

*Eline de Almeida Soriano*

# **Efeitos do Uso de Retinóide Sintético no Coração de Adolescentes e Jovens em Tratamento de Acne**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em  
"Fisiopatologia em Clínica Médica" da Faculdade de Medicina de  
Botucatu da Universidade Estadual Paulista para obtenção do  
título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. *Sergio Alberto Rupp de Paiva*

Co-orientadora: Profa. Dra. *Beatriz Bojikian Matsubara*

Botucatu  
2009

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO  
DA INFORMAÇÃO  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
Bibliotecária responsável: Selma Maria de Jesus

Soriano, Eline de Almeida.

Efeitos do uso de retinóide sintético no coração de adolescentes e jovens em tratamento de acne / Eline de Almeida Soriano. – Botucatu : [s.n.], 2009.

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2009.

Orientador: Sérgio Alberto Rupp de Paiva

Assunto CAPES: 40101002

1. Ácido retinóico - Efeito fisiológico 2. Remodelação cardíaca - Aspectos farmacológicos

CDD 612

Palavras chave: Ácido retinóico; Adolescentes; Coração; Isotretinoína; Remodelação cardíaca

### **Ora - direis - ouvir estrelas!**

"Ora (direis) ouvir estrelas! Certo  
Perdeste o senso!" E eu vos direi, no entanto,  
Que, para ouvi-las, muitas vezes desperto  
E abro as janelas, pálido de espanto ...

E conversamos toda a noite, enquanto  
A via láctea, como um pálido aberto,  
Cintila. E, ao vir do sol, saudoso e em pranto,  
Inda as procuro pelo céu deserto.

Direis agora: "Tresloucado amigo!  
Que conversas com elas? Que sentido  
Tem o que dizem, quando estão contigo?"

E eu vos direi: "Amai para entendê-las!  
Pois só quem ama pode ter ouvido  
Capaz de ouvir e de entender estrelas."

*Olavo Bilac*

## **Dedicatória**

Dedico essa conquista ao meu filho, BRUNO. Ele ainda não chegou nesse mundo, mas já faz parte de mim. Sua presença trouxe luz e sentido para a minha vida e em tão pouco tempo, ele já se tornou o meu maior referencial de amor.

## **Agradecimentos Especiais**

À DEUS, que sempre esteve do eu lado, iluminando a  
minha vida e me dando a mão nos momentos que eu tropeçava.

Ao Prof. Dr. SERGIO ALBERTO RUPP DE PAIVA, meu orientador, agradeço por ter me recebido na Unesp - Botucatu, pelo crédito de confiança de junto com ele iniciar a disciplina de Nutrologia; por essa grande oportunidade e experiência que ele me proporcionou. Por ter me iniciado na pesquisa e na vida acadêmica e pela paciência com que me ajudou a conduzir esse trabalho.

À Profa. Dra BEATRIZ BOJIKIAN MATSUBARA, minha co-orientadora, pelo exemplo de profissional competente e pessoa amável. Que me mostrou que a ternura e o amor é o tempero ideal para tudo, inclusive para a pesquisa e a ciência. Pelas horas de ensinamento e discussão sobre o nosso trabalho. Por sempre estar disponível e por sempre me mostrar que esse sonho era possível e que eu era capaz de realizá-lo.



À minha mãe, EUNICE DE ALMEIDA CAVALCANTE LIMA, agradeço a força e determinação que eu herdei. Seu exemplo de mulher batalhadora e corajosa foi fundamental para mim nessa trajetória.

À MARIA LUCY AGRA MARINHO, minha mãe do coração, por ter acreditado e investido em mim. Sem você eu não teria chegado aqui. À você, o meu amor e meu agradecimento.

Ao meu pai ELIO SORIANO (*in memoriam*).

Às minhas irmãs e irmão: ELIONIA, ELIONICE, ELISON, HELENITA,  
VÂNIA e ANA LÚCIA: obrigada por fazerem parte da minha vida.

Aos meus sobrinhos: ALISSON, IGOR, JANAYNNA (*in memoriam*),  
KENNYSON, LEONARDO, LUCAS, MATHEUS, MAURICINHO, NELISÂNGELA,  
NELISON, PATRÍCIA, SUSI, TAINÁ e YASMIN, o carinho da tia-prima coruja.

Aos meus cunhados(a), tio e padrasto: GENIVAL, JOSÉ CÍCERO,  
MAURÍCIO, NÉLIA, LULA e ZECA pelos anos de convivência e amizade.

## **Agradecimentos**

Ao Prof. Dr. HÉLIO AMANTE MIOT, por tornar esse trabalho possível de ser realizado, abrindo as portas do Ambulatório de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, ajudando-me a triar os pacientes e a conseguir formar a nossa casuística.

Ao Prof. Dr. LEONARDO A. M. ZORNOFF pelas sugestões para o nosso trabalho que muito o enriqueceu.

Ao Prof. Dr. KATASHI OKOSHI pelo apoio na realização dos ecocardiogramas e pelas sugestões.

À Profa. Dra. TAMARA BERES LEDERER GOLDBERG, meus sinceros agradecimentos.

À minha amiga PAULA SCHMIDT, pela sua constante presença na minha vida. Desde o nascimento desse trabalho, participando da idéia inicial. Por me escutar, por enxugar as minhas lágrimas e por sempre ter uma palavra de incentivo e conforto. Obrigada, amiga!

Aos meus amigos: BRUNA PAOLA M. RAFACHO, MARCOS FERREIRA MINICUCCI, MARIELI CASTILHO PANSANI e SANDRA REIKO HASEGAWA, pelo apoio em todas as etapas dessa tese. Sem o apoio de vocês tudo ficaria mais difícil. Meus sinceros agradecimentos.

Ao meu amigo, ANTÔNIO CARLOS CICOONA, o meu reconhecimento e eterna gratidão pela sua amizade e constante presença na minha vida.

Aos amigos: ADRIANA P. DO VALLE, ANA LÚCIA DOS ANJOS FERREIRA, JACQUELINE DO SOCORRO T. CARAMORI, PAULO J. F. VILLAS BOAS, ROBERTO MINORU INOUE e VANDA RABELO pela amizade e apoio durante esses anos que estou em Botucatu. Sem vocês minha trajetória aqui seria mais difícil.

Aos funcionários da secretaria do Departamento de Clínica Médica: MÁRIO AUGUSTO DALLAQUA pela paciência e disponibilidade para formatar esta tese e me ajudar na preparação da aula, ALEXANDRE LUIS LOUREIRO, BRUNO JOSÉ FAJOLI, ELISÂNGELA APARECIDA DA SILVA, LAURA ANDRADE CÂMARA e RENATO BORGES PEREIRA.

Aos funcionários do Centro de Pesquisas Experimentais do Departamento de Clínica Médica pelo apoio: CAMILA CORREA, CORINA CORREA, JOSÉ CARLOS GEORGETE e SUELI APARECIDA CLARA.

Aos funcionários da Pós-Graduação pela dedicação e disponibilidade: ANA MARIA MENGUE, LÍLIAN CRISTINA N. BIANCHI NUNES, NATHANAEL PINHEIRO SALLES e REGINA CÉLIA SPADIN.

Aos funcionários do ECOCARDIOGRAMA, do PRONTO SOCORRO e do LABORATÓRIO CLÍNICO pelo apoio para a realização dos exames apresentados nessa tese.

## Sumário

|                                                |      |
|------------------------------------------------|------|
| Lista de Abreviações .....                     | iii  |
| Lista de Tabelas .....                         | vi   |
| Lista de Figuras .....                         | viii |
| Resumo .....                                   | 1    |
| Summary .....                                  | 4    |
| 1. Introdução .....                            | 7    |
| 2. Hipótese de Trabalho .....                  | 15   |
| 3. Objetivos .....                             | 17   |
| 4. Casuística e Métodos .....                  | 19   |
| 5. Resultados .....                            | 27   |
| 5.1 Manifestações Clínicas .....               | 28   |
| 5.2 Ingestão Alimentar .....                   | 28   |
| 5.3 Avaliação Antropométrica .....             | 29   |
| 5.4 Avaliação Hemodinâmica .....               | 29   |
| 5.5 Avaliação Doppler-Ecocardiográfica .....   | 30   |
| 5.6 Avaliação Bioquímica .....                 | 42   |
| 6. Discussão .....                             | 47   |
| 6.1 Manifestações Clínicas e Bioquímicas ..... | 48   |
| 6.2 Manifestações Cardíacas .....              | 49   |
| 7. Conclusão .....                             | 56   |
| 8. Referências Bibliográficas .....            | 58   |
| 9. Anexos .....                                | 66   |



## **Lista de Abreviações**

|                    |                                                                                                    |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| % $\Delta$ AVD:    | Porcentagem de variação da área do ventrículo direito                                              |
| % $\Delta$ D:      | Porcentagem de variação do diâmetro ventricular esquerdo                                           |
| $\Delta$ AE:       | Fração de variação do diâmetro atrial esquerdo                                                     |
| 13-cis-AR:         | 13-cis-Ácido retinóico (isotretinoína)                                                             |
| ACE 2              | Enzima conversora da angiotensina 2                                                                |
| AD Horizontal:     | Diâmetro transversal do átrio direito                                                              |
| AD Vertical:       | Diâmetro longitudinal do átrio direito                                                             |
| AE Horizontal:     | Diâmetro transversal do átrio esquerdo                                                             |
| AE Vertical:       | Diâmetro longitudinal do átrio esquerdo                                                            |
| AEd:               | Diâmetro mínimo do átrio esquerdo ou átrio esquerdo na diástole                                    |
| AEs:               | Diâmetro máximo do átrio esquerdo ou átrio esquerdo na sístole                                     |
| ALT:               | Alanina transaminase                                                                               |
| AR:                | Ácido retinóico                                                                                    |
| AST:               | Aspartato transaminase                                                                             |
| Atm:               | Velocidade máxima do movimento anular mitral durante a contração atrial esquerda                   |
| At <sub>r</sub> :  | Velocidade máxima do movimento anular tricuspídeo durante a contração atrial direita               |
| AVDd:              | Área do ventrículo direito na diástole                                                             |
| AVDs:              | Área do ventrículo direito na sístole                                                              |
| CT:                | Colesterol total                                                                                   |
| Ca <sup>++</sup> : | Cálcio                                                                                             |
| CHO                | Carboidrato                                                                                        |
| CRABP:             | Proteína celular de ligação do ácido retinóico                                                     |
| CRBP:              | Proteína celular de ligação do retinol                                                             |
| DC:                | Débito cardíaco                                                                                    |
| DEP:               | Desnutrição energético-protéica                                                                    |
| Etm:               | Velocidade máxima do movimento anular mitral na fase de enchimento ventricular esquerdo rápido     |
| Et <sub>r</sub> :  | Velocidade máxima do movimento anular tricuspídeo na fase de enchimento ventricular direito rápido |
| FAL:               | Fosfatase alcalina                                                                                 |
| FC:                | Frequência cardíaca                                                                                |
| FE:                | Fração de ejeção do ventrículo esquerdo                                                            |
| GB:                | Glóbulos brancos                                                                                   |
| GGT:               | Gama glutamil transferase                                                                          |
| Hb:                | Hemoglobina                                                                                        |
| HDL:               | Lipoproteína de alta densidade                                                                     |
| Hd/Ved:            | Espessura relativa da parede ventricular esquerda                                                  |
| Ht:                | Hematócrito                                                                                        |
| IC:                | Índice cardíaco                                                                                    |
| IL-1:              | Interleucina 1                                                                                     |
| IMC:               | Índice de massa corpórea                                                                           |
| IMVE:              | Índice de massa do ventrículo esquerdo                                                             |
| Kcal:              | Kilocaloria                                                                                        |
| LDL:               | Lipoproteína de baixa densidade                                                                    |
| LIP:               | Lípido                                                                                             |

|                                           |                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MF:                                       | Momento final                                                                                                                                                                                         |
| MI:                                       | Momento inicial                                                                                                                                                                                       |
| MVE:                                      | Massa do ventrículo esquerdo                                                                                                                                                                          |
| Onda Amit:                                | Velocidade máxima de enchimento ventricular esquerdo tardio                                                                                                                                           |
| Onda Emit:                                | Velocidade máxima de enchimento ventricular esquerdo rápido                                                                                                                                           |
| Onda S':                                  | Velocidade máxima de excursão sistólica da porção medial do anel mitral                                                                                                                               |
| PAD:                                      | Pressão arterial diastólica                                                                                                                                                                           |
| PAS:                                      | Pressão arterial sistólica                                                                                                                                                                            |
| PCR:                                      | Proteína C reativa                                                                                                                                                                                    |
| PPAR $\alpha$ :                           | Receptor ativador da proliferação do peroxisoma                                                                                                                                                       |
| PPd:                                      | Espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo                                                                                                                                       |
| PTF:                                      | Proteínas totais e frações                                                                                                                                                                            |
| PT:                                       | Proteína                                                                                                                                                                                              |
| QFAq:                                     | Questionário de frequência alimentar quantitativo                                                                                                                                                     |
| RAR:                                      | Receptor do ácido retinóico                                                                                                                                                                           |
| RARE:                                     | Região responsiva à ativação pelo ácido retinóico                                                                                                                                                     |
| Razão E/Amit:                             | Razão entre as velocidades de enchimento rápido e tardio do ventrículo esquerdo                                                                                                                       |
| Razão Emit/Etm:                           | Razão entre a velocidade máxima de enchimento ventricular esquerdo rápido e a velocidade máxima do movimento anular mitral na fase de enchimento ventricular esquerdo rápido                          |
| Razão Et <sub>T</sub> / At <sub>T</sub> : | Razão entre velocidade máxima do movimento anular tricuspídeo na fase de enchimento ventricular direito rápido e velocidade máxima do movimento anular tricuspídeo durante a contração atrial direita |
| RE:                                       | Equivalente de retinol                                                                                                                                                                                |
| RXR:                                      | Receptor rexinóide                                                                                                                                                                                    |
| SC:                                       | Superfície corpórea                                                                                                                                                                                   |
| SIVd:                                     | Espessura diastólica do septo interventricular                                                                                                                                                        |
| SRAA                                      | Sistema renina-angiotensina-aldosterona                                                                                                                                                               |
| St <sub>T</sub> :                         | Velocidade de deslocamento sistólico do anel tricúspide                                                                                                                                               |
| TDE:                                      | Tempo de desaceleração da onda E                                                                                                                                                                      |
| TDI:                                      | Doppler tissular                                                                                                                                                                                      |
| TG:                                       | Triglicérides                                                                                                                                                                                         |
| TNF                                       | Fator de necrose tumoral                                                                                                                                                                              |
| TRI:                                      | Tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo                                                                                                                                            |
| TSH:                                      | Hormônio estimulante da tireóide                                                                                                                                                                      |
| VTI:                                      | Integral de tempo-velocidade do fluxo sistólico pela via de saída do ventrículo esquerdo                                                                                                              |
| VE:                                       | Ventrículo esquerdo                                                                                                                                                                                   |
| Ved:                                      | Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo                                                                                                                                                            |
| Ves:                                      | Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo                                                                                                                                                             |
| Vit. A:                                   | Vitamina A                                                                                                                                                                                            |
| VLDL:                                     | Lipoproteína de muita baixa densidade                                                                                                                                                                 |
| Volume AE:                                | Volume do átrio esquerdo                                                                                                                                                                              |
| VS:                                       | Volume sistólico                                                                                                                                                                                      |
| VSVE:                                     | Área sistólica da via de saída do ventrículo esquerdo                                                                                                                                                 |

## **Lista de Tabelas**

|                  |                                                                                                                                            |    |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1.</b> | Médias e desvios padrão ou medianas e intervalos interquartílicos das variáveis relacionadas à ingestão alimentar .....                    | 28 |
| <b>Tabela 2.</b> | Médias e desvios padrão ou medianas e intervalos interquartílicos das variáveis antropométricas .....                                      | 29 |
| <b>Tabela 3.</b> | Médias e desvios padrão ou medianas e intervalos interquartílicos das variáveis hemodinâmicas .....                                        | 29 |
| <b>Tabela 4.</b> | Médias e desvios padrão ou medianas e intervalos interquartílicos das variáveis morfométricas cardíacas I .....                            | 30 |
| <b>Tabela 5.</b> | Médias e desvios padrão ou medianas e intervalos interquartílicos das variáveis morfométricas cardíacas II .....                           | 33 |
| <b>Tabela 6.</b> | Médias e desvios padrão das variáveis de função sistólica do ventrículo esquerdo .....                                                     | 36 |
| <b>Tabela 7.</b> | Médias e desvios padrão das variáveis de função diastólica do ventrículo esquerdo .....                                                    | 37 |
| <b>Tabela 8.</b> | Médias e desvios padrão ou medianas e intervalos interquartílicos das variáveis de função sistólica e diastólica do ventrículo direito ... | 41 |
| <b>Tabela 9.</b> | Médias e desvios padrão ou medianas e intervalos interquartílicos das variáveis bioquímicas .....                                          | 43 |

