

ZILDA ALVES MACÊDO NETA

ISOTRETINOÍNA NO TRATAMENTO OFF LABEL DE DERMATOSES

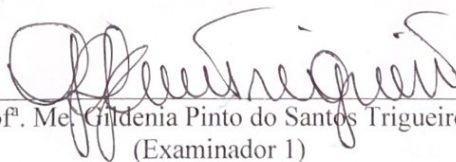
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos (UNIFIP), como requisito parcial para a obtenção do título de médico.

Aprovada em: 12 de DEZEMBRO de 2022

COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Esp. Lívio e Vasconcelos do Egypto
(Orientado)



Prof.ª. Me. Gildenia Pinto do Santos Trigueiro
(Examinador 1)

JOSÉ BÉGUE MOREIRA DE CARVALHO
Prof. Esp. José Bégue Moreira de Carvalho
(Examinador 2)

PATOS-PB
2022

Isotretinoína no tratamento *off label* de dermatoses

Isotretinoin in the off-label treatment of dermatoses

Isotretinoína en el tratamiento off-label de dermatosis

Zilda Alves Macêdo Neta¹, Lívio e Vasconcelos do Egypto¹, Milena Nunes Alves de Sousa¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar o uso *off label* da Isotretinoína no tratamento de dermatoses. **Métodos:** O presente artigo é uma Revisão do tipo Integrativa da Literatura, baseada na questão: “Quais são as formas de uso *off label* da Isotretinoína no tratamento de dermatoses?”. Foram encontrados com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Isotretinoína” AND “Rosácea” AND “Dermatite Seborreica” nas bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed), *Cochrane Library* e *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), 181 artigos. Após os critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 15 estudos. **Resultados:** O uso da Isotretinoína se mostrou eficaz e seguro para o tratamento de Dermatite Seborreica, rosácea, lesões papulopustulosas, alterações dermatológicas por efeito da idade, de acne e de cicatrizes, aparecendo em destaque os dois primeiros para o uso *off label*. Entretanto, apresentou limitações e ressalvas sobre alguns grupos de pessoas que não podem fazer sua utilização. **Considerações finais:** A Isotretinoína, nos tratamentos dos estudos avaliados, mostrou-se como relevante na ação conjunta para a melhora dos estados da pele em diversas dermatoses mesmo em uso *off label*.

Palavras-chave: Isotretinoína, Rosácea, Dermatite seborreica.

ABSTRACT

Objective: To analyze the off-label use of Isotretinoin in the treatment of dermatoses. **Methods:** This article is an Integrative Literature Review, based on the question: “What are the forms of off-label use of Isotretinoin in the treatment of dermatoses?”. The following Health Sciences Descriptors (DeCS): “Isotretinoin” AND “Rosacea” AND “Seborrheic Dermatitis” were found in the *National Library of Medicine* (PubMed), *Cochrane Library* and *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) databases, 181 articles. After the inclusion and exclusion criteria, 15 studies were selected. **Results:** The use of Isotretinoin proved to be effective and safe for the treatment of Seborrheic Dermatitis, Rosacea, papulopustular lesions, skin changes due to age, acne and scarring, with the first two being highlighted for off-label use. However, it presented limitations and reservations about some groups of people who cannot make use of it. **Final considerations:** Isotretinoin, in the treatments of the evaluated studies, proved to be relevant in the joint action for the improvement of skin conditions in several dermatoses even in off-label use.

Keywords: Isotretinoin, Rosacea, Seborrheic dermatitis.

RESUMEN

Objetivo: Analizar el uso *off-label* de Isotretinoína en el tratamiento de dermatosis. **Métodos:** Este artículo es una Revisión Integrativa de la Literatura, basada en la pregunta: “¿Cuáles son las formas de uso *off-label* de la Isotretinoína en el tratamiento de las dermatosis?”. Los siguientes Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS): “Isotretinoin” AND “Rosacea” AND “Seborrheic Dermatitis” se encontraron en las bases de datos de la *National Library of Medicine* (PubMed), *Cochrane Library* y *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), 181 artículos. Después de los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 15 estudios. **Resultados:** El uso de Isotretinoína demostró ser efectivo y seguro para el tratamiento de Dermatitis Seborreica, Rosácea, lesiones papulopustulosas, cambios cutáneos por edad, acné y cicatrización, destacándose los dos primeros para uso *off-label*. Sin embargo, presentó limitaciones y reservas sobre algunos grupos de personas que no pueden hacer uso de ella. **Consideraciones finales:** La isotretinoína, en los tratamientos de los estudios evaluados, demostró ser relevante en la acción conjunta para la mejoría de las condiciones de la piel en varias dermatosis incluso en uso *off-label*.

Palabras clave: Isotretinoína, Rosácea, Dermatitis seborreica.

¹ Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Patos - PB.

INTRODUÇÃO

A Isotretinoína é um fármaco quimicamente conhecido como ácido 13-cis-retinóico, um composto derivado da vitamina A. Suas propriedades farmacológicas descritas foram várias, como a diminuição do tamanho das glândulas sebáceas, diminuindo assim a produção de sebo, e o combate ao microrganismo *Propionibacterium acnes*, o qual é responsável pelo processo inflamatório cutâneo. Entretanto, foram observados alguns efeitos adversos prejudiciais à qualidade de vida dos pacientes, sendo a teratogenicidade o principal, tornando-se imprescindível a conscientização do paciente sobre os riscos de sua utilização (FRANCO VVJ, et al., 2022).

