

Fatores associados à rosácea em amostras populacionais do Sul do Brasil: análise de estudos casos-controles^{*}

Factors associated with rosacea in population samples of Southern Brazil: analysis of case-control studies^{*}

Renan Rangel Bonamigo¹Lucio Bakos²André Cartell³Maria Isabel Edelweiss⁴

Resumo: FUNDAMENTOS – A rosácea é dermatose que apresenta uma série de variáveis associadas a seu surgimento. A maioria dos estudos é proveniente dos Estados Unidos da América e de países europeus, sendo escasso o conhecimento produzido e publicado acerca da doença no Hemisfério Sul, particularmente no Brasil.

OBJETIVOS – Descrever os principais fatores clínicos e histopatológicos associados à rosácea em amostras populacionais do sul do Brasil.

MÉTODOS – Dois estudos casos-controles realizados em seqüência, com análise univariada e bivariada, utilizando-se $p < 0,05$ para significância estatística (teste do qui-quadrado e Mantel-Haenzel, quando realizadas estratificações).

RESULTADOS – A rosácea é mais freqüente em mulheres e na faixa de 40-50 anos. Os pacientes com fototipos II e III configuram a quase-totalidade dos casos, as formas inflamatórias da rosácea são mais diagnosticadas do que a vascular, e há associação com a sorologia positiva para *Helicobacter pylori* e com a presença histopatológica do *Demodex folliculorum* ($p < 0,05$). As alterações emocionais e climáticas, a exposição solar e o uso de bebidas alcoólicas foram os principais fatores descritos como provocativos ou agravantes.

CONCLUSÕES – Apresenta-se um panorama da rosácea obtido em amostra de população sulista do Brasil, com alguns dados semelhantes aos já descritos internacionalmente e outros particularizados, como a questão econômica e os fatores descritos como provocativos ou agravantes.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori*; *Helicobacter pylori*/isolamento e purificação; Rosácea; Rosácea/epidemiologia; Rosácea/etiologia; Rosácea/patologia

Abstract: BACKGROUND - Rosacea is a dermatosis that has many factors associated with its onset. Most studies on this condition come from the United States and European countries, with little information produced and published about the disease in the Southern hemisphere, particularly in Brazil.

OBJECTIVES - To describe the main clinical and histopathological factors associated with rosacea in population samples from southern Brazil.

METHODS - Two case-control studies performed sequentially, with univariate and bivariate analysis, using $p < 0.05$ for statistical significance (Chi-square test and Mantel-Haenzel, for stratifications)

RESULTS - Rosacea is most frequent among women and in the age range of 40-50 years. Almost all cases have phototypes II and III. The inflammatory forms of rosacea are more often diagnosed than the vascular form and there is an association with serological positivity to *Helicobacter pylori* and with histopathological presence of *Demodex folliculorum* ($p < 0.05$). Emotional and climatic changes, exposure to the sun and intake of alcoholic beverages were the main factors described as provoking or worsening the disease.

CONCLUSIONS - We have obtained an overview of rosacea in a sample of the southern population of Brazil. While some data are similar to those already described internationally, other aspects, such as economic issues and the factors described as provoking or worsening the disease, are provided in greater detail.

Keywords: *Helicobacter pylori*; *Helicobacter pylori*/isolation & purification; Rosacea; Rosacea/epidemiology; Rosacea/etiology; Rosacea/pathology.

Recebido em 31.03.2006.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 08.10.2008.

^{*} Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro / Financial funding: Capes e Fundação Médica do Rio Grande do Sul

¹ Professor adjunto-2 e chefe do Serviço de Dermatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brasil.

² Professor titular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brasil.

³ Professor de Patologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre (RS), Brasil.

⁴ Professora de Patologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre (RS), Brasil.