## **Lista de Figuras**

|                                                                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1.</b> Diâmetro longitudinal do átrio esquerdo no final da sístole ventricular (cm) .....                                            | 31 |
| <b>Figura 2.</b> Volume do átrio esquerdo no final da sístole ventricular (mL) .....                                                           | 31 |
| <b>Figura 3.</b> Diâmetro longitudinal do átrio direito no final da sístole ventricular (cm) .....                                             | 32 |
| <b>Figura 4.</b> Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (cm) .....                                                                         | 32 |
| <b>Figura 5.</b> Espessura diastólica do septo interventricular (cm) .....                                                                     | 34 |
| <b>Figura 6.</b> Espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo (cm) .....                                                    | 34 |
| <b>Figura 7.</b> Espessura relativa da parede ventricular esquerda .....                                                                       | 35 |
| <b>Figura 8.</b> Massa do ventrículo esquerdo (g) .....                                                                                        | 35 |
| <b>Figura 9.</b> Índice de massa do ventrículo esquerdo ( $\text{g}/\text{m}^2$ ) .....                                                        | 36 |
| <b>Figura 10.</b> Índice cardíaco ( $\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ ) .....                                                                   | 37 |
| <b>Figura 11.</b> Velocidade máxima de enchimento ventricular esquerdo rápido ( $\text{cm}/\text{s}$ ) .....                                   | 38 |
| <b>Figura 12.</b> Velocidade máxima de enchimento ventricular esquerdo tardio ( $\text{cm}/\text{s}$ ) .....                                   | 39 |
| <b>Figura 13.</b> Pico da velocidade de deslocamento da porção septal do anel mitral durante a contração atrial ( $\text{cm}/\text{s}$ ) ..... | 39 |
| <b>Figura 14.</b> Razão entre os picos de velocidade de fluxo e de movimentação do anel mitral, no início da diástole .....                    | 40 |
| <b>Figura 15.</b> Fração de variação do átrio esquerdo .....                                                                                   | 40 |
| <b>Figura 16.</b> Pico de velocidade de deslocamento do anel tricúspide, durante a contração atrial ( $\text{cm}/\text{s}$ ) .....             | 41 |
| <b>Figura 17.</b> Razão $E_t/A_t$ .....                                                                                                        | 42 |
| <b>Figura 18.</b> Gama glutamil transferase (U/L) .....                                                                                        | 44 |
| <b>Figura 19.</b> Fosfatase alcalina (U/L) .....                                                                                               | 44 |
| <b>Figura 20.</b> Colesterol total (mg/dL) .....                                                                                               | 45 |
| <b>Figura 21.</b> Triglicérides (mg/dL) .....                                                                                                  | 45 |
| <b>Figura 22.</b> Lipoproteína de alta densidade (mg/dL) .....                                                                                 | 46 |

**Resumo**



O 13-*cis*-ácido retinóico (isotretinoína) é eficaz no tratamento da acne. Sua utilização de forma terapêutica pode apresentar manifestações metabólicas e nos diferentes órgãos e sistemas, como pele, ossos, fígado e alterações no metabolismo dos lípides. Na pele e mucosas podem ocorrer ressecamento e descamação. No osso ocorre aumento de atividade osteoclástica, com provável afinamento ósseo e hipercalcemia e no fígado ocorre acúmulo de vitamina A nas células estreladas, com hiperplasia e hipertrofia dessas células e fibrose perisinusoidal. Podem ocorrer aumento do colesterol total (CT), triglicérides (TG) e diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL).

A influência da vitamina A sobre o coração é bastante relevante, ocorrendo durante a embriogênese, diferenciação e desenvolvimento cardíaco.

Em nosso serviço, ratos Wistar normais receberam dieta padrão acrescida de ácido retinóico (AR) e apresentaram aumento da massa do ventrículo esquerdo (VE) e do diâmetro diastólico do VE, sugerindo remodelação cardíaca com geometria normal. Em outro experimento foi estudado o efeito de diferentes doses de AR em ratos. Verificou que a dose de 50 mg/kg dieta/dia por um mês resultou em remodelação cardíaca semelhante à resposta adaptativa fisiológica.

Não se sabe o efeito dos retinóides no coração de adolescentes e jovens que utilizam essas drogas para o tratamento de acne. Por isso, o objetivo do presente trabalho foi verificar o comportamento das variáveis estruturais e funcionais cardíacas. Em adição, verificar alterações clínicas e bioquímicas.

Foram estudados 20 adolescentes e jovens, com idade entre 13 e 24 anos, sexo masculino, candidatos ao uso de 13-*cis*-AR, na dose de 0,5 mg/kg/dia, acompanhados no Ambulatório de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, por um período de 10 semanas. Esses pacientes foram submetidos à avaliação clínica, bioquímica e ecocardiográfica, em dois momentos: momento inicial (MI-antes do AR) e momento final (MF -com 10 semanas do AR).

Os resultados mostraram que os pacientes apresentaram ressecamento das mucosas e descamação cutânea; não houve diferenças com relação ao peso, estatura, índice de massa corpórea, ingestão alimentar, pressão

arterial e frequência cardíaca; apresentaram elevação da gama-glutamil transferase, CT, TG e diminuição do HDL entre o MI e MF.

Com relação à avaliação Doppler-ecocardiográfica, foi observada diminuição das cavidades cardíacas: diminuição do diâmetro longitudinal do átrio esquerdo (AE), volume do AE, diâmetro longitudinal do átrio direito e diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (VE); Aumento da massa cardíaca: aumento da espessura diastólica do septo interventricular, espessura diastólica da parede posterior do VE, espessura relativa da parede ventricular esquerda, massa do VE e índice de massa do VE; Diminuição do índice cardíaco; Diminuição do fluxo transvalvar: diminuição da velocidade máxima de enchimento ventricular esquerdo rápido e tardio; aumento do pico da velocidade de deslocamento da porção septal do anel mitral durante a contração atrial, diminuição da razão entre os picos de velocidade de fluxo e de movimentação do anel mitral, no início da diástole e diminuição da fração de variação do AE.

Concluimos que o ácido retinóico promove remodelação cardíaca do tipo concêntrica devido à ocorrência de dois eventos associados: hipertrofia cardíaca e hipovolemia. Além disso, ocorreram alterações clínicas e do perfil lipídico.

## Summary

13-cis-retinoic acid (isotretinoin) is effective in acne treatment. Its therapeutic use may present manifestations in metabolism as well as in different organs and systems, such as the skin, bones and liver. It may also show alterations in lipid metabolism. Overdrying and scaling may occur in the skin and mucosas. Increased osteoclastic activity occurs in bones, and bone thinning and hypercalcemia are likely. Vitamin-A accumulation occurs in liver star cells, leading to their hyperplasia and hypertrophy and perisinusoidal fibrosis. Increased total cholesterol (TC) and triglycerides (TG) as well as decreased high-density lipoprotein (HDL) may occur.

The influence of vitamin A on the heart is rather relevant, and heart differentiation and development occurs during embryogenesis.

In our service, normal Wistar rats were given a standard diet added with retinoic acid (RA). They presented increased left ventricle (LV) mass and an increased LV diastolic diameter, thus suggesting heart remodeling with normal geometry. In another experiment, the effect of different RA doses on rats was studied. It was observed that a dose of 50 mg/kg of diet/day for one month resulted in similar heart remodeling to the physiological adaptive response.

The effect of retinoids on the heart of adolescents and young adults who use these drugs for acne treatment is unknown. For this reason, this study aimed at assessing the behavior of cardiac structural and functional variables. Additionally, it aimed at analyzing clinical and biochemical alterations.

Twenty adolescents and young adults aged 13 to 24 years were studied. They were male candidates to the use of 13-cis-AR, at a dose of 0.5 mg/kg/day, followed up at the Dermatology Outpatient Clinic of the Botucatu School of Medicine University Hospital for a 10-week period. These patients were submitted to clinical, biochemical and echocardiographic evaluation at two moments: initial moment (IM - prior to RA) and final (FM - ten weeks after beginning RA use).

Results showed that the patients presented mucosal overdrying and cutaneous scaling; no differences were observed in relation to weight, height, body mass index, food ingestion, arterial pressure or heart frequency; they

showed increased gamma-glutamyl transferase, TC, TG and decreased HDL between IM and MF.

As regards the Doppler-echocardiographic evaluation, decreased heart cavities were observed: decreased longitudinal diameter of the left atrium (LA), volume of LA, longitudinal diameter of the right atrium (RA) and diastolic diameter of the left ventricle (LV); increased heart mass: increased diastolic thickness in the interventricular septum, left diastolic thickness of the posterior LV wall, relative thickness of the left ventricular wall, LV mass and LV mass index; decreased heart index; decreased transvalvular flow; decreased maximum fast and late left ventricular filling speed; increased peak for speed of dislocation of the septal portion of the mitral ring during atrial contraction; decreased ratio between the flow and movement peaks of the mitral ring at the beginning of diastole and decreased LA variation fraction.

It was concluded that retinoic acid promotes concentric-type heart remodeling due to the occurrence of two associated events: heart hypertrophy and hypovolemia. Additionally, clinical and lipid-profile alterations occurred.

# 1. Introdução

A vitamina A é o termo genérico utilizado para denominar compostos com atividades biológicas semelhantes, como o retinol, o retinal e o ácido retinóico (AR). Estes compostos consistem em uma família de nutrientes essenciais lipossolúveis que são estruturalmente relacionados com o álcool lipídico retinol e que compartilham suas atividades biológicas<sup>1</sup>. O termo vitamina A inclui os carotenóides com atividade de pró-vitamina A (alfa-caroteno, beta-caroteno e criptoxantina) provenientes de alimentos de origem vegetal e os ésteres retinílicos (vitamina A pré-formada) provenientes de alimento de origem animal<sup>2</sup>. Dentre as funções deste composto destaca-se sua participação na promoção do crescimento, na diferenciação celular, na reprodução e na visão<sup>1,2</sup>.

Retinóides é o termo utilizado para denominar os compostos: retinol, ácido retinóico, além de metabólitos naturais e análogos sintéticos do retinol e do ácido retinóico<sup>2</sup>.

Alguns metabólitos naturais do retinol são 3,4 didehidroretinol (vitamina A<sub>2</sub>) encontrado na pele e 14-hidroxi-4,14-retro-retinol encontrado em linfócitos B<sup>3</sup>.

Em relação aos ácidos retinóicos naturais presentes no organismo, de forma geral são formados por meio da oxidação enzimática do retinol para retinal, seguida de oxidação do retinal para ácido retinóico<sup>4</sup>. Todo-trans-AR, 9-cis-AR, 13-cis-AR são exemplos de metabólitos naturais do ácido retinóico. O todo-trans-AR é o principal retinóide envolvido com a sinalização do ácido retinóico, seguido do 9-cis-AR. No entanto, outros isômeros de ácido retinóico exercem efeitos biológicos importantes<sup>5</sup>. O 13-cis AR, por exemplo, é uma forma de ácido retinóico de ocorrência natural, que está normalmente presente no sangue e em tecidos humanos. Existe a possibilidade de que sua formação ocorra *in vivo* por meio da isomerização do todo-trans-AR e possivelmente do 9-cis-AR<sup>4</sup>. É possível também que ele seja formado por meio da oxidação sequencial do 13-cis-retinol<sup>4</sup>. Adicionalmente, o 13-cis-AR pode ser precursor do todo-trans-AR e do 9-cis-AR<sup>4</sup>.

Dentre os retinóides sintéticos destaca-se o todo-trans-AR e o 13-cis AR que apresentam aplicabilidade clínica<sup>3,4</sup>. O ácido retinóico sintético na sua forma todo-trans, apresenta uso farmacológico limitado devido a sua grande toxicidade<sup>4</sup>. No entanto, para o tratamento da leucemia mielóide aguda pró-

mielocítica, o uso do todo trans-AR está bem estabelecido, provavelmente devido a sua potente ação citotóxica sobre as células cancerígenas<sup>6</sup>.

O 13-cis-AR, também chamado de isotretinoína é outro exemplo de retinóide de uso sistêmico para fins terapêuticos<sup>4</sup>. Após o consumo de vitamina A, os níveis séricos de 13-cis-AR aumentam<sup>4</sup>. Este fato foi observado em estudo prévio em que a administração de uma única dose de palmitato retinila aumentou a concentração de 13-cis-AR em 2 a 4 vezes<sup>4</sup>. Adicionalmente, os retinóides têm sua absorção aumentada em até 50% quando ingeridos com a alimentação<sup>7</sup>. O transporte destes compostos no sangue ocorre por meio da sua ligação à albumina até que encontrem as células alvos<sup>8</sup>.

A ação dos retinóides, naturais ou sintéticos, ocorre por meio de sua ligação a receptores de superfície, em seguida penetram na célula, são metabolizados e transportados até o núcleo por proteínas citosólicas denominadas de CRBP ou CRABP (cytosolic retinol bound protein/ proteína celular de ligação do retinol ou cytosolic retinoic acid bound protein/ proteína celular de ligação do ácido retinóico). Os receptores nucleares RAR (receptor do ácido retinóico) e RXR (receptor retinóide) fazem parte da superfamília de receptores, presentes em praticamente todos os animais, que atuam como fatores de transcrição de DNA, assim como ocorre com os receptores para cortisol, vitamina D e hormônio tireoidiano<sup>9</sup>.

Esses dois receptores atuam na maioria das vezes como heterodímeros, ou seja, por meio do pareamento do RXR com RAR. Esses receptores estão acoplados a determinadas regiões dos genes que são responsivas (Região Responsiva ao Ácido Retinóico - RARE) à ativação pelo ácido retinóico. O RAR tem como ligante o todo-trans e o 9-cis-AR enquanto o RXR se liga apenas ao 9-cis-AR<sup>5</sup>. Após isso, ocorre a transcrição de mensagem (RNA mensageiro) para os ribossomos, onde são sintetizadas proteínas que podem ser estruturais ou voltar ao núcleo, onde podem atuar como agonistas, ser neutras ou antagonistas em vários processos, tais como: síntese de fatores de crescimento, oncogênese, apoptose, síntese de matriz do colágeno, imunológico, inflamatório, síntese de proteínas cinases e morfogênese embrionária<sup>7</sup>.



Portanto, retinóides sintéticos são amplamente utilizados para fins terapêuticos como, por exemplo, tratamento de cânceres e doenças dermatológicas por sua ação moduladora em tecidos com alta taxa de crescimento e diferenciação celular<sup>6</sup>.

### **Funções do 13-cis-AR**

Um dos principais AR utilizado para o tratamento de doenças dermatológicas é o 13-cis-AR. Este possui diversas funções fisiológicas e ações farmacológicas, tais como: ser considerado precursor e estoque do todo-trans-AR e possivelmente do 9-cis-AR, participar da regulação enzimática influenciando o metabolismo dos ácidos retinóicos e hidróxi-esteróides, efeitos na transdução do sinal celular envolvendo receptores de superfície celular e outras ações independentes da regulação transcricional<sup>7</sup>.

O 13-cis-AR não faz ligação com receptores RAR e RXR. É possível que, em parte, sua atividade biológica ocorra por ação do todo-trans-AR e possivelmente do 9-cis-AR. No entanto, a administração de todo-trans-AR, não substitui todas as ações e não reproduz os efeitos biológicos do 13-cis-AR. Portanto, a ação do 13-cis-AR se deve também por inibição enzimática e por meio da ligação aos receptores de membrana modulando a sinalização celular<sup>8</sup>.

