Ali, S.T., H. Alinia, and S.R. Feldman, *The treatment of rosacea with topical ivermectin*. Drugs Today (Barc), 2015. **51**(4): p. 243-50.
27. Darji, K. and N.M. Burkemper, *Pityriasis Folliculorum: Response to Topical Ivermectin*. J Drugs Dermatol, 2017. **16**(12): p. 1290-1292.
28. Liu, J., H. Sheha, and S.C. Tseng, *Pathogenic role of Demodex mites in blepharitis*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2010. **10**(5): p. 505-10.
29. Luo, X., et al., *Ocular Demodicosis as a Potential Cause of Ocular Surface Inflammation*. Cornea, 2017. **36** Suppl 1(Suppl 1): p. S9-s14.
30. Bhandari, V. and J.K. Reddy, *Blepharitis: always remember demodex*. Middle East Afr J Ophthalmol, 2014. **21**(4): p. 317-20.
31. Nicholls, S.G., et al., *Demodex species in human ocular disease: new clinicopathological aspects*. Int Ophthalmol, 2017. **37**(1): p. 303-312.
32. Holmes, A.D. and M. Steinhoff, *Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics*. Exp Dermatol, 2017. **26**(8): p. 659-667.
33. Cheng, A.M., H. Sheha, and S.C. Tseng, *Recent advances on ocular Demodex infestation*. Curr Opin Ophthalmol, 2015. **26**(4): p. 295-300.
34. Schaller, M., et al., *Dual anti-inflammatory and anti-parasitic action of topical ivermectin 1% in papulopustular rosacea*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017. **31**(11): p. 1907-1911.
35. Lacey, N., et al., *Demodex mites modulate sebocyte immune reaction: possible role in the pathogenesis of rosacea*. Br J Dermatol, 2018. **179**(2): p. 420-430.
36. Casas, C., et al., *Quantification of Demodex folliculorum by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation*. Exp Dermatol, 2012. **21**(12): p. 906-10.
37. Forton, F., et al., *Demodicosis and rosacea: epidemiology and significance in daily dermatologic practice*. J Am Acad Dermatol, 2005. **52**(1): p. 74-87.
38. Forton, F.M. and V. De Maertelaer, *Two Consecutive Standardized Skin Surface Biopsies: An Improved Sampling Method to Evaluate Demodex Density as a Diagnostic Tool for Rosacea and Demodicosis*. Acta Derm Venereol, 2017. **97**(2): p. 242-248.
39. Forton, F.M., *Papulopustular rosacea, skin immunity and Demodex: pityriasis folliculorum as a missing link*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012. **26**(1): p. 19-28.
40. Abokwidir, M. and A.B. Fleischer, *An emerging treatment: Topical ivermectin for papulopustular rosacea*. J Dermatolog Treat, 2015. **26**(4): p. 379-80.
41. Taieb, A., et al., *Cost-Effectiveness of Ivermectin 1% Cream in Adults with Papulopustular Rosacea in the United States*. J Manag Care Spec Pharm, 2016. **22**(6): p. 654-65.
42. Sahni, D.R., S.R. Feldman, and S.L. Taylor, *Ivermectin 1% (CD5024) for the treatment of rosacea*. Expert Opin Pharmacother, 2018. **19**(5): p. 511-516.
43. Crump, A. and S. Ōmura, *Ivermectin, 'wonder drug' from Japan: the human use perspective*. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2011. **87**(2): p. 13-28.
44. Galderma Laboratories L.P. Soolantra - ivermectin cream: US prescribing information. Disponível em https://www.galderma.com/us/sites/g/files/jcdfhc341/files/2019-01/Soolantra_Cream_PI.pdf. Consultado pela última vez a 2021/01/18.

45. Galderma (U.K) Ltd. Soolantra 10 mg/g cream: UK summary of product characteristics. 2015. Disponível em <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6819> . Consultado pela última vez a 2021/01/28
46. Campbell, W.C., *History of avermectin and ivermectin, with notes on the history of other macrocyclic lactone antiparasitic agents*. Curr Pharm Biotechnol, 2012. **13**(6): p. 853-65.
47. Ianaro, A., et al., *Anti-inflammatory activity of macrolide antibiotics*. J Pharmacol Exp Ther, 2000. **292**(1): p. 156-63.
48. Ci, X., et al., *Avermectin exerts anti-inflammatory effect by downregulating the nuclear transcription factor kappa-B and mitogen-activated protein kinase activation pathway*. Fundam Clin Pharmacol, 2009. **23**(4): p. 449-55.
