

ISOTRETINOÍNA: UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO SISTÊMICO DA ACNE E ASPECTOS FUNDAMENTAIS PARA A ATENÇÃO FARMACÊUTICA

GABRIELA MANTELLI SCHMIDT¹
CRISTIANE DE BONA DA SILVA²

1. Graduanda do Curso de Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, Santa Maria, RS, Brasil.
2. Professor Adjunto, Centro de Ciências da Saúde, Curso de Farmácia, Departamento de Farmácia Industrial, Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, Av. Roraima, 1000, Bairro Camobi, 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil.

Autor responsável: C. B. da SILVA
E-mail: csbona@smail.ufsm.br

INTRODUÇÃO

A acne é uma das doenças da pele mais freqüente entre a população, afetando cerca de 80% dos adolescentes. As lesões surgem na puberdade e acometem ambos os sexos, tendo maior incidência dos 15 aos 18 anos, podendo permanecer até idades mais avançadas (PIQUERO, 2004; HERANE, 2005). É um processo cutâneo de curso crônico e se caracteriza por comedões (cravos), pápulas, pústulas e, nas formas mais graves, por abscessos, cistos e cicatrizes em graus variáveis (MINELLI & NEME, 1997; SAMPAIO & RIVITTI, 2000).

Existem cinco aspectos fundamentais que contribuem para o desenvolvimento das lesões da acne: o aumento da secreção de sebo; a produção de andrógenos; alterações no processo de cornificação do epitélio folicular; a influência bacteriana, fundamentalmente, a proliferação do *Propionibacterium acnes* e o processo inflamatório desencadeado (HERANE, 2005).

Os retinóides representam uma das maiores conquistas na terapêutica dermatológica. Para a acne, a introdução da isotretinoína ocorreu em 1979 (em 1982, seu uso foi permitido pelo FDA) e constituiu-se em uma medicação realmente eficaz nas formas císticas, nodulares e fulminantes da doença (PIQUERO, 2004).

A isotretinoína oral é o único medicamento que atua sobre os quatro fatores etiopatogênicos da acne: atua na redução da secreção sebácea, ocasionando atrofia das glândulas sebáceas, com conseqüente diminuição da flora anaeróbia da pele, particularmente do *P. acnes*; possui, também, atividade antiinflamatória e age sobre o padrão de queratinização folicular (SILVA, 2002; HITA et al., 2003).

Seu uso restrito deve-se ao grande número de reações adversas, incluindo importante ação teratogênica. Por este fato, o paciente usuário deverá estar ciente de seus efeitos antes de iniciar o tratamento. Uma das maneiras de

informar este paciente é através da atenção farmacêutica, realizada pelo farmacêutico durante a dispensação do medicamento. O presente trabalho apresenta, através de uma revisão bibliográfica, informações a respeito da acne, com ênfase no seu tratamento com a isotretinoína. A questão atual deste fármaco é abordada de modo amplo, incluindo procedimentos para a realização da atenção farmacêutica deste medicamento.

Isotretinoína

A isotretinoína é o ácido 13-cis-retinóico (Figura 1), obtido por modificação química no grupo terminal polar e na cadeia lateral de polieno da vitamina A. Sua eficácia no tratamento da acne é conhecida, especialmente nas lesões faciais (SAMPALIO & RIVITTI, 2000; HITA et al., 2003; DINIZ et al., 2004).

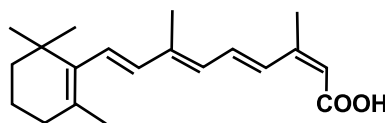


Figura 1. Estrutura química da isotretinoína.