INTRODUÇÃO

A rosácea é dermatose com características patológicas baseadas no tripé: dano ao arcabouço dérmico, vasculopatia e processo inflamatório.^{1,3}

Aceita-se que para a realização do diagnóstico devem estar presentes eritema facial permanente e história de episódios súbitos e repetidos de vasodilatação (reconhecidos na literatura como *flushing*). Telangiectasias, lesões inflamatórias (pápulas, nódulos, com ou sem pústulas), lesões decorrentes da hiperplasia dérmica e hipertrofia sebácea (fimas), e alterações oculares também podem compor o quadro da rosácea, permitindo seu reconhecimento. Eventualmente, quando as características clínicas não permitem a definição diagnóstica, as alterações dérmicas encontradas histopatologicamente costumam ser úteis.^{1,4,7}

Atualmente são registradas duas classificações clínicas da rosácea. Na classificação de Plewig e Kligman, a rosácea pode ser descrita em estágio I (vascular), estádios II e III (inflamatórios) e variantes (fimas, oftálmica, granulomatosa, edematosa persistente, conglobata e *fulminans*). De acordo com a *National Rosacea Society* (NRS), a dermatose é classificada em subtipo 1 (eritemato-telangiectásica), subtipo 2 (papulopustulosa), subtipo 3 (fimatosa) e subtipo 4 (ocular), além de em variante única (granulomatosa).^{1,8}

A prevalência da rosácea é descrita com ampla variabilidade na literatura, possivelmente devido a diferenças nos critérios de seleção e ao país de origem dos estudos, que se relaciona com determinado perfil étnico-racial, sociocultural e ambiental-geográfico. Assim, enquanto há relatos de prevalência de até 10% da população geral em países como a Suécia, também se sabe que pacientes da raça negra estão menos sujeitos à doença.

Fatores extrínsecos diferenciados também contribuem para essa variabilidade de frequência. Por exemplo, a exposição solar como co-fator da patogênese e fator de risco para o desencadeamento da rosácea pode ser importante em regiões nas quais, por exigências ocupacionais ou por hábitos culturais, ocorra de forma prolongada e intensa.^{9,10}

Também outros fatores de risco e fatores provocativos da rosácea são descritos, porém há poucos estudos epidemiológicos definitivos sobre o tema.

Particularmente no Brasil, há carência de publicações sobre a realidade dos fatores associados à rosácea. Sendo país com grande heterogeneidade racial, ambiental, social e cultural, é possível que ocorram variabilidades regionais, ainda que um perfil geral possa ser estudado.

Este trabalho pretende apresentar dados referentes ao acúmulo de informações advindas de dois estudos casos-controles realizados no Rio Grande do

Sul, mais propriamente na cidade de Porto Alegre. As variáveis estudadas são relacionadas ao perfil clínico e histopatológico dos pacientes com rosácea.

É provável que essas pesquisas contribuam para a compreensão da rosácea no Brasil, constituindo-se em base comparativa para outros estudos que venham a ser desenvolvidos no país.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram realizados dois estudos casos-controles, distintos temporalmente. Serão descritos como estudo 1 e estudo 2.

Ambos foram aprovados pela Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e foram desenvolvidos entre 1996 e 2004, no mesmo hospital.

Estudo 1

Estudo caso-controle, realizado no Serviço de Dermatologia do HCPA-RS.

Os casos foram pacientes com rosácea, com definição clínica de doença segundo Marks⁷ ou por meio de histopatologia, quando a definição clínica era duvidosa.

Foram avaliados exclusivamente nos casos: o tempo de evolução da doença; o estágio e a variante, segundo Plewig e Kligmann (estádios I, II e III, variantes edematosa persistente, rosácea oftálmica, granulomatosa, conglobata, *fulminans* e os fimas), com posterior adaptação para a classificação de consenso da NRS (2002) em subtipos^{1,2,3,4} e variante granulomatosa; e os fatores provocativos e agravantes descritos pelos pacientes.

Os controles foram pacientes com outras dermatoses provenientes dos mesmos ambulatórios dos casos.

As variáveis idade, sexo e raça foram pareadas entre casos e controles, e as demais variáveis aferidas em casos e controles foram: distúrbios dispépticos, renda familiar mensal, uso de antibióticos ou medicamentos para tratamento de doença péptica nos últimos 24 meses por no mínimo sete dias e sorologia IgG para *Helicobacter pylori* (Hp).

