

Quais são os riscos do tratamento da acne com isotretinoína?

What are the risks of treating acne with isotretinoin?

Lysandra de Paiva Pinheiro Teixeira Lima

Manuela Freitas Ferreira Lima

Lívia Régia Nóbrega Rodrigues

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

Aceito em 22 de janeiro, 2024

Registro DOI: <http://dx.doi.org/10.22280/revintervol17ed1.565>



RESUMO

A acne é uma doença crônica, inflamatória e imunomediada da unidade pilosebácea. Geralmente, surge durante a puberdade, coincidindo com o início da produção hormonal. O tratamento adequado, precoce, eficaz e seguro é a chave para a remissão da doença sem sequelas físicas e/ou emocionais. A isotretinoína é um fármaco comumente utilizado no controle e tratamento da acne, entretanto, muitos efeitos adversos são observados durante a sua utilização. O objetivo do presente estudo foi revisar a literatura científica a fim de elucidar os riscos do uso da isotretinoína na terapêutica da acne. Para tal, foi conduzida uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE, LILACS e EMBASE. Após seleção dos estudos publicados entre 2017 e 2023, foram incluídos cinco artigos na presente revisão. Os resultados dos trabalhos analisados indicam alta eficácia na regressão da acne nos indivíduos que utilizaram a isotretinoína, porém, efeitos como teratogenicidade, infertilidade, transtornos psiquiátricos e redução da lubrificação corporal são observados. O uso da isotretinoína é uma escolha terapêutica viável para o tratamento da acne, porém precisa ser utilizada com cautela em decorrência dos efeitos colaterais resultantes de seu uso.

Palavras-chave: Isotretinoína. Acne vulgar. Tratamento farmacológico. Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos.

ABSTRACT

Acne is a chronic, inflammatory, immune-mediated disease of the pilosebaceous unit. It generally appears during puberty, coinciding with the beginning of hormone production. Adequate, early, effective and safe treatment is the key to disease remission without physical and/or emotional sequelae. Isotretinoin is a drug commonly used to control and treat acne, however, many adverse effects are observed during its use. The objective of the present study was to review the scientific literature in order to elucidate the risks of using isotretinoin in acne therapy. To this end, a bibliographical search was conducted in the MEDLINE, LILACS and EMBASE databases. After selecting studies published between 2017 and 2023, five articles were included in the present review. The results of the studies analyzed indicate high efficacy in the regression of acne in individuals who used isotretinoin, however, effects such as teratogenicity, infertility, psychiatric disorders and reduced body lubrication are observed. The use of isotretinoin is a viable therapeutic choice for the treatment of acne, but it needs to be used with caution due to the side effects resulting from its use.

Keywords: Isotretinoin. Acne vulgaris. Drug Therapy. Drug-related side effects and adverse reactions.



1 INTRODUÇÃO

A acne é uma condição que pode ocorrer em qualquer idade, em todo o mundo, sendo considerada uma das três dermatoses mais frequentes em consultas dermatológicas. Os principais sintomas incluem lesões não inflamatórias (comedões) na face, tronco e dorso, e/ou lesões inflamatórias (pápulas, pústulas, nódulos e cistos) que podem evoluir para cicatrizes, afetando negativamente a qualidade de vida (BAGATIN; COSTA, 2020). Cerca de 80–90% dos adolescentes, com idades entre 16 e 20 anos, são afetados por esse distúrbio. No entanto, mesmo na vida adulta, cerca de 50% dos pacientes, principalmente mulheres, ainda enfrentam o problema da acne. De acordo com um estudo populacional realizado em cinco países europeus, que incluiu 12.377 participantes com idades entre 18 e 74 anos, foi constatado que a prevalência de acne é de 19,2%, e as mulheres são mais isoladas em comparação aos homens (BAGATIN; COSTA, 2020).

