

Riscos dos efeitos teratogênicos da isotretinoína e suas propriedades farmacológicas em mulheres sexualmente ativas

Risks of teratogenic effects of isotretinoin and its pharmacological properties in sexually active women

Jéssyka Viana Valadares Franco¹, Antônio Paulo Guimaraes da Silva², Rodrigo Gomes da Silva³.

RESUMO

Introdução: A isotretinoína, também conhecida como ácido 13-cis-retinóico, pertence ao grupo de compostos derivados da vitamina A. **Objetivo:** Este trabalho tem como objetivo as mulheres com vida sexual ativa e em período gestacional, os efeitos teratogênicos da droga, bem como descrever sua indicação clínica. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, de artigos científicos, nas bases indexadas no portal de dados SciELO, Google Acadêmico, Birene, BVS e PubMed, entre os períodos de 2000 a 2020. **Resultados:** A isotretinoína pode ser utilizada em diversas dermatoses. As principais reações adversas incluem: ressecamento das mucosas e pele. Sendo a teratogenicidade o principal efeito adverso, ocasionado anomalias craniofaciais, defeitos cardiovasculares, fenda palatina, anomalias oculares, auriculares, esqueléticas e do SNC. O protocolo de tratamento da acne com o uso da isotretinoína determina algumas restrições; em mulheres em idade fértil, exige que sejam submetidas à realização de dois testes de gravidez onde ambos devem ser negativos. Essa droga está sujeita a controle especial previsto na Portaria 344/1998. **Conclusão:** Assim, a isotretinoína requer um cuidado maior em mulheres que possui vida sexualmente ativa, em razão da sua alta teratogenicidade, nesse caso é necessário orientá-las sobre o uso de contraceptivos durante o tratamento com a isotretinoína.

Palavras-chave: Controle especial. Retinóides. Teratogenicidade.

ABSTRACT

Introduction: Isotretinoin, also known as 13-cis-retinoic acid, belongs to the group of compounds derived from vitamin A. **Objective:** This work aims at women with active sexual life and during pregnancy, the teratogenic effects of the drug, as well as how to describe your clinical indication. **Methodology:** This is a systematic review of the literature, of scientific articles, in the databases indexed in the SciELO, Google Scholar, Birene, VHL and PubMed data portal, between 2000 and 2020. **Results:** Isotretinoin can be used in various dermatoses. The main adverse reactions include: dryness of the mucous membranes and skin. Teratogenicity being the main adverse effect, causing craniofacial anomalies, cardiovascular defects, cleft palate, ocular, auricular, skeletal and CNS anomalies. The acne treatment protocol with the use of isotretinoin determines some restrictions; in women of childbearing age, requires that they undergo two pregnancy tests, both of which must be negative. This drug is subject to special control provided for in Ordinance 344/1998. **Conclusion:** Thus, isotretinoin requires greater care in women who are sexually active, due to its high teratogenicity, in which case it is necessary to advise them on the use of contraceptives during treatment with isotretinoin.

Keywords: Retinoids. Special Control. Teratogenicity

¹ Bacharel em Farmácia Generalista pelo Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos UNITPAC – Araguaína. Docente do curso de farmácia e fisioterapia da Universidade de Gurupi – UNIRG. Graduada em Medicina pela Universidade de Gurupi – UNIRG. Pós Graduada em Farmácia Clínica e Hospitalar; Citologia Oncótica; e Atenção primária à saúde com ênfase em saúde da família..

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2842-0878>

E-mail:

jessykavviana@gmail.com

² Acadêmico do curso de farmácia na Universidade de Gurupi UNIRG.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9454-9760>

E-mail:

antoniop.guima@gmail.com

³ Acadêmico do curso de farmácia na Universidade de Gurupi UNIRG.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0485-3110>

E-mail: rg773956@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A Isotretinoína, quimicamente conhecida como ácido 13-*cis*-retinóico, é um agente antibacteriano de uso sistêmico e tópico pertencente ao grupo dos compostos derivados da vitamina A. Dentre suas indicações clínicas, sua aplicação se destina, basicamente, ao tratamento de alguns tipos de acne, como a nodulocística moderada ou grave, a conglobada e a acne relacionada à perturbação psicológica grave, sendo indicada ainda aos pacientes que não respondem bem ao tratamento convencional^{1, 2}.

Primeiramente comercializada nos Estados Unidos (EUA), essa droga é utilizada também no tratamento de lesões neoplásicas, como câncer de células basais, escamosas e linfomas de células T. Inicialmente, tinha como nome comercial Accutane®; em seguida, na Europa, no Canadá e no Reino Unido era comercializada como Roaccutane®; e no Brasil, é conhecida popularmente como Roacutam®^{1,3}.

