

# ISOTRETINOÍNA E SUAS PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Elky de Souza Cajueiro<sup>1</sup>, Letícia Bringel Ribeiro Lima<sup>1</sup>, Anette Kelsei Partata<sup>2</sup>

A isotretinoína é quimicamente conhecida como ácido 13-cis-retinóico, que é um composto derivado da vitamina A, sendo indicada em diversas dermatoses, principalmente na acne nodulocística, como ainda na ptiíase rubra pilar, dermatite seborreica, psoríase pustular, quimioprevenção do câncer e foliculites. Este estudo trata de uma revisão de literatura sobre a isotretinoína com o objetivo de descrever suas propriedades químicas e físicas, bem como sua farmacocinética e farmacodinâmica, ressaltando suas reações adversas, alterações laboratoriais e farmacovigilância; e evidenciar a importância do farmacêutico no controle da utilização deste fármaco. No Brasil, houve o início de pesquisas a partir do uso do medicamento em 1982. Suas propriedades farmacológicas descritas foram a diminuição do tamanho das glândulas sebáceas, conseqüentemente diminuindo a produção de sebo; a inibição da formação e números de comedões; combate ao microrganismo *Propionibacterium acnes*, responsável pelo processo inflamatório cutâneo e pela estimulação da produção de anticorpos. Seus efeitos adversos relatados são vários, sendo a teratogenicidade o principal, o que torna imprescindível a conscientização do paciente dos riscos de sua utilização. Pertence à lista C2 de Substâncias Retinóicas da Portaria 344/1998, estando sujeita a sua prescrição em Receituário de Controle Especial em duas vias. Ao avaliar os riscos do uso desse fármaco, o farmacêutico tem o papel de promover a Atenção Farmacêutica, evidenciando ao paciente as possíveis reações adversas, na busca da minimização dos riscos e efetiva concretização do tratamento, mediante suas orientações no ato da dispensação e do monitoramento farmacoterapêutico.

**Palavras-Chave:** Isotretinoína. Retinóides. Teratogenicidade.

Isotretinoin chemically known as 13-cis-retinoic acid compound derived from vitamin A, being indicated in various dermatoses, especially in nodule-cystic acne, as well as in red-pillar pityriasis, seborrheic dermatitis, pustular psoriasis, cancer chemoprevention and folliculitis. This paper aims to describe their physical and chemical properties, as well as pharmacokinetics, pharmacodynamics, highlighting their adverse reactions, laboratory abnormalities, pharmacovigilance, indicating the importance of the pharmacist to control the use of the drug through literature review. In Brazil there was the beginning of research from the use of the drug in 1982. The pharmacological properties of isotretinoin are: decreased the size of the sebaceous glands, thereby reducing the production of sebum and inhibiting the formation of comedones numbers; reduction of microorganism *Propionibacterium acnes* responsible for cutaneous inflammation and for stimulation of antibody production. The drug has many adverse effects, the main is the teratogenicity, which makes it essential to patient awareness of the risks of their use, so there is the need of signing the "Consent Form" provided by the doctor. Belongs to the list "C2", called for "Retinoic Substances List", the drug being subject to special control provided for in Decree 344/1998. Before assessing the risks of using this drug the pharmacist's role is to promote pharmaceutical care, showing the patient the possible adverse reactions, in pursuit of minimizing risk and achieving effective treatment by guidelines for dispensing, performing a pharmacotherapeutic monitoring of the patient, because we conclude the risks and their widespread use in certain pathologies.

**Keywords:** Isotretinoin. Retinoids. Teratogenicity.

---

<sup>1</sup> Discentes do Curso de Farmácia Generalista do ITPAC - Instituto Presidente Antônio Carlos, Avenida Filadélfia, nº 568, Setor Oeste; CEP: 77. 814-540 Araguaína - TO. Email: elky\_sousa@hotmail.com; leticiabringel@hotmail.com.br.

<sup>2</sup> Doutora, Docente do ITPAC - Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Avenida Filadélfia, 568; Setor Oeste; CEP: 77. 816-540; Araguaína - TO. Email: anettepartata@hotmail.com.

## 1. INTRODUÇÃO

A isotretinoína é o ácido 13-*cis*-retinóico, um isômero sintético da tretinoína, administrado por via sistêmica. Medicamento da classe dos retinóides, que segundo Brito *et al* (2010, p. 332), "são derivados sintéticos da vitamina A (retinol) e desenvolvem um papel fundamental, no tratamento da acne, porque agem na lesão primária: no microcomedo, além de seu importante papel na supressão sebácea".

