

SÔNIA MARIA CRUZ BASTOS¹, HEMELI GEANINE BERTOLDI², HEITOR MOTTA BINI PEREIRA^{3*}, AMANDA RIBEIRO DA SILVA³, CARLA DE MENDONÇA RÊGO³

¹Mestre em Saúde e Médica Dermatologista Docente da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora. ²Graduada pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora. ³Acadêmico de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora. Juiz de Fora, Minas Gerais. *Heitorbini3@gmail.com

RESUMO

A isotretinoína prescrita via oral é uma ferramenta terapêutica popularmente conhecida e utilizada para o tratamento sistêmico de acne, enquanto seu uso off-label no fotoenvelhecimento é menos conhecido e disseminado, com poucas evidências que comprovem sua eficácia. O atual estudo possui o objetivo de reunir as mais recentes informações sobre o assunto, a fim de atualizar a comunidade médica dermatológica. Dessa forma, avalia, baseado em evidências científicas, o uso off-label da isotretinoína na pele foto danificada, com foco nos achados histológicos, na durabilidade do tratamento, na alteração de genes dérmicos, na posologia e na dose utilizada e, também em possíveis combinações com outros procedimentos estéticos.

Palavras-chaves: Isotretinoína, Off-label, Fotoenvelhecimento.

AVALIAÇÃO DO USO OFF-LABEL DA ISOTRETINOÍNA NO FOTOENVELHECIMENTO**INTRODUÇÃO**

Em 1982, houve a introdução da isotretinoína no mercado farmacêutico, fato que culminou em uma das maiores ferramentas terapêuticas para o tratamento sistêmico de acne (JUNIOR, 2009). O medicamento foi introduzido no mercado com o nome

comercial de Accutane, pela empresa farmacêutica Hoffman-La Roche (BAUER, 2016).

Em 1989, Allen e Bloxham reportaram a classificação dos retinóides em três grupos, sendo que o primeiro grupo compreendia o retinol (vitamina A) e os compostos derivados de seu metabolismo, como a tretinoína e a isotretinoína (ácido 13-cis-retinóico) (DINIZ, 2002). O composto ácido 13-cis-retinóico atua na glândula sebácea, com mecanismo de ação através da ligação aos receptores retinóides. Dessa forma, a isotretinoína reduz a atividade, o tamanho e a quantidade de sebo da glândula. Após quatro semanas de tratamento, é possível observar mudanças no padrão da acne do paciente (SAMPAIO, 2008).

O uso oral da isotretinoína é popularmente conhecido como uma ferramenta terapêutica eficaz para acne (AKYOL, 2005). O medicamento possui grande eficácia no tratamento da acne em dose inicial de 1-2mg/kg/dia, com dose diária mínima de 0,5mg/kg/dia (LAYTON, 1993). Em relação ao uso no fotoenvelhecimento, o medicamento é usado há muitos anos na forma tópica e possui benefícios comprovados (MADDIN, 2000). Entretanto, o seu uso na forma oral na pele foto danificada não é cosmeticamente reconhecido (KALIL, 2008). Dessa forma, o atual estudo possui o objetivo de apontar evidências científicas que versam sobre a avaliação da isotretinoína oral no fotoenvelhecimento.

MÉTODO

O estudo foi realizado com avaliação de referencial bibliográfico de revistas e artigos da área médica dermatológica. Foram utilizados para as buscas os bancos de dados PubMed e Scielo, com os seguintes descritores: “Isotretinoin”, “off-label” e “photoaging”.

DESENVOLVIMENTO

Segundo o renomado dermatologista Dr. David Azulay, da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, analisar o uso off-label da isotretinoína é fundamental

para o cenário médico brasileiro. Juntamente com seus colaboradores, ele foi o responsável por realizar um estudo com uma amostra de 30 pacientes do sexo feminino com idade entre 40 e 55 anos. As amostras eram compostas por pacientes com fototipos II a IV, com fotoenvelhecimento moderado a grave e foram divididas aleatoriamente em dois grupos de 15 cada.

Os pacientes do grupo I foram tratados com 10 mg de isotretinoína e o grupo II com 20 mg de isotretinoína oral, três vezes por semana, durante 3 meses. As biópsias de pele foram realizadas antes e após o término da terapia, e as várias seções foram submetidas a coloração específica para fibras colágenas e elásticas. Para analisar as alterações, foram realizados estudos morfométricos e os resultados obtidos foram analisados pelo teste t de Student (pareado e não pareado).

