

Isotretinoína no tratamento da acne: riscos x benefícios

Isotretinoin in acne's treatment: risks x benefits

Edilson Dantas da Silva Júnior^{1,3}; Ivana Maria Fechine Sette²; Lindomar de Farias Belém²; Daniele Idalino Janebro²; Gustavo José da Silva Pereira^{1,3}; Jahamunna Abrantes Andrade Barbosa^{1,3} & Maria Delma de Sousa Farias Menezes^{1,3}

RESUMO – A acne é uma das doenças de pele mais comum em todo o mundo. Trata-se de uma doença frequente, autolimitada, multifatorial que acomete os folículos sebáceos. É classificada em 5 graus diferentes. A acne desfigura, afetando assim, o desenvolvimento psicossocial, promovendo isolamento e baixa autoestima. Até 1940 não existia tratamento específico para acne. A introdução da isotretinoína a partir de 1982 representou, com certeza, a maior conquista já obtida no tratamento sistêmico da acne, pois se trata de um dos medicamentos mais revolucionários da dermatologia ao lado da penicilina e dos corticóides. Devido ao seu grande potencial teratogênico e às várias e possíveis reações adversas, o tratamento com isotretinoína está restrito aos casos mais graves de acne e refratários a outras medidas terapêuticas. Sua prescrição deve seguir os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas preconizados pelo Ministério da Saúde. Esta pesquisa teve como objetivo avaliar a existência de monitoramento do tratamento com isotretinoína e detectar possíveis reações adversas em pacientes submetido ao tratamento. Baseando-se nas respostas obtidas, verificou-se que o monitoramento ainda é falho, podendo levar a vários fatores de risco como má formação fetal em mulheres grávidas, alterações em órgãos ou sistemas como: fígado, olhos, sistema nervoso central, sistema endócrino e sistema hematopoiético. Devido a isso, a relação risco x benefício deve ser minuciosamente avaliada a fim de se obter a resposta terapêutica esperada e o mínimo possível de risco para o paciente.

PALAVRAS-CHAVE – Acne, isotretinoína, reações adversas.

SUMMARY – The acne is one of the skin diseases most common all over the world. It is a frequent disease, limited-solemnity and multifatorial that attack the follicles sebaceous. It is classified in five different degrees. The acne deforms, affecting the psycho-social development, promoting isolation and low self-esteem. Until 1940, there is no specific treatment for acne. The isotretinoin introduction, since 1982, started the largest conquest obtained already in the systemic acne treatment, because it was one of the most dermatology medicines found besides penicillin and corticoids. Due to its great potential teratogenicity, several and possible adverse reactions, the isotretinoin use is restricted to the most serious acne cases and resistant to other therapeutic treatment. Its prescription should follow the clinical protocols and therapeutic guidelines extolled by the Health Ministry. This research evaluates the monitoring of isotretinoin treatment, as well, to detect possible adverse reactions in patients submitted to the treatment. With the answers it was verified that the monitoring is still defective, could take to several risk factors as mal formed fetuses in pregnant women, alterations in organs or systems as liver and eyes; central nervous, endocrine, hematopoietic, skeletal-muscle systems. Due to that the relationship risk x benefit should be evaluated thoroughly in order to obtain the expected therapeutic answer and possible minimum risk to the patient.

KEYWORDS – Acne, isotretinoin, adverse reactions.

INTRODUÇÃO

A acne é uma enfermidade genético-hormonal inflamatória dos folículos pilossebáceos da face, das costas e tórax, cuja expressão clínica é dependente de vários fatores. Habitualmente, aparece na puberdade quando a estimulação androgênica promove a hiperprodução de sebo, com hiperqueratinização folicular, colonização por bactérias gram-positivas (*Propionibacterium acnes*) e inflamação local^{3,15}.

Do ponto de vista clínico, a intensidade da acne varia desde formas mais leves (cistos pilossebáceos dilatados

que contêm sebo, epitélio queratinizado, bactérias e leveduras saprófitas), às formas graves e desfigurantes que formam nódulos e fistulas com intensa reação inflamatória. A cicatrização ocorre seguida da formação de quelóides, sobretudo, em pacientes da raça negra¹⁰.

As lesões começam a surgir na puberdade, atingindo a maioria dos jovens de ambos os sexos (tendo um maior pico de incidência dos 12 aos 25 anos) e tem sido referido que é incomparavelmente mais usual nos caucasianos do que nos amarelos e negros. A doença não atinge apenas adolescentes, podendo persistir na idade adulta¹⁵.