Foram excluídos do estudo pacientes com menos de 18 anos e pacientes com história de rosácea, mas sem dermatose ativa no momento da avaliação.

Para a análise dos dados foram utilizados os programas EPI-INFO 7.0 e SPSS 10, sendo realizadas as análises univariada e bivariada. As significâncias estatísticas foram determinadas pelo teste de McNemar, sendo $p < 0,05$. O teste de Mantel-Haenzel (M-H) foi utilizado para análises estratificadas, com $p < 0,05$ definindo a significância.

Estudo 2

Estudo caso-controle, realizado nos Serviços de Dermatologia e de Patologia do HCPA-RS.

Os casos foram pacientes com rosácea, com definição clínica de doença a partir de Marks.⁷ Todos os casos em estádios inflamatórios foram biopsiados e analisados histopatologicamente. Os principais achados histopatológicos na rosácea estão demonstrados nas figuras 1 e 2.

Foram avaliados exclusivamente nos casos: o fototipo cutâneo, segundo a classificação de Fitzpatrick,¹¹ o estágio e variante, segundo Plewig e Kligmann, com posterior adaptação para a classificação de consenso da NRS (2002).

Os controles foram pacientes portadores de outras dermatoses inflamatórias que acometiam a face, sendo provenientes dos mesmos ambulatórios dos casos. Todos foram submetidos à biópsia de lesão inflamatória para a confirmação da doença.

As variáveis idade, sexo e presença de *Demodex folliculorum* (Df) evidenciada pela histopatologia, com coloração convencional pelo método de hematoxina-eosina (H-E), foram aferidas em casos e controles.

Foram excluídos do estudo menores de 18 anos, gestantes, pacientes com história de uso, nos últimos 30 dias, de corticosteróides, imunossupressores, antibióticos, antiinflamatórios não esteróides e quaisquer outros medicamentos com propriedade

reconhecidamente antineutrófila, e pacientes de rosácea, mas sem dermatose ativa no momento da avaliação.

Para a análise dos dados foram utilizados os programas EPI-INFO 7.0 e SPSS 11, sendo realizadas as análises univariada e bivariada (com o uso do odds ratio – OR para a análise das associações). A significância estatística foi determinada pelo teste do qui-quadrado, com $p < 0,05$.

RESULTADOS

Estudo 1

Foram alocados 62 casos e 124 controles. Houve duas exclusões: uma paciente, branca, com idade inferior a 18 anos, e outra, negra, com 53 anos, que não concordou em submeter-se à biópsia necessária para confirmação do quadro.

Todos os pacientes com rosácea eram brancos, a média de idade foi de 48,7 anos (os limites da idade foram 26 e 79 anos), 48 pacientes (77,4%) eram mulheres, e 14 (22,6%), homens. O tempo médio da duração da rosácea foi de 5,25 anos. Em 39 pacientes (62,9%), o tempo de evolução foi de até seis anos.

A distribuição quanto ao estágio e variante da rosácea, segundo a classificação de Plewig e Kligman, foi: 18 pacientes em estágio I (29%), 38 em estágio II (61,3%), três em estágio III (4,85%), e três com variantes (4,85%), dois com granulomatosa e um com rino-fima. Adaptando para a classificação da NRS, havia 18

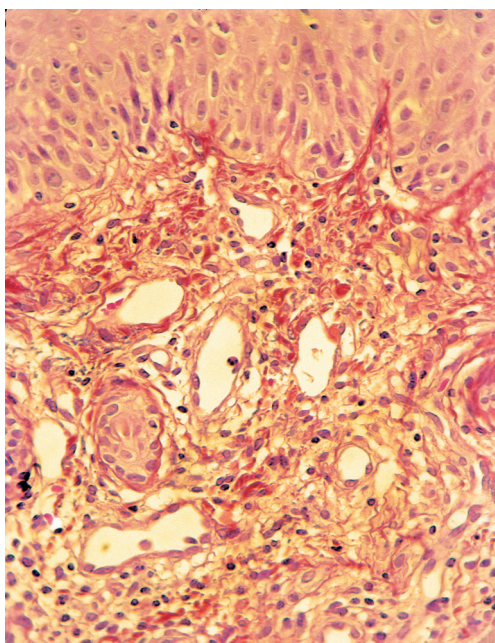


FIGURA 1: Histopatologia da rosácea: infiltrado inflamatório na derme e "microaneurismas" (HE 400x)