O resultado do estudo evidenciou um aumento na quantidade de fibras de colágeno que foi estatisticamente significativo nos dois regimes posológicos (média 37,8%, aumentando para 44,4%; $P = 0,029$ na dose de 10 mg; e média, 36,6%, aumentando para 41,9%; $P = 0,01$ com a dose de 20 mg). Além disso, foi encontrado um padrão apontando para uma diminuição no número de fibras elásticas (média de 15,3 a 12%; $P = 0,014$ com a dose de 10 mg; média de 15,5 a 14%; $P = 0,125$ com a dose de 20 mg). Ademais, houve melhora no aspecto geral da pele em relação a textura, profundidade das rugas e coloração da pele. A conclusão do estudo apontou que as dosagens reduzidas de isotretinoína oral parecem ser uma opção terapêutica eficaz para o fotoenvelhecimento cutâneo (RABELLO-FONSECA, 2009).

De acordo com uma segunda pesquisa realizada pela prestigiada dermatologista Dra. Bruna Bravo, em parceria com o Dr. David Azulay, foi utilizado uma amostra de 20 pacientes do sexo feminino, com idades entre 45 e 50 anos, com fototipos II-VI, sendo que nenhuma das pacientes da amostra encontrava-se em menopausa. Com isso, foram tratadas com 20mg de isotretinoína oral, 3 dias por semana, durante 12 semanas. Eles foram submetidos a análises clínicas e biópsias de pele na região pré-auricular, enquanto os cortes histológicos permitiram avaliar o nível de elastose solar e a análise morfológica.

O resultado do estudo evidenciou que clinicamente, os pacientes, assim como os médicos pesquisadores e assessores, notaram melhora na qualidade da pele. Um

paciente apresentou elastose solar grave, 11 manifestaram a forma moderada, enquanto 8 apresentaram o tipo discreto. Segundo análise histológica, 65% dos pacientes revelaram alteração na distribuição e espessura das fibras elásticas, o que pode ser interpretado como melhora histológica, enquanto 60% apresentaram aumento na densidade de colágeno. Observamos um aumento na densidade de colágeno, de 51,2% para 57,4% ($p = 0,004$). No final do período de acompanhamento de 12 semanas, essa densidade diminuiu para 54,7% ($p = 0,050$) e houve um aumento na densidade de fibras elásticas, de 26,5% para 31,3% ($p = 0,02$), que caiu para 27,5%. A conclusão do estudo confirmou o papel da isotretinoína oral na remodelação da matriz extracelular contra o fotoenvelhecimento, bem como sua durabilidade após 12 semanas, principalmente quando consideradas as fibras colágenas (BRAVO et al, 2015).

O terceiro estudo, realizado pela conceituada dermatologista Dra. Edileia Bagatin da Universidade Federal de São Paulo e seus colaboradores, foi o responsável por um ensaio clínico randomizado de fase II, com avaliação clínica e histológica para avaliar a eficácia e segurança da isotretinoína oral no fotoenvelhecimento.

A população do estudo foi composta por 32 mulheres na menopausa ou esterilizadas, com idades entre 40 e 55 anos, divididas em 2 grupos: A (21) receberam 20mg de isotretinoína, 3 vezes por semana, hidratante noturno e protetor solar diário, por três meses; B (11) apenas hidratante e protetor solar. As principais medidas de desfecho foram a avaliação clínica geral: profilometria, corneômetro e testes de elasticidade em regiões periorculares e antebraço esquerdo; biópsias antes e depois do antebraço esquerdo em pacientes de B e em 10 selecionadas aleatoriamente de A.

A avaliação microscópica e cega da espessura da epiderme evidenciou elastose dérmica, novo colágeno e expressão da epiderme de p53 foi realizada por análise quantitativa de imagens digitais. A avaliação clínica mostrou leve melhora, os testes de perfilometria, corneômetro e elasticidade da pele apresentaram diferença significativa nos valores pré / pós ($P = 0,001$ a $0,028$), mas não houve diferença entre A / B. Os achados histológicos e expressão de p53 foram comparáveis entre os grupos antes do tratamento ($P > 0,1$); a análise microscópica não mostrou diferenças entre os grupos para a maioria das variáveis, após o tratamento. Foi observada diferença leve,

porém significativa, entre A / B para p53 com maior redução pós-isotretinoína [$0,66 \pm 0,31$ vs. $0,94 \pm 0,34$, respectivamente ($P = 0,04$). Houve efeitos colaterais menores e nenhuma alteração significativa nos exames laboratoriais.