Tais efeitos colaterais são inúmeros, como: secura em lábios e boca, dor muscular, crises de asma, queda capilar e alterações das taxas no sangue, além do efeito fotossensibilizante, por isso é recomendado evitar a exposição solar durante o tratamento. Somado a isso, pode influenciar o Sistema Nervoso Central e causar sintomas depressivos. No Brasil, o uso é restrito devido ao alto custo da medicação e ao rigor no termo a ser assinado pelo paciente, além da demora no trâmite burocrático pelo SUS para liberar a Isotretinoína (LEMES EO, et al., 2020).

Inicialmente, foi comercializada nos Estados Unidos da América (EUA), sendo utilizada para o tratamento de lesões neoplásicas, como câncer de células basais, escamosas e linfomas de células T. Nesse período, tinha como nome comercial Accutane® e em seguida, em outros países passou a ser vendida como Roaccutane®. Hoje, no Brasil, é conhecida popularmente como Roacutam de forma mais comum para o tratamento da acne a partir da exigência criteriosa de avaliações clínicas dermatológicas e exames laboratoriais (FRANCO VVJ, et al., 2022).

Além disso, o consumo de bebidas alcoólicas é proibido durante o uso da medicação, pois há um grande risco de sobrecarga do fígado, o que pode levar a diversas afecções. Por isso, é indispensável que haja o monitoramento clínico do paciente antes, durante e após o término do tratamento. Ademais, deve haver um acompanhamento minucioso do profissional farmacêutico no estabelecimento em que a Isotretinoína vai ser dispensada. Então, como esse é um medicamento que precisa ser utilizado com segurança, é necessário que a terapêutica ocorra em caráter multidisciplinar, de modo que o paciente não seja apenas acompanhado pelo médico (LEMES EO, et al., 2020).

Atualmente, a Isotretinoína tem se mostrado eficaz quanto ao uso para a Dermatite Seborreica, que é considerada uma dermatose inflamatória crônica, a qual alguns autores a associam com a seborreia, uma hipersecreção sebácea da pele devido a maior produção de sebo nas glândulas sebáceas. É uma dermatite de caráter recorrente, que apresenta lesões eritemato-descamativas localizadas em áreas de alta concentração de glândulas sebáceas: face, couro cabeludo, parte superior e central do tronco e flexuras (KAMAMOTO CSL, 2014). Isso ocorre devido a uma desregulação na imunidade do paciente, com redução da atividade das células T helper. Portanto os imunodeprimidos, como os infectados pelo HIV, são mais suscetíveis a desenvolver a Dermatite Seborreica. Ademais, o estresse emocional e a variação climática, associados a exacerbações do quadro são fatores também relevantes para a gênese dessa doença. A terapêutica é aplicada a partir da intensidade, da extensão das lesões, da localização e do estado imunológico do doente, necessitando de abordagens, na maioria das vezes sistêmicas (MENDES JFNV, 2016).

Outro uso importante é no tratamento da Rosácea, é uma dermatose inflamatória rara e grave, marcada pelo aparecimento abrupto de pápulas eritematosas coalescentes e nódulos inflamatórios flutuantes, geralmente localizada nas áreas centro-focais e que acomete predominantemente mulheres em idade fértil (ANGILERI L, et al., 2021). Essa revisão se justifica diante da comprovação de eficácia do trabalho farmacêutico da Isotretinoína, além da crescente adesão dos pacientes aos protocolos de tratamentos, diminuindo custos nos sistemas de saúde. Ademais, há um monitoramento das reações e interações medicamentosas, refletindo beneficemente na qualidade de vida dos pacientes (CAJUEIRO ES, et al., 2014).

O objetivo deste estudo centra-se em analisar o uso *off label* da Isotretinoína no tratamento de dermatoses. Assim, apontar também os riscos e as consequências ao decorrer do estudo sobre essa substância, identificando seus efeitos colaterais nas terapêuticas dermatológicas, além de avaliar e caracterizar o quadro clínico das dermatoses.

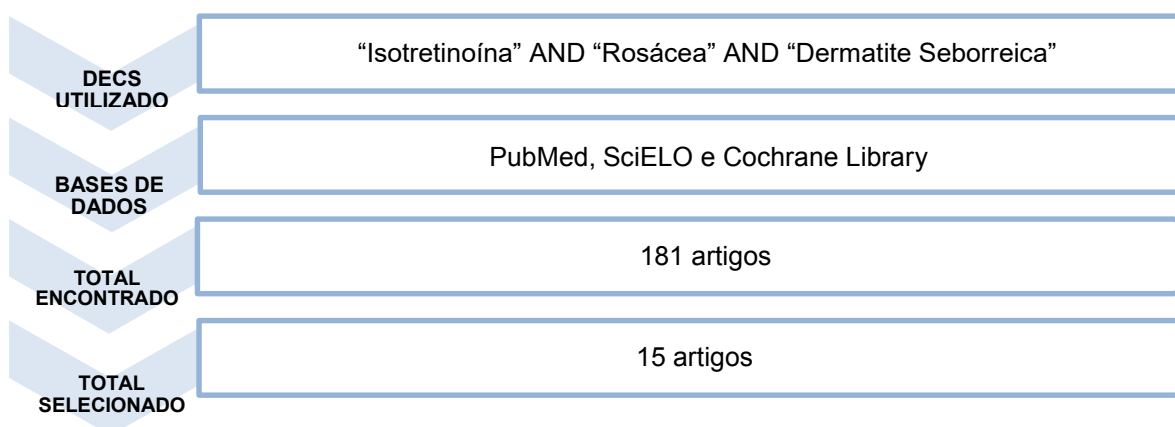
MÉTODOS

No intuito de ampliar os estudos dermatológicos *off Label* da Isotretinoína, o presente estudo é uma Revisão do tipo Integrativa da Literatura. Esse é um dos métodos de pesquisa de caráter qualitativo, que se enquadra na Prática Baseada em Evidências (PBE) e permite a síntese do conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática, fornecendo então uma melhor compreensão sobre determinado assunto analisado (SOUSA MT, et al., 2010).