Data do aceite: 06/7/2009

¹Graduando do Curso de Farmácia Generalista, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

²Docente do Departamento de Farmácia, UEPB

³Estagiário em Farmacovigilância do Hospital Sentinela da ANVISA/Fundação Assistencial da Paraíba

Sendo uma doença de duração prolongada e algumas vezes desfigurante, a acne deve ser tratada desde o começo, de modo a evitar as suas sequelas. Os objetivos do tratamento da acne são corrigir as anormalidades da maturação folicular, reduzir a produção de gordura, diminuir a colonização por *P. acnes* e reduzir a inflamação. As intervenções farmacológicas disponíveis para alcançar esses objetivos incluem apresentações tópicas, sistêmicas e intralesionais⁵.

O tratamento tópico da acne envolve o uso de retinóides e antimicrobianos. Os retinóides tópicos atuam de modo a normalizar a maturação do epitélio folicular, reduzir a inflamação e melhorar a penetração de outros medicamentos tópicos⁵.

Ácido retinóico (tretinoína) é um agente comedolítico que elimina os comedões existentes e impede a formação de novos comedões⁵.

Os antimicrobianos tópicos são o alicerce do tratamento da acne. Eles reduzem as populações de *P. acnes* e são eficazes para o tratamento das lesões inflamatórias. Os antimicrobianos tópicos mais comumente utilizados são eritromicina, clindamicina e peróxido de benzoila. Este último é eficaz na acne vulgar devido à sua ação ceratolítica. Ele exerce certa atividade bacteriostática contra o *P. acnes*, reduzindo a produção de ácidos graxos irritantes no folículo, além de não haver resistência microbiana⁵.

A isotretinoína é um ácido 13-cis-retinóico, um isômero sintético da tretinoína, administrado por via sistêmica. Foi aprovada para uso em acne cística pelo FDA em 1982 e trata-se, com certeza, de um dos medicamentos mais revolucionários da história da dermatologia ao lado da penicilina e dos corticóides. Seu uso permitiu que pacientes portadores de acne grave, até então fadados aos tratamentos paliativos e cicatrizes indelévels, tivessem uma real chance de cura⁹.

O uso oral de 0,6 a 0,75 mg/Kg/dia de isotretinoína por 16 a 35 semanas produz excelente resposta em 90,4% dos pacientes com acne vulgar¹⁵.

Devido ao grande potencial teratogênico e às várias e possíveis reações adversas, o tratamento com isotretinoína deve ser restrito aos casos de acne mais graves e refratários a outras medidas terapêuticas. Sua prescrição deve observar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas preconizado pelo Ministério da Saúde (Portaria N° 389, de 19 de setembro de 2001. DO 182-E, de 21/09/01). A relação entre o risco e o benefício deve ser cuidadosamente avaliada nos pacientes com predisposição a desenvolver alterações em órgãos ou sistemas¹.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), reação adversa a medicamentos (RAM) pode ser definida como: "Qualquer efeito prejudicial ou indesejável, não intencional, que aparece após a administração de um medicamento em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, o diagnóstico e o tratamento de uma enfermidade"⁶.

As RAMs se constituem num problema importante na prática do profissional da área de saúde, pois, são causas significativas de hospitalização, de aumento do tempo de permanência hospitalar e, até mesmo, de óbito. Além disso, elas afetam negativamente a qualidade de vida do paciente, influenciam na sua perda de confiança para com o

médico, aumentam custos, podendo também atrasar os tratamentos, uma vez que pode se assemelhar a enfermidades⁸.

A maioria das reações adversas envolvendo o uso de isotretinoína está relacionada à pele e membranas mucosas, sistema nervoso central, músculo-esquelético, hematopoiético e linfático, gastrointestinal, cardiorespiratório e geniturinário. Por ser altamente teratogênica, quando administrada no 1º trimestre de gestação, a isotretinoína pode ocasionar abortos espontâneos ou má formação do feto, sendo estes efeitos também observados dentro de 4 meses após o término do tratamento. Desta forma, o principal uso da isotretinoína é no tratamento da acne grave e resistente às terapias convencionais^{14,15}.

Nesse contexto, enfatiza-se a necessidade da realização de pesquisas para alertar a população acerca da necessidade de fazer, em cada paciente, a avaliação adequada da relação risco versus benefício, além de detectar e notificar RAMs, nos pacientes submetidos ao tratamento com isotretinoína.

