

Uso de isotretinoína por mulheres em idade reprodutiva

Use of Isotretinoin by women of reproductive age

Uso de isotretinoína por mujeres en edad reproductiva

Francisco Patricio de **ANDRADE JÚNIOR**¹

Brenda Tamires de Medeiros **LIMA**¹

Jamille Silva **MENEZES**¹

José Henrique de Araújo **CRUZ**²

Thiago Willame Barbosa **ALVES**³

Abrahão Alves de **OLIVEIRA FILHO**⁴

¹Acadêmico(a) do Curso de Graduação em Farmácia, Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB.

²Acadêmico do Curso de Graduação em Odontologia, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, Universidade Federal de Campina Grande, Patos-PB

³Farmacêutico pela Universidade Federal de Campina Grande, Cuité-PB

⁴Professor Doutor, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, Universidade Federal de Campina Grande, Patos-PB

Resumo

Introdução: A isotretinoína é um fármaco amplamente utilizado e efetivo para o tratamento de acne. Porém, é necessário avaliar minuciosamente a relação de risco x benefício em seu uso, uma vez que, mulheres em idade reprodutiva podem sofrer com abortos ou embriopatias e os seus efeitos adversos podem atingir diversos sistemas corporais. **Objetivo:** O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura acerca dos riscos inerentes ao uso de isotretinoína por mulheres em idade fértil, ressaltando as possíveis reações adversas atreladas a esta terapia medicamentosa. **Materiais e métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa em que houve a utilização de artigos, livros, dissertações e teses publicados entre os anos de 2008 a 2018. **Resultados:** De 165 estudos recuperados, somente 11 artigos foram utilizados para a construção dos resultados. Em 100% das pesquisas observou-se que havia mulheres em idade reprodutiva estando, portanto, susceptíveis a desenvolver embriopatias ou aborto. Como principais efeitos adversos, implicações relacionadas aos sistemas cardiovascular (18,2%), hepático (27,3%) e alterações no lipidograma (36,4%) foram observadas, ocasionando em possível necessidade do monitoramento dessas pacientes. **Conclusão:** O perfil de usuárias de isotretinoína foi de mulheres em idade reprodutiva. Em relação aos efeitos adversos, torna-se imprescindível o desenvolvimento de estudos a longo prazo para se elucidar se este fármaco pode contribuir para o desenvolvimento de doenças cardíacas, hepáticas e dislipidemias.

Descritores: Farmacologia; Preparações Farmacêuticas; Saúde da Mulher.

Abstract

Introduction: Isotretinoin is a drug widely used and effective for the treatment of acne. However, it is necessary to carefully evaluate the risk-benefit relationship in its use, once that women of reproductive age may suffer with embryopathies or abortions and their adverse effects can affect various body systems. **Objective:** This study aimed to review the literature on the risks associated with the use of isotretinoin by women of childbearing age, highlighting the possible adverse reactions associated with this drug therapy. **Materials and methods:** This is an integrative bibliographical review of the use of articles, books, dissertations and theses published between 2008 and 2018. **Results:** Of the 165 studies retrieved, only 11 articles were used for the results. In 100% of the studies it was observed that there were women of reproductive age being therefore susceptible to develop embryopathies or abortion. The main adverse effects were related to cardiovascular (18.2%), hepatic (27.3%) and lipid profile changes (36.4%), resulting in a possible need for monitoring of these patients. **Conclusion:** The profile of isotretinoin users was of women of reproductive age. In relation to adverse effects, it is essential to develop long-term studies to elucidate if this drug can contribute to the development of cardiac, hepatic and dyslipidemic diseases.

Descriptors: Pharmacology; Pharmaceutical Preparations; Women's Health.