De início, foi realizada a identificação do tema com a seleção da hipótese e da seguinte questão de pesquisa: “Quais são as formas de uso *off label* da Isotretinoína no tratamento de dermatoses?”.

Foram encontrados com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Isotretinoína” AND “Rosácea” AND “Dermatite Seborreica” utilizados nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed), Cochrane Library e Scientific Eletronic Library Online (SciELO), 181 artigos. Após adicionar critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 15 estudos (**Figura 1**).

Figura 1 - Seleção dos artigos a partir das bases de dados escolhidas.



Fonte: Macêdo Neta ZA, et al., 2022.

O limite de tempo de artigos pesquisados inclui produções originais indexadas no período dos últimos 10 anos, nos idiomas português e inglês. Artigos publicados em 2022 poderão fazer parte da pesquisa. As referências observadas em duplicidade e sem achados que respondessem à questão central dessa revisão, foram excluídas.

Foram utilizados quadros com as informações vistas necessárias e importantes a serem extraídas dos artigos, tais como: fonte, ano, base de dados, periódico, idioma, país e tipo de estudo. Foi também produzido um quadro para coletar os dados dos achados na amostra que respondessem ao objetivo da pesquisa, sendo feita a categorização deles a partir da interpretação dos resultados. Por fim, para a síntese do conhecimento, foram discutidas as proposições quanto ao uso da Isotretinoína, sua eficácia e segurança, mesmo em uso *off label*, para os diversos tipos de dermatoses, a fim de elucidar as informações encontradas e responder à questão de pesquisa, além de concluir a ideia principal dessa revisão.

RESULTADOS

O **Quadro 1** expõe a descrição das seguintes características dos artigos selecionados: fontes, ano de publicação, base de dados, idioma, país em que foi elaborada a pesquisa e periódico de publicação. A partir dos dados colhidos foi constatado que a maior parte dos artigos foram encontrados na base PubMed (80%; n=12), seguido da SciELO (13,3%; n=2) e da Cochrane Library (6,7%; n=1). Foi evidenciado ainda, o ano de publicação dos artigos, sendo 2021 com maior número (20%; n=3), 2012, 2014, 2016 e 2018 com 13,3% (n=2) cada, 2015, 2017, 2020 e 2022 com 6,7% (n=1) cada.

A respeito do idioma, 86,7% (n=13) foram escritos em inglês e os 13,3% restantes (n=2) em português. No Brasil, foram produzidos 46,7% (n=7) dos estudos, nos Estados Unidos da América (EUA), Iraque e Holanda foram 13,3% (n=2) cada, Grécia e Israel 6,7% (n=1) cada. Quanto ao periódico em que o estudo foi publicado, o que apresentou maior destaque foi o Anais Brasileiros de Dermatologia com 20% (n=3), seguido do International Journal of Dermatology com 13,3% (n=2), os 66,7% (n=10) restantes foram igualmente dividido entre os demais periódicos: International Scholarly Research Notices, Escola Paulista de Medicina, Research, Society and Development, Zanco Journal of Medical Sciences, Dermatologic Therapy, Journal Drugs & Aging, American Journal of Clinical Dermatology, Cochrane Database of Systematic Reviews, Journal of Cutaneous Medicine and Surgery e Journal of Investigative Dermatology com apenas 1 artigo cada.

Quadro 1 - Descrição da fonte, ano, base, idioma, país e periódicos dos artigos selecionados.

Fonte/ano	Base	Idioma	País	Periódico
AL-HAMAMY HR, et al. (2012)	PubMed	Inglês	Iraque	International Scholarly Research Notices
BAGATIN E, et al. (2014)	PubMed	Inglês	Brasil	International Journal of Dermatology
BAGATIN E, et al. (2020)	PubMed	Inglês	Brasil	Anais Brasileiros de Dermatologia
COUTINHO JC, et al. (2016)	SciELO	Inglês	Brasil	Anais Brasileiros de Dermatologia
KAMAMOTO CSL (2014)	PubMed	Português	Brasil	Escola Paulista de Medicina
KAMAMOTO CSL, et al. (2017)	PubMed	Inglês	Brasil	International Journal of Dermatology
MALACHOSKI KGGS e RIBAS JLC (2021)	PubMed	Português	Brasil	Research, Society and Development
MERAN AD e SAEED MY (2018)	PubMed	Inglês	Iraque	Zanco Journal of Medical Sciences
OLIVEIRA GA, et al. (2021)	SciELO	Inglês	Brasil	Anais Brasileiros de Dermatologia
RALLIS E e KORFITIS C (2012)	PubMed	Inglês	Grécia	Journal of Cutaneous Medicine and Surgery
SHEMER A, et al. (2021)	PubMed	Inglês	Israel	Dermatologic Therapy
SOWELL J, et al. (2022)	PubMed	Inglês	EUA	Journal Drugs & Aging
WALSH RK, et al. (2018)	PubMed	Inglês	EUA	American Journal of Clinical Dermatology
ZUUREN EJ, et al. (2015)	Cochrane	Inglês	Holanda	Cochrane Database of Systematic Reviews
ZUUREN EJ e FEDOROWIC Z (2016)	PubMed	Inglês	Holanda	Journal of Investigative Dermatology

Fonte: Macêdo Neta ZA, et al., 2022.