### **Metabolização do 13-cis-AR**

A metabolização do 13-cis-AR é hepática, e é realizada por vários sistemas enzimáticos. Os principais metabólitos do 13-cis-AR são o 13-cis-4-oxo-AR, todo-trans-AR e metabólitos beta-glucoronídeos do 13-cis-AR<sup>4</sup>. Estes compostos também são metabolicamente ativos e contribuem para a atividade biológica total do 13-cis-AR. Durante o tratamento com isotretinoína, o 13-cis-4-oxo-AR é encontrado em concentração 5 a 6 vezes maior do que o 13-cis-AR. A meia-vida do 13-cis-AR é de 13,6 horas e a excreção é essencialmente feita através da bile e urina<sup>4</sup>.

## **Tratamento com 13-cis-AR**

A isotretinoína é eficaz no tratamento da acne por ser um sebostático, por influenciar a proliferação celular epitelial e a diferenciação epidermal e por agir modificando a composição do sebo (menor conversão de triglicerídeos)<sup>7</sup>. Por ter melhor índice terapêutico (IT = eficácia/toxicidade), em relação a outros ácidos retinóicos, a isotretinoína tem sido empregada há muitos anos, com grande sucesso, no tratamento das doenças de ceratinização e na acne. A dose da isotretinoína de 0,75 mg/kg/dia, tem menor risco de recidiva, porém maior toxicidade. A dose de 0,5 mg/kg/dia é considerada baixa e menos tóxica, e por isso é a mais usada para atingir a dose total de 120 mg/kg em pouco mais de 5 meses<sup>7</sup>.

## **Manifestações da toxicidade do 13-cis-AR**

Ao utilizar doses altas, como no tratamento da recidiva da acne, alguns pacientes que usam o 13-cis-AR de forma terapêutica apresentam manifestações de toxicidade semelhantes às aquelas apresentadas pela ingestão excessiva de vitamina A<sup>10</sup>.

As manifestações clínicas da toxicidade são dose dependentes e incluem cefaléia, vômitos, diplopia, alopecia, ressecamento das mucosas, descamação cutânea, anorexia, crise convulsiva, irritabilidade, sonolência, dores ósseas e articulares e alterações hepáticas. Outros sinais incomuns, mas encontrados em pacientes recebendo altas doses de vitamina A são o afinamento das sobrancelhas, cabelos ásperos e ralos, queilose e protuberância dos olhos<sup>10</sup>.

O envolvimento do esqueleto pode ser extenso, com reabsorção óssea, microfraturas e calcificação periosteal. Afinamento cortical do osso pode também ocorrer, especialmente em ossos pequenos, das mãos, pés e ulna. Ocorre aumento de atividade osteoclástica, com provável afinamento ósseo e hipercalcemia<sup>11</sup>. Em ratos, hipervitaminose A causa aumento da reabsorção óssea e inibe a atividade osteoblástica<sup>11</sup>. Hipercalcemia induzida por vitamina A pode ser tratada com uso de corticóides<sup>12</sup>. Em humanos e animais de laboratório o

aumento da ingestão de vitamina A está associado à perda de densidade mineral óssea, o que constitui fator de risco para osteoporose. Outras alterações são: hiperostoses corticais, espessamento periostal, fechamento de epífises, osteófitos, calcificações de tendões e ligamentos vertebrais. As alterações ósseas são dose e tempo-dependentes<sup>11</sup>.

A ingestão elevada e por longo prazo de vitamina A causa anormalidade hepática, com os seguintes achados: excessiva quantidade de vitamina A nas células estreladas, com hiperplasia e hipertrofia dessas células, além de fibrose perisinusoidal<sup>2</sup>.

A dose de vitamina A que leva ao dano hepático varia de 15.000 UI/dia a 1,4 milhões UI/dia, com uma média de dose tóxica diária de 120.000 UI. Em pessoas com falência renal, pequena dose de 4.000 UI/dia pode causar doença hepática. A mais alta exposição ocorre em pacientes com cirrose. Isto sugere que efeitos hepatotóxicos podem estar associados mais com dose acumulada total do que com a dose diária<sup>13</sup>.

Consumo de álcool por longos períodos aumenta as reações tóxicas da vitamina A. Com a cessação do uso da vitamina A esses achados geralmente desaparecem.

Reações de toxicidade hepática estão presentes em mais da metade dos casos de hipervitaminose A crônica. Geubel *et al* notaram hepatomegalia em 18, esplenomegalia em 14, sinais de doença hepática crônica (como angioma, leuconíquia e eritrose palmar) em 12, ascite em 9 e icterícia em 8 pessoas<sup>13</sup>. Níveis das enzimas aspartato transaminase (AST) e alanina transaminase (ALT) podem estar discretamente elevados, principalmente nos idosos que usam suplementos de vitamina A por longos períodos (superior a cinco anos). Elevação do nível de fosfatase alcalina pode ser importante, e colestase com hiperbilirrubinemia pode estar presente. As células de Ito, células hepáticas de armazenamento de vitamina A, podem sofrer hipertrofia e hiperplasia. Este processo frequentemente induz hipertensão portal reversível com ascite<sup>13</sup>.

Cirrose tem sido relatada com varizes esofágicas. Características histológicas encontradas incluem hepatite crônica persistente, hepatite crônica

ativa e esteatose microvascular. A hipervitaminose A pode ser uma causa de doença hepática de origem indeterminada<sup>13</sup>.

Com o uso dos retinóides ainda podem ocorrer alterações metabólicas como elevações de triglicerídeos e de colesterol, sendo os pacientes de risco os diabéticos, obesos e alcoolistas.

Cisneros *et al*<sup>14</sup>, em trabalho experimental com ratos recebendo ácido retinóico por gavagem, em doses equivalentes as usadas por humanos para dermatopatias (13-cis-AR 7,5 ou 15 mg/kg/dia e todo-trans-AR 10 ou 15 mg/kg/dia), observaram diminuição dos níveis séricos de proteína total, albumina e glicemia e aumento dos níveis séricos de triglicérides, além da manutenção dos níveis de AST e ALT, sendo esses resultados dose-dependentes<sup>14</sup>. Esses efeitos foram mais acentuados com o uso do todo-trans-AR, demonstrando assim maior toxicidade em relação ao 13-cis-AR<sup>14</sup>.

O tratamento com 13-cis-AR altera os níveis plasmáticos dos lípides, mas o mecanismo e os efeitos no metabolismo das lipoproteínas ricas em triglicérides, como os quilomicrons e as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL colesterol) permanecem desconhecidos. Investigação dos efeitos do 13-cis-AR no perfil lipídico mostrou aumento da lipoproteína de baixa densidade (LDL colesterol), colesterol total e triglicérides após 4 semanas de tratamento<sup>15</sup>. O tratamento com 13-cis-AR lentificou o metabolismo das VLDL, assim como dos quilomicrons<sup>15</sup>.

As alterações no metabolismo lipídico pelo uso do 13-cis-AR podem ser dose dependente e também ser agravada pela duração do tratamento<sup>15</sup>.

Aumento dos níveis séricos de colesterol em pacientes em tratamento com retinóides está associado principalmente com o aumento de LDL, mas pequeno aumento nas VLDL e diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL) pode ser detectado<sup>15</sup>.

## **Vitamina A e coração**

A influência da vitamina A sobre o coração é bastante relevante, ocorrendo durante a embriogênese, diferenciação e desenvolvimento cardíaco<sup>16</sup>.

Em modelos de camundongos transgênicos com super-expressão de receptores para ácido retinóico, simulando situação de exposição crônica e elevada à vitamina A, ocorreu grave dilatação e disfunção ventricular esquerda, com redução da contratilidade miocárdica e conseqüente insuficiência cardíaca acentuada, à semelhança da cardiomiopatia dilatada<sup>17-19</sup>.

Em nosso laboratório, ratos Wistar normais receberam dieta padrão acrescida de pequena dose de ácido retinóico por 90 dias<sup>20</sup>. Os animais apresentaram aumento da massa do ventrículo esquerdo (VE) e do diâmetro diastólico do VE, com manutenção da espessura da parede ventricular normalizada para o diâmetro da cavidade em relação aos valores do grupo controle. Esses resultados foram interpretados como sugestivos de remodelação cardíaca, mas com manutenção da geometria normal<sup>20</sup>. O estudo do músculo papilar isolado desses ventrículos mostrou que a suplementação causou aumento da velocidade de contração e de relaxamento miocárdico, sugerindo melhora das funções sistólica e diastólica<sup>20</sup>. O estudo por meio da microscopia óptica mostrou que o grupo suplementado apresentava aumento da área seccional do miócito sem variação dos valores da fração do colágeno, indicando hipertrofia sem fibrose intersticial. Os autores concluíram que a suplementação de ácido retinóico em ratos adultos induziu remodelação cardíaca excêntrica<sup>20</sup>. Essa remodelação teria características mais de um processo fisiológico do que patológico<sup>21</sup>. Neste sentido, Freire em 2009<sup>22</sup> estudou o efeito de diferentes doses de ácido retinóico (todo-trans-AR), em ratos. Verificou-se que a dose de 50 mg/kg dieta/dia de ácido retinóico suplementada na dieta por um mês resultou em remodelação cardíaca e esse processo foi semelhante à resposta adaptativa fisiológica<sup>22</sup>.

Apesar dos conhecimentos sobre os efeitos da vitamina A sobre o coração, não há relatos na literatura sobre estudos que avaliassem os efeitos do ácido retinóico no coração de humanos saudáveis. Pelo exposto acima, não se sabe o efeito do retinóide 13-cis-AR em doses terapêuticas, no coração de adolescentes e jovens que utilizam essas drogas para o tratamento de acne.

## **2. Hipótese de Trabalho**

Os retinóides podem promover remodelação cardíaca em adolescentes e jovens em uso de 13-*cis*-AR sintético em doses terapêuticas para acne.

### **3. Objetivos**



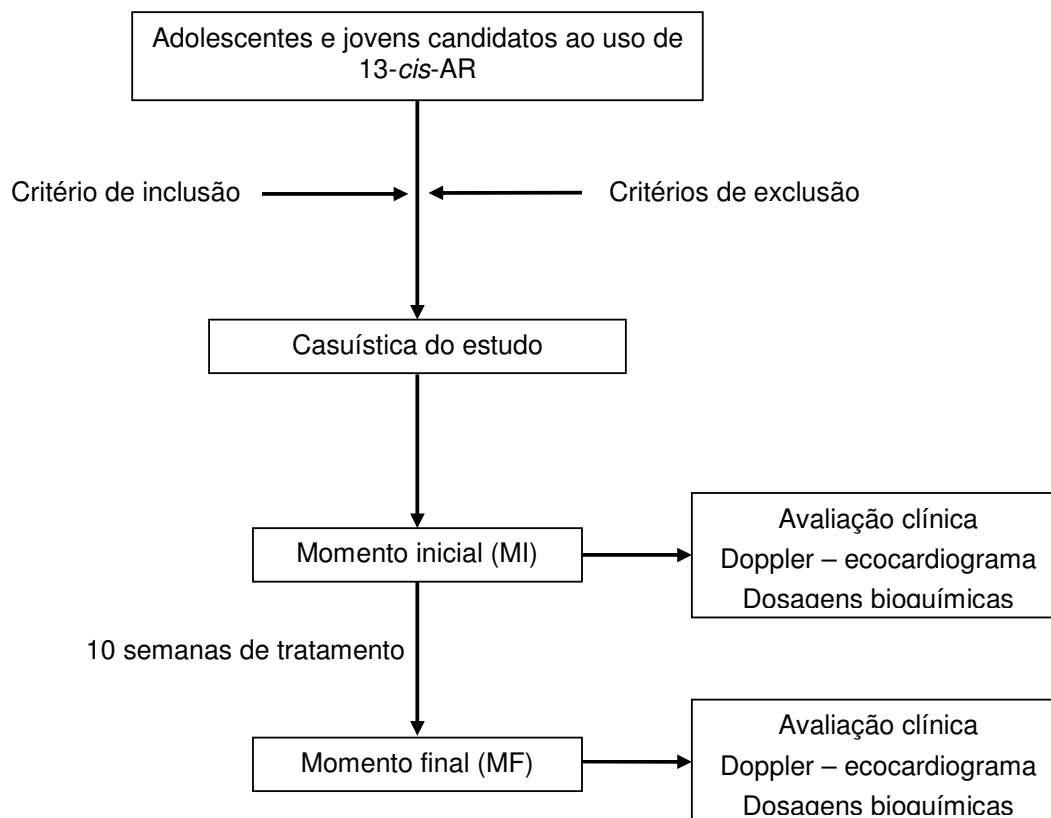
**Principal:** verificar o comportamento das variáveis estruturais e funcionais cardíacas em adolescentes e jovens quando submetidos a doses terapêuticas de 13-*cis*-AR (isotretinoína) para acne.

**Secundário:** verificar alterações clínicas e bioquímicas em adolescentes e jovens quando submetidos a doses terapêuticas de 13-*cis*-AR (isotretinoína) para acne.

## **4. Casuística e Métodos**

Trata-se de um estudo prospectivo, longitudinal e observacional com o delineamento esquematizado abaixo.

### Delineamento



### População estudada

Foram estudados 20 adolescentes e jovens do sexo masculino, com idade entre 13 e 24 anos (média de  $17,3 \pm 2,55$  anos), candidatos ao uso de 13-cis-AR (isotretinoína), na dose de 0,5 mg/kg/dia, em dose única por via oral. Estes adolescentes e jovens foram acompanhados no Ambulatório de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-UNESP) até atingir a dose total de 120 mg/kg, mas o nosso estudo teve duração de dez semanas.

Critérios de inclusão: Sexo masculino, adolescentes e jovens (13-24 anos), em tratamento de acne com isotretinoína.

Foi decidido por incluir apenas os pacientes do sexo masculino devido o risco de teratogenicidade induzido pelo ácido retinóico, o que implicaria na necessidade de uso de anticoncepcional, podendo este fato interferir nos resultados da pesquisa.

A idade entre 13-24 anos foi decidida por ser a idade mais comum de acometimento de acne e pela menor ocorrência de doenças crônicas nessa faixa etária, o que implicaria em exclusão do paciente do estudo.

Critérios de exclusão: Diabetes mellitus, obesidade, baixo peso, alcoolismo, insuficiência renal, hepatopatias prévias, cardiopatias, dislipidemias, doenças inflamatórias de qualquer etiologia, com exceção da própria acne, exercício físico e uso de suplementos alimentares.

Os pacientes foram estudados antes do início do tratamento (Momento Inicial - MI) e com dez semanas de tratamento (Momento Final - MF), por meio de avaliação clínica, Doppler-ecocardiograma e dosagens séricas de aspartato transaminase (AST), alanina transaminase (ALT), gama glutamil transferase (GGT), fosfatase alcalina (FAL), cálcio, colesterol total (CT) e frações (lipoproteína de alta densidade -HDL e lipoproteína de baixa densidade - LDL), triglicérides (TG), proteínas totais e frações (PT e albumina), proteína C reativa (PCR), alfa-glicoproteína, uréia, creatinina, glicemia de jejum e hormônio estimulante da tireóide (TSH).

### **Avaliação Clínica**

Nos dois momentos do estudo, os indivíduos foram avaliados clinicamente pelo mesmo examinador. Foram registrados peso, estatura, pressão arterial e frequência cardíaca. Também foram investigados sinais e sintomas clínicos de toxicidade da medicação, como descamação da pele, ressecamento de mucosas, cefaléia, vômitos, anorexia, etc.

## **Ingestão alimentar**

As avaliações da ingestão alimentar incluíram a aplicação de duas ferramentas de inquérito alimentar: Recordatório Alimentar de 24 h e Questionário de Frequência Alimentar.

O Recordatório Alimentar de 24 h foi realizado diretamente com o paciente e consiste em solicitar que o mesmo relate tudo o que ingeriu nas últimas 24 h. É um instrumento rápido e de fácil aplicação, não exigindo que o paciente saiba ler, pois o entrevistador é quem pergunta e anota as informações. Além disso, não influencia o hábito alimentar do mesmo, pois ele irá apenas se lembrar do que já ingeriu<sup>23</sup>. Esses dados foram colhidos e analisados pelo mesmo profissional<sup>24</sup>.