Resumen

Introducción: La isotretinoína es un fármaco ampliamente utilizado y efectivo para el tratamiento del acné. Sin embargo, es necesario evaluar minuciosamente la relación de riesgo x beneficio en su uso, ya que las mujeres en edad reproductiva pueden sufrir con abortos o embriopatías y sus efectos adversos pueden alcanzar diversos sistemas corporales. **Objetivo:** El presente estudio tuvo como objetivo realizar una revisión de literatura acerca de los riesgos inherentes al uso de isotretinoína por mujeres en edad fértil, resaltando las posibles reacciones adversas vinculadas a esta terapia medicamentosa. **Materiales y métodos:** Es una revisión bibliográfica del tipo integrativa en que hubo la utilización de artículos, libros, disertaciones y tesis publicados entre los años 2008 a 2018. **Resultados:** De 165 estudios recuperados, sólo 11 artículos fueron utilizados para la construcción de los resultados. En el 100% de las investigaciones se observó que había mujeres en edad reproductiva, por lo tanto, susceptibles de desarrollar embriopatías o aborto. Como efectos adversos principales, consecuencias relacionadas con el sistema cardiovascular (18,2%), se observaron hígado (27,3%) y los cambios en el perfil de lípidos (36,4%), resultando en una posible necesidad de seguimiento de estos pacientes. **Conclusión:** El perfil de usuarias de isotretinoína fue de mujeres en edad reproductiva. En cuanto a los efectos adversos, se hace imprescindible el desarrollo de estudios a largo plazo para dilucidar si este fármaco puede contribuir al desarrollo de enfermedades cardíacas, hepáticas y dislipidemias.

Descriptor: Farmacología; Preparaciones Farmacêuticas; Salud de la Mujer.

INTRODUÇÃO

Acne vulgar é uma condição crônica da pele causada pelo bloqueio ou inflamação dos folículos pilosos e suas glândulas sebáceas associadas, relacionada à hiperprodução de sebo, anormalidades na diferenciação e proliferação do epitélio infundibular e à ação de uma bactéria anaeróbica, *Propionibacterium acnes*¹.

Normalmente afeta áreas com maior densidade de folículos sebáceos, incluindo o rosto, parte superior do tórax e costas. Podem apresentar-se como comedões não inflamatórios, pápulas inflamatórias, pústulas, nódulos e cistos, ou uma

mistura de lesões, podendo desencadear sintomas de sensibilidade local e eritema².

Atualmente, devido a maior divulgação sobre procedimentos e medicamentos utilizados para fins estéticos e a grande influência da mídia, há maior procura por parte da população, sobretudo mulheres, para a realização de tratamentos estéticos. Em relação a acne, tal procura ocorre principalmente na adolescência, uma vez que, esta faixa etária é a mais afetada por este problema¹.

Em pacientes do sexo feminino a acne inicia-se na adolescência e estender-se até a idade adulta,

podendo ocasionar em efeitos psicossociais negativos que afetam a qualidade de vida das pacientes³. Além disso, pode haver o surgimento de cicatrizes duradouras e em alguns casos até desfiguração facial⁴.

A isotretinoína, retinoide, ácido 13-cis-retinoico derivado da síntese de vitamina A foi introduzida para a terapia de acne grave em 1979, depois de se observar que o fármaco provocava secura cutânea na face de pacientes tratados com alterações de queratinização. Este medicamento é o único tratamento para acne que pode induzir remissão prolongada e até mesmo cura, induzindo atrofia da glândula sebácea, redução de secreção sebácea e diminuição da hiperqueratinização do canal infundibular, enquanto reduz a inflamação local^{5,6}.

Porém, apesar de representar um avanço no tratamento de acne severa e sua recidiva, é necessário avaliar minuciosamente a relação risco x benefício em seu uso, tendo em vista a possibilidade de surgimento de reações adversas potencialmente perigosas como depressão, disfunção no perfil lipídico e alto potencial teratogênico. Estes riscos tornam-se relevantes, principalmente entre mulheres em idade fértil, que devem ter acompanhamento farmacoterapêutico especial durante o tratamento. Sendo essencial que o farmacêutico forneça informações acerca de todas as variáveis que envolvem a prescrição e a utilização da isotretinoína, para o profissional prescritor e para o paciente, respectivamente^{7,8}.