Sua utilização foi aprovada para uso em acne cística e nodular no ano de 1982 pelo Food and Drugs Administration (FDA), órgão norteamericano responsável por proteger a saúde pública, garantindo a segurança e eficácia dos medicamentos de uso humano. Correspondendo a um dos fármacos com maior relevância no que diz respeito à história da dermatologia, possibilita, após sua inclusão como terapia na acne severa, uma real chance de cura aos pacientes, que anteriormente, já encontravam-se fadados a tratamentos paliativos.

Mesmo que comprovadamente a droga ofereça alta eficácia, esta se confronta diretamente com seus efeitos adversos, onde a maioria ocasiona alterações metabólicas de alto grau, o que dificulta a conclusão do tratamento. A isotretinoína também possui inúmeras contraindicações, o que restringe seu uso, como no caso de mulheres grávidas, devido a um de seus principais efeitos, a teratogenicidade; indivíduos com problemas hepáticos, renais, hipervitaminose A, entre outras.

Há uma necessidade de conhecimento amplo por parte do dermatologista, quanto à prescrição da isotretinoína no tratamento da acne, onde as dosagens devem ser prescritas de maneira individualizada, conforme a gravidade do caso. Antes do início do tratamento o especialista, deverá informar ao usuário, os possíveis efeitos do fármaco, como também o monitoramento clínico-laboratorial

através de teste de glicose, creatininaquinase, triglicerídeos, colesterol, funções hepáticas e possíveis efeitos oculares e psicológicos (PIANA; CANTO, 2010).

Salienta-se a necessidade de que haja um controle rigoroso na dispensação desse medicamento, devido as suas peculiaridades, que com a prática da assistência farmacêutica, ocorrerá uma minimização dos riscos da administração da isotretinoína.

Este estudo teve como objetivos 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.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 História

No ano de 1931, foi definida a estrutura química da vitamina A por Paul Karrer e seus colaboradores, os quais a denominaram de axeroftol, tendo como base sua ação preventiva contra a doença xerofthalmia, uma infecção que se caracterizava pelo ressecamento e espessamento da conjuntiva. Em 1934, Wald isolou uma substância obtida da retina de um animal cujo nome proposto foi retinina. Entretanto, em 1944, Mortom confirmou em seus estudos que esse composto era um aldeído da vitamina A e o denominou de retinaldeído ou retinal (DINIZ, LIMA, FILHO, 2002).

Em 1955 foi sintetizada a isotretinoína ou ácido 13-*cis*-retinoico. Sua utilização no tratamento da acne inflamatória grave, dos tipos cística e conglobata, iniciou-se em 1976 na Europa e em 1980 nos Estados Unidos (SAMPAIO, BAGATIN, 2008, p. 362).

No Brasil, as pesquisas a partir do uso do medicamento iniciaram-se em 1982, com a cura do primeiro paciente pela isotretinoína oral. Em 1985, ocorreu a primeira publicação brasileira, evidenciando o resultado de um estudo que teve como amostra 25 indivíduos acometidos pela acne vulgar, tratados com diferentes dosagens, pelo fato de não haver uma concentração

estabelecida para esse tratamento na literatura. Houve em 24 dos casos um excelente resultado, e regular em apenas um, e com o passar dos anos, apenas dois casos houve recidiva. Já em 1993, iniciou-se a comercialização do fármaco no Brasil (SAMPAIO, BAGATIN, 2008; OFUCHI, 2010).

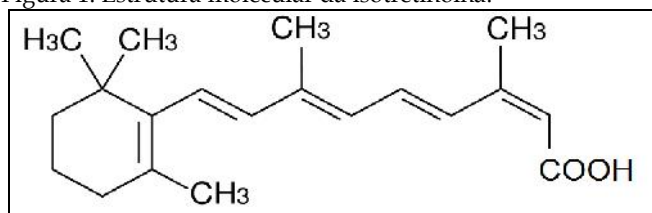
A partir da molécula da vitamina A (ácido retinóico; tretinoína), observou-se uma diferenciação epitelial, mesmo com baixo índice terapêutico, e por isso, foi sintetizado o seu isômero, onde se obteve a isotretinoína. Esta, apresentando margem terapêutica 2,5 vezes maior que a tretinoína, outro medicamento da classe dos retinóides (DINIZ, LIMA, FILHO, 2002; BETTONI, 2009).