Para avaliação da ingestão alimentar habitual individual no período de seis meses, foi utilizado o questionário de frequência alimentar quantitativo (QFAq). O questionário foi aplicado, sempre pelo mesmo entrevistador, durante a entrevista com o paciente. O QFAq é uma modificação existente do questionário de frequência alimentar (QFA), utilizado para avaliar a ingestão habitual de grupos específicos de alimentos<sup>25</sup>, no qual o indivíduo relata a quantidade dos alimentos ingeridos para se estimar o tamanho das porções<sup>26-28</sup>. No presente estudo, o questionário formulado constou de uma lista que compreende o total de 62 itens de alimentos, preparações e bebidas. Para cada item alimentar do QFAq, os pacientes referiram a frequência média habitual de consumo, a respectiva unidade de tempo (se por dia, por semana ou por mês) e o tamanho da porção individual usual, em medidas caseiras ou em unidades (pequena, média ou grande). As medidas caseiras descritas pelos pacientes foram convertidas em grama ou mililitro, conforme Pinheiro *et al*<sup>29</sup>. Os dados foram transformados em número de calorias, gramas de proteínas, de lipídios e de carboidratos e equivalentes de retinol. Para calcular a ingestão alimentar destes nutrientes, os alimentos e seus respectivos teores de vitamina A foram incorporados ao Programa de Apoio à Nutrição do Centro de Informática em Saúde Pública da Escola Paulista de Medicina, NutWin, versão 1.5.2.1.

## Avaliação Doppler-ecocardiográfica

Os exames Doppler-ecocardiográficos foram realizados por um único examinador, utilizando os equipamentos Sonos 2000, da Hewlett Packard ou HDI® 5000 SONOCT, da Philips, ambos dotados de transdutor multifrequencial de 2,0-3,5 MHz e sistema de registro de imagens. Os pacientes permaneceram em decúbito lateral esquerdo, com o membro superior esquerdo ligeiramente fletido sob a cabeça. Uma derivação eletrocardiográfica foi continuamente monitorada. As imagens foram obtidas e analisadas seguindo-se as recomendações da American Society of Echocardiography<sup>30</sup> e o Consenso Canadense de análise de fluxos<sup>31</sup>.

### *Variáveis morfométricas*

- Diâmetros máximo e mínimo do átrio esquerdo (cm): AEs e AEd, respectivamente, obtido no corte paraesternal, eixo curto, na imagem monodimensional;
- Diâmetros longitudinal e transversal do átrio esquerdo (cm): AE vertical e AE horizontal, correspondentes aos eixos longitudinal e transversal, respectivamente, obtidos no corte apical 4 câmaras, no final da sístole ventricular, na imagem bidimensional;
- Volume do átrio esquerdo (mL) no final da sístole ventricular, obtido segundo a fórmula:  $\text{volume AE} = (4/3 \pi) / (L/2) (D_1/2) (D_2/2)$ , onde L é o eixo longitudinal e  $D_1$  e  $D_2$  são os eixos ortogonais menores<sup>32</sup>;
- Diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo (cm): Ved e Ves, respectivamente;
- Espessura diastólica do septo interventricular e da parede posterior do ventrículo esquerdo (cm): SIVd e PPd, respectivamente;
- Espessura relativa da parede ventricular  $(Hd/Ved) = 2 \times PPd/Ved^{32}$ ;
- Massa do ventrículo esquerdo (MVE, g)<sup>32</sup> =  $0,8 \times \{1,04 \times [(SIVd + PPd + Ved)^3 - (Ved)^3] \} + 0,6$ ;

- Índice de MVE (IMVE, g/m<sup>2</sup>)= MVE/SC, sendo MVE a massa do ventrículo esquerdo e SC a superfície corpórea;
- Área do ventrículo direito (AVD), cm<sup>2</sup>: obtida por meio de planimetria efetuada no plano apical, quatro câmaras, durante a sístole (AVDs) e a diástole (AVDd);
- Dimensões do átrio direito (AD), cm: AD horizontal e AD vertical, obtidos como eixos máximos, transversal e longitudinal, respectivamente, no plano apical, quatro câmaras, ao final da sístole ventricular.

#### *Variáveis de função sistólica do ventrículo esquerdo*

- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE): obtida por meio do ecocardiograma modo M, aplicando-se a fórmula:  $(Ved^3 - Ves^3) / Ved^3$ , e por meio do método de Simpson biplano (FE<sub>sp</sub>);
- Porcentagem de variação do diâmetro ventricular esquerdo (%ΔD)=  $[(Ved - Ves) / Ved] \times 100$ ;
- Volume sistólico (VS, mL)= VSVE x VTI, onde VSVE corresponde à área sistólica da via de saída do VE e VTI é a integral de tempo-velocidade do fluxo sistólico pela VSVE;
- Débito cardíaco (DC, L/min)= FC x VS, onde FC é a frequência cardíaca (bat/min) e VS é o volume sistólico (mL);
- Índice cardíaco (IC, L/min/m<sup>2</sup>)= DC/SC, onde DC é o débito cardíaco e SC a superfície corpórea;
- Velocidade máxima de excursão sistólica da porção medial do anel mitral: onda S' obtida pelo registro espectral do Doppler tissular do movimento do anel mitral, em sua porção média.

#### *Variáveis de função diastólica do ventrículo esquerdo*

- Velocidade máxima de enchimento ventricular esquerdo rápido (Emit, cm/s): obtida pelo registro espectral do Doppler do fluxo diastólico transmitral;

- Velocidade máxima de enchimento ventricular esquerdo tardio, durante a contração atrial (Amit, cm/s): obtida pelo mesmo registro acima;
- Razão E/Amit: razão entre as velocidades de enchimento rápido e tardio do ventrículo esquerdo;
- Tempo de desaceleração da onda E (TDE, ms): correspondente ao intervalo de tempo entre o pico da onda E e a sua extrapolação para a linha de base;
- Tempo de relaxamento isovolumétrico do VE (TRI, ms): correspondente ao período entre o final da ejeção ventricular e o início do fluxo diastólico transvalvar mitral;
- Velocidade máxima do movimento anular mitral, na fase de enchimento ventricular esquerdo rápido (Etm, cm/s): obtida pelo registro espectral do Doppler tissular (TDI) do movimento do anel mitral, em sua porção média;
- Velocidade máxima do movimento anular mitral, durante a contração atrial esquerda (Atm, cm/s): obtida pelo mesmo registro acima;
- Razão Emit/Etm
- Fração de variação do diâmetro atrial esquerdo ( $\Delta AE$ ): obtida pela fórmula  $\Delta AE = AEs - Aed / AEs$ .

#### *Variáveis de função sistólica e diastólica do ventrículo direito*

- Porcentagem de variação de área do VD (%  $\Delta AVD$ )
- Velocidade de deslocamento sistólico do anel tricúspide, obtido por meio do TDI ( $St_T$ , cm/s);
- Velocidade máxima do movimento anular tricuspídeo, na fase de enchimento ventricular direito rápido ( $Et_T$ , cm/s): obtida pelo registro espectral do TDI do movimento do anel tricúspide, na sua porção lateral;
- Velocidade máxima do movimento anular tricuspídeo, durante a contração atrial direita ( $At_T$ , cm/s): obtida pelo mesmo registro acima;
- Razão  $Et_T/At_T$



## **Avaliação Bioquímica**

Foram dosados no soro: aspartato transaminase (AST), alanina transaminase (ALT), gama glutamil transferase (GGT), fosfatase alcalina (FAL), Cálcio ( $\text{Ca}^{++}$ ), colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicérides (TG), proteínas totais (PT), albumina, proteína C reativa (PCR), alfa-glicoproteína, uréia, creatinina, glicemia de jejum e hormônio estimulante da tireóide (TSH). Esses exames foram feitos usando a metodologia de química seca no equipamento Vitros 950, marca Johnson & Johnson.

## **Análise Estatística**

As variáveis estudadas foram testadas quanto à normalidade; quando os parâmetros passaram por este teste, foram calculados os valores médios e os desvios padrão dos grupos estudados. No caso de distribuição normal, o teste *t* pareado de Student foi utilizado para a comparação dos momentos. Para as variáveis não paramétricas, foram calculados os valores da mediana e os intervalos interquartis; o teste de Wilcoxon foi utilizado para a comparação dos momentos<sup>33</sup>.

Foi usado o pacote estatístico SigmaStat for Windows v3.5 (SPSS Inc, Chicago, IL).

## **5. Resultados**

O nosso estudo acompanhou pacientes em tratamento para acne com isotretinoína, 13-cis-AR, em dois momentos: Momento Inicial (MI) que foi antes do início do tratamento e Momento Final (MF) - 10 semanas após o início do tratamento. Os pacientes foram estudados do ponto de vista clínico, avaliação da ingestão alimentar, ecocardiográfico e bioquímico.

## 5.1 Manifestações Clínicas

Entre as manifestações clínicas observadas, os pacientes apresentaram apenas ressecamento das mucosas e descamação cutânea, observados em todos os indivíduos.

## 5.2 Ingestão Alimentar

Não houve diferença estatística com relação à ingestão energética, ingestão de carboidratos, lipídios, proteínas e vitamina A (RE) entre o MI e MF (Tabela 1).

**Tabela 1.** Médias e desvios padrão ou medianas e intervalos interquartílicos das variáveis relacionadas à ingestão alimentar.

| Variável                           | MI                     | MF                     | Valor de p |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|------------|
| <b>Ingestão Energética (kcal)*</b> | 2118 ± 1001            | 2167 ± 770             | 0,853      |
| <b>CHO (g)*</b>                    | 257 ± 140              | 286 ± 119              | 0,335      |
| <b>LIP (g)*</b>                    | 73,0 ± 42,7            | 69,5 ± 27,8            | 0,786      |
| <b>PT (g)*</b>                     | 99,8 ± 53,2            | 97,4 ± 51,4            | 0,882      |
| <b>Vit A (RE)**</b>                | 163,09<br>(77,2-433,5) | 167,05<br>(78,4-305,0) | 0,701      |

MI e MF: momento inicial e final; CHO: carboidrato; LIP: lipídio; PT: proteína; Vit A (RE): vitamina A (equivalente de retinol); \* Teste t pareado; \*\* Teste de Wilcoxon.

### 5.3 Avaliação Antropométrica

No presente estudo foi observado que o peso, estatura, índice de massa corpórea e superfície corpórea dos pacientes foram semelhantes antes e após o uso do ácido retinóico (Tabela 2).

**Tabela 2.** Médias e desvios padrão ou medianas e intervalos interquartílicos das variáveis antropométricas.

| Variável                       | MI               | MF               | Valor de p |
|--------------------------------|------------------|------------------|------------|
| <b>Peso (kg)*</b>              | 66,2 ± 10,4      | 66,8 ± 10,4      | 0,425      |
| <b>Estatura (m) **</b>         | 1,75 (1,68-1,78) | 1,76 (1,68-1,78) | 0,305      |
| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)*</b> | 21,6 ± 2,7       | 21,7 ± 2,6       | 0,951      |
| <b>SC (m<sup>2</sup>)*</b>     | 1,79 ± 0,15      | 1,80 ± 0,15      | 0,181      |

MI e MF: momento inicial e momento final; IMC: índice de massa corpórea; SC: superfície corpórea; \* Teste t pareado; \*\* Teste de Wilcoxon.

### 5.4 Avaliação Hemodinâmica

A pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC) se mantiveram inalteradas.

Na Tabela 3 são apresentadas variáveis hemodinâmicas observadas na avaliação clínica.

**Tabela 3.** Médias e desvios padrão ou medianas e intervalos interquartílicos das variáveis hemodinâmicas.

| Variável             | MI           | MF          | Valor de p |
|----------------------|--------------|-------------|------------|
| <b>PAS* (mmHg)</b>   | 112,5 ± 11,6 | 112,3 ± 9,8 | 0,930      |
| <b>PAD** (mmHg)</b>  | 70 (70-80)   | 80 (70-80)  | 0,073      |
| <b>FC* (bat/min)</b> | 66,7 ± 11,4  | 64,9 ± 8,6  | 0,442      |

MI e MF: momento inicial e momento final; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; \*Teste t pareado; \*\*Teste de Wilcoxon.

## 5.5 Avaliação Doppler-ecocardiográfica

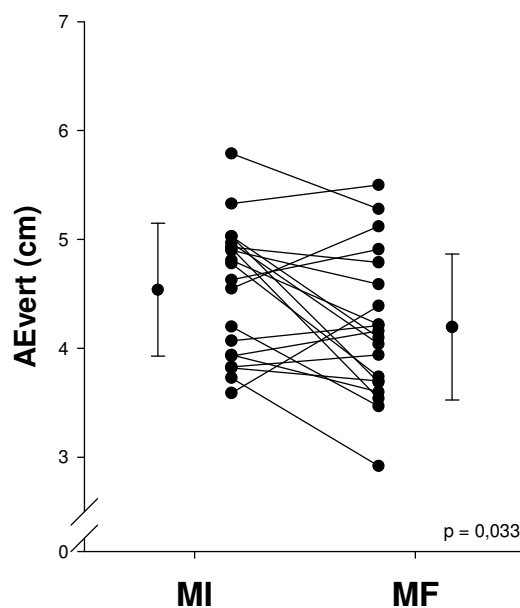
Nas Tabelas 4 a 8 são apresentadas as variáveis obtidas nas avaliações Doppler-ecocardiográficas.

**Tabela 4.** Médias e desvios padrão ou medianas e intervalos interquartílicos das variáveis morfométricas cardíacas I.

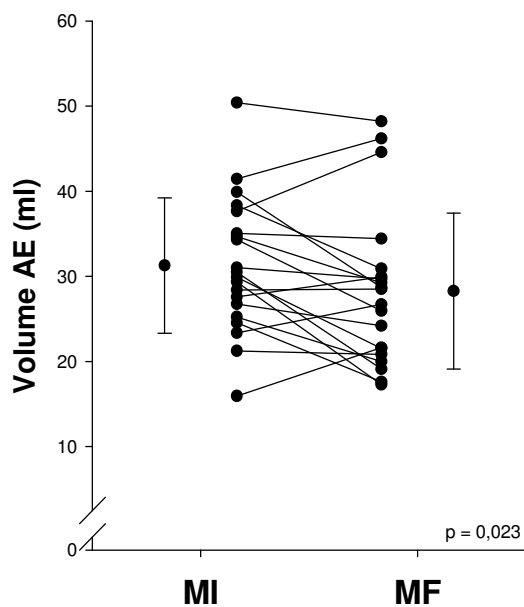
| Variável                      | MI               | MF               | Valor de p   |
|-------------------------------|------------------|------------------|--------------|
| <b>AEs (cm)*</b>              | 3,3 ± 0,4        | 3,3 ± 0,3        | 0,389        |
| <b>AEd (cm)*</b>              | 2,3 ± 0,4        | 2,4 ± 0,3        | 0,071        |
| <b>AE vertical (cm)*</b>      | 4,5 ± 0,6        | 4,2 ± 0,7        | <b>0,033</b> |
| <b>AE horizontal (cm)*</b>    | 3,9 ± 0,4        | 3,9 ± 0,5        | 0,600        |
| <b>Volume AE (mL)*</b>        | 31,3 ± 7,9       | 28,3 ± 9,1       | <b>0,023</b> |
| <b>AD vertical (cm)*</b>      | 4,3 ± 0,5        | 4,1 ± 0,5        | <b>0,019</b> |
| <b>AD horizontal (cm)*</b>    | 4,0 ± 0,5        | 3,7 ± 0,9        | 0,137        |
| <b>Ved (cm)*</b>              | 5,0 ± 0,4        | 4,9 ± 0,4        | <b>0,019</b> |
| <b>Ves (cm)**</b>             | 3,10 (2,88-3,30) | 3,10 (2,80-3,35) | 0,761        |
| <b>AVDd (cm<sup>2</sup>)*</b> | 20,22 ± 4,19     | 22,12±5,88       | 0,149        |
| <b>AVDs (cm<sup>2</sup>)*</b> | 11,42 ± 3,20     | 12,27±3,01       | 0,247        |

MI e MF: momento inicial e final; AEs e AEd: diâmetros máximo e mínimo do átrio esquerdo, respectivamente; AE: átrio esquerdo; AD: átrio direito; VE: ventrículo esquerdo; Ved e Ves: diâmetros diastólico e sistólico do VE, respectivamente; AVDd: área do ventrículo direito na diástole; AVDs: área do ventrículo direito na sístole; \*Teste t pareado; \*\*Teste de Wilcoxon.