Desta forma, o presente estudo teve como objetivo a realização de uma breve revisão de literatura do tipo integrativa acerca dos riscos inerentes ao uso de isotretinoína por mulheres em idade fértil, ressaltando as possíveis reações adversas atreladas a esta terapia medicamentosa.

MATERIAL E MÉTODO

o Delineamento do Estudo

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa, em que houve a utilização de artigos, livros, dissertações e teses. Para a busca do material utilizou-se como delimitadores e palavras-chave: 1) Isotretinoína; 2) Acne; 3) Sexo feminino; 4) Efeitos adversos; tais termos foram usados isolados e associados.

o Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos neste estudo artigos que, em seu conteúdo, trouxessem informações do uso de isotretinoína por mulheres e que contessem os efeitos adversos observados, quantidade de participantes que fossem do sexo feminino e a faixa etária, de artigos publicados entre os anos 2008 à 2018 que se apresentassem em língua inglesa, portuguesa e/ou espanhola. Trabalhos em que não foram constatados o uso de isotretinoína por indivíduos do sexo feminino ou que foram publicados fora do tempo

cronológico delimitado foram excluídos do estudo.

o Fontes de Informação

Os artigos foram recuperados a partir das bases de dados: Lilacs (Centro América Latina e Caribe em Ciências da Saúde), Scielo (Scientific Electronic Library Online), e Periódicos Capes. O levantamento de dados ocorreu entre maio de 2018 e agosto de 2018.

Tabela 1. Dados extraídos dos estudos segundo autor, ano, número de mulheres, faixa etária e efeitos adversos (Quadro 1).

Autor/Ano	Número de mulheres	Faixa etária	Efeitos adversos
Alan et al. ⁹ 2016	01	33 anos	Taquicardia
Borges et al. ¹⁰ 2011	375	13 a 51 anos	Aumento do colesterol total, LDL, triglicédeos, ALT, AST e diminuição do HDL
Bravo et al. ¹¹ 2015	20	45-50	Xerostomia e Cefaleia
Brito et al. ¹² 2010	72	15 a 35 anos	Dor osteomuscular, cefaleia, queixas auditivas e taquicardia e aumento de triglicédeos.
Coghi e Neves ¹³ 2011	01	25 anos	Epistaxe
Cunha Filho et al. ¹⁴ 2011	01	24 anos	Angioedema labial
Kartal et al. ¹⁵ 2017	20	25 a 40 anos	Melhora do olfato
Picosse et al. ¹⁶ 2016	15	13 a 35 anos	Queilite, pele seca, secura da mucosa nasal, epistaxe, secura ocular, mudanças de humor, dor epigástrica, dor muscular, náuseas, artralgia, depressão, perda de cabelo, diarreia e vômitos.
Rojas et al. ¹⁷ 2016	01	16 anos	Hepatite autoimune
Schmitt et al. ¹⁸ 2011	31	18 a 20 anos	Aumento do colesterol e triglicédeos .
Vieira et al. ¹⁹ 2012	39	13 a 45 anos	Aumento dos níveis séricos de AST, ALT e triglicédeos.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2018.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De 165 estudos recuperados, somente 11 artigos foram utilizados para a construção dos resultados (Tabela 1).

O Ministério da Saúde considera como idade reprodutiva, no sexo feminino, a faixa etária de 10 a 49 anos de idade, dessa forma, é possível constatar que todos os estudos recuperados apresentaram mulheres em idade fértil. Portanto, é aconselhável que haja a realização do teste de gravidez para evitar possíveis complicações ao conceito^{20,21}, uma vez que, diversos estudos comprovam que o uso de isotretinoína em qualquer trimestre de gestação pode causar aborto em cerca de 40% das mulheres grávidas, enquanto que 35% tem o desenvolvimento de embriopatias²².

Além disso, a eliminação de medicamentos contendo esse princípio ativo é lenta, de forma que, no mínimo durante 30 dias após o uso é necessário evitar a gravidez^{16,23}, sendo ainda importante a assinatura do Termo de Consentimento Informado, demonstrando ciência dos riscos²⁴.