Embora a isotretinoína tenha sido sintetizada em 1955, sua aplicabilidade no tratamento da acne só teve início em 1971. Enquanto na Europa, a utilização para tal fim ocorreu em 1976, nos Estados Unidos, isso se deu por volta de 1980. Já no Brasil, isso ocorreu no ano de 1993; e em 2002, houve a regulamentação do produto genérico^{4, 3}.

Apesar do mecanismo de ação desse fármaco ainda não ser totalmente conhecido, alguns aspectos importantes quanto à terapêutica podem ser observados, como: redução de ceratinização folicular, diminuição do tamanho das glândulas sebáceas, o que possibilita a supressão da produção de sebo, e controle no número de *Propionibacterium acnes*, microrganismo responsável pela inflamação da acne^{1, 3}. Atualmente no Brasil, o tratamento da acne com o uso da isotretinoína exige avaliações clínicas dermatológicas e exames laboratoriais como hemograma completo, dosagem de colesterol, triglicérides, transaminase glutâmica oxalacética (TGO), transaminase glutâmica pirúvica (TGP) e lipídios, todos realizados com o paciente em jejum⁴.

Mesmo que comprovadamente a droga ofereça alta eficácia, está se confronta diretamente com seus efeitos adversos, onde a maioria ocasiona alterações metabólicas de alto grau, o que dificulta a conclusão do tratamento. Diante disso, a isotretinoína apresenta vários efeitos adversos que envolvem, principalmente, o ressecamento das mucosas e da pele; problemas no sistema nervoso, cardiorrespiratório, gastrintestinal, geniturinário, etc. No entanto, o mais preocupante deles é a teratogenicidade, a qual representa um risco significativo às mulheres férteis que não utilizam métodos contraceptivos ou àquelas em período gestacional, já que pode haver abortos espontâneos

ou malformações congênitas. Para mulheres em idade fértil, é terminantemente obrigatória a realização de dois testes de gravidez onde ambos devem ser negativos, devido aos riscos de teratogenicidade que a droga pode causar^{5, 3}.

Nesse contexto, é responsabilidade do profissional farmacêutico promover a Atenção Farmacêutica, contribuindo para a conscientização dos pacientes em relação aos cuidados que devem ser tomados com o uso do medicamento, focando, sobretudo, na orientação dos mesmos quanto aos riscos, benefícios, reações adversas, etc⁶.

É importante ressaltar, também, que a isotretinoína é considerada um medicamento de dispensação excepcional. De um modo geral, esses medicamentos são considerados de alto valor unitário, sendo utilizados no tratamento de doenças crônicas como: osteoporose, doenças neurológicas e autoimunes, hepatites, ou em doenças raras⁴.

A Política Nacional de Medicamentos, parte essencial da Política Nacional de Saúde do Brasil, conceitua medicamentos excepcionais, os quais são abrangidos pelo Programa de Medicamentos Excepcionais gerenciados pela Secretaria de Assistência à Saúde^{7,4}.

Em 2002, o Sistema Único de Saúde (SUS) iniciou a disponibilização gratuita da isotretinoína no Brasil para que a população pudesse ter acesso ao tratamento da acne severa por meio desta droga. Isto ocorreu a partir do "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas" promovido pelo Ministério da Saúde. Recentemente, as diretrizes foram atualizadas, onde houve a criação do anexo "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Acne Grave"⁷.

Vale ressaltar que o Ministério da Saúde (MS) exige a conscientização obrigatória do paciente em relação ao uso seguro da isotretinoína, sendo necessária a formalização dessas informações através da leitura e assinatura do paciente no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Isotretinoína, fornecido pelo médico⁷.

Diante disso, o estudo detalhado sobre os efeitos teratogênicos dessa droga faz-se extremamente necessário, sendo fundamental para um maior esclarecimento dos riscos inerentes à utilização da isotretinoína, principalmente na população feminina em idade fértil ou em período gestacional, pois é orientando os pacientes que se consegue sucesso na farmacoterapêutica, verificando se esta é ou não recomendada aos pacientes, dependendo do estado destes. E é exatamente neste ponto que o profissional farmacêutico se encaixa desempenhando suas funções imprescindíveis ao bem estar do outro⁸.