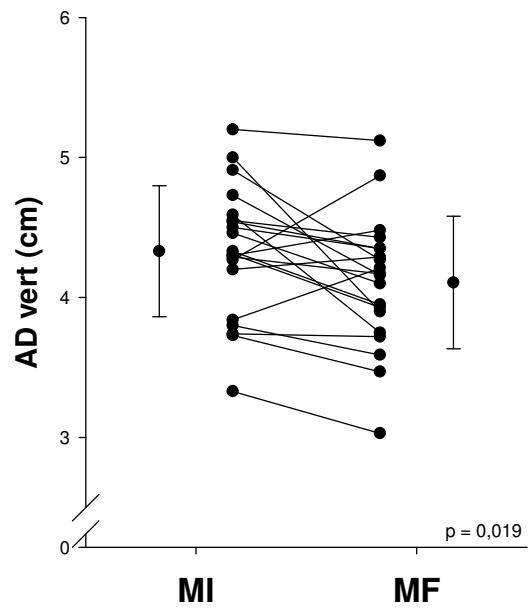
Houve diminuição do AE na vertical (4,5±0,6cm vs 4,2±0,7 cm; p=**0,033**), volume do AE (31,3±7,9mL vs 28,3±9,1mL; p=**0,023**), AD na vertical (4,3±0,5cm vs 4,1±0,5cm; p=**0,019**), diâmetro diastólico do VE (5,0±0,4cm vs 4,9±0,4; p=**0,019**), como mostra a Tabela 4 e as Figuras 1 a 4.



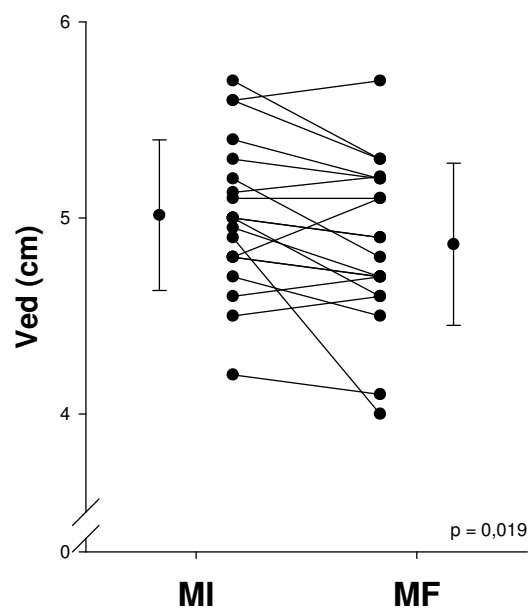
**Figura 1.** Diâmetro longitudinal do átrio esquerdo no final da sístole ventricular (AE vertical) (cm). MI: momento inicial e MF: momento final.



**Figura 2.** Volume do átrio esquerdo no final da sístole ventricular (mL). MI: momento inicial e MF: momento final.



**Figura 3.** Diâmetro longitudinal do átrio direito no final da sístole ventricular (AD vertical) (cm). MI: momento inicial e MF: momento final.



**Figura 4.** Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (cm). MI: momento inicial e MF: momento final.

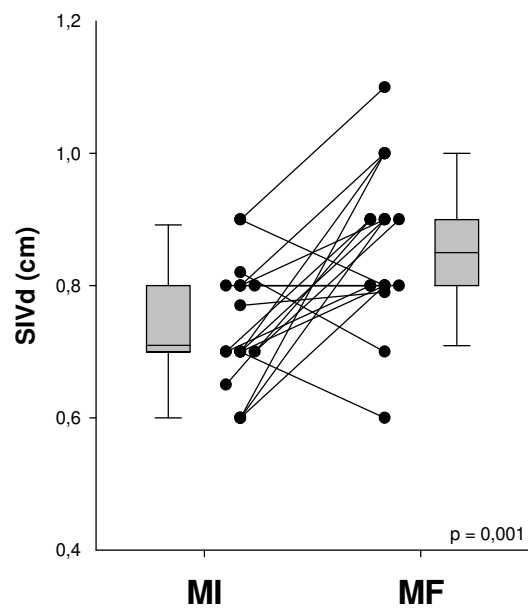
**Tabela 5.** Médias e desvios padrão ou medianas e intervalos interquartílicos das variáveis morfométricas cardíacas II.

| <b>Variáveis</b>               | <b>MI</b>        | <b>MF</b>        | <b>Valor de p</b> |
|--------------------------------|------------------|------------------|-------------------|
| <b>SIVd (cm)**</b>             | 0,70 (0,70-0,80) | 0,85 (0,80-0,90) | <b>0,001</b>      |
| <b>PPd (cm)**</b>              | 0,73 (0,70-0,80) | 0,81 (0,80-0,90) | <b>0,007</b>      |
| <b>Hd/Ved*</b>                 | 0,29 ± 0,03      | 0,34 ± 0,05      | <b>0,002</b>      |
| <b>MVE (g)*</b>                | 124,2 ± 25,5     | 143 ± 36,7       | <b>0,007</b>      |
| <b>IMVE (g/m<sup>2</sup>)*</b> | 68,8 ± 11,1      | 78,6 ± 16,7      | <b>0,033</b>      |

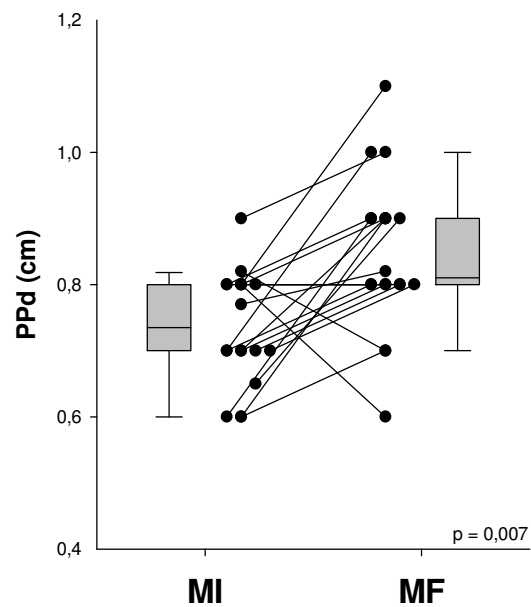
MI e MF: momento inicial e final; SIVd: espessura diastólica do septo interventricular; PPd: espessura diastólica da parede posterior do VE; Hd/Ved: espessura relativa da parede ventricular esquerda; MVE: massa do ventrículo esquerdo; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; \*Teste t pareado; \*\*Teste de Wilcoxon.

Houve aumento significativo da espessura diastólica do septo interventricular [0,70 (0,70-0,80) vs 0,85 (0,80-0,90); p=0,001], da parede posterior do ventrículo esquerdo [0,73 (0,70-0,80) vs 0,81 (0,80-0,90); p=0,007], da espessura relativa da parede ventricular esquerda (0,29±0,03 vs 0,34±0,05; p= 0,002), da massa do ventrículo esquerdo (124,2±25,5 vs 143±36,7; p=0,007) e IMVE (68,8±11,1 vs 78,6±16,7; p= 0,033) mostrando aumento da massa ventricular e diminuição da cavidade, como mostra a Tabela 5 e as Figuras 5 a 9.

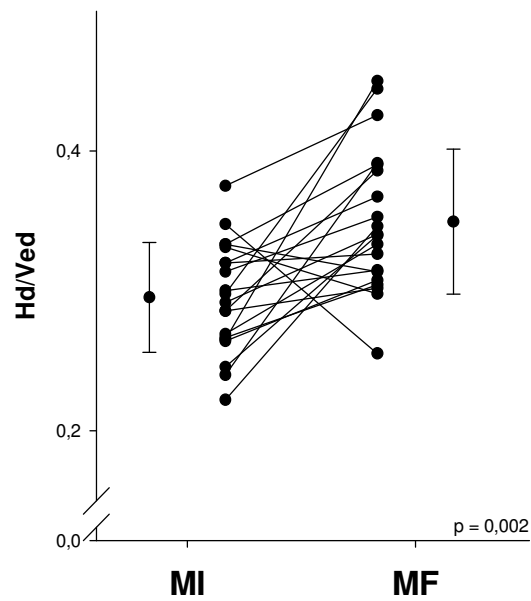




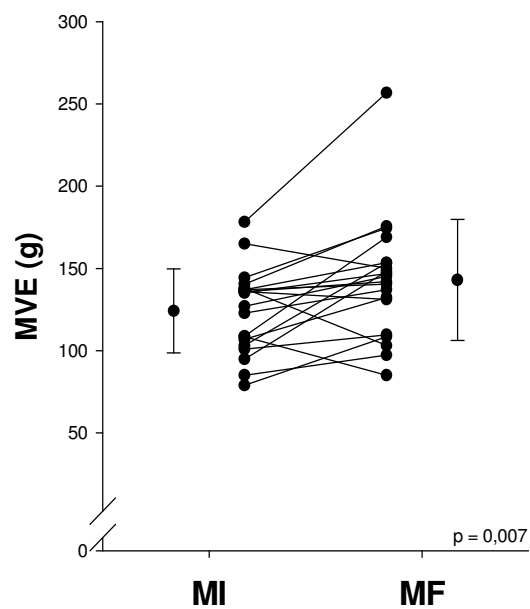
**Figura 5.** Espessura diastólica do septo interventricular (cm). MI: momento inicial e MF: momento final.



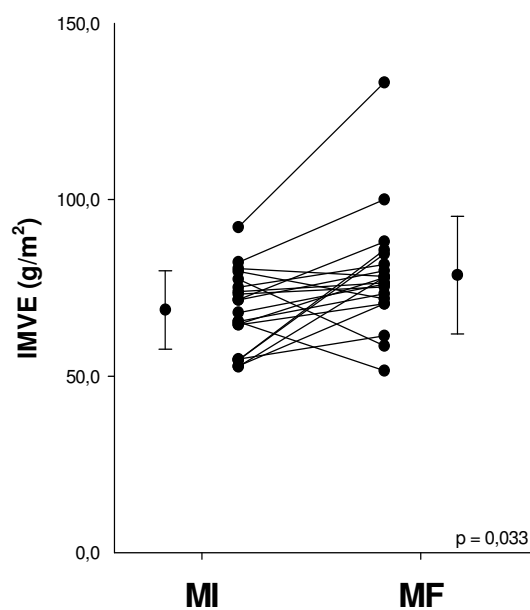
**Figura 6.** Espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo (cm). MI: momento inicial e MF: momento final.



**Figura 7.** Espessura relativa da parede ventricular esquerda. MI: momento inicial e MF: momento final.



**Figura 8.** Massa do ventrículo esquerdo (g). MI: momento inicial e MF: momento final.



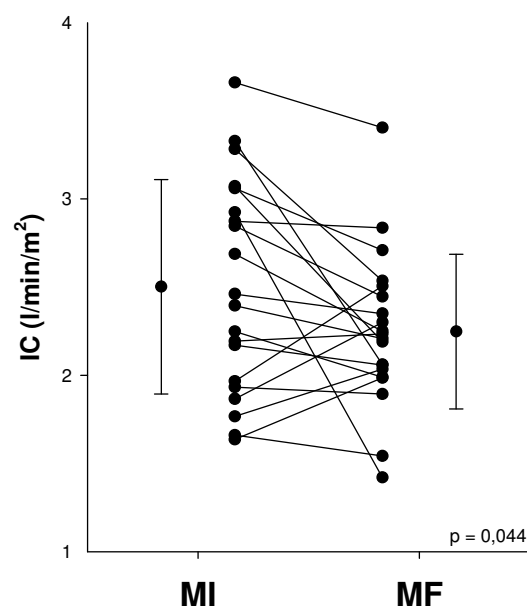
**Figura 9.** Índice de massa do ventrículo esquerdo ( $\text{g/m}^2$ ). MI: momento inicial e MF: momento final.

**Tabela 6.** Médias e desvios padrão das variáveis de função sistólica do ventrículo esquerdo.

| Variáveis                        | MI          | MF          | Valor de p   |
|----------------------------------|-------------|-------------|--------------|
| <b>FE*</b>                       | 0,59±0,06   | 0,62±0,05   | 0,127        |
| <b>% ΔD*</b>                     | 38,2 ± 6,2  | 36,4 ± 4,7  | 0,116        |
| <b>VS (ml)*</b>                  | 67,7 ± 15,0 | 63,7 ± 15,9 | 0,084        |
| <b>DC (L/min)*</b>               | 4,50±1,18   | 4,08±0,99   | 0,061        |
| <b>IC (L/min/m<sup>2</sup>)*</b> | 2,50±0,60   | 2,24±0,43   | <b>0,044</b> |

MI e MF: momento inicial e final; FE: fração de ejeção; %ΔD: Porcentagem de variação do diâmetro ventricular esquerdo; VS: volume sistólico; DC: débito cardíaco; IC: índice cardíaco; \*Teste t pareado.

A Tabela 6 e a Figura 10 mostram que entre as variáveis ecocardiográficas que avaliam a função sistólica do VE, houve diminuição do índice cardíaco ( $2,50 \pm 0,60 \text{ L/min/m}^2$  vs  $2,24 \pm 0,43 \text{ L/min/m}^2$ ;  $p=0,044$ ).



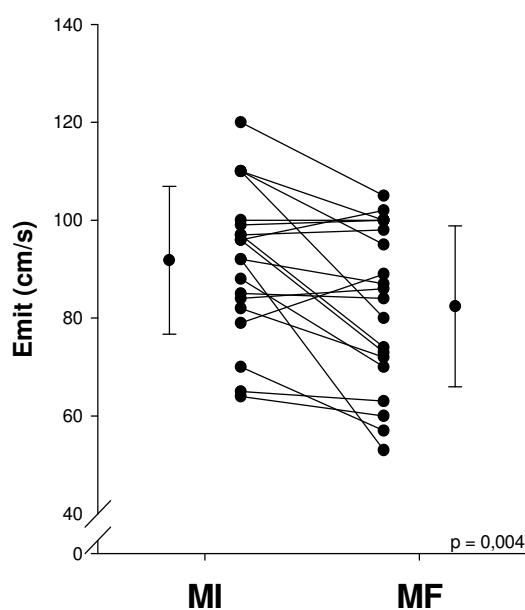
**Figura 10.** Índice cardíaco (L/min/m<sup>2</sup>). MI: momento inicial e MF: momento final.

**Tabela 7.** Médias e desvios padrão das variáveis de função diastólica do ventrículo esquerdo.

| Variável              | MI          | MF          | Valor de p   |
|-----------------------|-------------|-------------|--------------|
| <b>E mit (cm/s)*</b>  | 91,8 ± 15,1 | 82,4 ± 16,4 | <b>0,004</b> |
| <b>A mit (cm/s)*</b>  | 47 ± 9,2    | 39,8 ± 8,9  | <b>0,006</b> |
| <b>Razão E/A mit*</b> | 2,0 ± 0,5   | 2,2 ± 0,8   | 0,289        |
| <b>TDE (ms)*</b>      | 187 ± 53,7  | 178 ± 53,1  | 0,455        |
| <b>TRI (ms)*</b>      | 77,1 ± 17,7 | 77,4 ± 12,7 | 0,932        |
| <b>Etm (cm/s)*</b>    | 14,0 ± 3,6  | 15,2 ± 4,5  | 0,196        |
| <b>Atm (cm/s)*</b>    | 7,4 ± 2,4   | 9,1 ± 3,1   | <b>0,016</b> |
| <b>Emit/Etm*</b>      | 6,9 ± 1,7   | 5,7 ± 1,3   | <b>0,004</b> |
| <b>ΔAE*</b>           | 0,31 ± 0,05 | 0,26 ± 0,06 | <b>0,002</b> |

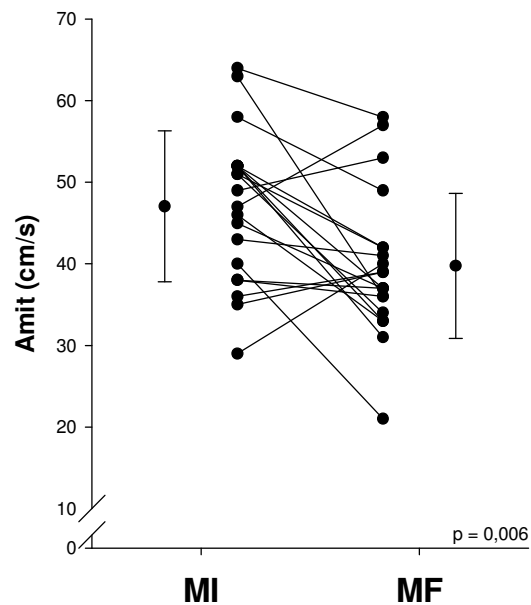
MI e MF: momento inicial e final; E mit: velocidade máxima de enchimento ventricular esquerdo rápido; A mit: velocidade máxima de enchimento ventricular esquerdo tardio; Razão E/A mit: razão entre as velocidades de enchimento rápido e tardio do ventrículo esquerdo; TDE: tempo de desaceleração da onda E; TRI: tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo; Etm: pico da velocidade de deslocamento da porção septal do anel mitral, no início da diástole; Atm: pico da velocidade de deslocamento da porção septal do anel mitral durante a contração atrial; Emit/Etm: razão entre os picos de velocidade de fluxo e de movimentação do anel mitral, no início da diástole; ΔAE: fração de variação do AE; \*Teste t pareado.