A isotretinoína, assim como os demais retinóides, diminui a queratinização infundibular, destruindo a coesão do estrato córneo e alterando a permeabilidade do conduto pilosebáceo, o que termina favorecendo a expulsão da massa córnea (ALONSO, 2000). Além disso, é o fármaco mais eficaz na redução do tamanho da glândula sebácea através da redução da proliferação dos sebócitos basais e da supressão da produção de sebo *in vivo*. Detectou-se redução acentuada dos ésteres de cera, pequena diminuição do esqualeno e um aumento relativo do nível de colesterol nos lipídios da superfície da pele. Demonstrou-se, também, que a isotretinoína oral diminui

a fração de triglicerídeos e de esteróis livres, enquanto que as ceramidas totais aumentam na fração lipídica do comedão (HOMMEL et al., 1996). A inibição das glândulas sebáceas na maioria dos pacientes ocorre entre dois a quatro meses, embora às vezes se prolongue por um ano, mas a regressão das lesões é duradoura, sendo excepcionais as recidivas (FURTADO et al., 1990).

Os retinóides são moléculas pequenas que atuam como hormônios e desenvolvem sua atividade biológica através da ativação de receptores nucleares, que levam à modulação da transcrição gênica (WYATT et al., 2003). O ácido retinóico, assim como a isotretinoína, interage com a zona de união ligante dos RAR (receptores do ácido retinóico) e induz ou suprime a transcrição de genes contendo elementos de resposta aos retinóides. O RNA mensageiro, transcrito do gene correspondente, difunde para o citoplasma e, a nível ribossômico, induz a síntese de material protéico, que regula a proliferação e a diferenciação celular, a inflamação e a atividade de glândulas sebáceas (VOZMEDIANO, 2000).

A isotretinoína, comercialmente, encontra-se disponível nas formas farmacêuticas de cápsulas (10 e 20 mg), cremes e géis (0,05%), bem como em associações com outros fármacos. A dosagem inicial é de 0,5 a 1,0 mg/kg/dia, subdividida em duas doses, reduzida, gradualmente. Geralmente, o período mínimo de tratamento é de 16 semanas (MARTINDALE, 1996; KOROLKOVAS & ALBUQUERQUE, 2005). Foram observados resultados favoráveis no tratamento com doses de 0,7-0,8 mg/kg/dia, durante 100 dias (PIQUERO, 2004).

Atualmente, tem-se preferido iniciar o tratamento com doses baixas, com aumento gradual, pois nas primeiras quatro semanas pode ocorrer um agravamento do quadro clínico que, geralmente, melhora de forma espontânea (AMICHAÏ et al, 2006).

A absorção deste retinóide é potencializada em até 60% quando administrado junto à refeição e deve-se dividir, preferencialmente, em duas doses (AZULAY, 1997).

Uma das desvantagens do fármaco é o elevado custo, que limita o seu uso em países como o Brasil, no qual predomina o baixo poder aquisitivo da população; entretanto é mais efetivo, e o tratamento pode apresentar um custo total menor que o do uso crônico de outras terapias antiacnéicas.

Os maiores problemas da isotretinoína derivam de seu potencial teratogênico e da ocorrência de múltiplas reações adversas, às vezes graves, que podem levar as contra-indicações ao seu uso. Os sintomas relacionados com hipervitaminose A são os efeitos indesejáveis mais freqüentemente relatados da isotretinoína: secura da pele e das mucosas, isto é, de lábios, mucosa nasal (epistaxe), faringe (rouquidão), olhos (conjuntivite, opacidade da córnea e intolerância a lentes de contato) (PIQUERO, 2004). Os efeitos adversos de maior importância relacio-

ados à isotretinoína são: desordens do sistema músculo-esquelético, efeitos mucocutâneos, desordens do sistema gastrointestinal, desordens hepáticas e biliares, desordens sensoriais, alterações sanguíneas e metabólicas, alterações neuropsíquicas (AZULAY, 1997; MARTINDALE, 1996; VOZMEDIANO, 2000; BRECHER et al., 2003). Adicionalmente, estudos indicam a relação de casos de depressão e suicídio em pacientes tratados com isotretinoína (PIQUERO, 2004; POBLETE et al., 2006).