Mediante o exposto, a presente pesquisa tem como objetivo relatar os efeitos teratogênicos, da isotretinoína quando utilizado por mulheres com vida sexual ativa.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, desenvolvida com base em material já elaborado, constituído principalmente de livros e artigos científicos. Embora em quase todos os estudos seja exigido algum tipo de trabalho dessa natureza, que permite a análise de estudos relevantes para aplicação na prática clínica, visando compreender determinado tema a partir de estudos independentes uma vez que estabelecerá relações entre variáveis, ou seja, uso e resultado do tratamento de acne com o medicamento isotretinoína em mulheres com vida sexual ativa, utilizando-se assim, de técnicas padronizadas de coletas de dados, através de observação sistemática e planejada, certo de que haverá um planejamento prévio, buscando-se o desenvolvimento bem como as possíveis soluções (respostas) para o problema, de forma que se possa descobrir e observar o fenômeno científico proposto, bem como descrevê-lo, classificá-lo e o mais importante apontar a solução para o problema. Sendo realizada e estruturada, com objetivos e propósitos previamente definidos.

Logo a pesquisa foi guiada também a partir da seguinte questão norteadora: Quais as malformações graves do feto causado pelo uso da isotretinoína em mulheres com vida sexual ativa?

A fim de responder essas indagações, foi realizado um levantamento dos estudos publicados através de artigos científicos nas bases indexadas no portal de dados SciELO, Google Acadêmico, Birene, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e United States National Library of Medicine (PubMed), entre os períodos de 2000 a 2020. Entretanto, algumas palavras foram acrescentadas à busca de dados, para refinar a seleção: Controle especial. Retinóides. Teratogenicidade (Quadro 1).

Os critérios de inclusão adotados para escolha dos artigos, foram: idioma da publicação, na qual, os artigos e monografias deveriam ser publicados na íntegra, em língua portuguesa, inglesa e espanhola; ano de publicação, considerando-se o entre 2000 a 2020, sobre o uso do medicamento isotretinoína por mulheres com vida sexual ativa bem como os efeitos teratogênicos da isotretinoína (roacutan), buscando-se como resultado específico os efeitos causados nos fetos em virtude do uso do medicamento.

Foram excluídos os estudos duplicados nas referidas bases de dados; fora do período de anos mencionado; que não atendiam às questões e ao objetivo da pesquisa; os estudos não publicados em periódicos científicos e as revisões bibliográficas.

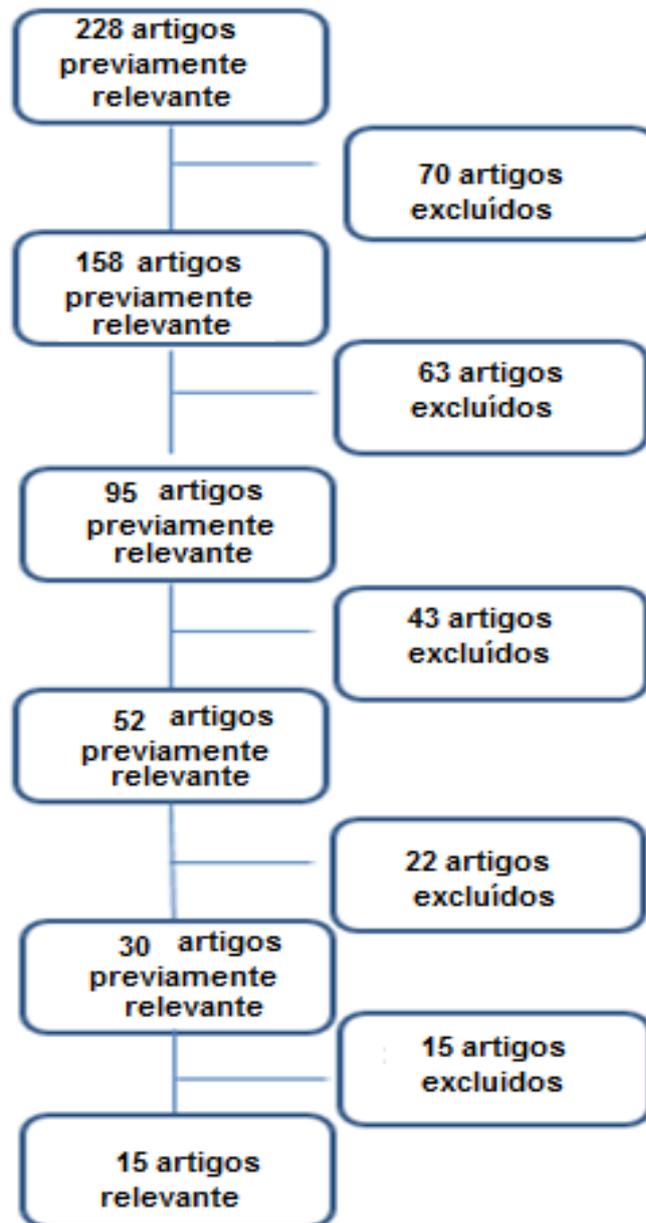
Os artigos retirados nas bases de dados foram submetidos ao teste de relevância, que consiste na leitura dos títulos e resumos dos artigos pré-selecionados no intuito de estabelecer pré-requisitos para a fase seguinte, que se deu com a leitura na íntegra dos artigos selecionados. Desse modo, 228 artigos foram identificados, sendo que 70 foram excluídos por fuga ao tema, aplicou-se o filtro de “Idioma Português” excluindo-se 63 artigos, restando 95 estudos; empregando-se o filtro de “intervalo de ano de publicação” de 2000 a 2020 foram excluídos 43 pesquisas, restando 52 estudos, que foram lidos os títulos e resumos; destes, encontrou-se 22 relato de casos, restando 30 que foram lidos na íntegra; destes, 15 estudos que não atendiam as questões e ao objetivo então, 15 artigos foram utilizados para a realização deste estudo de revisão, conforme foi ilustrado no fluxograma a seguir (Figura 1).