Houve diminuição da velocidade máxima de enchimento ventricular esquerdo rápido ( $91,8 \pm 15,1$  cm/s vs  $82,4 \pm 16,4$ ;  $p=0,004$ ), da velocidade máxima de enchimento ventricular esquerdo tardio ( $47 \pm 9,2$  cm/s vs  $39,8 \pm 8,9$ ;  $p=0,006$ ), da razão entre os picos de velocidade de fluxo e de movimentação do anel mitral, no início da diástole ( $6,9 \pm 1,7$  vs  $5,7 \pm 1,3$ ;  $p=0,004$ ) e da fração de variação do AE ( $0,31 \pm 0,05$  vs  $0,26 \pm 0,06$ ;  $p=0,002$ ). Houve aumento do pico da velocidade de deslocamento da porção septal do anel mitral durante a contração atrial ( $7,4 \pm 2,4$  cm/s vs  $9,1 \pm 3,1$  cm/s;  $p=0,016$ ), Tabela 7 e as Figuras 11 a 15.

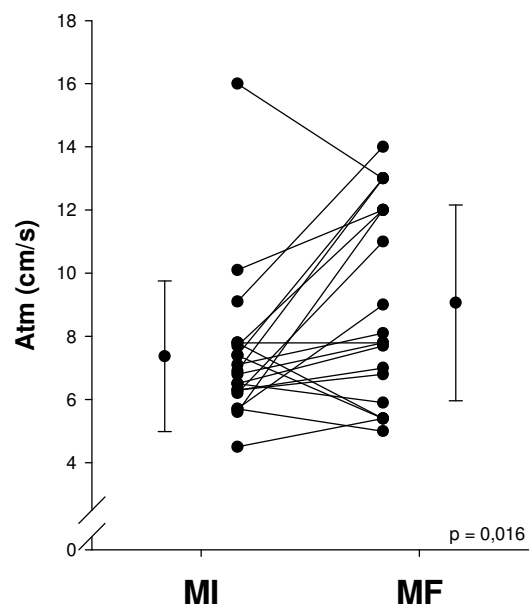


**Figura 11.** Velocidade máxima de enchimento ventricular esquerdo rápido (cm/s).

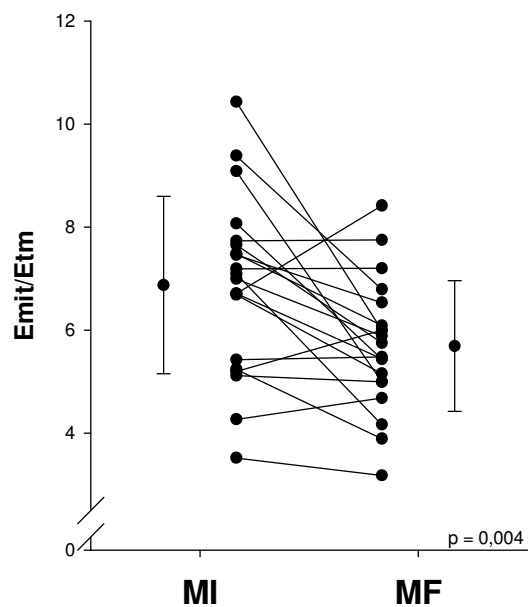
MI: momento inicial e MF: momento final.



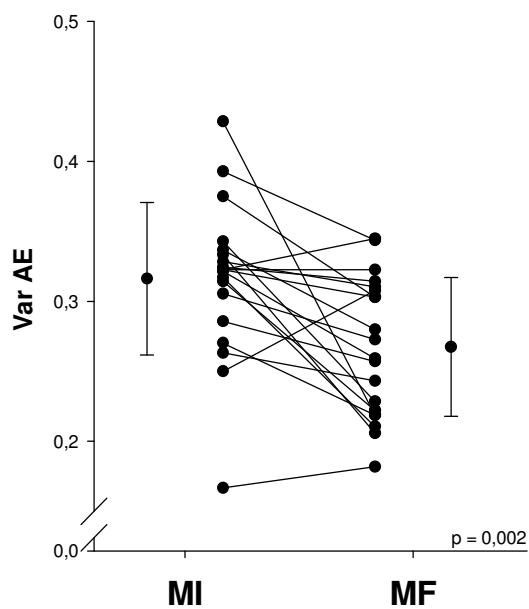
**Figura 12.** Velocidade máxima de enchimento ventricular esquerdo tardio (cm/s).  
MI: momento inicial e MF: momento final.



**Figura 13.** Pico da velocidade de deslocamento da porção septal do anel mitral durante a contração atrial (cm/s). MI: momento inicial e MF: momento final.



**Figura 14.** Razão entre os picos de velocidade de fluxo e de movimentação do anel mitral, no início da diástole. MI: momento inicial e MF: momento final.



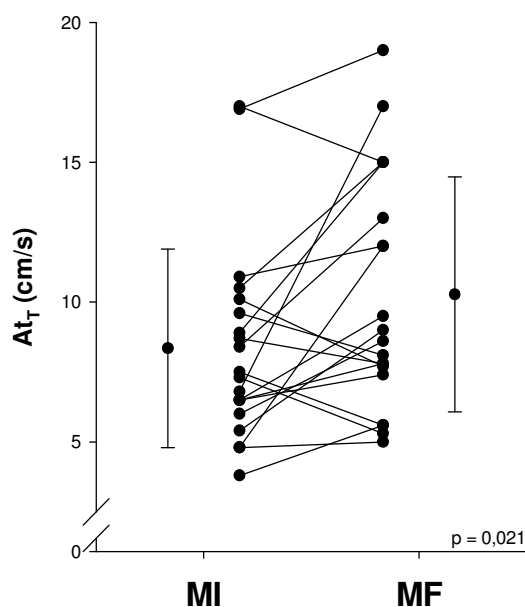
**Figura 15.** Fração de variação do átrio esquerdo. MI: momento inicial e MF: momento final.

**Tabela 8.** Médias e desvios padrão ou medianas e intervalos interquartílicos das variáveis de função sistólica e diastólica do ventrículo direito.

| Variável                            | MI               | MF               | Valor de p   |
|-------------------------------------|------------------|------------------|--------------|
| % $\Delta$ AVD*                     | 44,1 $\pm$ 8,1   | 44,1 $\pm$ 5,3   | 0,979        |
| St <sub>T</sub> (cm/s)*             | 14,5 $\pm$ 2,3   | 14,6 $\pm$ 4,0   | 0,888        |
| Et <sub>T</sub> (cm/s)*             | 15,1 $\pm$ 3,2   | 15,8 $\pm$ 4,4   | 0,412        |
| At <sub>T</sub> (cm/s)*             | 8,3 $\pm$ 3,5    | 10,3 $\pm$ 4,2   | <b>0,021</b> |
| Et <sub>T</sub> /At <sub>T</sub> ** | 1,85 (1,48-2,40) | 1,58 (1,35-1,79) | <b>0,030</b> |

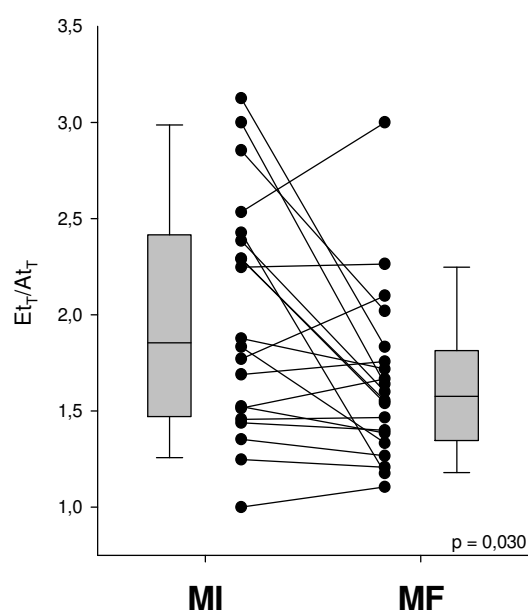
MI e MF: momento inicial e final; % $\Delta$ AVD: porcentagem de variação da área do ventrículo direito; St<sub>T</sub>: velocidade de deslocamento sistólico do anel tricúspide; Et<sub>T</sub>: pico de velocidade de deslocamento do anel tricúspide, no início da diástole; At<sub>T</sub>: pico de velocidade de deslocamento do anel tricúspide, durante a contração atrial; Et<sub>T</sub>/At<sub>T</sub>: razão Et<sub>T</sub>/At<sub>T</sub>; \*Teste t pareado; \*\*Teste de Wilcoxon.

Houve aumento do pico de velocidade de deslocamento do anel tricúspide, durante a contração atrial (8,3 $\pm$ 3,5 cm/s vs 10,3 $\pm$ 4,2 cm/s; p=**0,021**) e diminuição da razão entre o pico de velocidade de deslocamento do anel tricúspide, no início da diástole e o pico de velocidade de deslocamento do anel tricúspide, durante a contração atrial [1,85 (1,48-2,40) vs 1,58 (1,35-1,79); p=**0,030**], Tabela 8 e Figuras 16 e 17.



**Figura 16.** Pico de velocidade de deslocamento do anel tricúspide, durante a contração atrial (cm/s). MI: momento inicial e MF: momento final.





**Figura 17.** Razão entre o pico de velocidade de deslocamento do anel tricúspide, no início da diástole e o pico de velocidade de deslocamento do anel tricúspide, durante a contração atrial. MI: momento inicial e MF: momento final.

## 5.6 Avaliação Bioquímica

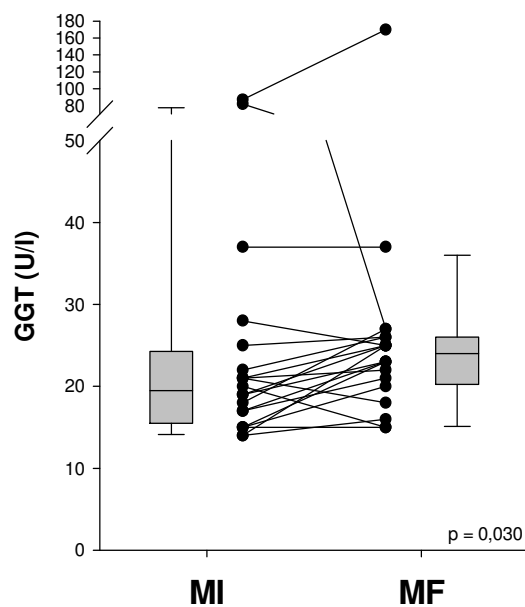
Os dados relativos aos exames bioquímicos estão na Tabela 9.

**Tabela 9.** Médias e desvios padrão ou medianas e intervalos interquartílicos das variáveis bioquímicas.

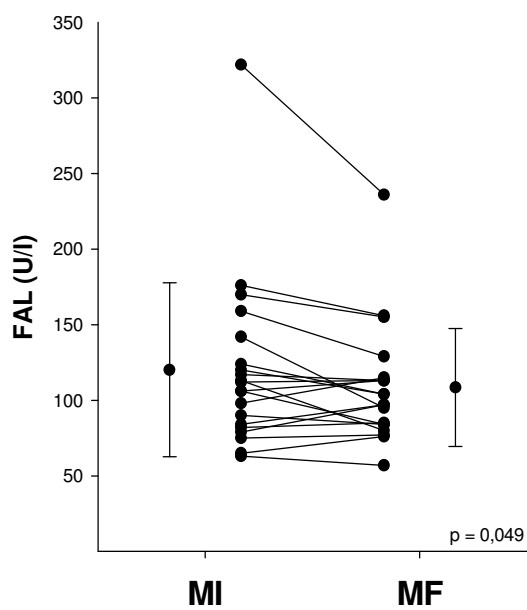
| Variável                            | MI                | MF                  | Valor de p        |
|-------------------------------------|-------------------|---------------------|-------------------|
| <b>GGT (U/l)**</b>                  | 19,5 (16,0-23,5)  | 24,0 (20,5-26,0)    | <b>0,030</b>      |
| <b>FAL (U/l)*</b>                   | 120 ± 58          | 109 ± 39            | <b>0,049</b>      |
| <b>AST (U/l)*</b>                   | 29,3 ± 7,1        | 31,6 ± 6,6          | 0,203             |
| <b>ALT (U/l)*</b>                   | 30,9 ± 15,1       | 27,0 ± 12,5         | 0,266             |
| <b>CT (mg/dl)*</b>                  | 136 ± 30          | 154 ± 33            | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>TG (mg/dl)*</b>                  | 72,1 ± 40,4       | 114 ± 57,8          | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>HDL (mg/dl)*</b>                 | 46,8 ± 8,5        | 43,0 ± 9,3          | <b>0,053</b>      |
| <b>Glicemia (mg/dl)*</b>            | 84,7 ± 9,2        | 83,6 ± 8,8          | 0,618             |
| <b>Uréia (mg/dl)*</b>               | 26,8 ± 6,6        | 25,1 ± 5,3          | 0,520             |
| <b>Creatinina (mg/dl)**</b>         | 0,90 (0,80-1,00)  | 0,90 (0,80-1,00)    | 0,970             |
| <b>Cálcio (mg/dl)*</b>              | 9,8 ± 0,4         | 9,8 ± 0,5           | 0,200             |
| <b>TSH (μUI/ml)**</b>               | 2,14 (1,33-3,17)  | 2,17 (1,52-2,99)    | 0,596             |
| <b>PT (g/dl)*</b>                   | 8,0 ± 0,4         | 8,2 ± 0,5           | 0,078             |
| <b>Albumina (g/dl)**</b>            | 4,7 (4,52-4,87)   | 4,7 (4,6-5,0)       | 0,818             |
| <b>PCR (mg/dl)**</b>                | 0,10 (0,00-0,70)  | 0,20 (0,07-0,40)    | 0,426             |
| <b>Alfa-glicoproteína (mg/dl)*</b>  | 92,5 ± 27,9       | 70,0 ± 20,4         | 0,220             |
| <b>GB (mm<sup>3</sup>)*</b>         | 7755 ± 2251       | 7535 ± 1508         | 0,638             |
| <b>Linfócitos (mm<sup>3</sup>)*</b> | 2493 ± 873        | 2666 ± 745          | 0,387             |
| <b>Hb (g/dl)*</b>                   | 15,8 ± 1,6        | 15,8 ± 1,2          | 0,957             |
| <b>Ht (%)**</b>                     | 48,1<br>(43,9-50) | 46,7<br>(45,6-49,5) | 0,161             |

MI e MF: momento inicial e final; GGT: gama glutamil transferase; FAL: fosfatase alcalina; AST: aspartato transaminase; ALT: alanina transaminase; CT: colesterol total; TG: triglicérides; HDL: lipoproteína de alta densidade; TSH: hormônio estimulante da tireóide; PT: proteínas totais; PCR: proteína C reativa; GB: glóbulos brancos; Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; \*Teste t pareado; \*\*Teste de Wilcoxon.

