

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 21/08/2019.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Gabriela Roncada Haddad

**Estudo morfo-funcional cardíaco em jovens em uso de
isotretinoína oral para tratamento de acne**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutor em
Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Paula Schmidt Azevedo Gaiolla
Co-orientador: Prof. Adjunto Hélio Amante Miot
Co-orientador: Prof. Titular Sérgio Alberto Rupp de Paiva

Botucatu, 2017

FICHA CATALOGRAFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TEC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Haddad, Gabriela Roncada.

Estudo morfo-funcional cardíaco em jovens em uso de isotretinoína oral para tratamento de acne / Gabriela Roncada Haddad. - Botucatu, 2017

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Paula Schmidt Asevedo Gaiolla
Coorientador: Hélio Amante Miot
Coorientador: Sérgio Alberto Rupp de Paiva
Capes: 40101002

1. Tretinoína. 2. Acne. 3. Remodelação ventricular.
4. Sistema renina-angiotensina. 5. Aldosterona.

Palavras-chave: Ácido retinóico; Remodelação cardíaca; Sistema renina angiotensina aldosterona.

Estudo morfo-funcional cardíaco em jovens em uso de isotretinoína oral para tratamento de acne.

Autor: Gabriela Roncada Haddad

Orientador: Profa. Dra. Paula Schmidt Azevedo Gaiolla

Co-orientador: Prof. Adjunto Hélio Amante Miot

Co-orientador: Prof. Titular Sérgio Alberto Rupp de Paiva

2017

RESUMO

Introdução: A influência do ácido retinoico (AR) sobre o coração é bastante relevante, ocorrendo durante a embriogênese, diferenciação e desenvolvimento cardíaco. Estudos experimentais mostram que o AR pode induzir hipertrofia excêntrica com melhora da função cardíaca em coração de ratos saudáveis, e também reduzir a hipertrofia, modulando o sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), em animais hipertensos. Pouco se sabe sobre os efeitos do AR em coração de humanos. Pacientes portadores de acne fazem uso de um tipo de AR que é o 13-cis-AR, também chamado de isotretinoína e por isso possibilitam o estudo do papel do AR em humanos. Estudo prévio mostrou que com 2 meses de uso do 13-cis-AR houve remodelação cardíaca. Entretanto, não se sabe sobre os mecanismos ou se essas alterações são reversíveis.

Objetivos: Portanto, os objetivos desse trabalho são de comparar a avaliação morfofuncional cardíaca e variáveis do SRAA entre pacientes em uso de isotretinoína com um grupo controle. Adicionalmente, avaliar se as alterações são reversíveis em pacientes em uso de isotretinoína.

Casística e Métodos: Foram estudados 35 adolescentes e adultos jovens, com idade entre 14 e 23 anos, do sexo masculino, sendo 20 deles em uso de isotretinoína oral, na dose de 0,5 mg/kg/dia a 0,75 mg/kg/dia, acompanhados no

ambulatório de dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-UNESP), aos 6 meses de tratamento..

Os outros 15 pacientes foram convidados na comunidade ou apresentavam acne leve com indicação apenas de tratamento tópico.

Foram realizados avaliação morfofuncional e doppler tissular por meio de ecocardiografia transtorácica, dosagens bioquímicas de rotina e dosagens de componentes do SRAA renina, angiotensina I, angiotensina II, aldosterona, angiotensina 1-7 e alamandina. Essas variáveis foram comparadas nos grupos controle e isotretinoína pelo teste t de student ou Mann Whitney.

Os pacientes que receberam isotretinoína foram estudados antes do início do tratamento, com 6 meses de tratamento e 2 meses após o término do tratamento.

Esses momentos foram comparados por meio do teste de Anova de 1 via de medidas repetidas.

O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados: Os pacientes do grupo controle e isotretinoína apresentaram a mesma idade, índice de massa corporal, pressão arterial e frequência cardíaca.

Dosagens bioquímicas habitualmente solicitadas durante o tratamento como enzimas hepáticas, função renal e triglicérides também foram semelhantes entre os grupos.

Os dados morfológicos mostraram aumento do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) acompanhado de aumento do débito cardíaco e do fluxo transmitral avaliado por E/E'. Houve aumento do volume do átrio esquerdo (AE), no limite da significância e tendência ao aumento da massa do ventrículo

esquerdo (VE) e com espessura relativa da parede semelhante entre os grupos.

Sobre o SRAA houve redução da angiotensina II e da renina.

Na avaliação ecocardiográfica apenas dos pacientes em uso de isotretinoína observou-se que houve redução do AE e do índice de massa do VE (IMVE) após 2 meses do término do tratamento. Embora não significativo, o comportamento de E/E' também foi de redução após o tratamento.