Posteriormente, consistiram em extrair e analisar criticamente os estudos incluídos, em seguida na redação da discussão a respeito dos resultados das etapas anteriores e por fim é a apresentação da revisão integrativa.

Quadro 1: Demonstrativo de Artigos/Base pesquisados.

Artigos/ Bases	Quantidade
Google Acadêmico	80
SciELO	98
Birene	20
BVS	75
PubMED	25

Figura 1: Fluxograma de critério de exclusão e seleção de inclusão de artigos a partir de elegibilidade.



Fonte: Autora da pesquisa (2022)

3. RESULTADOS

A seguir foram apresentados sumariamente os 15 artigos que fizeram parte da amostra final selecionada, os mesmos foram descritos de acordo com o título do artigo, autores/ano de publicação, tipo de estudo e objetivos.

Quadro 2: Artigos analisados na revisão integrativa sobre o uso da isotretinoína.

Título	Autores (Ano)	Tipo de Estudo	Objetivo
Isotretinoína: perfis farmacológico, farmacocinético e analítico	Diniz, D. G. A. <i>et al.</i> ¹ (2002)	Revisão sistemática de literatura	Avaliar se a isotretinoína é um composto termo e fotossensível e, por assim se apresentar, desperta o interesse pelo estudo de sua estabilidade, empregando-se para isso várias metodologias analíticas como a CLAE, CG, análise térmica, espectroscopia de massa, microcalorimetria, difratometria de raios-X
Obtenção, caracterização e avaliação da citotoxicidade sobre células neoplásicas da isotretinoína encapsuladas em lipossomas e nanocápsulas poliméricas.	Diniz, D. G. A. ² (2008)	Revisão de literatura	Obtenção, caracterização e avaliação da citotoxicidade sobre células neoplásicas da isotretinoína encapsuladas em lipossomas e nanocápsulas poliméricas.
Administração prolongada do ácido 13-cis-retinóico (isotretinoína) em camundongos machos adolescentes: comportamentos emocionais e quantificação de transcritos de componentes do sistema serotoninérgico central.	Ofuchi, A. S. ³ (2010)	Revisão de literatura	Administração prolongada do ácido 13-cis-retinóico (isotretinoína) em camundongos machos adolescentes: comportamentos emocionais e quantificação de transcritos de componentes do sistema serotoninérgico central.
Isotretinoína-amplitude terapêutica e potencialidade tóxica.	Duailibe, D. S.; Alves, N.S. ⁴ (2007)	Pesquisa	Avaliar o conhecimento e o uso de isotretinoína com alunos de uma instituição de ensino superior do município de Anápolis-Goiás.
Embriologia do ácido retinóico de dois casos associados ao uso da Isotretinoína.	Lima, G. H. S. <i>et al.</i> ⁵ (2008)	Relato de caso	O objetivo deste estudo foi aumentar o conhecimento médico sobre esse assunto, facilitando o entendimento de casos futuros e auxiliando a classe médica sobre as possíveis complicações clínicas pelas malformações congênitas
Assistência farmacêutica como um modelo tecnológico em atenção primária à saúde	Araújo, A.L.A.; Ueta, J.M.; Freitas, O. ⁶ (2005)	Estudo quantitativo, descritivo.	A implantação da Assistência Farmacêutica integral, é necessário um aprimoramento que possibilite a avaliação de seu impacto na qualidade de vida do usuário e na redução de custos para o sistema de saúde.