METODOLOGIA

A pesquisa foi realizada através de levantamento de dados de receitas de controle especial e de entrevista com pacientes submetidos ao tratamento com isotretinoína que fizeram aquisição do medicamento na drogaria RedePharma-Delivery Prata, em Campina Grande, PB.

A amostra pesquisada foi constituída por 20 pacientes que fizeram compra do medicamento na drogaria, no período novembro de 2004 a maio de 2005 e, para isso, foram utilizados como instrumento de coleta de dados, questionários padrão, elaborados especificamente para a realização do estudo, os quais foram preenchidos a partir da análise das prescrições médicas dos pacientes, juntamente com as entrevistas no ato da compra.

Os dados coletados foram inseridos em gráficos e tabelas, possibilitando a realização de uma análise quantitativa e confrontando esses dados com os da literatura.

Segundo o Conselho Nacional de Saúde/CNS, através da resolução N° 196, de 10 de outubro de 1996, os pacientes foram informados antecipadamente sobre os objetivos do estudo, tendo a garantia do direito de desistir da participação na pesquisa, bem como, do sigilo das informações colhidas. Houve um termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi assinado pelo participante da pesquisa ou responsável (no caso de menores de 18 anos) e pesquisadores. O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba, conforme protocolo n° 0999.0.133.000-05.

RESULTADOS

Observou-se que mais da metade dos participantes foram do gênero feminino (65%), a faixa etária mais frequente foi aquela entre 14 e 20 anos (Tabela I).

Cerca de 90% dos pacientes estavam em uso da isotretinoína para o tratamento da acne; o restante, para tratamento rejuvenescedor. Com relação à classificação da gravidade da acne, constatou-se que a mais frequente (33%) nos pacientes usuários de isotretinoína foi a acne Grau II (Tabela I).

TABELA I
Caracterização da amostra

Características	%
Gênero	
Masculino	35
Feminino	65
Idade	
14 - 20	50
20 - 30	40
Acima de 30	10
Indicação do Tratamento	
Acne	90
Rejuvenescimento	10
Grau da Acne	
GRAU I	6
GRAU II	33
GRAU III	28
Acne Resistente	11
Não sabe	22
Esclarecimento sobre a droga	
Sim	80
Não	20
Gênero dos pacientes que não obtiveram informações sobre a droga	
Masculino	25
Feminino	75

Dos pacientes entrevistados, 80% tiveram esclarecimentos sobre a droga, entretanto 20%, sendo 75% deles do sexo feminino, não tiveram nenhum esclarecimento sobre o medicamento (Tabela I). O período de tratamento foi em média de 8 meses, variando na faixa de 2 meses até um ano com doses diárias de 30mg em média.

Dos entrevistados, 90% realizaram exames laboratoriais antes de iniciar o tratamento e cerca de 70%, durante o tratamento (Tabela II).

TABELA II
Alterações nos exames laboratoriais dos pacientes submetidos ao tratamento com isotretinoína

Alterações nos exames laboratoriais	%
Sim	30
Não	35
Não lembra	35
Alterações citadas	Valor absoluto
Aumento do Colesterol	3
Aumento dos Triglicérides	2
Aumento da Glicose	1

As anormalidades laboratoriais ocorreram em cerca de 30% dos pacientes o que os obrigaram a reduzir a dose terapêutica. As alterações mais frequentes foram o aumento do colesterol seguido do aumento das triglicérides (Tabela II).

A reações adversas mais relatadas foram aquelas que acometeram a pele e anexos. Todos os participantes relataram secura labial como uma reação adversa ao tratamento com isotretinoína (Tabela III).

TABELA III
Frequência das possíveis por RAM's por sistema afetado

Sistema afetado	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Estado geral ^a	5	19,5
Pele e anexos ^b	32	5,2
SNC e periférico ^c	5	28,6
Outros ^f	6	6,5
Total	48	100,0

^aEmagrecimento (3), Perda de cabelo (1), Artralgia (1); ^bSecura dos lábios (20), Secura de pele (6), Secura da mucosa nasal (2), Furúnculo (1), Prurido (2), Gengivite (1); ^cInsônia, Depressão, Tontura, Distúrbios visuais e Alterações comportamentais (1 de cada); ^fSecura dos olhos (6).

Com relação aos pesquisados do sexo feminino, 77% afirmaram terem feito teste de gravidez antes de iniciar o tratamento. Quanto ao uso de método anticoncepcional, apenas 54% disseram fazer uso.

