



EFEITOS E REAÇÕES DO USO ORAL DA ISOTRETINOÍNA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Dara Rayanne da Silva Guedes¹; Thaynã Crysley Silva Tavares¹; Rômulo Moreira dos santos²; Mariana Pequeno de Melo³; Isabela Tatiane Sales de Arruda⁴

1 - Acadêmicos do Curso de Biomedicina - FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE CAMPINA GRANDE¹

2 – Professor de Bioquímica I e II do Curso de Farmácia - FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE CAMPINA GRANDE; Farmacêutico da UPA24HCG-PB e Inspetor Sanitário da PMG-PE

3 – Acadêmica do Curso de Enfermagem- UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE³

4-Professora Orientadora do Curso de Biomedicina - FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE CAMPINA GRANDE; Pesquisadora Centro de Biotecnologia – Laboratório de Biologia Celular e Molecular - UFPB

**E-mail: dararaymedicina@gmail.com; thaynacrysley@gmail.com; romulomoreirasantos@hotmail.com; marytc0001@gmail.com*

INTRODUÇÃO

Reproduzida nos anos 80 do último século pelo Laboratório Roche sendo quimicamente conhecida como ácido 13-cis-retinoico, a isotretinoína é um derivado ativo de primeira geração análogo ao retinol, obtido por modificação química no grupo terminal polar e na cadeia lateral da vitamina A (BORGES *et al.*, 2011). É disponibilizado para administração oral e tópica, agindo como potente anti-inflamatório com função sebostática e efeito no padrão de queratinização folicular.

Comercializada com o nome Roacutan[®], ela faz parte da classe dos retinoides e tem sido amplamente utilizada para o tratamento tópico e sistêmico de várias dermatoses, entre elas: psoríase, desordens de queratinização, genodermatoses queratóticas e acne severa, além de tratamento e/ou quimioprevenção do câncer de pele e outras neoplasias. No organismo, os retinoides atuam no crescimento e diferenciação das células da epiderme, assim como, interferem na atividade da glândula sebácea e possuem propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias (BRITO *et al.*, 2010).

O Roacutan por si só não é uma opção adequada para a acne fulminans e ele deve ser utilizado no início do tratamento associado a corticoides, gerando resultados satisfatórios (PEREIRA *et al.*, 2011). Embora seu emprego monoterápico esteja consagrado pelos excelentes resultados obtidos, há ainda alguns pontos controversos de seu uso e efeitos que precisam ser



melhores esclarecidos (PROENÇA, 2015), pois apresentam restrições relacionadas, principalmente, a efeitos hepáticos e mudanças no perfil lipídico, além da teratogenicidade.

Na clínica, apesar de ser raro o motivo de interrupção do uso do medicamento, a frequente elevação dos triglicerídeos (TG) deixa a desejar, levando à redução das doses usadas até a normalização laboratorial da dislipidemia (SCHMITT; TAVARES; CERCI, 2011). Concomitantemente, o uso da isotretinoína oral (ITO) pode induzir a múltiplas lesões hiperproliferativas, com tecido de granulação semelhante à granuloma piogênico, o que de forma aconselhável, faz-se a opção pela redução da dose desse fármaco (PEREIRA *et al.*, 2011).

Dentre seus efeitos colaterais foram reportados sintomas neuropsiquiátricos que justificaram apreciação pela agência norte-americana *Food and Drug Administration*; este órgão informou que a isotretinoína pode ter a possibilidade de causar depressão e, raramente, ideação suicida ou comportamentos suicidários. No entanto, um consenso da Academia Americana de Dermatologia chegou à conclusão que os dados disponíveis não confirmaram tal associação. Assim, permanecem controversas em relação aos efeitos psiquiátricos desse medicamento (MADEIRA *et al.*, 2012).