Teratogênia da vitamina A	Chagas, C. H. M. <i>et al.</i> ⁷ (2003)	Estudo retrospectivo e transversal.	A preocupação com o fato de que a vitamina A conduziria a teratogenia em humanos, tem retardado a implementação de programas de combate a carência de vitamina A, atingindo principalmente os programas de enriquecimento de alimentos.
Isotretinoína e Suas Propriedades Farmacológicas.	Cajueiro, E. S. <i>et al.</i> ⁸ (2014)	Revisão de literatura	Descrever as propriedades farmacológicas da isotretinoína, relacionar suas reações adversas mais frequentes, e sugerir como deverá ser realizada a assistência farmacêutica aos usuários da mesma.
Avaliação da penetração cutânea de nanocápsulas de isotretinoína por tape stripping <i>in vitro</i> em pele humana e suína.	Bertonl, C. C. ⁹ (2009)	Estudo transversal, primário e quantitativo.	Avaliar a penetração cutânea da isotretinoína nanoencapsulada e livre utilizando técnicas de microdiálise e tape stripping <i>in vitro</i> .
Experiência de 65 anos no tratamento da acne vulgar e 26 anos com isotretinoína oral.	Sampaio, S. A. P.; Bagatin, E. ¹⁰ (2008)	Revisão de literatura	Experiência dos autores no tratamento das principais formas de acne nos períodos pré e pós a introdução da isotretinoína oral que revolucionou a abordagem da doença.
Mulheres adultas com acne apresentam maior risco de elevação de triglicérides ao uso de isotretinoína oral	Schmitt, V.J. <i>et al.</i> ¹¹ (2011)	Pesquisa	Buscar fatores predisponentes a essas alterações lipídicas.
Psoríase moderada a grave tratada com infliximabe em 53 pacientes: perfil dos pacientes, eficácia e efeitos adversos.	Duarte, A. A.; Chehin, F. B. ¹² (2011)	Estudo de caso	Avaliar o perfil dos pacientes com psoríase moderada a grave e resistente ao tratamento convencional, bem como as reações adversas ao infliximabe.
Avaliação dos efeitos adversos clínicos e alterações laboratoriais em pacientes com acne vulgar tratados com isotretinoína oral	Brito, M. F. M. <i>et al.</i> ¹³ (2010)	Relato de Experiência.	Objetivo de avaliar a constância nas reações adversas clínicas, secundárias ao uso da isotretinoína, em pacientes com acne vulgar, assim como a gravidade e intensidade das mesmas, além de observar a frequência de alterações laboratoriais e o impacto dessas alterações no manejo dos pacientes.
A pele e o melasma: prevenção e tratamento na gravidez	Ghellere, Ingrid Cristina; Byron José Figueiredo Bandão. ¹⁴ (2020)	Relato de caso	O principal objetivo desta pesquisa foi revisar os métodos de prevenção do melasma, bem como abordar as opções de tratamento no período gestacional.
Medicamentos excepcionais	Dantas S. N., Silva R. R. ¹⁵ (2006)	Estudo descritivo, com análise quantitativa,	Avaliar a redução dos riscos de doenças e de outros agravos, bem como assegurar as ações e serviços de promoção e proteção e recuperação a saúde.

Os achados encontrados nos estudos analisados como, segundo Diniz², que as indicações terapêuticas em 85% dos casos é indicada para o tratamento da acne severa e

resistente, e logo após a confirmação da sua eficácia para o tratamento dermatológico, houve um grande avanço na terapia e prognóstico para pacientes com enfermidades dermatológicas, obtendo resultados positivos, inclusive, em indivíduos que não respondiam bem ao tratamento convencional. Assim, a isotretinoína revolucionou o tratamento da acne severa e resistente, alcançando muitas vezes, uma longa remissão ou até mesmo a cura definitiva.

4. DISCUSSÃO

A isotretinoína é um retinóico sintético de uso tópico e sistêmico, presente no mercado há mais de 25 anos. Sua indicação clínica abrange diversas dermatoses e desordens de queratinização, servindo como tratamento para acne vulgar, nodulocística moderada ou grave, acne rosácea, acne que produz cicatrizes atróficas, foliculite dissecante do couro cabeludo, pitiríase rubra pilar, dermatite seborreica, psoríase, distúrbios de queratinização e outras patologias como no tratamento da quimioprevenção do câncer de pele⁹.

A dose inicial da isotretinoína administrada por via oral é de 0,5 mg/kg/dia, durante 4 semanas, pacientes que respondem bem logo no início do tratamento, pode-se aumentar para 16 semanas. Os pacientes que não respondem no início sua dose é aumentada para 1mg/kg/dia por mais 8 a 12 semanas. Caso haja efeitos colaterais com a dose inicial, e necessário a redução do mesmo para 0,1 a 0,2 mg/kg/dia. Possuem formulações de isotretinoína com dosagem de 10 mg, 20 mg e 40 mg. No uso tópico, a isotretinoína apresenta em forma de gel com concentração de 0,05%, devendo ser utilizada duas vezes ao dia por seis semanas⁸.