49. National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 6321424, Ivermectin. Disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6321424> . Consultado pela última vez a 2021/01/17.
50. Zhang, X., et al., *Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice*. Inflamm Res, 2008. **57**(11): p. 524-9.
51. Forstinger, C., H. Kittler, and M. Binder, *Treatment of rosacea-like demodicidosis with oral ivermectin and topical permethrin cream*. J Am Acad Dermatol, 1999. **41**(5 Pt 1): p. 775-7.
52. Zhang, X., et al., *Inhibitory effects of ivermectin on nitric oxide and prostaglandin E2 production in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages*. Int Immunopharmacol, 2009. **9**(3): p. 354-9.
53. Viktorov, A.V., *[Ivermectin inhibits activation of Kupffer cells induced by lipopolysaccharide toxin]*. Antibiot Khimioter, 2003. **48**(4): p. 3-6.
54. Viktorov, A.V. and V.A. Yurkiv, *Effect of ivermectin on function of liver macrophages*. Bull Exp Biol Med, 2003. **136**(6): p. 569-71.
55. Dourmishev, A.L., L.A. Dourmishev, and R.A. Schwartz, *Ivermectin: pharmacology and application in dermatology*. Int J Dermatol, 2005. **44**(12): p. 981-8.
56. Thibaut de Ménonville, S., et al., *Topical Treatment of Rosacea with Ivermectin Inhibits Gene Expression of Cathelicidin Innate Immune Mediators, LL-37 and KLK5, in Reconstructed and Ex Vivo Skin Models*. Dermatol Ther (Heidelb), 2017. **7**(2): p. 213-225.
57. Hoffmann, E., et al., *Multiple control of interleukin-8 gene expression*. J Leukoc Biol, 2002. **72**(5): p. 847-55.
58. Wolstenholme, A.J. and A.T. Rogers, *Glutamate-gated chloride channels and the mode of action of the avermectin/milbemycin anthelmintics*. Parasitology, 2005. **131** Suppl: p. S85-95.
59. González Canga, A., et al., *The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans - a mini-review*. Aaps j, 2008. **10**(1): p. 42-6.
60. Elewski, B.E., *Results of a national rosacea patient survey: common issues that concern rosacea sufferers*. J Drugs Dermatol, 2009. **8**(2): p. 120-3.
61. European Commission. Antimicrobial resistance - action at EU Level. Disponível em https://ec.europa.eu/health/antimicrobial-resistance/action-at-a-global-level_pt . Consultado pela última vez a 2021/01/27.
62. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Disponível em <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/> . Consultado pela última vez a 2021/01/27.
63. van Zuuren, E.J., *Rosacea*. N Engl J Med, 2017. **377**(18): p. 1754-1764.
64. Schaller, M., et al., *Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel*. Br J Dermatol, 2017. **176**(2): p. 465-471.
65. Cardwell, L.A., et al., *New developments in the treatment of rosacea - role of once-daily ivermectin cream*. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2016. **9**: p. 71-7.
66. van Zuuren, E.J., et al., *Interventions for rosacea*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. **2015**(4): p. Cd003262.

67. Asai, Y., et al., *Canadian Clinical Practice Guidelines for Rosacea*. J Cutan Med Surg, 2016. **20**(5): p. 432-45.
68. Taieb, A., et al., *Maintenance of remission following successful treatment of papulopustular rosacea with ivermectin 1% cream vs. metronidazole 0.75% cream: 36-week extension of the ATTRACT randomized study*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016. **30**(5): p. 829-36.
69. van Zuuren, E.J., et al., *Effective and evidence-based management strategies for rosacea: summary of a Cochrane systematic review*. Br J Dermatol, 2011. **165**(4): p. 760-81.
70. Raedler, L.A., *Soolantra (Ivermectin) 1% Cream: A Novel, Antibiotic-Free Agent Approved for the Treatment of Patients with Rosacea*. Am Health Drug Benefits, 2015. **8**(Spec Feature): p. 122-5.
71. Moran, E.M., R. Foley, and F.C. Powell, *Demodex and rosacea revisited*. Clin Dermatol, 2017. **35**(2): p. 195-200.
72. *EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life*. Health Policy, 1990. **16**(3): p. 199-208.
73. Finlay, A.Y. and G.K. Khan, *Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use*. Clin Exp Dermatol, 1994. **19**(3): p. 210-6.
74. Dall'Oglio, F., et al., *Clinical and erythema-directed imaging evaluation of papulo-pustular rosacea with topical ivermectin: a 32 weeks duration study*. J Dermatolog Treat, 2019. **30**(7): p. 703-707.