Nos estudos recuperados foi possível observar entre os efeitos adversos implicações relacionadas aos sistemas cardiovascular, hepático e alterações em parâmetros bioquímicos.

Em 36,4% (n=4) dos estudos observou-se no mínimo uma alteração de parâmetros do lipidograma das pacientes monitorizadas. O aumento do colesterol e LDL e a diminuição de HDL foram constatados, e

estes podem contribuir para o acúmulo de colesterol nos vasos, aumento do risco de problemas cardiovasculares e aterosclerose²⁵. Além disso, o aumento de triglicerídeos pode ser preocupante em pacientes que já sofrem com essa alteração bioquímica, já que o acúmulo de triglicerídeos pode ocasionar em graves problemas cardiovasculares, pancreatite aguda, xantoma eruptivo, lipemia retinalis e hepatoesplenomegalia^{25,26}. Porém, esses parâmetros bioquímicos não sofrem alterações consideradas significativa na grande maioria dos indivíduos e tal situação é contornada depois da conclusão da farmacoterapia^{12,27}.

Manifestações cardiovasculares foram observadas em somente em 18,2% (n=2) dos estudos, sendo esse efeito adverso representado pela taquicardia. Tal quadro é considerado raro¹².

O uso de isotretinoína geralmente se dá em pacientes jovens nos quais eventos de doenças cardíacas raramente ocorrem, sendo assim discutível o verdadeiro risco que as manifestações cardiovasculares e o aumento de triglicerídeos, colesterol e lipoproteínas têm apresentado, podendo estes marcadores bioquímicos representarem um fator de risco para o desenvolvimento futuro de dislipidemias e problemas cardiovasculares, necessitando assim de mais estudos a longo prazo para observar com clareza as implicações futuras dessas manifestações^{10,25}.

Em relação a efeitos adversos relacionados ao fígado, estes foram evidenciados em 27,3% (n=3) dos achados, com aumento, principalmente, das concentrações de ALT e AST. Tal ocorrência deve ser avaliada com cautela, uma vez que, pacientes que sofrem com hepatopatias não devem fazer uso deste medicamento²⁸. Ademais, exames laboratoriais constantes devem ser realizados durante o tratamento da isotretinoína para saber se há alterações consideradas relevantes²⁹ já que cada indivíduo pode estar apresentando diferentes comportamentos devido o uso do medicamento.

Mulheres que se encontram grávidas apresentam as mesmas manifestações que as em as mulheres idade reprodutiva, entretanto já se é sabido que a principal consequência negativa não ocorre na grávida e sim no concepto, uma vez que, o uso do medicamento ocasiona em disrupção vascular impedindo o desenvolvimento de estruturas intra-útero advindas do primeiro e segundo arcos braquiais³⁰.

Dessa forma, estudos que observem quais efeitos a isotretinoína pode causar na mulher grávida ainda não foram realizados, levando em consideração que a isotretinoína é absolutamente contraindicada na gravidez e que os dados presentes em pesquisas são escasso e apresentam-se geralmente como relato de caso de mulheres que estavam fazendo o uso do medicamento sem saber que encontravam-se

grávidas.^{23,30}

Assim, levando em consideração os efeitos adversos observados, o acompanhamento farmacoterapêutico, proveniente do profissional farmacêutico, torna-se essencial, visto que este é o único profissional capacitado para fornecer informações precisas e corretas ao paciente sobre os seus medicamentos. Ademais, é importante considerar os aspectos culturais, sociais e econômicos que podem levar uma mulher a fazer uso da isotretinoína sem antes tomar as devidas precauções que possam contribuir para evitar o desenvolvimento de uma gravidez ou, até mesmo, problemas relacionados ao uso irracional da droga. Dessa forma, o profissional farmacêutico pode vir a ser de extrema importância para permitir a promoção e conservação da saúde da mulher, uma vez que ao propiciar o uso correto do medicamento, ensinar a forma correta de uso de contraceptivos e fazer aconselhamentos acerca da repetição periódica do exame β -HCG, pode propiciar maior segurança e menor risco durante a terapia medicamentosa^{31,32}.