Os tipos de estudo baseados para a produção dos artigos se dividiram entre: Revisão Integrativa da Literatura (46,6%; n=7), Ensaio Clínico Randomizado (26,7%; n=4), Relato de caso (13,3%; n=2), Estudo de coorte (6,7%; n=1) e Estudo caso-controle (6,7%; n=1) (**Quadro 2**).

Quadro 2 - Descrição do tipo de estudo e dos principais resultados dos artigos selecionados.

Fonte/ano	Tipo de estudo	Principais resultados
AL-HAMAMY HR, et al. (2012)	Estudo de coorte	Apesar das rugas, verrugas e manchas aparecerem com o fotoenvelhecimento, a Isotretinoína se mostrou aliada a outros tratamentos para resolução ou minimização dos efeitos da idade.
BAGATIN E, et al. (2014)	Ensaio Clínico Randomizado	Em um estudo entre dois grupos de 11 pessoas, por avaliações pessoais e fotográficas, houve melhora dos aspectos da pele com Isotretinoína. Achados imuno-histoquímicos revelaram redução da p53 epidérmica e aumento do colágeno dérmico, além da melhora do viço, espessura e porosidade.
BAGATIN E, et al. (2020)	Revisão Integrativa	Ótimo coadjuvante no tratamento da acne, na correção de cicatrizes e em casos de Dermatite Seborreica grave. Porém, as contraindicações estão direcionadas a gestantes e pessoas com alterações cancerígenas por fotoenvelhecimento.
COUTINHO JC, et al. (2016)	Relato de caso	Paciente de 33 anos com aparecimento abrupto de lesões dolorosas na face do tipo placas eritematosas e edematosas com nódulos inflamatórios, pústulas e extensa área de necrose. O tratamento incluiu esteroides de alta potência associados à Isotretinoína, a qual se mostrou bastante eficaz.
KAMAMOTO CSL (2014)	Ensaio Clínico Randomizado	Houve redução secretiva de sebo e do volume da glândula sebácea, quando utilizada a Isotretinoína, proporcionou ações anti-inflamatórias. Por meio dessa análise, percebeu-se que pode haver controle de Dermatite Seborreica moderada ou grave.
KAMAMOTO CSL, et al. (2017)	Ensaio Clínico Randomizado	Diante de um ensaio clínico randomizado, mostrou que houve diminuição de secreção sebácea. Em baixas doses, é um bom tratamento para seborreia moderada ou grave e dermatite seborreica.
MALACHOSKI KGGS e RIBAS JLC (2021)	Revisão Integrativa	Os tratamentos mais usuais para Rosácea, como antibióticos, corticoides e vasoconstritores, podem acometer com efeitos adversos. Em contrapartida, tratamentos alternativos (Isotretinoína), demonstram resposta satisfatória com menos efeitos colaterais, sendo indicada em casos mais graves.

Fonte/ano	Tipo de estudo	Principais resultados
MERAN AD e SAEED MY (2018)	Ensaio Clínico Randomizado	Diante da exposição de dois grupos em estudo randomizado, a Isotretinoína oral em baixas doses se mostrou com mais satisfatório em comparação ao Itraconazol oral com 3 meses de tratamento, pois houve uma redução no índice de gravidade da área de Dermatite Seborreica.
OLIVEIRA GA, et al. (2021)	Revisão Integrativa	Para formas graves da Rosácea, com lesões inflamatórias, papulopustulosas, ou recidivante ou não responsiva à antibioticoterapia, a Isotretinoína oral em dose diária baixa, de 0,25–0,3 mg/kg, em uso <i>off label</i> apresentou alto grau de recomendação. Foi indicada para acne moderada a grave, proporcionando cura ou a remissão prolongada. Quando associada ao corticosteroide oral, é tratamento de escolha para a rosácea fulminante.
RALLIS E e KORFITIS C (2012)	Relato de caso	Mulher de 28 anos com rosácea granulomatosa respondeu com sucesso à Isotretinoína oral. Não apresentou recorrência em 6 meses de observação após o fim do tratamento.
SHEMER A, et al. (2021)	Estudo caso-controle	O uso de Isotretinoína em baixa dose semanal é um tratamento eficaz para a rosácea papulopustulosa, inclusive entre pacientes com a doença grave.
SOWELL J, et al. (2022)	Revisão Integrativa	O tratamento tópico pode ser eficaz contra distúrbios oleosos da pele, como Dermatite Seborreica, mas o tratamento oral revelou eficácia e resolução da doença.
WALSH RK, et al. (2018)	Revisão Integrativa	Os antibióticos orais e tópicos eram bastante utilizados no tratamento da rosácea fulminante, contudo, a ação da Isotretinoína se mostrou além. Os tratamentos mais recentes foram associados a uma melhora superior em comparação com a monoterapia de antibióticos.
ZUUREN EJ, et al. (2015)	Revisão Integrativa	Majoritariamente, os estudos mostraram evidências de alta qualidade quanto à ação eficaz de ácido azelaico tópico, ivermectina tópica, brimonidina, doxiciclina e Isotretinoína para Rosácea.
ZUUREN EJ e FEDOROWICZ Z (2016)	Revisão Integrativa	Os resultados comprovaram que a isotretinoína a 0,25 mg/kg/dia mostrou um efeito substancial no tratamento da rosácea. Mas, 0,30 mg/kg/dia foi a dose mais eficaz em comparação com placebo. Apesar disso, baixas dosagens de 0,20 ou 0,15 mg/kg/dia também resulta em um efeito benéfico com redução dos efeitos adversos.

Fonte: Macêdo Neta ZA, et al., 2022.