Sampaio¹, enfatiza ainda a absorção da isotretinoína aumenta quando administrado em jejum, tendo o pico de concentração plasmática em torno de 02 a 04 horas, possuindo meia-vida média de 25 horas. O metabólito da isotretinoína é a *4-oxo-isotretinoína*, onde sua eliminação é pelas fezes e bile, isto logo após ser conjugada ao ácido glicurônico.

Ofuchi³, relata que atualmente, para a terapia da acne com o uso da isotretinoína é necessário avaliações clínico dermatológico e exames laboratoriais, como hemograma completo, dosagem de colesterol, triglicérides, transaminases (TGO e TGP) e a determinação dos lipídios em jejum. Em razão do seu grande potencial teratogênico e as possíveis reações adversas, o tratamento com a isotretinoína deve ser limitado aos casos graves e àqueles pacientes que não apresentam resultados positivos a outras medidas terapêuticas. Sendo assim, é imprescindível e extremamente necessário que a prescrição seja feita por um dermatologista e haja o acompanhamento constante por um médico.

O estudo mostrou ainda que para mulheres é necessário além de todos os exames descritos acima, dois testes de gravidez tendo resultado negativo. Os exames clínicos devem ser repetidos após um mês de tratamento, onde o teste de gravidez deve ser obrigatoriamente repetido mensalmente, pois o grande risco da utilização do medicamento se concentra no uso desregrado, e em mulheres com vida sexual ativa que não utilizam outro modo de contraceptivo a não ser o anticoncepcional, sem observação dos cuidados com os efeitos colaterais acima descritos podendo então esse o uso indiscriminado causar danos permanentes ao feto gerado sem a observação das advertências durante o tratamento com a droga. Além disso, a ausência do profissional médico, durante todo o tratamento(TCI)^{4,12}.

De acordo com Duarte¹³ o tratamento com isotretinoína para mulheres férteis deve ter início após o segundo e terceiro dia do ciclo menstrual normal e após o teste de gravidez duas semanas antes de iniciar o tratamento. Durante o tratamento e necessário o controle da natalidade as quais são cirúrgicas ou hormonais, onde deve ser exercida durante o tratamento, a partir do primeiro mês antes do início e um mês após o termino.

Antes de fazer uso da isotretinoína, devem-se avaliar os critérios de inclusão e exclusão da terapia, ou seja, se é necessário ou não o uso do medicamento por parte do paciente. Dessa forma, os critérios de inclusão são: acne nodulocística (grau III); acne conglobata (grau IV); outras variantes graves da acne; e em casos refratários ao tratamento convencional, o que inclui antibióticos sistêmicos administrados por um período de dois meses (como a doxiciclina na dose de 100 mg ao dia). Além disso, inclui-se também, a acne com recidivas frequentes, proveniente do uso de antibióticos sistêmicos por um longo período. Já os critérios de exclusão envolvem: gestação; amamentação; hipersensibilidade à isotretinoína e à vitamina A ou aos componentes da fórmula; insuficiência hepática; paciente menor de 15 anos; alteração no metabolismo de lipídios expressa pelo nível sérico de triglicerídeos acima de 500 mg/dl ou nível sérico de colesterol acima de 300 mg/dl; e falta de condição de entender e executar as orientações médicas^{14, 8}.

De acordo com Duailibe⁴, a isotretinoína não é desprovida de efeitos adversos, sendo estes classificados em dois grupos de acordo com suas reações indesejadas: mucocutâneos e efeitos tóxicos sistêmicos, efeitos tóxicos sistêmicos podem atingir músculo esquelético e os sistemas nervoso, hematopoiético, linfático, geniturinário, conforme estão relacionados a seguir (Figura 2). Devido aos riscos dos efeitos colaterais causados pela isotretinoína é obrigatório que o paciente ou o responsável assine o termo de consentimento informado (TCI).

Figura 2: Efeitos adversos da isotretinoína, envolvendo os sistemas.

REAÇÕES ADVERSAS ENVOLVENDO AS MEMBRANAS, MUCOSAS E PELE

Redução da produção de sebo, da espessura do estrato córneo e alteração da função de barreira da pele, onde a maioria dos indivíduos apresenta ressecamento da pele e mucosas e fissuras labial

REAÇÕES ADVERSAS ENVOLVENDO O SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Cefaleia severa, pseudo- tumor cerebral (elevação da pressão do fluido cerebrospinal), bem como depressão, redução do libido, impotência sexual e insônia

REAÇÕES ADVERSAS ENVOLVENDO O SISTEMA HEMATOPOIÉTICO E LINFÁTICO

Leucopenia, anemia, trombocitopenia, trombocitose, aumento da taxa da sedimentação dos eritrócitos e uma possível diminuição na concentração da hemoglobina; em alguns casos, pode haver sangramento em indivíduos portadores de hemofilia. Bem como elevação no nível plasmático de triglicerídeos associado ao aparecimento de pancreatite aguda; além do mais, essa droga pode ocasionar uma pequena queda na concentração plasmática de HDL-colesterol, como também um aumento do LDL- e VLDL- colesterol