## 2.2 Propriedades Físicas e Químicas

### 2.2.1 Estrutura Química

A isotretinoína é quimicamente conhecida como ácido 13-*cis*-retinóico, o qual possui fórmula química  $C_{20}H_{28}O_2$ . (Figura 1) (DINIZ, LIMA, FILHO, 2002; *apud* VALADARES, RIBEIRO, BERNARDES, 2012).

Figura 1. Estrutura molecular da isotretinoína.



Fonte: ROBERTSON *et al*, 2003; *apud* VALADARES, RIBEIRO, BERNARDES, 2012.

### 2.2.2 Peso Molecular

Esta substância apresenta um peso molecular de 300,44, com estrutura química semelhante à vitamina A (DINIZ, LIMA, FILHO, 2002; *apud* VALADARES, RIBEIRO, BERNARDES, 2012).

### 2.2.3 Aspecto

Apresenta-se como um pó cristalino amarelo a amarelo claro (DUAILILBE, ALVES, 2007; *apud* VALADARES, RIBEIRO, BERNARDES, 2012).

### 2.2.4 Solubilidade

Com base em Fonseca (2000); *apud* Diniz, Lima, Filho (2002), a isotretinoína apresenta solubilidade no cloreto de metileno, ligeiramente solúvel no éter, pouco solúvel no álcool e insolúvel na água.

## 2.3 Farmacocinética

As características farmacocinéticas da isotretinoína são análogas às da vitamina A, onde, após administração oral, as concentrações plasmáticas máximas da isotretinoína são atingidas em torno de duas a quatro horas.

No paciente em jejum, a biodisponibilidade da droga oral é estimada em cerca de 20%, aumentando significativamente para 40% o grau de absorção gastrointestinal quando existe a presença de alimento, ocorrendo o retardo do esvaziamento gástrico e elevando o tempo de permanência da droga, bem como a sua solubilização e a estimulação da bile (DINIZ, LIMA, FILHO, 2002; FOX; MERK; BICKERS, 2006; *apud* VALADARES, RIBEIRO, BERNARDES, 2012, p. 23).

Em decorrência do processo de oxidação, ocorre a metabolização da isotretinoína pelas enzimas do citocromo P450 na parede estomacal, dando origem aos metabólitos 4-oxo-isotretinoína, tretinoína e 4-oxo-tretinoína, onde o principal metabólito é o 4-oxo-isotretinoína, que se acumula no sangue a partir de administrações consecutivas. É excretada pela bile, após ser conjugada com o ácido glicurônico. Porém, os outros metabólitos são lentamente depositados no plasma, apresentando meia-vida de eliminação média de 25 horas. Entretanto, a meia-vida da isotretinoína é de 7 a 39 horas, estabelecendo-se, através de administrações repetidas, o estado de equilíbrio dinâmico em cinco a sete dias (DINIZ *et al*, 2002; PAIXÃO, DALL'IGNA, 2010; FOX; MERK; BICKERS,

2006; *apud* VALADARES, RIBEIRO, BERNARDES, 2012).

A partir de pesquisas, concluiu-se que a concentração da 4-oxi-isotretinoína é de quatro a cinco vezes maior que a da isotretinoína, e seus metabólitos são duas vezes mais potentes em inibir a ação do sebócito (DUAILIBE, ALVES, 2007; *apud* VALADARES, RIBEIRO, BERNARDES, 2012).

De acordo com Robertson e Maibach (2007, p. 908); *apud* Valadares, Ribeiro, Bernardes (2012, p.24), "o fármaco possui uma boa absorção, ligando-se à albumina plasmática em uma porcentagem superior a 90%".

A excreção da isotretinoína se dá por via urinária, na qual podemos detectar mesmo que baixas quantidades de sua forma não conjugada. Cerca de 53% a 74% do ácido 13-cis-retinóico administrado é eliminado nas fezes, por uma absorção incompleta, eliminação biliar ou recirculação enteroepática (DINIZ *et al*, 2002; *apud* VALADARES, RIBEIRO, BERNARDES, 2012).