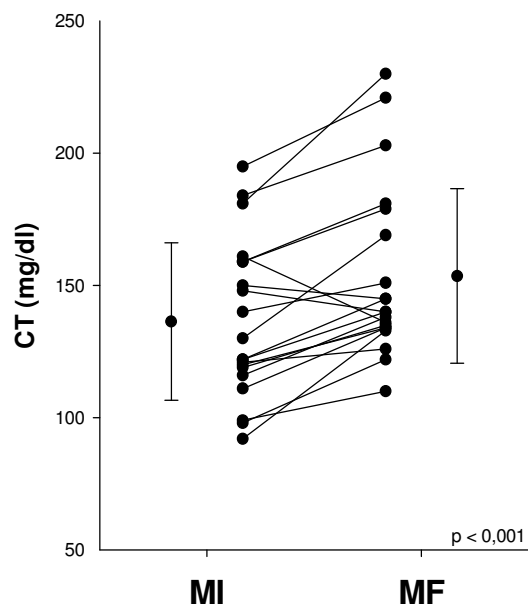
Foram observadas diferenças entre os dois momentos, MI e MF, em relação às dosagens de GGT [19,5 (16,0-23,5) vs 24,0 (20,5-26,0);  $p=0,030$ ], CT (136±30 vs 154±33;  $p=<0,001$ ) e TG (72,1±40,4 vs 114±57,8;  $p=<0,001$ ) que aumentaram no MF e houve diminuição do HDL (46,8±8,5 vs 43,0±9,3;  $p=0,053$ ) e FAL (120±58 vs 109±39;  $p=0,049$ ) após a intervenção medicamentosa, Tabela 9 e Figuras 18 a 22.



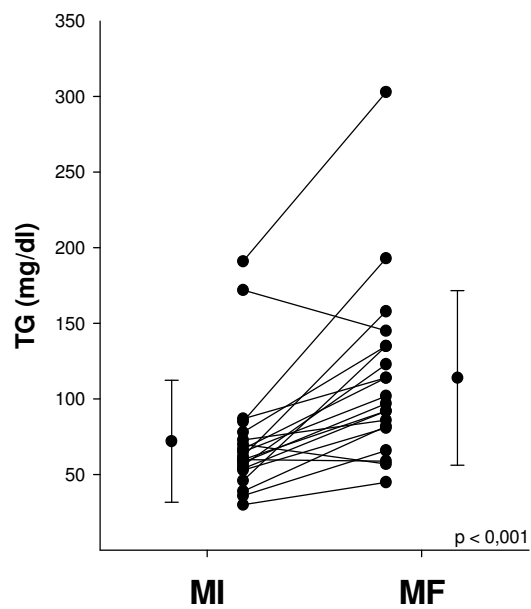
**Figura 18.** Gama glutamil transferase (U/L). MI: momento inicial e MF: momento final.



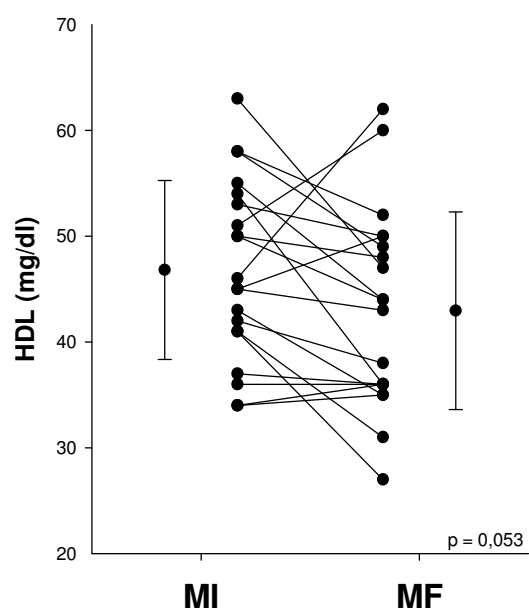
**Figura 19.** Fosfatase alcalina (U/L). MI: momento inicial e MF: momento final.



**Figura 20.** Colesterol total (mg/dL). MI: momento inicial e MF: momento final.



**Figura 21.** Triglicérides (mg/dL). MI: momento inicial e MF: momento final.



**Figura 22.** Lipoproteína de alta densidade (mg/dL). MI: momento inicial e MF: momento final.

## 6. Discussão

O objetivo principal do presente estudo foi verificar o comportamento das variáveis estruturais e funcionais cardíacas em adolescentes e jovens quando submetidos a doses terapêuticas de 13-cis-AR (isotretinoína) para acne. Em adição, verificar alterações clínicas e bioquímicas.

Nossa hipótese foi que os retinóides poderiam promover remodelação cardíaca em adolescentes e jovens em uso de 13-cis-AR sintético em doses terapêuticas para acne. Os resultados sugeriram que o AR promove remodelação cardíaca nesses pacientes, confirmando a hipótese do estudo.

## **6.1 Manifestações clínicas e bioquímicas**

Como manifestações clínicas que mostram a toxicidade da vitamina A são descritos: cefaléia, vômitos, diplopia, alopecia, ressecamento das mucosas, descamação cutânea, anorexia, crise convulsiva, irritabilidade, sonolência, dores ósseas e articulares e alterações hepáticas. Outros sinais incomuns, mas encontrados em pacientes recebendo altas doses de vitamina A, são o afinamento das sobrancelhas, cabelos ásperos e ralos, queilose e protuberância dos olhos<sup>10</sup>.

Os pacientes do presente estudo apresentaram apenas ressecamento das mucosas e descamação cutânea, observados em todos os indivíduos, e como essas alterações foram leves e sem as outras manifestações citadas acima, foram interpretadas com efeito colateral da medicação e não toxicidade.

Os pacientes também foram submetidos a avaliações bioquímicas, evidenciando discreta elevação da gama-glutamil transferase (GGT) entre o MI e MF, o que é explicado pelo metabolismo hepático do medicamento e, ao contrário do que esperávamos, houve diminuição da fosfatase alcalina (FAL).

O acometimento ósseo não pode ser afastado apenas pela diminuição da FAL e ausência de alteração do cálcio<sup>11</sup>.

Os pacientes estudados apresentaram aumento dos triglicérides e do colesterol total e diminuição do HDL, o que já é descrito na literatura como um efeito específico dos AR<sup>14,15</sup>.

Essa ausência de manifestações clínicas e bioquímicas de toxicidade da vitamina A pode ser justificada pela baixa dose cumulativa do ácido retinóico. A dose cumulativa programada para o final do tratamento foi de 120 mg/kg. Acompanhamos esses pacientes por 10 semanas, tempo no qual eles atingiram dose aproximada de AR de 35 mg/kg. Em estudo piloto<sup>34</sup>, com esse intervalo de uso da medicação, eles já apresentaram alterações significantes das variáveis cardíacas.

A ingestão de vitamina A foi muito abaixo da EAR (Necessidade média estimada) para esse nutriente e muito menos excedeu a UL (Limite superior Tolerável de Ingestão), respectivamente, 600 e 3000 RE<sup>35</sup>. Além disso, essa ingestão não mudou entre os dois momentos do estudo, mostrando, assim, que os achados cardíacos encontrados foram secundários ao uso do ácido retinóico e não relacionados a diferenças na ingestão alimentar de vitamina A.

Essa ausência de alterações na ingestão alimentar de macronutrientes é importante pelo fato de sabermos a grande influência que a ingestão desses nutrientes tem no coração.

## **6.2 Manifestações cardíacas**

Remodelação cardíaca pode ser definida como alterações em qualquer nível do processo da síntese protéica, que resultam em modificações moleculares, celulares e intersticiais cardíacas. Essas alterações podem se manifestar clinicamente como alterações de volume, massa, constituição, geometria e/ou de função cardíaca<sup>36,37</sup>.

Os principais achados do nosso trabalho foram: aumentos da espessura diastólica do septo interventricular e da parede posterior do VE, da massa do VE, do índice de massa do VE e espessura relativa da parede ventricular esquerda e diminuição das cavidades cardíacas. Esses resultados, em conjunto, permitem assumir que os pacientes apresentaram hipertrofia cardíaca, ainda que, em valores absolutos, não ultrapassem os limites da normalidade para cada uma das variáveis descritas.



Vários mecanismos poderiam explicar a hipertrofia cardíaca encontrada no nosso estudo, tais como: melhora do estado nutricional, crescimento, exercício físico, sobrecarga pressórica, ocorrência de inflamação e ação do ácido retinóico. A seguir vamos discutir esses mecanismos.

## **Hipertrofia Cardíaca**

### *Estado Nutricional*

A acne é uma doença caracterizada por inflamação dérmica e inflamação é uma possível causa de desnutrição energético protéica (DEP). Por isso, não seria surpreendente se os pacientes apresentassem algum distúrbio do estado nutricional como desnutrição. Caso este estado nutricional tivesse se normalizado após o uso do 13-cis-AR, com recuperação da massa corpórea, inclusive a massa cardíaca, estava justificada a hipertrofia encontrada.

No entanto, no presente estudo, os indivíduos apresentavam desenvolvimento pôndero-estatural esperado para a idade, em acordo com descrições encontradas na literatura<sup>38</sup>. Na sua maioria eles eram eutróficos e os distúrbios como baixo peso e obesidade foram usados como critérios de exclusão. Além disso, não houve diferença na ingestão alimentar que levasse a mudanças do estado nutricional. Essas observações permitiram excluir esse fator como determinante do crescimento miocárdico.

### *Crescimento*

Durante a fase de crescimento há aumento da massa corporal total, podendo aumentar proporcionalmente a massa cardíaca. Por isso, discutimos agora a importância de avaliar o crescimento dos nossos pacientes.

O processo de crescimento e desenvolvimento iniciado na vida intra-uterina continua na infância e se completa na adolescência<sup>38</sup>. Os indivíduos do sexo masculino entram na puberdade em média aos 10,6 anos e com 13,3 anos tem o pico máximo do crescimento. A partir daí começa a desaceleração do

crescimento. A faixa etária dos nossos pacientes foi de 13 - 24 anos, com média de  $17,3 \pm 2,55$  anos, mostrando que eles, em sua maioria, já haviam passado pelo pico máximo de crescimento.

O componente biológico da adolescência, denominado puberdade, abrange, fundamentalmente, as variações na velocidade do crescimento esquelético, as alterações de composição corporal, o desenvolvimento cardiocirculatório, as modificações na quantidade e distribuição de tecido gorduroso e a maturação sexual<sup>38</sup>.

No Brasil, a média de estatura dos indivíduos do sexo masculino entre 16-17 anos de idade é 1,71m e 1,73m entre 18-19 anos<sup>38</sup>. Os pacientes estudados apresentavam média de estatura de 1,75m, sugerindo que o processo de crescimento havia sido completamente ou quase completamente concluído.

Foi importante, na análise dos valores de peso e estatura, a observação da ausência de diferenças entre os momentos inicial e final, descartando o desenvolvimento físico como variável associada às alterações estruturais cardíacas.

Outro aspecto que deve ser salientado é o fato da acne ser um evento tardio da puberdade, acometendo 95% dos meninos com 16 anos de idade<sup>39</sup>. Isso significa que, na ocasião em que o AR foi usado, o paciente já estava saindo da puberdade, quando já houve desaceleração do crescimento.

Desta forma, afastamos a influência do crescimento nos achados cardíacos.

### *Exercício Físico*

A prática de exercício físico poderia ser uma situação fisiológica envolvida no desenvolvimento cardíaco, mas essa variável foi usada como critério de exclusão.

Foram realizados questionamentos sobre a prática de exercício físico regular, a partir de três vezes por semana e estes foram excluídos do estudo.

### *Sobrecarga Pressórica*

O processo de remodelação cardíaca ventricular é influenciado por diversos estímulos, entre eles fatores mecânicos como sobrecarga hemodinâmica pressórica<sup>40</sup>.

No momento inicial, os nossos pacientes eram normotensos, com valor médio de PAS de 112 mmHg e mediana da PAD de 70 mmHg. Nenhum deles apresentou valores de pressão arterial que diagnosticasse hipertensão arterial sistêmica, segundo as V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2006)<sup>41</sup>.

Ainda assim, variações significativas, dentro dos limites da normalidade poderiam justificar ganho de massa miocárdica, no período de estudo. No entanto, entre os dois momentos de avaliação, os indivíduos mantiveram os valores de pressão arterial sistólica e diastólica sem variações significativas, descartando essas variáveis como causa do aumento da massa miocárdica.

### *Inflamação*

A acne vulgar é uma doença do folículo pilossebáceo, caracterizada por hiperprodução sebácea, hiperqueratinização folicular, colonização bacteriana e inflamação dérmica periglandular<sup>39</sup>. Ocorre resposta inflamatória humoral dos queratinócitos, com produção de interleucina 1 (IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), além da formação de espécies reativas de oxigênio<sup>39</sup>. Portanto, estamos diante de um processo inflamatório cutâneo e sistêmico.

No presente estudo, a proteína C reativa (PCR) foi utilizada como marcador de inflamação e nossos pacientes não apresentavam alteração desse marcador antes do tratamento com AR, e não houve diferença entre os momentos da avaliação. Isso também ocorreu com a alfa-glicoproteína ácida, outro marcador de inflamação, que se manteve dentro dos valores de normalidade no início e sem diferença entre os momentos inicial e final do estudo.

Nos métodos de análise rotineiros, o limite de detecção da PCR é de 0,5 mg/dl, enquanto que utilizando os métodos ultra-sensíveis, é possível detectar níveis de PCR a partir de 0,08mg /dl. Estudos recentes mostraram que mesmo um discreto aumento da PCR é um fator de risco cardiovascular. O método que foi utilizado no nosso estudo não foi o método ultra-sensível. Por isso, podemos estar deixando de detectar processo inflamatório tipo o que ocorre na aterosclerose quando níveis superiores a 0,3 mg/dl estão associados a maior risco cardiovascular.

A relação inflamação e hipertrofia cardíaca é observada em estudos encontrados na literatura. No diabetes mellitus do tipo 2, Palmieri *et al*<sup>42</sup> mostraram a relação entre inflamação e hipertrofia: quanto maior a PCR, maior a hipertrofia do ventrículo esquerdo<sup>42</sup>, o que também foi visto em estudo de coorte<sup>43</sup>. Além disso, estudos experimentais têm mostrado que citocinas inflamatórias como TNF- $\alpha$ , interleucina-1b, entre outras, podem contribuir para o desenvolvimento e progressão da falência cardíaca por promover hipertrofia cardíaca, ativando metaloproteinases da matriz celular, provocando disfunção contrátil e induzindo apoptose<sup>44</sup>.

No presente estudo, não verificamos alterações nos marcadores de atividade inflamatória. Além disso, como o ácido retinóico atenuaria a inflamação, iríamos encontrar redução da massa ventricular. Mas o contrário foi encontrado, com o achado de hipertrofia cardíaca.

#### *Remodelação Concêntrica ou “Pseudohipertrofia”*

Di Segni *et al*<sup>45</sup>, em modelo de hipovolemia por sangramento em porcos, observaram por ecocardiografia aumento da parede posterior do ventrículo esquerdo e do septo interventricular, diminuição do diâmetro diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo, aumento da espessura relativa da parede ventricular esquerda e manutenção da massa ventricular esquerda. A essas alterações os autores deram o nome de “pseudohipertrofia”<sup>45</sup>.

Outro trabalho, com uma situação de hipovolemia e medidas ecocardiográficas, foi o de Boussuges *et al*<sup>46</sup>, em voluntários saudáveis

submetidos a exposição hiperbárica e hiperóxia, com prática de atividade física e em jejum durante a sessão. Foi observado, além da diminuição das cavidades esquerdas do coração, diminuição dos índices de função sistólica ventricular (porcentagem de encurtamento do diâmetro ventricular e débito cardíaco), com manutenção da frequência cardíaca<sup>46</sup>.

Alguns desses dados encontrados nesses estudos são semelhantes aos nossos: aumento da espessura das paredes do ventrículo esquerdo, diminuição das cavidades e diminuição do índice cardíaco e podem sugerir situação de hipovolemia. Porém, nesses trabalhos de Di Segni *et al*<sup>45</sup> e Boussuges *et al*<sup>46</sup>, a MVE se manteve inalterada pela proporcionalidade entre o aumento das paredes do ventrículo esquerdo (SIVd e PPd) e diminuição da cavidade. Entretanto, no nosso trabalho houve aumento da MVE e do IMVE.

O ácido retinóico possuem ações que explicam os nossos achados cardíacos de hipertrofia cardíaca e diminuição das cavidades: ação direta no coração e ação periférica atuando no sistema renina-angiotensina-aldosterona.

O aumento da massa do VE encontrado nos nossos achados pode ser justificado pela ação direta da vitamina A no coração.