Em relação à categorização dos principais achados dos artigos (**Quadro 3**), foram divididos entre aqueles que focaram na Isotretinoína como estratégia terapêutica para tratamento de Rosácea, enquadrando nesse perfil 40% (n=6) dos estudos analisados, de Dermatose Seborreica Dermatose Seborreica 33,3% (n=5), de

lesões papulopustulosas 20% (n=3), de alterações dermatológicas por efeito da idade 20% (n=3), de acne 6,7% (n=1) e de cicatrizes 6,7% (n=1).

Quadro 3 - Categorização quanto às afecções da pele que possuem Isotretinoína como terapêutica.

Categoria	Subcategoria	Autor/ano	N	%
Afecções da pele	Rosácea	MALACHOSKI KGGS e RIBAS JLC (2021) OLIVEIRA GA, et al. (2021) RALLIS E e KORFITIS C (2012) SHEMER A, et al. (2021) WALSH RK, et al. (2018) ZUUREN EJ, et al. (2015) ZUUREN EJ e FEDOROWICZ Z (2016)	6	40
	Dermatose Seborreica	BAGATIN E, et al. (2020) KAMAMOTO CSL (2014) KAMAMOTO CSL, et al. (2017) MERAN AD e SAEED MY (2018) SOWELL J, et al. (2022)	5	33,3
	Lesões Papulopustulosas	COUTINHO JC, et al. (2016) OLIVEIRA GA, et al. (2021) SHEMER A, et al. (2021)	3	20
	Alterações dermatológicas por efeito da idade	AL-HAMAMY HR, et al. (2012) BAGATIN E, et al. (2014) BAGATIN E, et al. (2020)	3	20
	Acne	BAGATIN E, et al. (2020)	1	6,7
	Cicatrizes	BAGATIN E, et al. (2020)	1	6,7

Fonte: Macêdo Neta ZA, et al., 2022.

DISCUSSÃO

A indicação clínica da Isotretinoína abrange diversas dermatoses e desordens de queratinização, como os citados nos principais achados dessa revisão: tratamento da acne vulgar, da pitíriase rubro pilar, da psoríase, da dermatite seborreica, de distúrbios da queratinização, rosácea e outras patologias. Porém, na rosácea e na dermatite seborreica, o tratamento com Isotretinoína vem ganhando mais espaço por seus resultados benéficos vistos rapidamente devido à sua farmacocinética e farmacodinâmica.

Essa substância é quimicamente conhecida como o ácido 13-cis-retinóico, o qual possui fórmula química C₂₀H₂₈O₂ (FRANCO VVJ, et al., 2022). Por ser um composto derivado da vitamina A, possui características semelhantes a ela. Após sua administração oral, as concentrações plasmáticas máximas são atingidas em torno de 2 a 4 horas (CAJUEIRO ES, et al., 2014).

Dentre as propriedades desse ácido, pode-se destacar: as anti-inflamatórias, imunomodulatórias e antineoplásicas. Essas e outras características farmacológicas da Isotretinoína levaram à sua administração off-label em mais de 50 condições dermatológicas (NACCER BN e CAMBRUZZI I, 2020).

Com a oxidação, ocorre a metabolização da Isotretinoína pelas enzimas do citocromo P450 na parede estomacal, dando origem aos metabólitos, sendo o principal o 4-oxo-isotretinoína. A meia-vida dessa substância é de 7 a 39 horas e o equilíbrio dinâmico se estabelece em 5 dias, sendo a excreção feita por via urinária. Essa substância age amenizando a produção de sebo, por isso é tão usada em tratamento para acne, além de diminuir o tamanho da glândula e causar alteração na morfologia e na capacidade secretória das células (CAJUEIRO ES, et al., 2014).

As principais reações adversas da medicação englobam: ressecamento das mucosas e da pele e teratogenicidade, que é o efeito de maior risco, pois ocasiona anomalias craniofaciais, defeitos cardiovasculares, fenda palatina, anomalias oculares, auriculares, esqueléticas e do Sistema Nervoso Central (SNC). Por isso, exige um maior cuidado em mulheres com vida sexualmente ativa (FRANCO VVJ, et al., 2022).

Provoca ainda alterações bioquímicas como o aumento das taxas de colesterol acima de 400 mg/dL no sangue, dos triglicerídeos e das enzimas hepáticas. Ademais, pode acometer os sistemas hematopoiético, musculoesquelético, gastrointestinal, cardiorrespiratório e geniturinário. Por isso, o tratamento deve estar sempre aliado a exames laboratoriais e deve ser suspenso por um período até que haja a normalização dos níveis séricos (OLIVEIRA GA, et al., 2020).

No tratamento das dermatoses, uma das suas indicações é para as diversas formas de acometimento da pele pela acne vulgar, como acne nodulocística, acne com risco de cicatrizes permanentes e acne resistentes a terapêuticas anteriores. Essa é uma doença genético-hormonal, autolimitada, de localização pilosebácea, que evolui com um processo inflamatório intenso, podendo apresentar pústulas e abscesso (OLIVEIRA GA, et al., 2020).

Essas lesões se manifestam devido à obstrução do ducto sebáceo e à excessiva produção de sebo, afetando a pele, a qual é a estrutura que separa o meio interno dos fatores externos, protegendo o corpo de influências patogênicas. Atinge mais comumente os jovens, mas pode persistir até à vida adulta (GONÇALVES AF, et al., 2021).