Por ter a capacidade de provocar alterações metabólicas, o uso do Roacutan é contraindicado em pacientes que apresentem obesidade com distúrbio de colesterol ou TG, diabetes insulino dependente; doença hepática, renal ou sistêmica; epilepsia, depressão e psicose, nas quais devem ser realizados exames clínicos e laboratoriais mensais para o controle dessas condições (SAMPAIO; BAGATIN, 2008). Além disso, o fármaco só deve ser prescrito quando estiver excluída, seguramente, a possibilidade de gravidez, sendo, desta forma, a gestação uma contraindicação absoluta para o seu uso, devido este medicamento ser teratogênico, causador de malformações nos fetos (embriopatia do ácido retinoico) (BORGES *et al.*, 2011).

Partindo do exposto, o atual trabalho tem como principal objetivo realizar uma revisão de literatura sobre a toxicidade da isotretinoína, os possíveis efeitos que causam ao organismo humano, destacando suas apresentações clínicas e atuais discussões sobre seu uso.

METODOLOGIA

O atual estudo configura-se de natureza básica, pois tem como objetivo principal gerar conhecimentos novos, sendo assim, envolve verdades e interesses universais (GERHARDT; SILVEIRA, 2009). Quanto aos objetivos, a pesquisa é descritiva e seu objetivo essencial é



descrever as características de uma determinada população ou fenômeno ou o estabelecimento de relações entre variáveis (GIL, 2008).

Quanto à abordagem é uma pesquisa qualitativa, ou seja, não são quantificados os valores e as trocas simbólicas, nem submetidos à prova de fatos, pois os dados analisados não são métricos (GERHARDT; SILVEIRA, 2009). Quanto ao tipo, ela é uma pesquisa bibliográfica, desenvolvida a partir de material já produzido, constituído por livros e principalmente artigos científicos (GIL, 2008). A pesquisa foi realizada nos sites Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), SciELO, LILACS, PubMed e Google Acadêmico. No total de **2.896** artigos encontrados, foram selecionados 11 artigos nacionais e internacionais relacionados à toxicidade da isotretinoína e seus efeitos no organismo, com principal descritor “isotretinoína” e demais descritores: “tóxicos” e “efeitos”. Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram: artigos publicados durante os anos de 2002 a 2016, disponíveis nas bases de dados utilizadas na pesquisa; textos escritos em português e inglês; estudos em seres humanos ou animais experimentais e relatos de casos. Dessa forma, totalizaram **2.896** artigos, dos quais 11 artigos foram selecionados. Os critérios de exclusão foram artigos publicados antes de 2002 e aqueles que não correspondiam com o objetivo da pesquisa, totalizando 2.885 artigos excluídos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As principais causas e efeitos ocorridos pela toxicidade da isotretinoína ao organismo humano durante a sua administração oral são observados no quadro a seguir:

Quadro 1. As principais causas e efeitos ocorridos pela toxicidade da isotretinoína ao organismo humano durante a sua administração oral.

EFEITOS	APRESENTAÇÃO (ES) CLÍNICA(S)	AUTOR(ES)
Efeitos colaterais no fígado	Elevação de enzimas hepáticas e hepatite medicamentosa	(LIMA <i>et al.</i> , 2008).
Efeitos colaterais no Trato gastrointestinal	Boca seca, náuseas, vômitos, dor abdominal, doença inflamatória intestinal e sangramento intestinal	(LIMA <i>et al.</i> , 2008).
Efeitos colaterais no Sistema endócrino	Alterações no metabolismo lipídico e às vezes hepatite ou pancreatite.	(LIMA <i>et al.</i> , 2008).
Efeitos adversos dos sistemas hematopoiético e	Leucopenia, aumento da taxa de sedimentação dos eritrócitos, diminuição da concentração da hemoglobina e ainda agranulocitose	(DINIZ; LIMA; FILHO, 2002).