Um dos medicamentos mais comumente utilizados para o tratamento da acne é a isotretinoína (ISO), apesar de frequentemente apresentar efeitos indesejáveis decorrentes de sua ação sobre os queratinócitos e repercutindo em efeitos adversos mucocutâneos nas células dos folículos pilosos, nos miócitos e nos hepatócitos pelo aumento dos níveis de homocisteína. Esse fármaco também pode afetar células da crista neural, que podem causar teratogenicidade, tornando obrigatório o uso do medicamento em conjunto de contraceptivos por mulheres. Ademais, a ISO pode afetar células do hipocampo, que podem implicar na redução da neurogênese hipocampal e depressão. Além disso, pode causar a doença inflamatória intestinal por sua interação com o epitélio intestinal e os olhos secos pelo impacto nas células meibomianas (KAPALA et al., 2022). Tendo em vista as muitas comorbidades que esse medicamento pode causar, seu uso deve ser disposto com extrema cautela e acompanhamento profissional.

Apesar de o mecanismo exato ainda não ser completamente compreendido em pacientes com acne, o ácido 13-cis retinóico tem um papel importante nesse processo. Ele atua inibindo a hiperqueratinização infundibular e a formação de comedões, além de induzir a apoptose dos sebócitos. Isso resulta em uma diminuição da produção de sebo e na redução do tamanho dos ductos sebosos, criando um ambiente menos favorável para bactérias. Além disso, a isotretinoína também



modifica os mecanismos imunológicos e a quimiotaxia de polimorfonucleares e monócitos. Essas ações foram combinadas para o tratamento eficaz da acne (KAPALA et al., 2022).

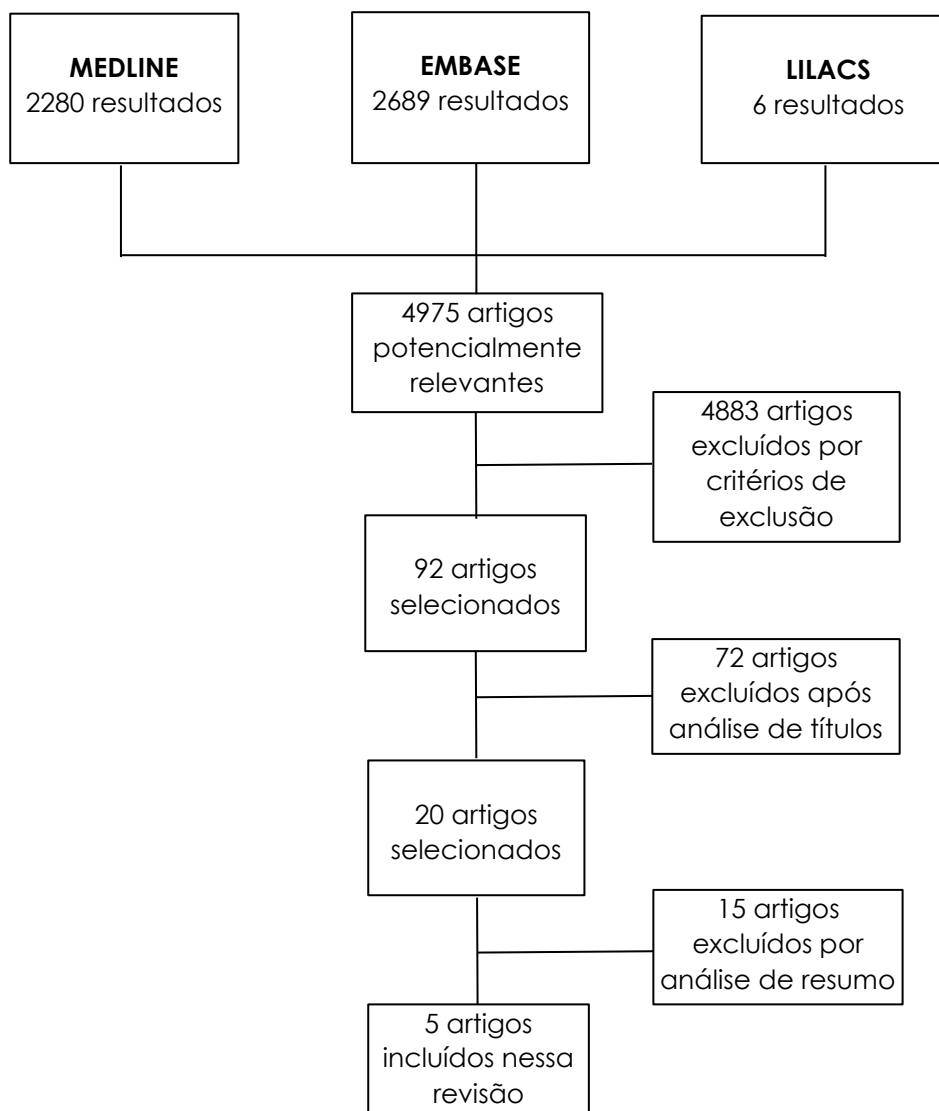
Neste contexto, este estudo teve como objetivo revisar a literatura científica vigente acerca dos riscos do uso da isotretinoína no tratamento da acne.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho é resultado de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e LILACS, através da utilização dos descritores e/ou palavras-chave "isotretinoína", "efeitos adversos", "toxicidade" e suas combinações, bem como seus correspondentes em inglês. Foram incluídos artigos originais, de revisão e relatos de caso publicados nos idiomas português, inglês e espanhol entre 2017 e 2023, com temática pertinente ao objetivo de estudo, tendo sido selecionados cinco artigos para compor esta revisão. A Figura 1 demonstra o processo de seleção dos artigos.