A ação da Isotretinoína é diminuir a produção de sebo, o tamanho da glândula sebácea e modificar a estrutura e a capacidade de secreção das células. Na maioria dos casos há redução completa das lesões (OLIVEIRA GA, et al., 2020). Para a acne, o tratamento é feito com doses diárias de 0,5- 1mg/kg por dia e tem duração de 6 a 8 meses. Para evitar que haja uma crescente no número de acnes, inicia com doses baixas de 0,5mg/kg por dia no primeiro mês (GONÇALVES AF, et al., 2021).

Outra indicação da Isotretinoína é a Rosácea, uma doença da pele de caráter vascular que tem causa inflamatória crônica e se apresenta de forma progressiva. O sintoma inicial é o sinal de Flushing, que progride com telangiectasias e foliculite, podendo vir associada, muitas vezes, à ação de microrganismos. (MALACHOSKI KGGS e RIBAS JLC, 2021).

No início da doença os sintomas são bem definidos, caracterizados por eritema e calor desagradável, causados pela inflamação dos folículos capilares e dos vasos sanguíneos. Afeta principalmente a face, devido a sua rica presença de glândulas sebáceas, à reatividade vascular e à desregulação do sistema imunológico, por isso é uma doença facilmente identificável em pessoas de pele clara. Em casos graves pode progredir para envolvimento ocular e rinofima. São reconhecidos quatro subtipos principais de Rosácea. (AWOSIKA O e OUSSEDIK E, 2018).

A Rosácea do subtipo 1, é a eritemato-telangiectásica, ou vascular e tem como principais características: eritema facial que pode ou não ser transitório, telangiectasias, sensibilidade cutânea, sensação de ardência e calor, atingindo a região central da face, mas sem excesso de oleosidade. Caso esses sinais e sintomas não sejam controlados, provavelmente levará a um agravamento da doença (MALACHOSKI KGGS e RIBAS JLC, 2021). O subtipo 2, classificado como rosácea papulopustular, é a mais encontrada entre a população acometida. Nela, tem-se a presença de pápulas e pústulas, causando o comprometimento sebáceo, de aspecto semelhante à acne vulgar. Também atinge principalmente a região central da face, tendo destaque para a região do malar com maior índice inflamatório (MALACHOSKI KGGS e RIBAS JLC, 2021).

A Rosácea Fimatosa é o subtipo 3, podendo ser considerado o estágio mais grave. Suas principais características são a hiperplasia das glândulas sebáceas, de cor amarelada e que pode liberar uma substância de textura pastosa quando pressionada. Já o subtipo 4, chamado de Rosácea ocular, tem como principal característica o comprometimento dos olhos (MALACHOSKI KGGS e RIBAS JLC, 2021).

Assim, pode-se observar que o quadro clínico tende a agravar com o passar do tempo e com a ausência do devido controle terapêutico, além de que não possui um tratamento curativo, onde as terapias disponíveis apenas controlam os sinais e sintomas. No tratamento da Rosácea, foi incluída a Isotretinoína associada a antibióticos e corticoides, havendo uma melhora significativa depois da introdução desse medicamento, com diminuição também dos vários efeitos adversos sistêmicos do uso tradicional de outras medicações. Foi visto ainda que há resolução dos sintomas em torno de 3 meses e que há redução considerável das taxas de recorrência da doença, assim como a eliminação das lesões pode permanecer sem resultados cicatriciais ou com resultados mínimos (WALSH RK, et al., 2018).

Em suma, a dose baixa de Isotretinoína 0,3 mg/kg foi considerada com evidência de alta qualidade por pacientes e médicos para a Rosácea, um pouco mais eficaz do que a Doxíciclina 50-100 mg (SANTOS LSA, 2020).

Já no tratamento da Dermatite Seborreica, é bastante comum o uso de itraconazol, terbinafina, fluconazol, cetoconazol e prednisona. Porém, atualmente o tratamento com Isotretinoína oral vem se ampliando devido seu mecanismo de ação, já que reduz o tamanho das glândulas sebáceas, visto que ainda não se concluiu qual a melhor escolha terapêutica para a dermatose (KAMAMOTO CSL, 2014).

Foi visto que houve redução da secreção sebácea e diminuição do volume da glândula sebácea, quando utilizada a dose convencional de Isotretinoína, proporcionando ações anti-inflamatórias. A dermatite seborreica moderada ou grave pode ser controlada, sendo o tratamento tópico muitas vezes mais eficaz do que o tratamento oral para tratar condições de pele oleosa (SOWELL J, et al., 2022).

O sebo é produzido nas glândulas sebáceas, estimulado pelos andrógenos sulfatodihidroepiandrosterona (S-DHEA) e diidrotestosterona (DHT). Os locais de maior concentração dessas glândulas são couro cabeludo, face, orelhas e a porção superior do tórax (KAMAMOTO CSL, 2014). São conhecidos alguns fatores predisponentes, como genético, hormonal, sexo masculino, puberdade, aumento da temperatura e alimentação (SAKUMA TH e MAIBACH HI, 2012).

Sabe-se que essa é uma doença de pele de caráter inflamatório e crônico que se manifesta inicialmente por lesões eritematosas, bem delimitadas, cobertas por escamas gordurosas ou placas róseas e amareladas de formatos e tamanhos variados. Essas lesões eritemato-descamativas se desenvolvem, principalmente, em regiões ricas em glândulas sebáceas (RODRIGUES NETO EMR, et al., 2013).