Discussão: O 13-cis-AR promove remodelação cardíaca, provavelmente induzida por hipervolemia, levando a um padrão de hipertrofia excêntrica com melhora da função. Essas alterações provavelmente levaram a menor ativação do SRAA visto pela redução da renina e angiotensina II. Esse perfil de remodelação e de bloqueio do SRAA é semelhante ao que ocorre no exercício físico.

Nesse estudo foi possível apenas avaliar o grupo isotretinoína, quanto às variáveis ecocardiográficas antes, durante e após o tratamento. Observa-se que o término do estímulo com 13-cis-AR reduz algumas variáveis como átrio esquerdo e massa do VE. Portanto, em corações normais de adultos jovens, o AR atenuou o efeito de SRAA e promoveu remodelação cardíaca do tipo excêntrica, com melhora da função, compatível com sobrecarga volêmica e com caráter transitório.

6. Referências Bibliográficas

- 1 . Winston MH, Shalita AR. Acne vulgaris. Pathogenesis and treatment. *Pediat Clin North Am.* 1991;38:889-903.
- 2 . Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Arch Dermatol.* 2002;138:1584-90.
- 3 . Stathakis V, Kilkenny M, Marks R. Descriptive epidemiology of acne vulgaris in the community. *Australas J Dermatol.* 1997;38:115-23.
- 4 . Namazi MR. Further insight into the pathomechanism of acne by considering the 5-alpha-reductase inhibitory effect of linoleic acid. *Int J Dermatol.* 2004;43:701-2.
- 5 . Burton JL. Dietary fatty acids and inflammatory skin disease. *Lancet.* 1989;1:27-31.
- 6 . Costa A, Alchorne MMA, Goldschmidt MCB. Fatores etiopatogenicos da acne vulgar. *An Bras Dermatol.* 2008; 83-5.
- 7 . Sampaio SAP, Bagatin E. Experiencia de 65 anos no tratamento da acne e de 26 anos com isotretinoína oral. *An Bras Dermatol.* 2008;83(4):361-7.

- 8 . Dreno B, Poli F. Epidemiology of acne. *Dermatology*. 2003;206:7-10.
- 9 . Sobral Filho JF, Nunes Maia HGS, Fonseca ESVB, Damião RS. Aspectos epidemiológicos da acne vulgar em universitários de João Pessoa - PB. *An Bras Dermatol*. 1993;68:225-8.
- 10 . Bologna JS, Jorizzo JL, Rapini. *Dermatologia*, 2ª edição, 2010.
- 11 . Rustin MHA. *Dermatology*. *Postgrad Med J*. 1990;66:894- 905.
- 12 . Molina MTC. Patogenia del acné. *Rev Chil Dermatol*. 1996;12:163-6.
- 13 . Hassun KM. Acne: etiopatogenia. *An Bras Dermatol*. 2000;75:7-15.
- 14 . Talarico Filho S, Hassun KM. Acne. *Rev Bras Med*. 2001;58:17-21.
- 15 . Baldwin HE. The interaction between acne vulgaris and the psyche. *Cutis*. 2002;70:133-9.
- 16 . Yazici K, Baz K, Yazici AE, Köktürk A, Tot S, Demirseren D, et al. Disease-specific quality of life is associated with anxiety and depression in patients with acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18:435-9.

- 17 . Peck GL, Olsen TG, Yoder FW, Strauss JS, Downing DT, Pandya M, et al. Prolonged remission of cystic acne and conglobate acne with 13 cis retinoic acid. N Engl J Med.1979;300:329-33.^L_{SEP}9.
- 18 . Peck GL, Olsen TG, Butkus D, Pandya M, Arnaud-Battandier J, Gross EG, et al. Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne. A randomized double-blind study. J Am Acad Dermatol. 1982;6(Pt 2 Suppl):735-45.
- 19 . Barth JH, MacDonald-Hull SP, Mark J, Jones RG, Cunliffe WJ. Isotretinoin therapy for acne vulgaris: a re-evaluation of the need for measurements of plasma lipids and liver function tests. Br J Dermatol. 1993;129:704-7.
- 20 . Lestringant GG, Frossard PM, Agarwal M, Galadari IH. Variations in lipid and lipoprotein levels during isotretinoin treatment for acne vulgaris with special emphasis on HDL-cholesterol.Int J Dermatol. 1997;36:859-62.
- 21 . Altman RS, Altman LJ, Altman JS. A proposed set of new guidelines for routine blood tests during isotretinoin therapy for acne vulgaris. Dermatology. 2002;204:232-5.