Figura 1: Diagrama de fluxo da seleção dos artigos da revisão bibliográfica sobre os riscos do uso da isotretinoína, 2023.



3 RESULTADOS & DISCUSSÃO

A presente pesquisa bibliográfica resultou na seleção de cinco artigos, cujos principais achados encontram-se apresentados no Quadro 1.

QUADRO 1: Principais achados obtidos por meio dos artigos analisados.

AUTORES/ANO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO E AMOSTRA	OBJETIVOS	RESULTADOS	CONCLUSÕES
BAGATIN; COSTA, 2020.	Revisão de literatura	---	Atualizar sobre dosagem ideal, vigilância e efeitos adversos do tratamento da acne com isotretinoína.	A teratogenicidade é o risco mais grave, independente da dose, tendo em vista que é irreversível e representa a maior preocupação na prescrição do medicamento para mulheres em idade reprodutiva. Ademais, os eventos adversos são: efeitos no metabolismo ósseo, cicatrização anormal, risco de depressão, ideação suicida ou suicídio e doença inflamatória intestinal.	A acne é uma doença crônica com lesões inflamatórias na face e no tronco, que podem levar a cicatrizes. Embora a isotretinoína oral seja utilizada há cerca de 40 anos e tenha revolucionado o tratamento da acne, curando-a e trazendo de volta a autoestima dos pacientes, apresenta importantes efeitos adversos, devendo ser utilizada com intenso acompanhamento.
KAPALA et al., 2022.	Metanálise	3.274 pacientes com acne vulgar	Estabelecer os eventos adversos da terapia com isotretinoína entre os ensaios clínicos em humanos e sua prevalência.	Foram constatados efeitos colaterais como: mudanças na pele inteira, alterações oftálmicas, alterações nasofaríngeas, alterações orais, humor e alterações neurológicas, alterações musculoesqueléticas, alterações gastrointestinais, infecções e outros menos comuns, como síndrome de Stevens-Johnson.	Essa metanálise analisou os efeitos da farmacoterapia com isotretinoína no corpo humano e resumiu diversos perfis de efeitos adversos com base em ensaios clínicos.