Contudo, apesar da grande relação com a produção de sebo, não existem estudos elucidados sobre a verdadeira etiopatogenia da Dermatite Seborreica, que se manifesta desde a face até o tronco e flexuras. Porém, sabe-se que os fatores desencadeantes de tal dermatose são a predisposição do hospedeiro, reação imunológica, componentes genéticos, hábitos de vida, estresse, clima frio, baixa umidade relativa do ar e depressão (KAMAMOTO CSL, 2014). Nesse sentido, a Isotretinoína como um fármaco retinoide, possui propriedades anti-seborreicas, e pode ser utilizado em quadros clínicos de Dermatite Seborreica refratária. Para tais casos, é administrada em baixas doses pela via sistêmica de 2,5 a 5mg por dia ou 0,1 a 0,3 mg/kg/dia, que poderão ser realizadas durante 3 a 5 meses (MENDES JFNV, 2016).

Quanto ao envelhecimento da pele, ele ocorre de maneira cronológica sob os efeitos da exposição a fatores ambientais, como luz ultravioleta, luz infravermelha, luz visível, tabaco e poluição. Isso causa a fotodanificação da pele, que resulta em rugas, por exemplo (BAGATIN E, et al., 2014).

As rugas podem ser planas, profundas, flácidas, ásperas, como lentigos, telangiectasias e queratose actínica (BAGATIN E, et al., 2014). Podem ser redondas ou poligonais e variam de tamanho entre 1 e 5 mm. São caracterizadas por apresentarem coloração da pele amarelo-acinzentada, pigmentadas e surgem geralmente na face e no dorso (AL-HAMAMY HR, et al., 2012).

Existem diversos tratamentos para controlar e reverter o quadro de fotodano e uma das principais é a ação anti-aging. Ela busca a detecção, prevenção e tratamento das causas relacionadas à idade. Nesse contexto, para o tratamento das rugas (antienvelhecimento, como é popularmente conhecido), a Isotretinoína vem sendo usada com respostas benéficas. O tratamento de verrugas possui muitas modalidades de terapias com eficácia variável, como o uso do ácido retinóico tópico, imiquimod e 5-fluorouracil. Mas hoje, se tem conhecimento clínico dos benefícios do tratamento com a Isotretinoína (AL-HAMAMY HR, et al., 2012).

Os achados imuno-histoquímicos revelaram redução significativa da p53 epidérmica e aumento do colágeno dérmico, além de melhora do frescor, espessura, porosidade da pele, rugas, verrugas e manchas, que aparecem com o fotoenvelhecimento, com o uso de isotretinoína (BAGATIN E, et al., 2014). Porém, as contraindicações estão direcionadas a gestantes e pessoas com alterações cancerígenas por fotoenvelhecimento (BAGATIN E, et al., 2020).

O retinóide oral melhora o quadro clínico, histológico e parâmetros imunohistoquímicos da cancerização de campo, podendo ser utilizada para prevenção e tratamento da ceratose actínica. Seu mecanismo de ação não é totalmente esclarecido, no entanto, há destaque para a sua ação antiproliferativa e anti-apoptótica. Além disso, regula a diferenciação de queratinócitos, a apoptose e interfere com o início do tumor, regulando também os proto-oncogenes e alterando a expressão de P53 e caspases pró-apoptóticas (NACCER BN e CAMBRUZZI I, 2020).

Por fim, os estudos selecionados para esse artigo apresentaram variação de eficácia, com predomínio de média evidência. Por isso é importante salientar a necessidade de produção de um maior número de pesquisas em bases de dados mais diversas, as quais devem estar classificadas no topo da pirâmide de evidências científicas, como Metanálise e Revisão sistemática. Isso tudo a fim de consolidar os achados discutidos nesta Revisão Integrativa, que responderam à questão base.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Isotretinoína, nos tratamentos dos estudos avaliados, revelou-se como relevante na ação conjunta para a melhora dos estados da pele em diversas dermatoses mesmo em uso *off label*. Contudo, a Dermatose Seborreica e a Rosácea apareceram com maior destaque nos resultados. Mesmo com limitações e ressalvas sobre alguns grupos de pessoas que não podem fazer sua utilização por piora dos efeitos, ou teratogênias no caso de gestantes, ainda assim, suas amplitudes para tratamentos cutâneos da pele mostraram-se abrangentes na maioria dos casos.

REFERÊNCIAS

1. AL-HAMAMY HR, et al. Treatment of plane warts with a low-dose oral isotretinoin. International Scholarly Research Notices, 2012.
2. ANGILERI L, et al. Rosacea fulminans: two case reports and review of the literature. J Dermatolog Treat., 2021; 32(1).
3. AWOSIKA O e OUSSEDIK, E. Genetic predisposition to rosacea. Dermatologic Clinic, 2018; 36(2): 87-92.
4. BAGATIN E, et al. Low-dose oral isotretinoin versus topical retinoic acid for photoaging: a randomized, comparative study. International Journal of Dermatology, 2014; 53(1): 114-122.
5. BAGATIN E, et al. Consensus on the use of oral isotretinoin in dermatology - Brazilian Society of Dermatology. Anais Brasileiros de Dermatologia, 2020; 95(1).
6. CAJUEIRO ES, et al. Isotretinoína e suas propriedades farmacológicas. Rev ITPAC, 2014; 7(1).
7. COUTINHO JC, et al. Rosacea fulminans: unusual clinical presentation of rosácea. Work performed at Fundação Alfredo da Matta (Fuam) – Manaus (AM), Brazil. Anais Brasileiros de Dermatologia, 2016; 91(5).
8. FRANCO VVJ, et al. Riscos dos efeitos teratogênicos da isotretinoína e suas propriedades farmacológicas em mulheres sexualmente ativas. Amazônia: Science & Health, 2022; 10(1): 42-55.