- 22 . Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. J Am Acad Dermatol. 2001;45:S150-7.
- 23 . McLane J. Analysis of common side effects of isotretinoin. J Am Acad Dermatol. 2001; 45:S188-94.
- 24 . Herane MIH. Isotretinoína oral: efectos adversos. Rev Chil Dermatol. 2002;18:71-6.
- 25 . Soriano EA. Efeitos do uso de Retinóide Sintético no Coração de Adolescentes e Jovens em Tratamento de Acne. Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, Brasil, 2009. Tese (Doutorado) em Fisiopatologia em Clínica Médica. Botucatu, 2009.
- 26 . Uray IP, Dmitrovsky E, Brown PH. Retinoids and Retinoids in Cancer Prevention: From Laboratory to Clinic. Semin Oncol. 2016 February; 43 (1): 49-64.
- 27 . Asson-Batres MA, Ryzhov S, Tikhomirov O, Duarte CW, Congdon CB, Lessard CR, et al. Effects of vitamin A deficiency in the postnatal mouse heart: role of hepatic retinoid stores. Am J Physiol Heart Circ Physiol 310:H1773-H1789, 2016. First published 15 April 2016; doi: 10.1152/ajpheart.00887.2015.

- 28 . Paiva SAR, Silva RAC, Gaiolla PSA, Zornoff LAM. Vitamina A. Genômica Nutricional: dos fundamentos à nutrição molecular. 1^a Edição. Ed. Manole, 2017.
- 29 . Ross AC. Vitamin A and carotenoids. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, eds. Modern Nutrition - In health and disease. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006:351-375.
- 30 . Desvergne B. RXR: From Partnership to Leadership in Metabolic Regulations. Vitam Horm 2007; 75:1-32.
- 31 . Murphy KA, Quadro L, White LA. The Intersection Between the Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR)- and Retinoic Acid- Signaling Pathways. Vitam Horm 2007; 75:33-67.
- 32 . Paiva SAR, Campana AO. Considerações sobre os níveis de retinol no sangue. [Relevant factor related to retinol serum levels values]. Cadernos de Nutrição da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição (SBAN) 1994; 7:12-29.
- 33 . Azulay DR, Nakamura RC. Drogas de grande valor em terapêutica dermatológica - retinóides. In: Azulay DR, Azulay RD, eds. Dermatologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004:596-606.
- 34 . Paiva SAR, Yeum K-J, Lee KS, Park IS, Lee-Kim YC, Russell RM. Endogenous carotenoid concentrations in cancerous and non-

- cancerous tissues of gastric cancer patients in Korea. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 1999; 8:160-6.
- 35 . Blaner WS. Cellular metabolism and actions of 13-cis-retinoic acid. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:S129-35.
- 36 . Soriano EA, et al, Cardiac remodeling induced by 13-cis retinoic acid treatment in acne patients, *Int J Cardiol* 2013; 163:68–71.
- 37 . Miano JM, Berk BC. Retinoids: versatile biological response modifiers of vascular smooth muscle phenotype. *Circ Res* 2000; 87:355-62.
- 38 . Sampaio SAP, Pimentel, ERA. Isotretinoína no tratamento da acne vulgar. *An bras Dermatol*, 60(5): 349-352. 1985.
- 39 . Allen JG, Bloxham DP. The pharmacology and pharmacokinetics of the retinoids. *Pharmacol Ther* 1989; 40:1-27.
- 40 . Barker ME, Blumsohn A. Is vitamin A consumption a risk factor for osteoporotic fracture? *Proc Nutr Soc* 2003; 62:845- 50.
- 41 . Bhalla K, Ennis DM, Ennis ED. Hypercalcemia caused by iatrogenic hypervitaminosis A. *J Am Diet Assoc* 2005; 105:119-21.

- 42 . Geubel AP, De Galocsy C, Alves N, Rahier J, Dive C. Liver damage caused by therapeutic vitamin A administration: estimate of dose-related toxicity in 41 cases. *Gastroenterology* 1991; 100:170-9.
- 43 . Dickman ED, Smith SM. Selective regulation of cardiomyocyte gene expression and cardiac morphogenesis by retinoic acid. *Dev Dyn* 1996; 206:39-48.
- 44 . Azevedo PS, Minicucci MF, Chiuso-Minicucci F, Justulin Jr LA, Matsubara LS, Matsubara BB, et al. Ventricular Remodeling Induced by Tissue Vitamin A Deficiency in Rats. *Cell Physiol Biochem* 2010; 26:395-402.
- 45 . Colbert MC, Hall DG, Kimball TR, et al. Cardiac compartment-specific overexpression of a modified retinoic acid receptor produces dilated cardiomyopathy and congestive heart failure in transgenic mice. *J Clin Invest* 1997; 100:1958-68.
- 46 . Colbert MC, Kirby ML, Robbins J. Endogenous retinoic acid signaling colocalizes with advanced expression of the adult smooth muscle myosin heavy chain isoform during development of the ductus arteriosus. *Circulation Research* 1996; 78:790-8.