linfático	e episódios de sangramento, principalmente em pacientes com hemofilia A	
Efeitos no CT (colesterol) e TG (triglicerídios)	Alterações do colesterol e triglicerídios, mais frequente em mulheres do que em homens, durante o período de uso.	(SCHMITT; TAVARES; CERCI, 2011).
Efeitos colaterais clínicos	Queilite, xerodermia, ressecamento das mucosas e da pele, prurido e discreta alopecia, descamação posterior plantar, epistaxe, xeroftalmia, conjuntivite, queda de cabelos, fragmentação ungueal, cefaleia, dor osteomuscular, granuloma piogênico, queixa auditiva, furúnculo, impetigo, foliculite, taquicardia, pode induzir a múltiplas lesões hiperproliferativas e vermelhidão(rubor) na pele.	(SAMPAIO; BAGTIN, 2008). (BRITO <i>et al.</i> , 2010).
Efeitos secundários	Possibilidade de causar depressão e ideação suicida ou comportamentos suicidários (raramente).	(MADEIRA <i>et al.</i> , 2012).
Reações adversas na pele e membranas mucosas	Redução da produção de sebo, da espessura do estrato córneo e alteração da função de barreira da pele, ressecamento da pele e mucosas, fissura labial, urticária, eritema multiforme, hiperpigmentação, distrofia ungueal e reações vasculares.	(DINIZ; LIMA; FILHO, 2002). (CAJUEIRO; LIMA; PARTATA, 2014).
Reações adversas no sistema nervoso central	Cefaleias severas, pseudotumor cerebral (papiledema e/ou aumento da pressão do fluido cerebrospinal), depressão, diminuição da libido, impotência, insônia e, em alguns casos, foi relatada reação semelhante à provocada pelo dissulfiram após a ingestão de etanol.	(DINIZ; LIMA; FILHO, 2002).
Toxicidade sistêmica dos retinoides	Pode atingir músculos, ossos, trato gastrointestinal, sistema nervoso central, olhos, ouvidos, tireoide e rins.	(BRITO <i>et al.</i> , 2010).

Em relação aos efeitos no sistema endócrino, as alterações no metabolismo lipídico são expressas por triglicerídeos séricos acima de 200 mg/dL e nível sérico de colesterol acima de 250 mg/dL, devendo ser acompanhados do ponto de vista clínico e laboratorial, com recomendação de avaliações a cada três meses. Ocorre o aumento da absorção de lipídios e diminuição da excreção do fármaco, podendo causar hepatite ou pancreatite medicamentosa se as dosagens não forem bem controladas (LIMA *et al.*, 2008).

Em um estudo, Schmitt *et al.* (2011), através do acompanhamento de 90 pacientes tratados com a ITO, em busca de fatores predisponentes a essas alterações, houve elevação



significativa do colesterol e triglicerídeos dos pacientes, em sua maioria, do sexo feminino. Porventura, as mulheres com acne persistente tendem a ter uma alteração mais acentuada no perfil lipídico em uma população, representando grupo de risco para tais efeitos colaterais da ITO. Compreende-se que os receptores nucleares dos retinoides atuam no controle metabólico da célula, já tendo sido implicados na síndrome metabólica e no desencadeamento da síndrome dos ovários policísticos (SCHMITT; TAVARES; CERCI, 2011).

As reações adversas ocasionadas pela administração do medicamento são potencialmente graves, principalmente quando se evidencia seu poder teratogênico. Há a constatação também de alterações laboratoriais da creatino quinase, das plaquetas e diminuição dos leucócitos ou hemácias, o que torna essencial o monitoramento clínico do paciente antes, durante e após o término do tratamento. Ainda, observa-se, na maioria dos casos, a exacerbação da acne entre a terceira e quarta semana após o início do tratamento (CAJUEIRO; LIMA; PARTATA, 2014).

Em um levantamento de dados, Júnior *et al.* (2009) avaliaram os pacientes quanto a existência de monitoramento do tratamento e quanto às possíveis reações adversas. Constatou-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. Diante disso, a relação do *risco x benefício* deve ser minuciosamente avaliada a fim de se obter a resposta terapêutica esperada e o mínimo possível de complicações na saúde do paciente (JÚNIOR *et al.*, 2009).