75. Levine, A. and O. Markowitz, *Introduction to reflectance confocal microscopy and its use in clinical practice*. JAAD Case Rep, 2018. **4**(10): p. 1014-1023.
76. Turgut Erdemir, A., et al., *Demodex mites in acne rosacea: reflectance confocal microscopic study*. Australas J Dermatol, 2017. **58**(2): p. e26-e30.
77. Cinotti, E., et al., *Reflectance confocal microscopy for cutaneous infections and infestations*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016. **30**(5): p. 754-63.
78. Ruini, C., et al., *Monitoring structural changes in Demodex mites under topical Ivermectin in rosacea by means of reflectance confocal microscopy: a case series*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017. **31**(6): p. e299-e301.
79. Logger, J.G.M., et al., *Value of reflectance confocal microscopy for the monitoring of rosacea during treatment with topical ivermectin*. J Dermatolog Treat, 2020: p. 1-9.
80. Gold, L.S., et al., *Treatment of Rosacea With Concomitant Use of Topical Ivermectin 1% Cream and Brimonidine 0.33% Gel: A Randomized, Vehicle-controlled Study*. J Drugs Dermatol, 2017. **16**(9): p. 909-916.
81. Schaller, M., et al., *A randomized phase 3b/4 study to evaluate concomitant use of topical ivermectin 1% cream and doxycycline 40-mg modified-release capsules, versus topical ivermectin 1% cream and placebo in the treatment of severe rosacea*. J Am Acad Dermatol, 2020. **82**(2): p. 336-343.
82. Taieb, A., 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. **172**(4): p. 1103-10.
83. Stein Gold, L., 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. **13**(11): p. 1380-6.
84. Siddiqui, K., L. Stein Gold, and J. Gill, *The efficacy, safety, and tolerability of ivermectin compared with current topical treatments for the inflammatory lesions of rosacea: a network meta-analysis*. Springerplus, 2016. **5**(1): p. 1151.
85. Reinholz, M., T. Ruzicka, and J. Schaubert, *Cathelicidin LL-37: an antimicrobial peptide with a role in inflammatory skin disease*. Ann Dermatol, 2012. **24**(2): p. 126-35.
86. Deeks, E.D., *Ivermectin: A Review in Rosacea*. Am J Clin Dermatol, 2015. **16**(5): p. 447-52.
87. Sattler, E.C., et al., *Reflectance confocal microscopy for monitoring the density of Demodex mites in patients with rosacea before and after treatment*. Br J Dermatol, 2015. **173**(1): p. 69-75.

88. Mendieta Eckert, M. and N. Landa Gundin, *Treatment of rosacea with topical ivermectin cream: a series of 34 cases*. Dermatol Online J, 2016. **22**(8).
89. Alinia, H., et al., *Rosacea Patient Perspectives on Homeopathic and Over-the-counter Therapies*. J Clin Aesthet Dermatol, 2015. **8**(10): p. 30-4.
90. Tanghetti, E., et al., *Consensus recommendations from the American acne & rosacea society on the management of rosacea, part 4: a status report on physical modalities and devices*. Cutis, 2014. **93**(2): p. 71-6.
91. Del Rosso, J.Q., et al., *Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 3: a status report on systemic therapies*. Cutis, 2014. **93**(1): p. 18-28.
92. Del Rosso, J.Q., et al., *Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 2: a status report on topical agents*. Cutis, 2013. **92**(6): p. 277-84.
93. Two, A.M., et al., *Rosacea: part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea*. J Am Acad Dermatol, 2015. **72**(5): p. 761-70; quiz 771-2.
94. Feaster, B., et al., *Clinical effectiveness of novel rosacea therapies*. Curr Opin Pharmacol, 2019. **46**: p. 14-18.
95. Say, E.M., G. Okan, and G. Gökdemir, *Treatment Outcomes of Long-Pulsed Nd: YAG Laser for Two Different Subtypes of Rosacea*. J Clin Aesthet Dermatol, 2015. **8**(9): p. 16-20.
96. Bernstein, E.F. and A. Kligman, *Rosacea treatment using the new-generation, high-energy, 595 nm, long pulse-duration pulsed-dye laser*. Lasers Surg Med, 2008. **40**(4): p. 233-9.
97. Micali, G., et al., *Treatment of erythemato-telangiectatic rosacea with brimonidine alone or combined with vascular laser based on preliminary instrumental evaluation of the vascular component*. Lasers Med Sci, 2018. **33**(6): p. 1397-1400.