A maioria dos efeitos adversos da isotretinoína são dose-dependentes e reversíveis, à exceção da teratogenicidade que é, indiscutivelmente, o motivo mais preocupante associado a este medicamento (MARTINDALE, 1996). A isotretinoína é capaz de atravessar a barreira placentária e é reconhecidamente uma substância altamente teratogênica. Principalmente durante os primeiros meses de gestação, quando existe um risco máximo de malformações, mas o risco de teratogenicidade persiste ao longo de toda a gestação, inclusive no terceiro trimestre (ALONSO, 2000). Aproximadamente, um quarto de todos os fetos expostos à isotretinoína durante a gestação apresenta defeitos de nascimento. Os defeitos são característicos, e são denominados embriopatias por retinóides (ELLIS et al., 2001). A isotretinoína é o ponto de origem de um quadro característico de abortos espontâneos, de partos prematuros e de malformações. O risco estimado de abortos espontâneos devido ao uso de isotretinoína é de, aproximadamente, 15% das gestações (CHAGAS, 2003; DE SANTIS et al., 2007). Mulheres em idade fértil devem utilizar contraceptivos orais e fazer outro tipo de controle de natalidade eficaz no mínimo um mês antes, durante e um mês após a terapia com isotretinoína. Além disso, deve-se ter resultado negativo de teste de gravidez antes de iniciar o tratamento (WYATT et al., 2003).

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, que apresentam nódulos e abscessos; também para pacientes com acne pápulo-pustulosa moderado, que não respondem à terapia convencional, com tendência a deixar cicatrizes físicas ou psíquicas, bem como, àqueles pacientes em que se espera ótima adesão aos cuidados necessários durante o tratamento (BRASIL, 2001; PIQUERO, 2004).

Especificamente, a isotretinoína oral deve ser empregada nos seguintes casos: 1) pacientes com acne severa (acne nódulo-cística e conglobata); 2) pacientes com acne moderada que não respondem ao tratamento convencional; 3) pacientes que apresentam uma boa resposta inicial, porém continuam a manifestar acne importante depois de várias alternativas terapêuticas adequadas; 4) pacientes com depressão profunda, com qualquer grau de acne; 5) pacientes com boa resposta a três cursos de terapia convencional, porém que rapidamente apresentaram recaídas; 6) pacientes com foliculite por gram negativos; 7) pacien-

tes que possuem cicatrizes da acne; 8) pacientes com *acne fulminans* (VOZMEDIANO, 2000; PIQUERO, 2004).

Atenção Farmacêutica

Para a realização da Atenção Farmacêutica durante o uso da isotretinoína, vários aspectos devem ser observados. É importante o aconselhamento à pacientes do sexo feminino, em idade fértil, sobre o potencial teratogênico deste fármaco, e a todos os pacientes, independente de sexo e idade, dos demais efeitos indesejáveis que podem ocorrer durante o tratamento. O farmacêutico deve orientar o paciente quanto às interações medicamentosas, os cuidados na administração e conservação do medicamento, questionar sobre reações alérgicas anteriormente apresentadas, outros medicamentos em uso, destacar a importância do cumprimento correto do tratamento, bem como acompanhar a realização de exames laboratoriais periódicos e o uso de medidas contraceptivas pelas pacientes (ARRAIS et al., 2007).

É importante ressaltar que, para ser incluído no protocolo de tratamento com isotretinoína via oral, o paciente deverá apresentar pelo menos acne nodulocística, acne conglobata e/ou outras formas de acne grave e, necessariamente, a ausência de resposta satisfatória ao tratamento convencional, incluindo antibióticos sistêmicos administrados por um período mínimo de dois meses (CVS, 2003a).

Dentre as principais interações medicamentosas relatadas para a isotretinoína destacam-se: diminuição dos níveis séricos da carbamazepina; a administração conjunta de etanol com isotretinoína deve ser evitada, devido ao sinergismo para os efeitos hepatotóxicos e hipertrigliceridemia, além de possível reação semelhante à do dissulfiran (BRASIL, 2001); aumento no risco de surgimento de pseudotumor cerebral em associação com antibióticos da classe das tetraciclina (MARTINDALE, 1996); elevação dos níveis de lipídios séricos com corticóides e estrógenos; potencialização dos efeitos hepatotóxicos com metotrexate. A utilização de vitamina A durante o tratamento com isotretinoína deve ser evitada, a fim de prevenir os efeitos tóxicos decorrentes da hipervitaminose A (FURTADO et al., 1990).