REAÇÕES ADVERSAS ENVOLVENDO O SISTEMA GENITURINÁRIO

Proteinúria, hematúria, perda da função renal, hiperuremia, uretrite e distúrbios menstruais, assim como, amenorreia e menorragia

Fonte: DINIZ *et al.*,¹; DUARTE, A.A.¹³

Duailibe⁴ esclarece que efeito adverso mais importante é a teratogenicidade, quando administrado por mulheres no primeiro trimestre de gestação, ou mesmo nos quatro meses anteriores a gravidez ou durante a lactação, onde o fato não estar relacionado a dose, ocasionando assim em alguns casos abortos espontâneos, ou a má formação do feto, incluindo a microtia, micrognatia, podendo apresentar ainda fenda palatina, defeitos dos grandes vasos e anomalias oculares, podendo até mesmo chegar a apresentar anomalias no sistema nervoso central (na forma de cefaleias severas, depressão, perda do libido, impotência e insônia), no crânio faciais e cardíacos do mesmo.

Segundo Schmitt¹² um teratígeno é qualquer agente capaz de produzir uma anomalia congênita ou aumentar a incidência de uma anomalia na população”. Os teratígenos humanos podem ser compostos químicos, ambientais, vírus, radiação ionizante e drogas. Entre as drogas, destaca-se a isotretinoína, que quando utilizada durante a gestação eleva o índice de aborto espontâneo e pode ocasionar defeitos congênitos.

A isotretinoína é classificada na categoria X de acordo com a lista de fármacos destinados às mulheres grávidas. Em estudos com animais e pacientes humanos, drogas desse grupo apresentam anormalidades fetais; assim o seu uso não se justifica durante a

gravidez, sendo contraindicada em mulheres que estejam grávidas ou pretendam engravidar¹⁴.

Conforme os estudos relatados sobre o uso da isotretinoína, a mesma pertence à lista "C2"- denominada por "Lista de Substâncias Retinoicas", e, portanto, está sujeita a controle especial previsto na Portaria 344, de 12 de maio de 1998, a qual regulamenta a venda desse tipo de medicamento e dispõe sobre os produtos sujeitos ao controle da vigilância sanitária. Os medicamentos de uso tópico que contenham substâncias desta lista são vendidos mediante apresentação da receita, mas sem retenção da mesma⁶.

Diante disso, no exercício da dispensação, profissional em relação à dispensação da isotretinoína, orientar o paciente, especialmente se esta for mulher em idade fértil e com vida sexual ativa, quanto às reações adversas que o uso do medicamento pode desencadear certificar-se de que a mesma entendeu as orientações oferecidas, precedendo com assinatura do termo de esclarecimento e responsabilidade da isotretinoína^{6, 8}.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A isotretinoína, derivada da vitamina A, é indicada no tratamento de vários tipos de acne como: a nodulocística moderada ou grave, a conglobada, a rosácea e a que produz cicatrizes atróficas; pode ser utilizada também na dermatite seborreica, quimioprevenção do câncer entre outros.

Constatou-se, também, neste estudo, que a droga isotretinoína é classificada como um retinóide de primeira geração. Este interage com as células por meio de dois receptores – os retinoicos e os esteroides –, promovendo a diferenciação celular e inibindo a função e o tamanho das glândulas sebáceas, bem como a proliferação do microrganismo *Propionibacterium acnes*, o que resulta na atenuação da inflamação.

A droga apresenta vários efeitos adversos, entre os mais comuns estão: alterações na pele, membranas mucosas, músculo esquelético, sistemas hematopoiético, linfático, geniturinário e sistema nervoso; no entanto, o efeito adverso mais grave é a teratogenicidade, ocorre em função da capacidade do mesmo de atravessar a barreira hematoplacentária.

Sendo assim, a isotretinoína é contraindicada em mulheres grávidas, lactantes e naquelas em idade reprodutiva, caso não haja uma contracepção eficaz, em razão da sua teratogenicidade, que pode comprometer a formação do feto da terceira a sétima semana – período em que ocorre maior diferenciação celular, bem como um cuidado maior em

mulheres com vida sexual ativa, exigindo rotineiramente exames de beta HCG, orientando sobre o uso de contraceptivos para evitar uma gravidez indesejada durante o tratamento com a isotretinoína.