<p>LI et al., 2019.</p>	<p>Metanálise</p>	<p>—</p>	<p>Investigar a associação entre o uso de isotretinoína e o risco de depressão em pacientes com acne.</p>	<p>A análise de 17 estudos mostrou que o uso de isotretinoína estava significativamente associado a uma melhora dos sintomas em comparação com o estado inicial antes do tratamento. No entanto, ao avaliar o risco de depressão em 4 estudos, não foi encontrado uma associação significativa entre o uso de isotretinoína e o risco de transtornos depressivos em geral. No entanto, quando analisados separadamente, os estudos retrospectivos indicaram uma associação estatisticamente significativa entre o uso de isotretinoína e os riscos de transtornos depressivos.</p>	<p>Este estudo sugeriu uma associação do uso de isotretinoína em pacientes com acne com melhora significativa dos sintomas de depressão. Futuros ensaios clínicos randomizados são necessários para verificar os achados atuais.</p>
<p>CAMMARATA-SCALISI et al., 2018.</p>	<p>Relato de caso</p>	<p>1 recém-nascido</p>	<p>Apresentar o caso de um recém-nascido com histórico de exposição pré-natal à isotretinoína, entidade clínica evitável, com defeitos congênitos graves do sistema nervoso central e importante dismorfia facial, com evolução clínica desfavorável.</p>	<p>A exposição à isotretinoína entre a segunda e a quinta semana após a concepção é considerada período crítico. No entanto, em qualquer momento da gravidez, apresenta alto risco de teratogenicidade. A morte celular programada (apoptose) contribui evolutivamente para o desenvolvimento do sistema nervoso e requer um equilíbrio regulado na sinalização durante a maior parte dos períodos críticos, o que garante uma adequada diferenciação e amadurecimento.</p>	<p>Recomenda-se que mulheres em idade fértil usem contraceptivos orais um mês antes de iniciar o tratamento com isotretinoína e evitem engravidar um mês após o término do tratamento. As advertências médicas devem ser cada vez mais detalhadas e um consentimento informado deve ser assinado para o uso do medicamento.</p>
<p>KURHAN; KAMIS, 2022.</p>	<p>Relato de caso</p>	<p>1 jovem de 18 anos</p>	<p>Analisar o caso de um jovem de 18 anos que apresentou mania psicótica após realizar tratamento com isotretinoína.</p>	<p>A relação temporal entre o uso de isotretinoína e o surgimento de mania psicótica que regrediu após a interrupção da droga e a não descoberta de outra causa para desencadear o ataque foram avaliadas como uma "relação provável" de acordo com o Sistema de Avaliação de Causalidade UMC da Organização Mundial da Saúde (OMS 2019).</p>	<p>Embora iniciar o tratamento com olanzapina concomitantemente com a descontinuação do tratamento com isotretinoína reduza a confiabilidade dessa conclusão e impeçam a avaliação ideal, não ter recebido tratamento antipsicótico teria sido clinicamente inapropriado.</p>

A acne vulgar é uma doença crônica inflamatória que afeta a unidade pilosebácea da face, pescoço, tórax e costas. Essa condição dermatológica pode se manifestar de diferentes formas, com lesões não inflamatórias, como comedões abertos e fechados, ou inflamatórias, como pápulas, pústulas e nódulos. É a doença de pele mais prevalente em todo o mundo, com uma estimativa de ocorrência entre 70% e 87%. Além de causar problemas estéticos, a acne vulgar pode impactar significativamente a qualidade de vida, podendo levar a problemas mentais como depressão, ansiedade, baixa autoestima, fobia social e até tentativas de suicídio (LI et al., 2019).

O tratamento ideal varia conforme a morfologia e gravidade da acne. Para casos leves, recomenda-se o uso de retinoides tópicos. Já para casos moderados, são necessárias abordagens sistêmicas, incluindo antibióticos orais, terapia hormonal e retinoides orais. Em situações de acne moderada a grave ou resistente, a isotretinoína é o tratamento preferencial (LI et al., 2019).

A isotretinoína (ácido 13-cis retinóico) é uma forma de análogo da vitamina A introduzida em 1982 pela empresa Hoffmann-La Roche para tratar a acne nodulocística recalcitrante grave. Essa droga tem impacto na patogênese da acne, atuando como agente antisseborreico na glândula sebácea, estimulando a proliferação de queratinócitos, o crescimento de *Propionibacterium acnes* e a inflamação. Contudo, seu uso está relacionado a efeitos colaterais, sendo o mais grave a teratogênese, seguida de efeitos secundários na pele e mucosas, elevação das transaminases e hipertrigliceridemia. A isotretinoína aumenta em 40% o risco de abortos espontâneos e natimortos em gestações com exposição à droga durante o primeiro trimestre, além de um risco de 35% de desenvolvimento de embriopatia se exposta após a segunda semana de concepção. As principais características dos efeitos da droga podem ser explicadas pelo aumento do apoptose nas células da crista neural, bem como na síndrome alcoólica fetal (CAMMARATA et al., 2018).