A isotretinoína é contra-indicada nos seguintes casos: gravidez, nutrízes, hipersensibilidade ao fármaco, coexistência de processos patológicos associados (renal, hepático, hiperlipidemia); uso concomitante com outros fármacos, entre eles: estrógenos, corticóides, metotrexate, tetraciclina; crianças menores de 15 anos (atendimento em Serviços de Referência) (FURTADO et al., 1990; BRASIL, 2001):

A continuação do tratamento com isotretinoína oral deve ser reavaliada caso o paciente apresente alguma das seguintes manifestações: manifestações psiquiátricas (alteração de comportamento, idéias suicidas ou psicóticas);

manifestações neurológicas (tonturas, parestesias, convulsões); distúrbios hormonais (alterações menstruais, ginecomastia, hirsutismo); manifestações osteo-musculares (tendinite, ruptura de tendão, aumento de CPK); agravamento ou aparecimento de asma brônquica; nefropatias; manifestações cardíacas (alteração de batimentos, angi-na); infecções recorrentes (CVS, 2003a).

O tratamento oral com isotretinoína deve ser interrompido nos seguintes casos: gestação; alterações hematológicas significativas; dislipidemia não controlada; hepatopatias graves; suspeita de hipertensão intracraniana; rabdomiólise (danos na musculatura esquelética resultando em extravazamento do conteúdo de células musculares); alterações oftalmológicas; alterações otoneurológicas; pancreatite aguda; hipervitaminose A (CVS, 2003a):

É importante ressaltar que no Brasil, a comercialização da isotretinoína encontra-se regulamentada pela Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Os medicamentos de uso tópico contendo isotretinoína ficam sujeitos à venda sob prescrição médica sem retenção de receita (BRASIL, 2007); entretanto, para uso sistêmico (lista C2), a prescrição deverá ser feita através de Notificação de Receita Especial, de cor branca. Além desta, os profissionais deverão fornecer o aos pacientes o Termo de Consentimento Pós-Informado, alertando-os que o medicamento é pessoal e intransferível, e das suas reações e restrições de uso (BRASIL, 1998).

A Portaria CVS nº 10, de 02 de junho de 2003, vigente apenas para o estado de São Paulo, observa que houve considerável aumento do número de relatos de reações adversas em consequência ao aumento do número de prescrições da isotretinoína, inclusive para casos de acne vulgar, para o qual não é indicada. Para possibilitar maior controle sobre as prescrições deste medicamento, normas próprias para orientar e controlar a prescrição e dispensação da isotretinoína foram estabelecidas.

Para a realização da Atenção Farmacêutica, com objetivo de avaliar e orientar o paciente, no início e seguimento do seu tratamento com isotretinoína oral, foi proposto um protocolo, onde constam os principais pontos a serem observados. As informações coletadas deverão servir de base para a obtenção de um banco de dados, com o propósito de acompanhar a melhora das condições de saúde dos pacientes, pelo farmacêutico.

Para o protocolo é apresentada uma ficha farmacoterapêutica, caracterizada por um roteiro de trabalho, cujo intuito é servir como instrumento para o controle efetivo do tratamento estabelecido, além de conter informações relativas ao acompanhamento dos pacientes, efeitos positivos, reações adversas, interações medicamentosas, contra-indicações, entre outras. Idealmente estas informações deverão servir de base para a obtenção de um banco de dados, com o propósito de acompanhar a melhora das condições de saúde dos pacientes, pelo farmacêutico.

FICHA FARMACOTERAPÊUTICA
Protocolo Clínico: Acne
Medicamento: ISOTRETINOÍNA ORAL

1. Dados do paciente

Nome: _____
 Endereço: _____
 Telefone: _____ CPF: _____
 Sexo: () F () M Idade: _____
 Peso: _____ Altura: _____
 Médico assistente: _____ Telefone: _____

2. Avaliação Farmacoterapêutica

2.1. Para mulheres em idade reprodutiva:

a) Teste de gravidez (b-HCG)?