DISCUSSÃO

A acne é uma doença típica dos adolescentes, de elevadíssima frequência (85%) e que acomete tanto os do gênero feminino, quanto os do masculino. Embora mais precoce na adolescência feminina, aos 14 anos, do que na masculina, aos 16 anos, é o gênero masculino que apresenta as formas mais intensas e graves de acne. Observa-se regressão espontânea após os 20 anos de idade e tem sido referido que é incomparavelmente mais usual nos caucasianos do que nos amarelos e negros¹¹. Observou-se que grande parte dos pacientes em uso de isotretinoína foi do gênero feminino. Nas mulheres, a presença de acne pode estar diretamente relacionada ao ciclo menstrual e, muitas vezes, associada a disfunções hormonais¹³.

Devido ao grande potencial teratogênico e às várias reações adversas possíveis, o tratamento com isotretinoína oral para acne deve ser restrito aos casos mais graves (Grau III e IV) e refratários a outras medidas terapêuticas, bem como, àqueles pacientes em que se espera ótima adesão aos cuidados necessários durante o tratamento¹. Para pacientes que possuem acne classificada em Grau I ou II, recomenda-se a adoção de medidas terapêuticas alternativas, como, por exemplo, ativos anti-inflamatórios associados a antibacterianos^{5,7,12}. Desta forma o uso de isotretinoína para grande parte dos participantes da pesquisa está contraindicada, uma vez que 65% destes possuíam acne Grau II.

A isotretinoína corrige as 4 anomalias encontradas na acne. Ela diminui o tamanho das células das glândulas sebáceas e inibe a sua atividade reduzindo assim, produção de sebo, aumenta a separação das células foliculares pilossebáceas. Afeta o processo de queratinização, diminui o número de precursores da queratina, torna os des-

mosmos menores e menos desenvolvidos: o extraio córneo se torna menos organizado e mais fino pela perda de camadas superficiais. Por esses efeitos, reduz significativamente o crescimento do *P. acnes* nas lesões, diminuindo a inflamação^{1,5,7}.

De acordo com o termo de consentimento informado (TCI), seguindo os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas preconizado pelo Ministério da Saúde é de responsabilidade médica o esclarecimento das informações relativas aos benefícios e potenciais riscos, além de tirar todas as dúvidas do paciente. Por se tratar de um medicamento altamente teratogênico, este medicamento está contraindicado em mulheres grávidas e com potencial para engravidar, além do paciente com predisposição a desenvolver alterações em órgãos ou sistemas¹.

A dose preconizada é 0,5mg/kg diária, porém, variando de 0,5 a 2mg/kg/dia. Para a maioria dos pacientes, a dose varia de 0,5-1mg/kg/dia administrada em duas doses diárias. A dose cumulativa é de 120mg/kg a 150mg/kg para uma série terapêutica. A remissão completa da acne ocorre geralmente nas 16-24 semanas de tratamento. A duração da terapêutica, portanto, varia em função da dose diária, pois, resposta terapêutica e seus efeitos adversos são dose-dependente, variando de acordo com o paciente¹.

Segundo o fluxograma de tratamento da acne com isotretinoína, deve-se dosar antes do início do tratamento: enzimas hepáticas (AST, ALT), colesterol total, triglicérides, glicemia, hemograma, plaquetas e tempo de protrombina (TP) e repetir após 30 dias e a cada 3 meses de tratamento: triglicérides e enzimas hepáticas, a fim de se obter a resposta terapêutica esperada, necessária à redução do número e da gravidade das lesões¹.

FURTADO & SANTOS⁴ observaram, através de estudos, que as alterações do colesterol, das triglicérides e da glicose, implicam em possíveis risco de doenças coronarianas e que a redução à normalidade ocorreu após o término do tratamento. Os achados da presente pesquisa mostram que uma parcela significativa dos pacientes (30%) apresentou anormalidades laboratoriais que podem, a partir da susceptibilidade genética, desenvolverem ou não algum problema cardiovascular.

A secura dos lábios é uma reação adversa relacionada à hipervitaminose, assim como, secura dos olhos, da mucosa nasal e queda de cabelo. Em outro estudo realizado com usuários de isotretinoína, também se observou a secura das mucosas como reação adversa mais frequente (80%) ao tratamento com a isotretinoína⁴. Uma das mais importantes reações é a teratogenicidade. As mulheres, segundo aqueles autores, devem tomar contraceptivos orais e fazer outro tipo de controle da natalidade, além de ter um resultado negativo de teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com isotretinoína. É o que também preconizam os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, onde é recomendado o uso da método contraceptivo, desde um mês antes do tratamento a até um mês após seu final⁵. Entretanto, observou-se que metade das mulheres estava em uso de contraceptivos. A falta de informação ou a negligência médica pode contribuir para tal agravamento. Campanhas educativas ou a atenção farmacêutica nesse grupo especial de paciente pode melhorar a efetividade do tratamento, assim como, diminuir os índices de reações adversas serias ou letais.