CONCLUSÃO

O uso da isotretinoína tem se mostrado uma importante ferramenta no tratamento da acne, contudo o perfil de usuárias desse medicamento são de mulheres em idade reprodutiva, podendo, portanto, fazer com que estas sofrem embriopatias ou abortos.

Alterações cardiovasculares, hepáticas e no lipidograma das pacientes foram observadas neste estudo, havendo a necessidade de pesquisas a longo prazo que possam permitir verificar de maneira mais concisa se aqueles que fizeram/fazem uso de isotretinoína têm maior probabilidade de desenvolver problemas cardiovasculares, hepáticos ou dislipidemias.

Por fim, o farmacêutico, no momento da dispensação, pode apresentar importante papel, conduzindo as pacientes a prevenção da gravidez por meio de métodos contraceptivos, ensinando a forma correta do uso e armazenamento do medicamento e compartilhando saberes através da educação em saúde para população.

REFERÊNCIAS

1. Mahto A. Acne vulgaris. *Medicine*. 2017;45(6):386-89.
2. Saint-Jean M, Dreno B. Acné. *EMC Dermatología*. 2016;50(4):1-14.
3. Tan AU, Schlosser BJ, Paller AS. A review of diagnosis and treatment of acne in adult female patients. *Int J Womens Dermatol*. 2017;4(2):56-71.
4. Mahmood NF, Shipmam AR. The age-old problem of acne. *Int J Womens Dermatol*. 2016;3(2):71-6.
5. Le Moigne M, Saint-Jean M, Dreno B. Acné. *EMC Tratado de Medicina*. 2017;21(3):1-8.