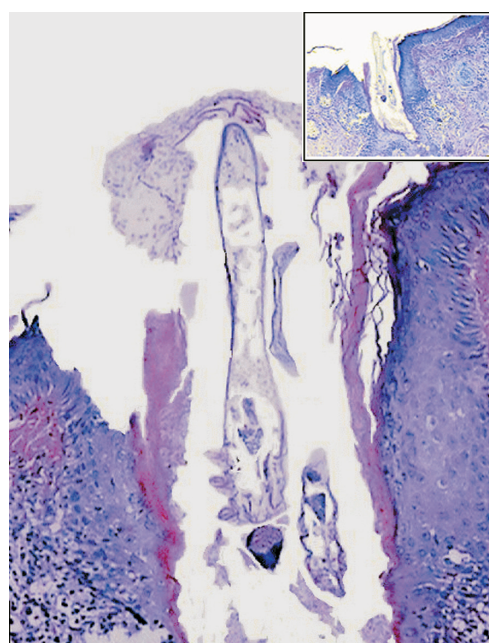


FIGURA 2: Rosácea: *Demodex folliculorum* na unidade pilar e, no detalhe, processo inflamatório dérmico circunjacente ao parasita (HE 250x; no detalhe 40x)

pacientes com subtipo 1, 41 com subtipo 2, um com subtipo 3 e dois com a variante granulomatosa.

Os fatores provocativos ou agravantes da rosácea, citados pelos pacientes ou verificados objetivamente, foram as alterações emocionais (39 casos – 62,9%), as alterações climáticas, como calor, frio e vento (42 casos – 67,7%), a exposição solar (39 casos – 62,9%), a ingestão de bebidas alcoólicas (29 casos – 46,8%), a ingestão de alimentos em alta temperatura (23 casos – 37,1%) e o uso de medicamentos vasodilatadores (quatro casos – 6,5%) (Gráfico 1).

A análise bivariada entre casos e controles apresentou como resultados os dados da tabela 1, não tendo a renda familiar mensal se apresentado com diferença significativa entre casos e controles ($p = 0,195$), assim como a frequência de distúrbios dispépticos ($p = 0,914$) e o uso de antibióticos sistêmicos ($p = 0,328$). Quanto à frequência de reatividade de anticorpos IgG para Hp, houve diferença estatística significativa, sendo verificada soropositividade mais frequente entre os portadores de rosácea ($p < 0,0001$).

Quando os segmentos dos casos e dos controles que não relatavam uso prévio de antibióticos sistêmicos foram avaliados separadamente, pela análise estratificada de Mantel-Haensel, verificou-se a manutenção da observação quanto à associação dos casos de rosácea com a positividade sorológica ao Hp (OR = 1,54; $p < 0,05$).

Estudo 2

Foram alocados 34 casos de rosácea e 29 controles.

Entre os casos, 22 mulheres (66%) e 12 homens (34%), a média de idade foi 43,2 anos. Nos controles, 19 homens (66%) e 10 mulheres (34%), a média de idade encontrada foi 47 anos. Não

Tabela 1: Análise bivariada de casos e controles (estudo 1)

Fatores	Grupos		Valor de p*
	Rosácea (n = 62)	Controle (n = 124)	
RFM > 10 sm	51,6	33,9	0,195
ATB	53,2	30,6	0,328
DD	29	33,9	0,914
IgG Hp +	66,1	58,1	0,0001

RFM > 10 sm: renda familiar mensal maior que 10 salários mínimos; ATB: uso de antibióticos; DD: distúrbios dispépticos; IgG Hp +: sorologia reagentes para Helicobacter pylori; *: significância estatística obtida pelo teste de McNemar

houve diferença estatisticamente significativa entre as idades dos dois grupos ($p = 0,245$).