A conclusão do ensaio foi de que não foram observadas alterações microscópicas clínicas significativas, mas houve redução da expressão epidérmica da p53. O papel da mutação p53 induzida por ultravioleta na carcinogênese da pele reforça a quimioprevenção de retinóides. A isotretinoína oral parecia segura, mas não eficaz no tratamento do fotoenvelhecimento. Cuidado deve ser considerado para mulheres propensas à gravidez. Mais estudos controlados são necessários (BAGATIN et al, 2010).

Um quarto estudo promovido por Perez et al, utilizou a dose de 10-20mg de uso oral de isotretinoína em três vezes por semana, durante dois meses, em combinação com procedimentos cosméticos de rejuvenescimento da pele, quando comparados aos procedimentos cosméticos isoladamente, evidenciou melhora significativa nas rugas, espessura e cor da pele, tamanho dos poros, elasticidade da pele, tônus, redução de lesões pigmentadas e hiperpigmentação manchada (PEREZ et al, 2000).

CONCLUSÃO

Em relação aos achados histopatológicos, a dose de 10mg do medicamento evidenciou aumento superior das fibras de colágeno ao se comparar com a dose de 20mg. Além disso, em relação a durabilidade do tratamento, houve uma remodelação da matriz extracelular que se manteve inalterada após as 12 semanas de tratamento. É preciso, também, apontar que a expressão dérmica do gene p53 sofreu significativa redução durante o tratamento, fato que indica que a isotretinoína oral possui, também, um poder de quimioprevenção.

Ademais, a associação de procedimentos cosméticos de rejuvenescimento com o tratamento da isotretinoína oral evidenciou aumento na eficácia ao combate da pele foto danificada. De maneira geral, o uso oral da isotretinoína mostrou-se benéfico no combate ao fotoenvelhecimento.

REFERÊNCIAS

1. JUNIOR EDS, et al. Isotretinoína no tratamento da acne: riscos x benefícios. Rev. Bras. Farm., 90(3): 186-189, 2009.
2. BAUER, et al. Isotretinoin: controversies, facts, and recommendations. Expert Rev Clin Pharmacol. 2016 Nov;9(11):1435-1442.
3. DINIZ DGA, et al. Isotretinoína: perfis farmacológico, farmacocinético e analítico. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences vol. 38, n. 4, out./dez., 2002.
4. Sampaio SAP, Bagatin E. Experiência de 65 anos no tratamento da acne e de 26 anos com isotretinoína oral. An Bras Dermatol. 2008;83(4):361-7.
5. AKYOL M, et al. Indicações dermatológicas não acne para isotretinoína sistêmica. Am J Clin Dermatol. 2005; 6 (3): 175-84.
6. LAYTON AM, et al. Isotretinoin for acne vulgaris – 10 years later: a safe and successful treatment. Br J Dermatol. 1993; 129:292-6.
7. MADDIN S, et al. A isotretinoína melhora a aparência da pele foto-danificada: resultados de um estudo de 36 semanas, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo. J Am Acad Dermatol. 2000; 42: 56-63.
8. KALIL C, et al. Uso de isotretinoína oral na terapia de fotoenvelhecimento. Esfolado. 2008; 7 (1): 10-14.
9. RABELLO-FONSECA R, et al. Isotretinoína oral no fotoenvelhecimento: evidência clínica e histopatológica da eficácia de uma indicação off label. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009; 23 (2): 115-123.
10. BRAVO BSF, et al. Oral isotretinoin in photoaging: objective histological evidence of efficacy and durability. An Bras Dermatol. 2015 Jul-Aug; 90(4): 479–486.

11. BAGATIN E, et al. A randomized and controlled trial about the use of oral isotretinoin for photoaging. *Int J Dermatol.* 2010 Feb;49(2):207-14.

12. PEREZ H, et al. Isotretinoína oral como parte do tratamento do envelhecimento cutâneo. *Dermatol Surg.* 2000; 26: 649–652.