9. GONÇALVES AF, et al. Uso indiscriminado de isotretinoína no tratamento da acne severa e seus efeitos adversos. *Revista Artigos. Com*, 2021; 32: e9216.
10. GUALTIERI B, et al. Improvement of severe facial seborrheic dermatitis following low-dose isotretinoin therapy. *G Ital Dermatol Venereol.*, 2020; 155(5): 685-686.
11. KAMAMOTO CSL, et al. Seborreia e dermatite seborreica: estudo clínico-laboratorial, comparativo e randomizado sobre eficácia e segurança da isotretinoína oral em dose baixa e identificações fenotípica e genotípica do gênero *malassezia spp.* Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências. São Paulo-SP. 2014.
12. KAMAMOTO CSL, et al. Low-dose oral isotretinoin for moderate to severe seborrhea and seborrheic dermatitis: a randomized comparative trial. *International Journal of Dermatology*, 2017; 56(1): 80-85.
13. LEMES EO, et al. Avaliação do Conhecimento e o Uso de Isotretinoína com Alunos de uma Instituição de Ensino Superior do Município de Anápolis-Goiás. *Uniciências*, 2020; 24(2): 201-204.
14. MALACHOSKI KGGS e RIBAS JLC. Tratamentos utilizados para o controle dos sinais e sintomas na rosácea. *Research, Society and Development*, 2021; 10(2).
15. MENDES JFNV. Dermatite Seborreica. Tese (Mestrado) – Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC). Portugal, 2016.
16. MERAN AD e SAEED MY. Efficacy and safety of low dose oral isotretinoin in comparison with oral itraconazole in the treatment of seborrheic dermatitis among patients attending Erbil dermatology teaching center in Erbil City. *Zanco Journal of Medical Sciences*, 2018; 22(3): 420-426.
17. NACCER BN e CAMBRUZZI I. Isotretinoína: novas facetas de utilização. Universidade do Grande Rio. Duque de Caxias, 2020; 30.
18. OLIVEIRA CMM, et al. Consensus on the therapeutic management of rosacea–Brazilian Society of Dermatology. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2021; 95: 53-69.
19. OLIVEIRA GA, et al. Isotretinoína no tratamento da acne: riscos e benefícios. *Revista Saúde dos Vales*, 2020; 1(1).
20. RALLIS E e KORFITIS C. Isotretinoin for the Treatment of Granulomatous Rosacea: Case Report and Review of the Literature. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 2012; 16(6): 438-441.
21. RODRIGUES NETO EMR, et al. Dermatite Seborréica: abordagem terapêutica no âmbito da clínica farmacêutica. *Revista Eletrônica de Farmácia*, 2013; 4(16): 26.
22. SAKUMA TH e MAIBACH HI. Oily skin: an overview. *Skin pharmacology and physiology*, 2012; 25(5): 227-235.
23. SANTOS LSA. Rosácea: uma revisão dos novos tratamentos. *BWS Journal*, 2020; 3: 1-9.
24. SHEMER A, et al. Low-dose isotretinoin versus minocycline in the treatment of rosacea. *Dermatologic Therapy*, 2021; 34(4).
25. SOUZA MT, et al. Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein*, 2010; 8(1): 102-106.
26. SOWELL J, et al. Seborrheic Dermatitis in Older Adults: Pathogenesis and Treatment Options. *Drugs & Aging*, 2022.
27. WALSH RK, et al. Diagnosis and treatment of rosacea fulminans: a comprehensive review. *American Journal of Clinical Dermatology*, 2018; 19(1): 79-86.
28. ZUUREN EJ, et al. Interventions for rosacea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015; 4.
29. ZUUREN EJ e FEDOROWIC Z. Low-Dose Isotretinoin: An Option for Difficult-to-Treat Papulopustular Rosacea. *J Invest Dermatol.*, 2016; 136(6): 1081-1083.

CARTA DE ACEITE DE MANUSCRITO

REAS, Revista Eletrônica Acervo Saúde (ISSN 2178-2091)

Informamos que o artigo abaixo foi considerado para publicação na revista.

Título do artigo:

Isotretinoína no tratamento off label de dermatoses

Autor/Coautores:

Zilda Alves Macêdo Neta

Lívio e Vasconcelos do Egypto

Milena Nunes Alves de Sousa

sexta-feira, novembro 11, 2022



Dr. Andreazzi Duarte

Editor-líder da Revista

NOTA:

* O aceite não extingue a possibilidade de correções ou adequações no conteúdo do trabalho.

WWW.ACERVOMAI.COM

Base presente em todo o Brasil.

PROTOCOLO DE ASSINATURA(S)

O documento acima foi proposto para assinatura digital na plataforma IziSign. Para verificar as assinaturas clique no link: <https://www.portaldeassinaturas.com.br/Verificar/8C0C-2027-A093-A7DD> ou vá até o site <https://www.portaldeassinaturas.com.br:443> e utilize o código abaixo para verificar se este documento é válido.

Código para verificação: 8C0C-2027-A093-A7DD



Hash do Documento

A2F0EBB35C581876755B3F93482F3FE540C23485A94F2A35539B80E1B55C17C3

O(s) nome(s) indicado(s) para assinatura, bem como seu(s) status em 11/11/2022 é(são) :

☒ Dr. Andreazzi Duarte (Editor-líder) - em 11/11/2022 21:54 UTC-03:00

Tipo: Assinatura Eletrônica

Identificação: Autenticação de conta

Evidências

Client Timestamp Fri Nov 11 2022 21:54:52 GMT-0300 (Horário Padrão de Brasília)

Geolocation Latitude: -22.8386594 Longitude: -47.048581 Accuracy: 833.636437053213

IP 152.249.60.140

Assinatura:



Hash Evidências:

5F43BD724A2BF4974DC00F3106935ECB546DD400408E0D001D4E2A71D467FF53