Entre os 34 casos de rosácea, 20 pacientes (58,8%) estavam em estágio II, oito (23,5%) em estágio III, um paciente (2,9%) era portador de rinofima, e cinco pacientes (14,7%) eram portadores de rosácea granulomatosa. Ao se considerar a classificação da NRS (2002), a soma dos estágios II e III resultou no subtipo 2 (rosácea papulopustular), com 28 pacientes (82,4% da amostra).

Quanto aos fototipos cutâneos dos pacientes com rosácea, havia 13 com fototipo II (38,2%), 18 com fototipo III (52,9%), um com fototipo IV (2,9%) e dois com fototipo V (5,9%) (Gráfico 2).

A histopatologia característica demonstrou processo inflamatório linfocítico dérmico, neoformação vascular e dilatações vasculares formando verdadeiros “microaneurismas”. Além disso, desestruturação do arcabouço dérmico e elastose foram achados frequentes (Figura 1).

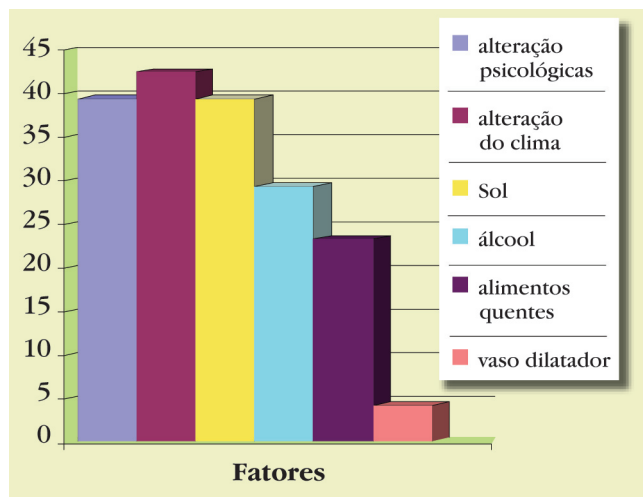


GRÁFICO 1: Fatores provocativos ou agravantes da rosácea (n = 62)

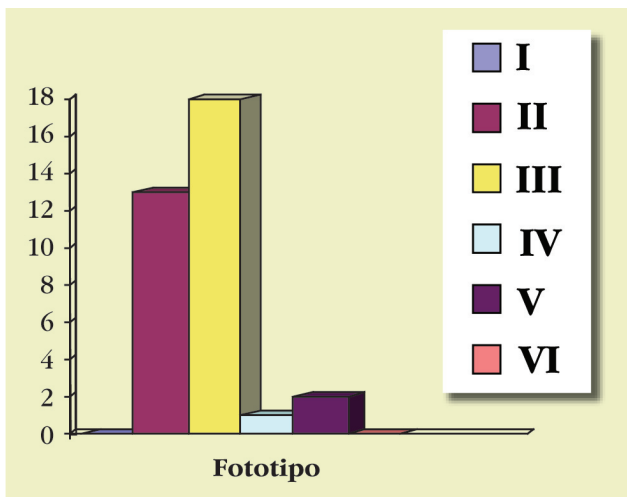


GRÁFICO 2: Distribuição dos pacientes com rosácea quanto ao fototipo (n = 34)

A presença do Df, com processo inflamatório circunjacente (Figura 2) foi verificada em 12 pacientes com rosácea (35,3% da amostra) e em dois pacientes com as outras dermatoses da face (6,9%).

A diferença encontrada entre casos e controles, para a presença do Df, foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$) (Gráfico 3)

DISCUSSÃO

O desenvolvimento da rosácea está na dependência da ação de diferentes fatores provocativos em indivíduos de risco, sendo que a maior parte do conhecimento sobre essas variáveis é originada de países com composição étnica, estratos socioeconômicos e hábitos socioculturais diferentes dos brasileiros.

Neste trabalho as amostras eram de população de base hospitalar e sul-brasileira, que é caracterizada por ter forte influência étnica de imigrantes europeus e intensas atividades ao sol, seja por lazer ou por necessidade ocupacional.