Estudos experimentais revelaram que a isotretinoína pode afetar o sistema nervoso central e estar associada à patogênese da depressão. Preocupações com o humor negativo surgiram de pesquisas que indicam que cerca de um quinto dos pacientes com acne também apresentavam transtornos psiquiátricos (LI et al., 2019)



A administração oral de isotretinoína suprimiu significativamente a divisão celular no hipocampo e afetou gravemente a capacidade de aprendizado em camundongos. Além disso, estudos mostraram que o uso de isotretinoína, mas não de antibióticos, estava relacionado à diminuição do metabolismo cerebral no córtex orbitofrontal, uma área associada aos sintomas de depressão (LI et al., 2019).

Acredita-se que a isotretinoína possa causar transtornos depressivos, mas os benefícios do tratamento para pacientes com acne podem compensar esse risco aumentado. Muitos pacientes com acne estão preocupados com sua aparência, o que pode levar a distúrbios psicológicos. É sugerido que a melhora dos sintomas depressivos após o uso da isotretinoína pode ser atribuída ao sucesso do tratamento. Estudos também mostraram que as adolescentes do sexo feminino são mais vulneráveis aos efeitos psicológicos negativos da acne em comparação com os adolescentes do sexo masculino. Mulheres com acne podem se sentir mais constrangidas com a condição de pele do que homens. Além disso, há evidências de que a combinação de sexo feminino e acne pode aumentar o risco de depressão. (LI et al., 2019)

A isotretinoína está entre os dez principais medicamentos associados a casos de suicídio relatados ao *Food and Drug Administration* (FDA), dos Estados Unidos. Em 1998, tornou-se obrigatório incluir o aviso de que o uso da isotretinoína poderia causar problemas psiquiátricos, como depressão, psicose e ideação suicida, em todas as marcas genéricas. Ao longo dos últimos quase 20 anos, esse tema tem sido objeto de debates devido aos resultados conflitantes nos relatos de casos na literatura sobre a relação entre derivados do ácido retinóico e transtornos psiquiátricos (KURHAN; KAMIS, 2021).

A acne pode causar diversos problemas psicológicos em adolescentes, afetando negativamente a percepção da imagem corporal e levando a sintomas de depressão, diminuição da autoestima e ansiedade. Entretanto, o tratamento bem-sucedido da acne em indivíduos sem comorbidades psiquiátricas graves mostrou-se associado à regressão dos sintomas depressivos e ansiosos moderados relacionados à acne (KURHAN; KAMIS, 2021).

Entre 1997 e 2017, foram relatados ao FDA vários efeitos colaterais psiquiátricos do uso de isotretinoína. Esses resultados adversos incluíram depressão, ideação suicida e tentativas, labilidade emocional, transtornos de ansiedade, insônia, transtorno psicótico, transtorno afetivo bipolar, comportamento autodestrutivo,



déficit de atenção e hiperatividade, além de transtornos alimentares. As evidências sugerem uma associação entre o uso de isotretinoína e o surgimento de sintomas de transtorno bipolar. As investigações realizadas em casos semelhantes indicam que pessoas com histórico pessoal ou familiar de transtornos psiquiátricos podem desenvolver principalmente depressão, seguida de episódios mistos, e raramente hipomania ou mania psicótica após o uso de isotretinoína (KURHAN; KAMIS, 2021).

A relação de causa e efeito entre isotretinoína e a ocorrência de mania pode ser discutida a partir de diferentes perspectivas, como se a isotretinoína é um gatilho para episódios de transtorno bipolar, se os episódios são desencadeados em indivíduos suscetíveis ou se o episódio maníaco é uma resposta secundária ao uso de isotretinoína. Dessa forma, os sintomas observados podem ser considerados secundários ao uso de isotretinoína, semelhante ao que é observado após o uso de outras substâncias e esteroides. Esses sintomas podem ser classificados como 'Transtorno Bipolar Relacionado a Drogas/Substâncias e Transtornos Relacionados', de acordo com a *American Psychiatric Association* (2013). Nesse contexto, é importante interromper o uso de isotretinoína como causa dos sintomas e iniciar uma terapia de suporte adequada após um curto período (KURHAN; KAMIS, 2021).