- 47 . Subbarayan V, Mark M, Messadeq N, Rustin P, Chambon P, Kastner P. RXR alpha overexpression in cardiomyocytes causes dilated cardiomyopathy but fails to rescue myocardial hypoplasia in RXR alpha-null fetuses. *J Clin Invest* 2000; 105:387-394.
- 48 . Paiva SAR, Matsubara LS, Matsubara BB, Minicucci MF, Azevedo PS, Campana AO, Zornoff LAM. Retinoic acid supplementation attenuates ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. *J Nutr* 2005;135:2326-8.
- 49 . Oliveira LC, Azevedo PS, Minicucci ME, Rafacho BP, Duarte DR, Matsubara LS, Matsubara BB, Paiva SA, Zornoff LA. Retinoic acid prevents ventricular remodelling induced by tobacco smoke exposure in rats. *Acta Cardiol.* 2011 Feb;66(1):3-7
- 50 . Paiva SAR, Zornoff LA, Okoshi MP, et al. Ventricular remodeling induced by retinoic acid supplementation in adult rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284:2242-2246.
- 51 . McMullen JR, Jennings GL. Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy: novel therapeutic strategies to treat heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34:255-62.
- 52 . Freire CM, Azevedo PS, Minicucci MF, Oliveira Junior SA, Martinez PF, Novo R, Chiuso-Minicucci F, Matsubara BB,

- Matsubara LS, Okoshi K, Novelli EL, Zornoff LA, Paiva SA.
Influence of different doses of retinoic acid on cardiac remodeling.
Nutrition 2011 Jul-Aug; 27 (7-8): 824-8.
- 53 . Selcoki Y, Gorpelioglu C, Turgut F, et al. Isotretinoin: is there any arrhythmic effect? Int J Dermatol 2008; 47:195-7.
- 54 . Silva RAC. Influência da via mTOR no processo de remodelação cardíaca induzida pelo ácido retinóico. Botucatu, Faculdade de Medicina UNESP Botucatu, FMB, Brasil, 2015. Tese (Doutorado) em Fisiopatologia em Clínica Médica. Botucatu, 2015.
- 55 . 2- Zhong JC, Huang DY, Yang YM, Li YF, Liu GF, Song XH, Du K. Upregulation of Angiotensin-Converting Enzyme 2 by All-*trans* Retinoic Acid in Spontaneously Hypertensive Rats. Hypertension. 2004; 44: 907-912.
- 56 . Silva ACS, Teixeira MM. ACE inhibition, ACE2 and angiotensin-(1-7) axis in kidney and cardiac inflammation and fibrosis. Pharmacological Research 107 (2016) 154-162.
- 57 . Zhou TB, Ou C, Rong L, Drummen GPC. Effect of all-trans retinoic acid treatment on prohibitin and renin-angiotensin-aldosterone system expression in hypoxia-induced renal tubular epithelial cell

injury. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2014, vol. 15(3) 243-249.

58 . Paiva SA, Matsubara LS, Matsubara BB, Minicucci MF, Azevedo PS, Campana AO, Zornoff LA. Retinoic acid supplementation attenuates ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. J Nutr. 2005 Oct; 135(10): 2326-8.

59 . Oliveira LC, Azevedo PS, Minicucci ME, Rafacho BP, Duarte DR, Matsubara LS, Matsubara BB, Paiva SA, Zornoff LA. Retinoic acid prevents ventricular remodelling induced by tobacco smoke exposure in rats. Acta Cardiol 2011 Feb; 66(1): 3-7.

60 . Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman AE. The Committee on M-Mode Standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. Circulation 1978; 58:1072-1083.

61 . Rakowski H, Appleton C, Chan KL, et al. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of

- Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9:736-60.
- 62 . Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:1440-63.
- 63 . Glantz SA. *Primer of Biostatistics*. New York: McGraw-Hill, 1997:473.
- 64 . Yeum K-J, Ahn S-H, Paiva SAR, Lee-Kim YC, Krinsky NI, Russell RM. Correlation between carotenoid concentrations in serum and normal breast adipose tissue of women with benign breast tumor or breast cancer. *Journal of Nutrition* 1998; 128:1920-1926.
- 65 . Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet*. 2012 Jan 28;379(9813):361-72. Epub 2011 Aug 29. Review. Erratum in: *Lancet*. 2012 Jan 28;379(9813):314.

- 66 . Vieira AS, Bejamini V, Melchior AC. The effect of isotretinoin on triglycerides and liver aminotransferases. *An Bras Dermatol.* 2012 May-Jun;87(3):382-7.
- 67 . Pan J, Baker KM. Retinoic acid and the heart. *Vitamins and Hormones.* 2007;75: 257-83.