A idade dos pacientes variava entre 40 e 50 anos, o sexo feminino era mais afetado (66% e 77%, nos estudos 1 e 2, respectivamente), e os fototipos II e III juntos correspondiam a mais de 90% da população afetada. A maioria dos pacientes com rosácea que procuram auxílio médico estava no estágio II de Plewig e Kligman ou subtipo 2 da NRS, ou seja, com rosácea inflamatória (de acordo com Wilkins).³

Todos esses dados iniciais eram semelhantes aos que são classicamente descritos na literatura internacional.^{1,2,4,9}

Os fatores provocativos ou agravantes nessa população sul-brasileira são variados e de ocorrência múltipla para cada paciente. Os de maior destaque são as alterações de caráter emocional, as alterações climáticas, a exposição solar e a ingestão de bebidas

alcoólicas. Sendo este estudo pioneiro no Brasil, não há referenciais comparativos para esses fatores, os quais são citados pela literatura internacional de forma variada quanto à ordem de frequência.

A rosácea não pareceu ocorrer com maior frequência em pacientes com renda familiar mais baixa no Brasil ($p = 0,195$), ao contrário do descrito por Marks, que baseou suas observações em populações européias.⁷

Tema controverso e motivo de várias pesquisas publicadas, a relação da rosácea com distúrbios dispepticos foi, neste estudo, negativa ($p > 0,05$). Porém, mais especificamente, a associação da rosácea com a sorologia reagente ao Hp foi de fato demonstrada, reforçando-se após ser utilizada a análise estratificada de Mantel-Haenzel, que, analisando o estrato de casos e controles isentos do uso de antibióticos, demonstrou diferença significativa para associação do Hp com a rosácea, ($p < 0,05$ e OR = 1,54).¹²⁻¹⁵

À histopatologia, as alterações inflamatórias dérmicas e os “microaneurismas”, provavelmente derivados de fusionamentos de capilares telangiectásicos (fenômeno denominado “regressivo” por Neumann e Frithz)⁵ e da neovascularização, foram constantes nas lâminas examinadas.

Quanto à presença do ácaro comensal na unidade pilosebácea, as biópsias demonstraram semelhança quanto aos achados na literatura, ou seja, os pacientes de rosácea apresentam mais frequentemente o Df do que os pacientes com outras dermatoses inflamatórias da face ($p < 0,05$), indicando a possível co-participação desse microorganismo na patogênese da rosácea, em alguns pacientes.¹⁶⁻¹⁹

CONCLUSÕES

Com esses dois estudos em seqüência é possível obter um panorama das características da rosácea em relação a seus principais fatores associados.

Apesar de os dados se referirem a uma população específica brasileira, o trabalho pode servir de marco referencial para estudos mais amplos e que reflitam melhor a diversidade das realidades nacionais.

Particularmente importante foi verificar semelhanças epidemiológicas gerais (idade, sexo, fototipo) com estudos internacionais e averiguar, *in loco*, fatores importantes que dizem respeito às especificidades das populações amostradas, como o estágio ou subtipo em que o paciente procura auxílio dermatológico e os fatores provocativos ou agravantes, como alterações emocionais, alterações climáticas, exposição solar, uso de bebidas alcoólicas, soropositividade ao *Helicobacter pylori* e presença do *Demodex folliculorum*. □

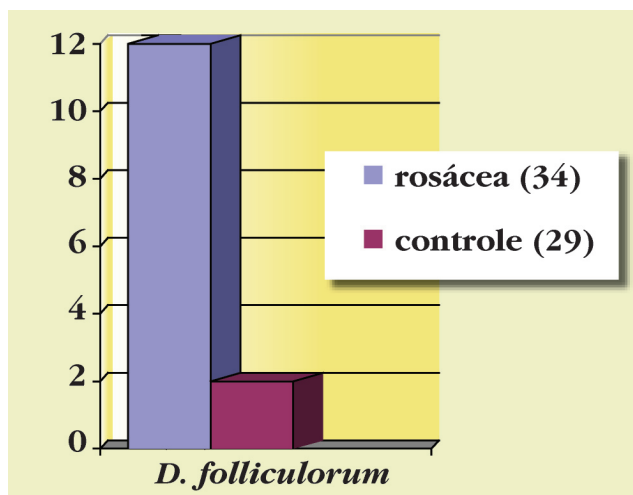


GRÁFICO 3: Presença de *Demodex folliculorum*: pacientes com rosácea (35,3%) e pacientes controles (6,9%), $p < 0,05$ (estudo 2)