Estudo prévio realizado em nosso laboratório avaliou ratos Wistar normais recebendo dieta padrão acrescida de baixa dose de ácido retinóico por 90 dias<sup>20</sup>. Os animais apresentaram aumento da massa do VE. O estudo por meio da microscopia óptica mostrou que o grupo suplementado apresentava aumento da área seccional do miócito sem variação dos valores do volume de fração do colágeno, indicando hipertrofia sem fibrose intersticial. Esse resultado foi confirmado por Freire, em 2009<sup>22</sup>, que estudou o efeito de diferentes doses de ácido retinóico (todo-*trans*-AR), em ratos. Verificou que a dose de 50 mg/kg dieta/dia de AR suplementada na dieta por um mês causou remodelação cardíaca com hipertrofia cardíaca sem fibrose<sup>22</sup>.

Essa hipertrofia cardíaca pode ser explicada pela ação da vitamina A na promoção do crescimento e diferenciação celular<sup>1</sup>, e também pelos receptores RAR e RXR atuarem como fatores de transcrição de DNA, semelhante aos receptores para cortisol, vitamina D e hormônio tireoidiano<sup>9</sup>. Além disso, a ativação do complexo RXR-PPAR $\alpha$  é descrita como causa de hipertrofia cardíaca.

Ativação do RXR $\alpha$  pelo fornecimento de ácido retinóico em ratos normotensos por 90 dias resultou em aumento de 10% na massa ventricular esquerda<sup>47</sup>.

O ácido retinóico atua no sistema renina-angiotensina-aldosterona, sendo um importante regulador da estrutura e função cardiovascular e renal, em adição ao balanço de sal e água<sup>48</sup>.

O tratamento com ácido retinóico aumenta a expressão da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2) em ambos mRNA e níveis protéicos, resultando em redução da pressão sanguínea e atenuando o dano ao miocárdio<sup>49</sup>. Demonstrando assim a sua ação vasodilatadora e sua atuação no balanço de sal e água, o que pode explicar o estado de hipovolemia que leva a diminuição das cavidades e dos fluxos sanguíneos.

Foi relatado que o todo-trans-AR seria capaz de inibir o sistema renina-angiotensina-aldosterona, em condições experimentais<sup>50</sup>. Aceitando-se essa hipótese, com as devidas restrições, poder-se-ia suspeitar que os nossos pacientes estavam em condições de menor retenção de sal e água, no período do estudo. Reforça essa afirmativa o fato de observarmos redução da velocidade de fluxo sanguíneo transvalvar mitral. Em indivíduos sem doença cardiovascular, esses indicadores são intimamente associados com volume circulante. Isto é, em situação de menor retorno venoso, haveria redução da velocidade de fluxo diastólico pelas valvas átrio-ventriculares. Reafirma essa hipótese a observação de menor índice cardíaco no momento final do estudo.

## **7. Conclusão**

Em conclusão:

O ácido retinóico promove remodelação cardíaca do tipo concêntrica devido à ocorrência de dois eventos associados: hipertrofia cardíaca e hipovolemia.

Ocorreram alterações clínicas como ressecamento das mucosas e descamação cutânea e alterações do perfil lipídico.



## **8. Referências Bibliográficas**

1. Paiva SAR, Campana AO. Considerações sobre os níveis de retinol no sangue. *Cad Nutr* 1994;7:12-29.
2. Ross AC. Vitamin A and carotenoids. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, editors. *Modern nutrition: in health and disease*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 351-75.
3. Napoli JL. Interactions of retinoid binding proteins and enzymes in retinoid metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 1999;1440:139-62.
4. Blaner WS. Cellular metabolism and actions of 13-cis-retinoic acid. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:S129-35.
5. 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.
6. Garattini E, Gianni' M, Terao M. Cytodifferentiation by retinoids, a novel therapeutic option in oncology: rational combinations with other therapeutic agents. *Vitam Horm* 2007;75:301-54.
7. Azulay DR, Nakamura RC. Drogas de grande valor em terapêutica dermatológica - retinóides. In: Azulay DR, Azulay RD, editors. *Dermatologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 596-606.
8. Miano JM, Berk BC. Retinoids: versatile biological response modifiers of vascular smooth muscle phenotype. *Circ Res* 2000; 87:355-62.
9. Desvergne B. RXR: from partnership to leadership in metabolic regulations. *Vitam Horm* 2007; 75:1-32.

10. Allen JG, Bloxham DP. The pharmacology and pharmacokinetics of the retinoids. *Pharmacol Ther* 1989; 40:1-27.
11. Barker ME, Blumsohn A. Is vitamin A consumption a risk factor for osteoporotic fracture? *Proc Nutr Soc* 2003; 62:845-50.
12. Bhalla K, Ennis DM, Ennis ED. Hypercalcemia caused by iatrogenic hypervitaminosis A. *J Am Diet Assoc* 2005; 105:119-21.
13. 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; 100:1701-9.
14. Cisneros FJ, Gough BJ, Patton RE, Ferguson AS. Serum levels of albumin, triglycerides, total protein and glucose in rats are altered after oral treatment with low doses of 13-cis-retinoic acid or all-trans-retinoic acid. *J Appl Toxicol.* 2005; 25: 470-8.
15. De Marchi MA, Maranhão RC, Brandizzi LI, Souza DR. Effects of isotretinoína on the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins and on the lipid profile in patients with acne. *Arch Dermatol Res.* 2006;297: 403-8.
16. Dickman ED, Smith SM. Selective regulation of cardiomyocyte gene expression and cardiac morphogenesis by retinoic acid. *Dev Dyn* 1996; 206:39-48.
17. Colbert MC, Hall DG, Kimball TR, Witt SA, Lorenz JN, Kirby ML *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.
18. 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. *Circ Res* 1996; 78:790-8.

19. 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; 105:387-94.
20. de Paiva SA, Zornoff LA, Okoshi MP, Okoshi K, Matsubara LS, Matsubara BB *et al.* Ventricular remodeling induced by retinoic acid supplementation in adult rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284:2242-6.
21. 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.
22. Freire CMM. Influência de diferentes doses de ácido retinóico na remodelação cardíaca. [doutorado]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2009.
23. Borges RM, Borges CBN, Marchini JS, Vannucchi H. Avaliação do Estado Nutricional. In: Vannucchi H, Marchini JS. *Nutrição Clínica - Nutrição e metabolismo*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007: 05-15.
24. Hammond, KA. Avaliação dietética e clínica. In: Mahan LK, Escott-Stump S. Krause. *alimentos, nutrição e dietoterapia*. São Paulo: Roca; 2002: 341-66.
25. Cintra IP, Von Der Heyde ME, Schmitz BAS, Franceschini SCC, Taddei JAAC, Sigulem DM. Métodos de inquéritos dietéticos. *Cad Nutr* 1997; 13:11-23.
26. Tomita LY, Cardoso MA. Avaliação da lista de alimentos e porções alimentares de questionário quantitativo de frequência alimentar em população adulta. *Cad Saúde Publica* 2002; 18:1747-56.

27. Pietinen P, Hartman AM, Haapa E, Räsänen L, Haapakoski J, Palmgren J *et al.* Reproducibility and validity of dietary assessment instruments. I. A self-administered food use questionnaire with a portion size picture booklet. *Am J Epidemiol* 1988; 128:655-66.
28. Cardoso MA, Stocco PR. Desenvolvimento de um questionário quantitativo de frequência alimentar em imigrantes japoneses e seus descendentes residentes em São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Publica* 2000; 16.:107-14.
29. Pinheiro ABV, Lacerda EMA, Benzecry EH, Gomes MCS, Costa VM. Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. 4th ed. Rio de Janeiro: Produção independente; 1998.
30. 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; 58:1072-83.
31. Rakowski H, Appleton C, Chan KL, Dumesnil JG, Honos G, Jue J, Koilpillai C *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.
32. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, *et al.* European Association of Echocardiography. 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.

33. Glantz SA. Primer of biostatistics. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 1997.
34. Soriano, EA ; Matsubara, BB ; Zornoff, LAM ; Miot, Hélio Amante ; Paiva, SAR . Alterações cardíacas em pacientes com acne tratados com isotretinoína oral. In: LXIII Congresso da Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2008, Fortaleza-CE. Anais Brasileiros de Dermatologia. Rio de Janeiro-RJ : Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2008.v. 83.p. s51-s51.
35. Institute of Medicine [monograph on the Internet]. Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. Washington(DC): National Academy Press; 2000. cited [2000 ago 28 ]. Available from: <http://www.nap.edu/openbook>
36. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. Circulation 1990; 81: 1161-72.
37. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from na international forum on cardiac remodeling, Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. J Am Coll Cardiol 2000; 35:569-82.
38. Marques RM, Marcondes E, Berquó E, Prandi R, Yunes João. Crescimento e desenvolvimento pubertário em crianças e adolescentes brasileiros: II- altura e peso. São Paulo: Editora Brasileira de Ciências; 1982: 118-28.
39. Costa A, Alchorne MMA, Goldschmidt MCB. Fatores etiopatogênicos da acne vulgar. An Bras Dermatol. 2008; 83: 451-9.
40. Zornoff LAM, Cicogna AC, Paiva SAR, Spadaro J. Remodelamento e seu impacto na progressão da disfunção ventricular. Rev Soc Cardiol. 2002; 12:371-8.

41. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. [Rev bras hipertens](#) 2006;13:260-312.
42. Palmieri V, Tracy RP, Roman MJ, Liu JE, Best LG, Bella JN *et al.* Relation of left ventricular hypertrophy to inflammation and albuminuria in adults with type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2003; 26:2764-9.
43. Velagaleti RS, Gona P, Levy D, Aragam J, Larson MG, Tofler GH, *et al.* Relations of biomarkers representing distinct biological pathways to left ventricular geometry. *Circulation* 2008;118:2252-8.
44. Yndestad A, Damås JK, Øie E, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P. Role of inflammation in the progression of heart failure. *Curr Cardiol Rep.* 2007; 9:236-41.
45. Di Segni E, Preisman S, Ohad DG, Battier A, Boyko V, Kaplinsky E, *et al.* Echocardiographic Left Ventricular Remodeling and Pseudohypertrophy as Markers of Hypovolemia. An Experimental Study on Bleeding and Volume Repletion. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:926-36.
46. Boussuges A, Molenat F, Grandfond A, Regnard J, Wolf JP, Galland F, *et al.* Cardiovascular changes induced by cold water immersion during hyperbaric hyperoxic exposure. *Clin Physiol Funct Imaging* 2007;27:268-74.
47. Sharma N, Okere IC, Duda MK, Chess DJ, O'Shea KM, Stanley WC. Potential impact of carbohydrate and fat intake on pathological left ventricular hypertrophy. *Cardiovasc Res* 2007;73:257-68.
48. Burrell LM, Johnston CI, Tikellis C, Cooper ME. ACE2, a new regulator of the rennin-angiotensin system. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15:166-9.

49. Zhong JC, Huang DY, Yang YM, Li YF, Liu GF, Song XH, *et al.* Upregulation of Angiotensin-Converting Enzyme 2 by All-trans retinoic acid in spontaneously huypertensive rats. *Hypertension*. 2004;44: 907-12.
50. Choudhary R, Palm-Leis A, Scott RC, Guleria RS, Rachut E, Baker KM, Pan J. All-trans retinoic acid prevents development of cardiac remodeling in aortic banded rats by inhibiting the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 ;294:633-44.



## **9. Anexos**

## Anexo 1



Universidade Estadual Paulista  
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.  
CEP: 18.618-970  
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143  
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde em 30 de  
abril de 1997

Botucatu, 05 de novembro de 2.007

OF. 426/2007-CEP

Ilustríssima Senhora  
Profª Eline de Almeida Soriano  
Departamento de Clínica Médica da  
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Drª Eline,

De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa **"Efeitos do uso de retinóides sintéticos no coração, fígado e ossos de pacientes em tratamento de acne"** a ser conduzido por Vossa Senhoria, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 05/11/2007.

Situação do Projeto: **APROVADO**. Ao final da execução deste Projeto, apresentar ao CEP **"Relatório Final de Atividades"**.

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi  
Secretário do CEP



## Anexo 3 – Protocolo



Universidade Estadual Paulista  
**Faculdade de Medicina**  
Departamento de Clínica Médica  
Departamento de Dermatologia



**Projeto de Pesquisa:** Efeito do uso de Retinóides Sintéticos no Coração, Fígado e Ossos de Pacientes em Tratamento de Acne

### 1. Identificação

Nome: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_  
Idade: \_\_\_\_\_ anos DN: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Sexo: ( ) F ( ) M  
Data Avaliação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Tel: \_\_\_\_\_  
End: \_\_\_\_\_

2. Dose da isotretinoína: \_\_\_\_\_

3. Outros medicamentos: \_\_\_\_\_

### 4. Anamnese Alimentar

#### 4.1 Recordatório 24h

| Refeição/Horário | Alimentos/Quantidade |
|------------------|----------------------|
| Café da manhã    |                      |
| Lanche           |                      |
| Almoço           |                      |
| Lanche           |                      |
| Jantar           |                      |
| Ceia             |                      |

## 4.2 Questionário de Frequência Alimentar

| Alimentos           | Frequência de Consumo |        |         |          |            |       |         | Medida caseira |
|---------------------|-----------------------|--------|---------|----------|------------|-------|---------|----------------|
|                     | Nunca                 | <1/mês | 1-3/mês | 1/semana | 2-4/semana | 1/dia | 2-3/dia |                |
| Abóbora             |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Acelga              |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Agrião              |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Aipo                |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Alface              |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Alho-porró          |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Almeirão            |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Aspargo             |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Batata-doce         |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Brócolis            |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Cebola              |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Cebolinha           |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Cenoura             |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Chicória            |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Couve               |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Ervilha             |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Escarola            |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Mostarda            |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Rúcula              |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Espinafre           |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Folhas de beterraba |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Hortelã             |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Manjeriço           |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Mostarda Molho      |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Pimenta             |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Quiabo              |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Salsa               |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Tomate              |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Ketchup             |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Massa tomate        |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Molho tomate        |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Pimentão vermelho   |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Ameixa preta seca   |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Caju                |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Caqui               |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Damasco             |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Damasco seco        |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Goiaba              |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Manga               |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Melancia            |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Nectarina           |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Mamão               |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Pêssego             |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Pêssego enlatado    |                       |        |         |          |            |       |         |                |

| Alimentos       | Frequência de Consumo |        |         |          |            |       |         | Medida caseira |
|-----------------|-----------------------|--------|---------|----------|------------|-------|---------|----------------|
|                 | Nunca                 | <1/mês | 1-3/mês | 1/semana | 2-4/semana | 1/dia | 2-3/dia |                |
| Pêssego seco    |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Suco goiaba     |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Suco tomate     |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Carambola       |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Pupunha         |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Ovo             |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Fígado          |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Peixe           |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Carne boi       |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Carne porco     |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Frango          |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Leite integral  |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Leite desnatado |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Margarina       |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Manteiga        |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Iogurte         |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Queijo branco   |                       |        |         |          |            |       |         |                |
| Queijo amarelo  |                       |        |         |          |            |       |         |                |

## 5. Antropometria

**Tabela: Antropometria**

|                               | MI: __/__/__ | 2m: __/__/__ | 4m: __/__/__ | 6m: __/__/__ | MF: __/__/__ |
|-------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>Peso (kg)</b>              |              |              |              |              |              |
| <b>Estatura (cm)</b>          |              |              |              |              |              |
| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b> |              |              |              |              |              |

**Onde:** MI: momento inicial; 2m: dois meses de tratamento; 4m: quatro meses de tratamento; 6m: seis meses de tratamento; MF: momento final.

## 6. Exames Laboratoriais

| Data                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Glicemia (mg/dl)        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Albumina (g/dl)         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| PCR (mg/dl)             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| $\alpha$ -glicoproteína |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Uréia (mg/dl)           |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Creatinina (mg/dl)      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| TGO (U/l)               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| TGP (U/l)               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| GGT (U/l)               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| FAL (U/l)               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ca (mg/dl)              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| CT (mg/dl)              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| LDL-C (mg/dl)           |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| HDL-C (mg/dl)           |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| TG (mg/dl)              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| TSH                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

## 7. Ecocardiograma

Dados das variáveis arquivados em planilha específica.