É importante destacar que a isotretinoína pode causar toxicidade teratogênica, sendo recomendado o uso de anticoncepcionais para usuárias em idade fértil durante o tratamento para prevenir a gravidez (LI et al., 2019).

Um teratôgeno é uma substância externa capaz de afetar o embrião ou feto em desenvolvimento, podendo causar defeitos congênitos ou alterações funcionais após o nascimento. A isotretinoína é um teratôgeno humano conhecido, cuja exposição durante a gravidez pode resultar em várias malformações congênitas, formando a chamada embriopatia por isotretinoína. A teratogenicidade dessa droga foi classificada como categoria X para gravidez antes de seu lançamento. (CAMMARATA et al., 2018).

O período crítico para a exposição à isotretinoína é considerado entre a segunda e a quinta semana após a concepção, mas em qualquer momento durante a gravidez, existe um alto risco de teratogenicidade. A morte celular programada, ou apoptose, desempenha um papel importante no desenvolvimento do sistema nervoso, e a ISO pode levar a um aumento da apoptose nas células da crista neural, resultando em malformações se ocorrer durante o desenvolvimento do gânglio trigêmeo. (CAMMARATA et al., 2018).



A regulação coordenada da proliferação celular e apoptose também é crítica para a morfogênese e remodelação do tecido cardiovascular. Por esse motivo, é recomendado que mulheres em idade fértil usem contraceptivos orais um mês antes de iniciar o tratamento com isotretinoína e evitem engravidar até um mês após o término do tratamento. A prescrição do medicamento requer advertências médicas detalhadas e um consentimento informado assinado. Além das medidas de vigilância, é essencial implementar medidas educativas direcionadas à população em idade reprodutiva para evitar casos de embriopatia por isotretinoína. Em situações de risco, é necessário um acompanhamento adequado e oferecer opções terapêuticas disponíveis, assegurando uma avaliação médica interdisciplinar (CAMMARATA et al., 2018).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos estudos revisados, os quais se analisaram os mecanismos de ação, a eficácia e os possíveis efeitos adversos do uso da Isotretinoína em pacientes com acne, observa-se que ainda não foram delimitados, com clareza, os diversos efeitos colaterais dessa terapêutica, tendo em vista que certas variáveis não foram investigadas com maior propriedade, como os efeitos do uso a longo prazo. No entanto, há a necessidade de se aprofundarem os estudos a respeito desse tratamento medicamentoso, cujo potencial na melhora da acne é destacável, podendo ampliar o acesso a uma melhor qualidade de vida para indivíduos acometidos com tal transtorno.

Faz-se necessário ressaltar que a heterogeneidade – fisiológica e responsiva – apresentada em pacientes com acne, indica a possibilidade de personalização do tratamento para cada paciente, a partir de necessidades individuais.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAGATIN, Edileia; COSTA, Caroline Sousa. The use of isotretinoin for acne - an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 13, n. 8, p. 885-897, 2020.
2. CAMMARATA-SCALISI, F. et al. Embriopatia por isotretinoína: Una entidad que puede evitarse. **Archivos Argentinos de Pediatría**, v. 116, n. 2, p. e303-e307, 2018.
3. LI, C. et al. Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: a systematic review and meta-analysis. **BMJ Open**, v. 9, n. 1, p. e021549, 2019. Erratum in: **BMJ Open**, v. 9, n. 3, p. e021549corr1, 2019.
4. KAPALA, J. et al. Adverse events in isotretinoin therapy: a single-arm meta-analysis. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 11, p.6463, 2022.
5. KURHAN, F; KAMIŞ, G. Z. Isotretinoin induced psychotic mania: a case report. **Turk Psikiyatri Derg**, v. 32, n. 3, p. 214-218, 2022.