6. Berbis P. Acitrétine. *Ann Derm Ven.* 2001; 128(6-7):737-45.
7. Silva Júnior ED, Sette IMF, Belém LF, Jenebro DI, Pereira GJS, Barbosa JAA et al. Isotretinoína no tratamento da acne: riscos x benefícios. *Rev Bras Farm.* 2009;90(3):186-89.
8. Rodrigues EP, Gontijo EEL, Silva MG. Perfil dos pacientes com acne tratados com isotretinoína atendidos na clínica de dermatologia e laser o período de 2009 e 2012, na cidade de Gurupi, Tocantins. *Rev ITPAC.* 2014;7(3).
9. Alan S, Ünal B, Yildirim A. Premature ventricular contractions associated with isotertinoin use. *An Bras Dermatol.* 2016;91(6):820-21.
10. Borges MB, Ribeiro RKB, Costa FPP, Cavalcante JC. Avaliação laboratorial do perfil lipídico e testes de lesão hepatocelular em pacientes com acne vulgar sob uso de isotretinoína oral. *Rev Soc Bras Clin Méd.* 2011;9(6):397-402.
11. Bravo BSF, Azulay DR, Luiz RR, Mandarim-de-Lacerda CA, Cuzzi T, Azulay MM. Oral isotretinoin in photoaging: objective histological evidence of efficacy and durability. *An Bras Dermatol.* 2015;90(4):478-86.
12. Brito MFM, Sant'Anna IP, Galindo JCS, Rosendo LHPM, Santos JB. Avaliação dos efeitos adversos clínicos e alterações laboratoriais em pacientes com acne vulgar tratados com isotretinoína oral. *An Bras Dermatol.* 2010;85(3):331-37.
13. Coghi S, Neves MC. Hidratação nasal e tratamento da pele. *RBM.* 2011;68(3,suppl):15-21.
14. Cunha Filho RR, Almeida Júnior HL, Breuning JA. Angiodema duo to oral acitretin and isotretinoin. *An Bras Dermatol.* 2011; 86(4 suppl 1):28-30.
15. Kartal D, Yarsar M, Kartal L, Özcan I, Borlu M. Effects of isotretinoin on the olfactory function in patients with acne. *An Bras Dermatol.* 2017;92(2):191-95.
16. Picosse FR, Bonatto DC, Hassun KM, Talarico Filho S, Azulay DR, Bagatin E. Treatment of moderate to severe acne vulgaris with an orol isotretinoin similar to the reference product. *Surg Cosmet Dermatol.* 2016,8(2):121-27.
17. Rojas PG, Lopez RG, Chehade AC, Scavino Y, Morales A, Tagle M. Hepatitis autoimune inducida por isotretionina. *Rev gastroenterol Peru.* 2016;36(1):86-9.
18. Schmitt JV, Tavares M, Cerci FB. Mulheres adultas com acne apresentam maior risco de elevação de triglicédeos ao uso de isotretinoína oral. *An Bras Dermatol.* 2011;86(4):807-10.
19. Vieira AS, Beijamini V, Melchioris AC. The effect of isotretinoin on triglycerides and liver aminotransferases. *An Bras Dermatol.* 2012;87(3):382-87.
20. Brasil. Ministério da saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – Acne grave. 2010. Disponível em:< <http://conitec.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-acne-livro-2010.pdf>>. Acesso em: 4 jul. 2018.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Planejamento Familiar. 2011. Disponível em:< <http://www.brasil.gov.br/editoria/saude/2011/09/p-lanejamento-familiar>>. Acesso em: 30 mai. 2018.
22. Cammarta-Scalisi F, Nieves D, Avendaño A, Lacruz-Rengel MA, Alviárez K, Dávila F et al. Embriopatia por isotretinoína. Una entidad que puede evitarse. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(2):e303-7.
23. Lima GHS, Jubé MRR, Feres CC, Watanabe LE, Souza AMC. Embriopatia de ácido retinóico: relato de dois casos associados ao uso da isotretinoína. *Acta Fisiatr.* 2008;15(1):59-62.
24. Cajueiro ES, Lima LBR, Partata AK. Isotretinoína e suas propriedades farmacológicas. *Rev ITPAC.* 2014;7(1).
25. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC et al. V diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(4):1-20.
26. Francisco AR, Gonçalves I, Veiga F, Pedro MM, Pinto FJ, Brito D. Hipertrigliceridemia: há um papel para a aferese profilática? Relato de caso. *Braz J Nephrol (J Bras Nefrol).* 2016;38(3):366-69.
27. Mendes VS, Costa FO, Oliveira PAD, Oliveira AMSD. Efeitos do uso de isotretinoín ae acitretina nos tecidos bucais – revisão de literatura. *Arq bras odontol.* 2016;12(1):1-8.
28. Pina M, Canto GS. Atenção farmacêutica em dermatologia: fármacos e antiacneicos. *Saúde (Santa Maria).* 2010;36(2):39-54.
29. Medeiros RC, Dantas VCR, Barbosa MFPP, Figueiredo IFQ, Silva SAM. Avaliação laboratorial de pacientes que fazem uso de isotretinoína oral para o tratamento da acne grave. *Rev bras anal clin.* 2014;46(1-4):54-58.
30. Pachajoa H, Ordoñez A. Embriopatia por isotretinoína con microtia-anotia y cardiopatia. Presentación de un caso. *Arch argent pediatr.* 2012;110(3):e47-9.
31. Silva LN, Alves LR, Barbosa TS, Santos TSB, Gomes MN, Fernandes CKC. Acompanhamento farmacoterapêutico do uso da isotretinoína. *Rev Fac Montes Belos (FMB).* 2014;7(1):121-35.
32. Silva NF. Atenção farmacêutica em gestantes [trabalho de conclusão de curso]. Araraquara: Graduação em Farmácia pela Universidade Estadual Paulista; 2013.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Francisco Patrício de Andrade Júnior

Juniorfarmácia.ufcg@outlook.com

Submetido em 04/09/2018

Aceito em 04/10/2018