Baseando-se nas respostas obtidas, verificou-se que a monitorização ainda é falha, podendo levar a vários fatores de risco, como má formação fetal em mulheres grávidas, alterações em órgãos ou sistemas como: fígado, olhos, sistemas nervoso central, endócrino e hematopoiético. Devido a isso, a relação risco x benefício deve ser minuciosamente avaliada, a fim de se obter a resposta terapêutica esperada e o mínimo possível de risco para o paciente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Avaliando-se os riscos e benefícios, observa-se que a isotretinoína ainda representa um avanço no tratamento da acne severa e recidivante. Entretanto, deve-se observar que o monitoramento rigoroso de certas condições torna-se indispensável para o tratamento seguro e satisfatório com tal fármaco. Cabe ao farmacêutico dispensador prestar informações ao médico e ao paciente, acerca de todas as variáveis que envolvem a prescrição e a utilização da isotretinoína.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Assistência à Saúde. Departamento de sistemas e redes assistenciais. *Protocolos clínicos e Diretrizes terapêuticas*. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
2. BRASIL. MINISTÉRIO NACIONAL DA SAÚDE. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. *Bioética*, 1996, 4(2): 15-25.
3. DINIZ, D.G.A.; LIMA, E.M. & FILHO, N.R.A. Isotretinoína: perfis farmacológico, farmacocinético e analítico. *Rev Bras de Ciências Farmacêuticas*, 2002, v 38(4): 415-29.
4. FURTADO, T. & SANTOS, S.M.B. Tratamento da acne pela isotretinoína - contra-indicações e argumentos contrários. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 1990: 65(5).
5. GOODMAN, L.S. & GILMAN, A.G. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 10 ed., Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2003, p 1349-60.
6. HEINECK, I.; CAMARGO, A.L. & FERREIRA, B.C. *Reações adversas a medicamentos*. In: FUCHS, F.D.; WANMACHER, L. & FERREIRA, M.B.C. *Farmacologia clínica: Fundamentos da terapêutica racional*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2004, p 73.
7. KOROKOLVAS, A. & FRANÇA, F.F.A.C. *Dicionário Terapêutico Guanabara 2004/2005*. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2004.
8. MAGALHAES, S.M.S.; CARVALHO, W.S. *Reações Adversas a medicamentos*. In: GOMES, M.J.V. & REIS, A.M.N. *Ciências Farmacêuticas: Uma abordagem em farmácia hospitalar*. São Paulo. Atheneu, 2000. p 125.
9. NAPPO, S.; CARLINE, E.A. & RODRIGUES, E. Centro Brasileiro de informação sobre drogas psicotrópicas/CEBRID. Sistema de Psicofarmacovigilância. *Isotretinoína, Depressão e Suicídio*. Disponível on-line. Acessado em 26 de março de 2005. URL: <http://cebrid.epm.br>.
10. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. *Acne vulgar*. In: Modelo OMS de información sobre prescripción de medicamentos. Medicamentos utilizados en las enfermedades cutaneas. Ginebra: OMS, 1999. p 59-63.
11. SILVA, M.R. *et al*. Estudo clínico aberto multicêntrico da efetividade e tolerabilidade do gel de adapaleno a 0,1% em pacientes com acne vulgar. *An Bras Dermatol.*, 2003; 78(2): 22 p.
12. SILVA, P. *Farmacologia*. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan. 2002. p 1261-9.
13. TEXEIRA, M.A.G. & FRANÇA, E.R. Mulheres adultas com acne: aspectos comportamentais, perfis hormonal e ultra-sonográfico ovariano. *Rev Bras Saúde Mater Infant.*, 2007; 7(1).
14. WHITE, G.M. *Acne therapy*. Disease a month. 1999. v. 45(8): 301-32.
15. ZOUBOULIS, A.A. *et al*. What is the pathogenesis of acne?. *Experimental Dermatology* 2005; 14: 143-152.

Endereço eletrônico
Edilson Dantas da Silva Júnior
E-mail: silvajunior9@hotmail.com