() Negativo () Positivo ⇒ Não dispensar.

b) Faz uso de métodos anticoncepcionais?

() Não ⇒ Não dispensar e encaminhar ao atendimento ginecológico.

() Sim Quais? _____

2.2 Para todos os pacientes:

a) Primeira vez que faz tratamento da acne?

() Não ⇒ Quais medicamentos já utilizados? _____

() Sim ⇒ Não dispensar.

b) Possui outras doenças diagnosticadas?

() Não

() Sim ⇒ Quais? () Hipercolesterolemia () Hipertrigliceridemia

() Diabetes mellitus

() Outras: _____

c) Faz uso de outras medicações?

() Não

() Sim ⇒ Quais? () Tetraciclinas (minocilina) () Carbamazepina

() Outras

Nome comercial	Nome genérico	Posologia

d) Apresentou reações alérgicas a medicamentos?

() Não

() Sim ⇒ Quais reações? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Reações apresentadas

e) Faz uso de vitaminas?

Não

Sim ⇒ Desaconselhar o uso da vitamina A durante tratamento.

f) Faz uso de bebidas alcoólicas?

Não

Sim ⇒ Desaconselhar o uso durante tratamento.

g) Usa lentes de contato?

Não

Sim ⇒ Desaconselhar o uso durante tratamento.

3. Monitoração do tratamento

3.1 Registro dos resultados laboratoriais:

Exames	Resultados				
	Inicial*	1º mês	4º mês	7º mês	10º mês
Leucócitos					
Plaquetas					
TP					
Glicemia					
AST					
ALT					
Colesterol total					
Triglicerídeos					

* Os exames iniciais devem estar dentro dos valores normais.

Observações:

a) Apresentou valores alterados?

Não

Sim ⇒ Dispensar e encaminhar ao atendimento médico.

b) Apresentou sintomas que indiquem reações adversas?

Não

Sim ⇒ Dispensar e encaminhar ao atendimento médico.

3.2 Reações adversas:

Secura da boca

Dor muscular

Secura do nariz

Dor articular

Secura dos olhos

Diminuição da adaptação claro-escuro

Sangramento nasal

Distúrbios visuais

Descamação

Fotofobia

Queda do cabelo

Depressão

Dor de cabeça

Outras

Data	Reações apresentadas

c) Quando apareceu o sintoma?

() No início do tratamento.

() Durante o tratamento.

() Outro: _____

d) Administrou algum outro medicamento?