REFERÊNCIAS

1. Plewig G, Kligman AM. Rosacea. In: Plewig G, Kligman AM, editors. *Acne e Rosacea*. 3 ed. Berlin: Springer-Verlag; 2000. p.456-501.
2. Zuber TJ. Rosacea. *Dermatology*. 2000;27:309-18.
3. Wilkin JK. Rosacea. Pathophysiology and treatment. *Arch Dermatol*. 1994;130:359-62.
4. Bamford JT. Rosacea: current thoughts on origin. *Semin Cutan Med Surg*. 2001;20:199-206.
5. Neumann E, Frithz A. Capillaropathy and capillaroneogenesis in the pathogenesis of rosacea. *Int J Dermatol*. 1998;37:263-6.
6. Beerman H. A re-evaluation of the rosacea complex. *Am J Med Sci*. 1956;232:458-73.
7. Marks R. Rosacea, *flushing* and perioral dermatitis. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG, editors. *Textbook of Dermatology*. 5 ed. Oxford: Blackwell; 1992. p.1885-963.
8. Wilkiin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, et al. Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society expert committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:584-7.
9. Berg M, Lidén S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Dermatol Venereol*. 1989;69:419-23.
10. Rosen T, Stone MS. Acne rosacea in blacks. *J Am Acad Dermatol*. 1987;17:70-3.
11. Fitzpatrick TB, Ortonne JP. Normal skin color and general considerations of pigmentary disorders. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in general Medicine*. 6 ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p.819-36.
12. Bonamigo RR, Leite CS, Wagner M, Bakos L. Rosacea and *Helicobacter pylori*: interference of systemic antibiotic in the study of possible association. *J Eur Acad Dermatol*. 2000;14:424-5.
13. Schneider MA, Skinner Jr RB, Rosenberg EW, Noah PW, Smith L, Zwarum A. Serological determination of *Helicobacter pylori* in rosacea patients and controls (abstract). *Clin Res*. 1992;40:831.
14. Jones MP, Knable Jr AL, White MJ, Dirning SJ. *Helicobacter pylori* in rosacea: lack of an association. *Arch Dermatol*. 1998;134:511.
15. Sharma VK, Lynn A, Kaminski M, Vasudeva R, Howden CW. A study of the prevalence of *Helicobacter pylori* and others markers of upper gastrointestinal tract disease in patient with rosacea. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:220-2.
16. Burns DA. Follicle mites and their role in disease. *Clin Exp Dermatol*. 1992;17:152-5.
17. Sibenge S, Gawkrödger DJ. Rosacea: a study of clinical patterns, blood flow, and the role of *Demodex folliculorum*. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:590-3.
18. el-Shazly AM, Ghaneum BM, Morsy TA, Aaty HE. The pathogenesis of *Demodex folliculorum* (hair follicular mites) in female with and without rosacea. *J Egypt Soc Parasitol*. 2001;31:867-75.
19. Geogarla S, Katoulis AC, Kylafis GD, Koumantaki-Mathioudaki E, Aroni K. *Demodex folliculorum* in papulopustular rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15:441-4.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Renan Rangel Bonamigo
 Rua: Dr. Vale, 605 / 702B. Bairro: Floresta.
 90560 010 Porto Alegre - RS.
 Tel./Fax: (51) 30260094. Fax: (51) 30620097
 E-mail: bonamigorenan@ufcspa.edu.br

Como citar este artigo / *How to cite this article*: Bonamigo RR, Bakos L, Cartell A, Edelweiss MI. Fatores associados à rosácea em amostras populacionais do Sul do Brasil: análise de estudos casos-controles. *An Bras Dermatol*. 2008;83(5):419-24.