REFERÊNCIAS

- 1 Guimarães D, Diniz A, Martins Lima E, Roberto N, Filho A, Lima E. Isotretinoína: perfis farmacológico, farmacocinético e analítico Unitermos: Isotretinoína CLAE Estabilidade química Usos terapêuticos Efeitos adversos. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences [Internet]. 2002;38. Available from:<https://www.scielo.br/j/rbcf/a/SKt9xVcBRxWkncwmpjJL4GG/?format=pdf&lang=pt>
- 2 Diniz D G A, Obtenção. caracterização e avaliação da citotoxicidade sobre células neoplásicas da isotretinoína encapsuladas em lipossomas e nanocápsulas poliméricas. 158f. (Tese de Doutorado em Farmacologia). Brasília, UNB, 2008. Disponível em: <https://assets.unitpac.com.br/arquivos/Revista/71/4.pdf>
- 3 Ofuchi A S. Administração prolongada do ácido 13-cis-retinóico (isotretinoína) em camundongos machos adolescentes: comportamentos emocionais e quantificação de transcritos de componentes do sistema serotoninérgico central. 50f. (Dissertação de Mestrado em Farmacologia). São Paulo, USP, 2010.
- 4 Duailibe, D. S; Alves, N.S. Isotretinoína-amplitude terapêutica e potencialidade tóxica. 61f. (Monografia de Bacharelado em Farmácia/Bioquímica). Araguaína, FAHESA/ITPAC, 2007. Disponível em: <https://assets.unitpac.com.br/arquivos/Revista/71/4.pdf>
- 5 Lima GH de S, Jubé MRR, Feres CC, Watanabe LE, Souza ÂMC de. Retinoic acid embryopathy: report of two cases associated with the use of isotretinoin. Acta Fisiátrica [Internet]. 2008 Mar 9;15(1):59–62. Available from: <https://www.revistas.usp.br/actafisiatrica/article/view/102914>
- 6 Araújo ALA, Ueta JM, Freitas O. Assistência farmacêutica como um modelo tecnológico em atenção primária à saúde. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada [Internet]. 2005 May 1;26(2). Available from: <https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/593>
- 7 Brasil. Portaria SAS/MS nº 389. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas Acne Grave. Diário Oficial da União, Brasília, 2010
- 8 Cajueiro E S. et. al. Isotretinoína e suas propriedades farmacológicas. Revista Científica do ITPAC, Araguaína, v.7, n.1, Pub.4, Janeiro 2014. ISSN 1983-6708. Disponível em: <https://assets.unitpac.com.br/arquivos/Revista/71/4.pdf>. Acessado em 23/01/2022.
- 9 Cassini Bettoni C. Universidade federal do rio grande do sul faculdade de Farmácia programa de pós-graduação em ciências farmacêuticas avaliação da Penetração cutânea de nanocápsulas de isotretinoína por tape stripping in vitro Em pele humana e suína [Internet]. 2009 [cited 2022 Feb 25]. Available

from:<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/17288/000709187.pdf?sequence=1>

10 Sampaio S de AP, Bagatin E. A 65-year experience treating acne, including 26 years with oral isotretinoin. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [Internet]. 2008 Aug 1;83(4):361–7. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0365-05962008000400012&script=sci_arttext&tlng=pt

11 Schmitt JV, Tavares M, Cerci FB. Mulheres adultas com acne apresentam maior risco de elevação de triglicérides ao uso de isotretinoína oral. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2011 Aug;86(4):807–10

12 Duarte AA, Chehin FB. Psoríase moderada a grave tratada com infliximabe em 53 pacientes: perfil dos pacientes, eficácia e efeitos adversos. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2022 Feb 25]; 86:257–63. Available from: <https://www.scielo.br/j/abd/a/56BwPSCD4SzFsnNFdC5hbNn/?lang=pt>

13 Brito M de F de M, Sant’Anna IP, Galindo JCS, Rosendo LHP de M, Santos JB dos. Avaliação dos efeitos adversos clínicos e alterações laboratoriais em pacientes com acne vulgar tratados com isotretinoína oral. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [Internet]. 2010 Jun 1 [cited 2022 Feb 25]; 85:331–7. Available from: <https://www.scielo.br/j/abd/a/4H4bv3ZNnFkkq3nHk4fmN7h/abstract/?lang=pt>

14 Ghellere IC, Brandão BJB. A pele e o melasma: prevenção e tratamento na gravidez. *BWS Journal* [Internet]. 2020 Feb 17; 3:1–11. Available from: <https://bwsjournal.emnuvens.com.br/bwsj/article/view/72>

15 Dantas S N , Silva R R. Medicamentos Excepcionais. Escola Superior do Ministério Público da União. 90 f. Brasília, 2006. Disponível em: <https://www.saudedireta.com.br/docsupload/1339882977Manual%20Medicamentos%20Excepcionais%20-%203a%20revisao.pdf>