CONCLUSÃO

Diante dos diversos efeitos que essa droga pode causar ao ser humano e de acordo com o publicado em literatura científica, a isotretinoína ainda é bastante usada em diversos países, podendo ser segura e com efeitos colaterais laboratoriais bem tolerados. Existe um excelente resultado em pacientes tratados com acne moderada e severa, pois ela é o único medicamento eficaz para acabar com a acne e supera muitas vezes as alterações bioquímicas e hematológicas, as quais estão submetidos os pacientes tratados. No entanto, vale enfatizar que esse medicamento tem efeitos teratogênicos como mostrado às mulheres, cabendo as mesmas estabelecerem um método anticoncepcional que é feito de maneira obrigatória para evitar qualquer malformação congênita nos fetos. Além disso, é necessário ter atuais discussões sobre as modificações psicológicas e alterações congêneres, devido a poucas evidências que retifiquem estes efeitos. De forma alternativa para evitar o uso dessa droga, os cosméticos fitoterápicos são eleitos por apresentarem uma grande eficácia e causarem mínimos efeitos colaterais. Porém, esses cosméticos não garantem um



tratamento definitivo e deixam a desejar pelo grande custo, visto que os mesmos devem ser comprados por um longo período, ao contrário da isotretinoína usada apenas por alguns anos ou até meses, garantindo o desaparecimento da acne vulgar.

REFERÊNCIAS

- BORGES, M. B.; RIBEIRO, R. K. B.; COSTA, F. P. P.; CAVALCANTE, J. C. Avaliação laboratorial do perfil lipídico e testes de lesão hepatocelular em pacientes com acne vulgar sob uso de isotretinoína oral. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, p.397-402, nov./dez., 2011.
- BRITO, F. M. M.; GALINDO, J. C.S.; SANTOS, J. B.; SANT'ANA, I. P.; ROSENDO, L. H. P. M. Avaliação dos efeitos adversos clínicos e alterações laboratoriais em pacientes com acne vulgar tratados com isotretinoína oral. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, p.331-337, 2010.
- CAJUEIRO, E. S.; LIMA, L. B. R.; PARTATA, A. K. Isotretinoína e suas propriedades farmacológicas. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v.7, n.1, pub.4, Janeiro, 2014.
- DINIZ, D. G. A.; LIMA, E. M.; FILHO, N. R. A. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, vol. 38, n. 4, out./dez., 2002.
- GERHARDT, T. E.; SILVEIRA, D. T. **Métodos de pesquisa**. 1 ed. Rio Grande do Sul: UFRGS, 2009.
- GIL, A. C. **Métodos e técnicas de pesquisa social**. 6 ed. São Paulo: Atlas S.A, 2008.
- JÚNIOR, E. D. S.; SETTE, I. M. F.; BELÉM, L. F.; JANEIRO, D. I.; PEREIRA, G. J. S.; BARBOSA, J. A. A.; MENEZES, M. D. S. F. Isotretinoína no tratamento da acne: riscos x benefícios. **Revista Brasileira de Farmácia**, p.186-189, 2009.
- LIMA, G. H. S.; JUBÉ, M. R. R.; FERES, C. C.; WATANABE, L. E.; SOUZA, A. M. C. Embriopatia do ácido retinóico: relato de dois casos associados ao uso da isotretinoína: relato de caso. **Revista Acta Fisiátrica**, p. 59-62, 2008.
- MADEIRA, N.; SANTOS, T.; SANTOS, Z.; MARQUES, A. R. Isotretinoína, depressão e suicídio. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São paulo, p.76-77, 2012.
- PEREIRA, M. F.; OLIVEIRA, C. M.; ABREU, M. A. M. M.; RONCADA, E. M.; MONTEIRO, R.; ORTIGOSA, L. C. Acne fulminans e isotretinoína - Relato de caso. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, p. 983-985, 2011.
- PROENÇA, N. G. Acne e isotretinoína. **Revista Diagnóstico & Tratamento**, p.121-123, 2015.
- SAMPAIO, S. A. P.; BAGATIN, E. Experiência de 65 anos no tratamento da acne e de 26 anos com isotretinoína oral. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, p. 361-367, 2008.
- SCHMITT, J.V.; CERCI, F. B.; TAVARES, M. Mulheres adultas com acne apresentam maior risco de elevação de triglicérides ao uso de isotretinoína oral. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, p. 807-810, 2011.