## 2.4 Farmacodinâmica

A isotretinoína é um retinóide de 1ª geração, na qual afeta a diferenciação celular, interagindo com as células através de dois receptores; receptores de ácido retinóico e os receptores retinóides (RAR/RXR), bem como suas isoformas, onde o complexo ligante-receptor ativa genes promotores, e a expressão dos mesmos é responsável pelos efeitos farmacológicos desejáveis, e também pelos efeitos adversos. Observa-se a subdivisão dos receptores em  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , sendo o receptor envolvido com o efeito teratogênico o RAR- $\alpha$  (DINIZ *et al*, 2002; FOX; MERK, BICKERS, 2006; AZULAY, 2002; DUALIBE, ALVES, 2007; *apud* VALADARES, RIBEIRO, BERNARDES, 2012).

Sua ação primária é diminuir a produção de sebo, que auxilia no tratamento da acne nodular e cística (acne conglobata). O

tamanho da glândula sebácea diminui, e existe uma alteração na morfologia e na capacidade secretória das células (desdiferenciação). Ocorre em cerca de 90% dos casos, a redução completa das lesões (KNUTSON, PERSHING, 2004).

Segundo Duailibe, Alves (2007), a isotretinoína apresenta ainda mais ações no organismo, como:

- Atividade sebossupressora de até 90%, pela modificação da composição dos lipídeos cutâneos; aumento dos esteróides livres e ceramidas, diminuição dos glicerídeos e ácido graxos livres;
- Inibição da síntese de hormônios andrógenos especialmente diidrotestosterona;
- Diminuição da queratose folicular e da comedogênese, aparentemente, por diminuição da formação e/ou aumento no grau de separação dos corneócitos dentro do ducto pilossebáceo;
- Inibição da formação e número de comedões; expulsão de comedões maduros (abertos/fechados);
- Inibição da formação de novos comedões (tratamento de manutenção); diminuição do número de *Propionibacterium acnes*, microrganismo envolvido no processo inflamatório da pele;
- Atenua o processo inflamatório cutâneo diminuindo a migração de polimorfonucleares e monócitos.

Cessam-se, então, as condições para a proliferação bacteriana, resultando na cura da acne. Esta normalização do folículo pilossebáceo se mantém depois de concluído o tratamento (PIQUERO, 2004; *apud* DUAILIBE, ALVES, 2007). Promove remissões prolongadas e até permanentes, atraindo principalmente o tratamento com isotretinoína aos adolescentes (GENNARO, 2004; OFUCHI, 2010; *apud* VALADARES, RIBEIRO, BERNARDES, 2012).

## 2.5 Usos terapêuticos

A isotretinoína é um retinóico sintético de uso tópico e sistêmico. Sua indicação clínica abrange diversas dermatoses e desordens de queratinização, sendo tratamento da acne vulgar, nodulocística moderada ou grave, acne rosácea, tratamento ocasional sem sucesso ou recorrências de acne após tratamento terapêutico, como também, na pitiríase rubro pilar, psoríase, dermatite seborreica, distúrbios de queratinização e outras patologias (DINIZ *et al*, 2002; GENNARO, 2004; FOX; MERK; BICKERS, 2006; GRAHAME-SMITH; ARONSON, 2004; *apud* VALADARES, RIBEIRO, BERNARDES, 2012).

Atualmente, é o medicamento com maior utilização no tratamento da acne severa, promovendo a diminuição da queratinização e do tamanho das glândulas sebáceas (FLEICHER *et al*, 2003; *apud* OLIVEIRA, 2009).

Segundo Pimentel (1985), a administração da isotretinoína representou um grande avanço na terapêutica das acnes graves.

A posologia varia de 0,5 a 2mg/kg/dia, em uma ou duas tomadas diárias, juntamente com os alimentos durante a refeição, sendo preconizada a dose de 0,5 a 1,0mg/kg/dia. Em pacientes com lesões muito avançadas ou preponderantemente no tronco, podem receber doses de até 2mg/kg/dia. A dose pode ser ajustada conforme a resposta clínica e a ocorrência de efeitos adversos (BRASIL, 2010).

O tempo de tratamento depende da dose total diária e da dose total cumulativa, podendo a segunda variar entre 120mg/kg a 150mg/kg, esta recomendada para minimizar as chances de recidivas. Na maioria dos casos, este tempo será de 4 a 6 meses. Um segundo período de tratamento pode ser iniciado dentro de dois meses após a interrupção do anterior se as lesões persistirem ou houver recorrência de lesões graves (BRASIL, 2010).