() Não

() Sim

Quando? _____

Qual(is)? _____

Dose: _____

4. Registro de dispensação

Data	Medicamento	Dose	Quantidade

Observações _____

CONCLUSÕES

Ao término deste estudo, as abordagens realizadas em relação à acne e seu tratamento com a isotretinoína permitiram observar a necessidade da Atenção Farmacêutica durante a dispensação deste medicamento. Efeitos adversos potencialmente perigosos e a teratogenicidade representam riscos significativos em pacientes tratados com este retinóide, principalmente mulheres em idade fértil, as quais devem ser acompanhadas durante a utilização do medicamento. Este acompanhamento pode ser realizado pelo profissional farmacêutico, em qualquer estabelecimento farmacêutico comercial, através da realização da Atenção Farmacêutica, seguindo, por exemplo, as indicações do protocolo proposto neste trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALONSO, F.S. *Bases para la atención farmacéutica del acné vulgar*. 1. Ed. Madrid: Díaz de Santos, 2000.
- AMICHAÏ, B.; SHEMER, A.; GRUNWALD, M.H. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.* v. 54, p. 644-646, 2006.
- ARRAIS, P.S.D.; BARRETO, M.L.; COELHO, H.L.L. Aspectos dos processos de prescrição e dispensação de medicamentos na percepção do paciente. *Cad. Saúde Pública*. v. 23, 2007.
- AZULAY, R.D. *Dermatologia*. 2. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 1997.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial da União, Brasília, 15 de maio de 1998.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 389, de 19 de setembro de 2001. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da acne.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 15, de 01 de março de 2007. Publica a atualização do Anexo I, Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial, da Portaria SVS/MS nº.344, de 12 de maio de 1998. Diário Oficial da União, Brasília, 02 de março de 2007.
- BRECHER, A.R.; ORLOW, S.J. Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents. *J. Am. Acad. Dermatol.* v. 49, p. 171-182, 2003.
- CHAGAS, M.H.C. Teratogenia da vitamina A. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant.* v. 3, p. 247-252, 2003.
- CVS. Centro de Vigilância Sanitária. Setor de Farmacovigilância. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Alerta terapêutico n. 06/02 – Isotretinoína, de 6 de abril de 2003. Prescrição da Isotretinoína: Novas Reações Adversas. (a)
- CVS. Centro de Vigilância Sanitária. Portaria n. 10, de 02 de junho de 2003. Dispõe sobre a comercialização e controle do medicamento à base de substância retinóide – Isotretinoína e dá providências correlatas. (b)
- DE SANTIS, M.; STRAFACE, G.; CAVALIERE, A.; CARUSO, A. The need for restricted prescription of retinoic acid derivative isotretinoin to prevent retinoid teratogenicity. *Prev. Med.* v. 45, p. 243-244, 2007.
- DINIZ, D.G.A.; ALVES, C.P.I.; LIMA, E.M.; FILHO, N.R.A. Emprego da técnica de HRGC na identificação da Isotretinoína e seus produtos de degradação em medicamentos. *Rev. Eletrônica Farm.* v. 1, p. 17-22, 2004.
- ELLIS, C.N.; KRACH, K.J. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* v. 45, p. S150-157, 2001.
- FURTADO, T.; SANTOS, S.M.B. Tratamento da acne pela isotretinoína: Contra-indicações e argumentos contrários. *An. Bras. Dermatol.* v. 65, p. 221-223, 1990.
- HERANE, M. I. Actualización terapéutica en acne vulgaris. *Rev. Lat. Dermatol. Ped.* v. 3, p. 5-19, 2005.
- HITA, J.A.; VOZMEDIANO, J.F. Retinoides en dermatologia. *Med. Cut. Ibero-Latinoam.* v. 31, p. 271-294, 2003.
- HOMMEL, L.; GEIGER, J.M.; HARMS, M.; SAURAT, J.H. Sebum excretion rate in subjects treated with oral all-trans-retinoic-acid. *Dermatology*. v. 193, p. 127-130, 1996.
- KOROLKOVAS, A.; ALBUQUERQUE, F.F. *Dicionário Terapêutico Guanabara 2005/2006*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2005.
- MARTINDALE: The Extra Pharmacopoeia. 31. Ed. London: Royal Pharmaceutical Society, 1996. p. 1087.
- MINELLI, L.; NEME, L.C. Acne Vulgar – como diagnosticar e tratar. *Rev. Bras. Med.* v. 54, 1997.
- PIQUERO, J. Isotretinoína: su uso en el acné del adolescente. *Dermatol. Pediatr. Lat.* v. 2, p. 72-81, 2004.
- POBLETE, A.C.; HERSKOVIC, M.V.; EVA, C.P. Crisis de pânico en un paciente con acné tratado con isotretinoína: Caso clínico. *Rev. Méd. Chile*, v. 134, p.1565-1567, 2006.
- SAMPAIO, S.; RIVITTI, E.A. *Dermatologia*. 2. Ed. São Paulo: Artes Médicas, 2000.
- SILVA, P. *Farmacologia*. 6. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2002. p.184-196.
- VOZMEDIANO, J.M.F. *Acné*. Madrid: Schering España, S.A., 2000.
- WYATT, E.L.; SUTTER, S.H.; DRAKE, L.A. Farmacologia dermatológica. In: GOODMAN & GILMAN. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 10. Ed. Rio de Janeiro: Ed. McGraw Hill, 2003. p. 1349-1368.