O tratamento com isotretinoína apresenta resistência em 2% dos casos. A maioria dos pacientes são indivíduos de ambos os sexos que apresentam alterações hormonais. Nesses casos, o procedimento ideal a se adotar é prolongar o uso da isotretinoína por mais um a três meses (SAMPAIO E BAGATIN, 2008).

O emprego da isotretinoína tem demonstrado ação supressiva em leucoplasia, uma lesão pré-maligna do trato aerodigestivo. Nesse caso, pesquisas evidenciaram a eficácia e a tolerância da droga, mesmo que em baixas doses. Já em doses elevadas, demonstrou prevenir o desenvolvimento de novos tumores primários em pacientes com carcinomas espinocelulares iniciais da cabeça e pescoço. O uso deve ser de 30 mg/dia por um longo período após o diagnóstico (cerca de 3 anos, devido aos efeitos adversos severos e inaceitáveis que foram observados com doses maiores) (TIERNEY, MCPHEE, PAPADAKIS, 2001; *apud* DUAILIBE, ALVES, 2007).

A utilização 2 mg/kg/dia apresentou capacidade de suprimir cânceres de pele em pacientes com maior risco de desenvolverem tal malignidade de pele em decorrência de distúrbios congênitos (TIERNEY, MCPHEE, PAPADAKIS, 2001; *apud* DUAILIBE, ALVES, 2007).

## 2.6 Contraindicações

“A isotretinoína é contraindicada em mulheres grávidas, insuficiência hepática, hipervitaminose A, hiperlipidemias e deve ser utilizada com precaução em pacientes com antecedentes depressivos” (THIBOUTOT, 2000; RIGOPOULOS, GEORGE, KATSAMBAS, 2010; NGUYEN, 2011; MARTINDALE, 2006; *apud* PIANA, CANTO, 2010, p. 44).

Este fármaco apresenta efeito fotossensibilizante e dessa forma é necessário evitar a exposição solar durante o tratamento.

Em sua grande maioria, seu uso em conjunto com outros retinóides e tetraciclinas não deve ser indicado em decorrência de produzir uma hipertensão intracraniana (HERRA, 2010; MARTINDALE, 2006; CORDÁS, BARRETO, 1998; *apud* PIANA, CANTO, 2010). Como também, evita-se a associação de vitamina A, por relação a problemas ocasionados como a hipervitaminose (CORDÁS, BARRETO, 1998; STOCKLEY, 2006 *apud* PIANA, CANTO, 2010).

A Portaria SAS/MS nº 143, de 31 de março de 2010 objetiva regulamentar o uso deste fármaco, mencionando em quais situações mulheres em idade reprodutiva poderiam submeter-se a utilização do mesmo (VALADARES, RIBEIRO, BERNARDES, 2012).

Nas mulheres com potencial de gravidez, o uso da isotretinoína está contraindicado, exceto se preencherem todos os requisitos a seguir: apresentar acne nodulocística grave, refratária à terapia usual; mostrar-se confiável para compreender e executar as orientações dadas; ter recebido orientações verbais e por escrito sobre os riscos do uso de isotretinoína durante a gestação e riscos de possíveis falhas dos métodos contraceptivos utilizados; iniciar o tratamento no segundo ou terceiro dia do ciclo menstrual regular. Em mulheres com possibilidade de engravidar e que preencham as condições acima, recomenda-se o uso de dois métodos anticoncepcionais desde dois meses antes do tratamento até um mês após seu final. O teste sorológico de gravidez deve ser negativo antes do início e realizado mensalmente até 5 semanas após a última administração da isotretinoína. (BRASIL, 2010, p. 5).

Os pacientes não podem utilizar álcool durante o tratamento. Como também, no caso de doação de sangue durante o tratamento e até quatro meses após a sua interrupção estará proibida. Esta precaução é necessária para evitar o risco de malformações fetais em mulheres que receberam tal sangue (KOROLKOVAS, 2002; GRAHAME-SMITH,

ARONSON, 2004; *apud* DUAILIBE, ALVES, 2007).

## 2.7 Reações Adversas

A isotretinoína não é desprovida de efeitos adversos, sendo estes classificados em dois grupos de acordo com suas reações indesejadas: alterações mucocutâneas e efeitos tóxicos sistêmicos. Os efeitos mucocutâneos envolvem a pele e as membranas mucosas; os efeitos tóxicos sistêmicos podem atingir a região músculoesquelética, bem como os sistemas nervosos, hematopoiético, linfático, geniturinário, entre outros, onde a reação de maior gravidade é a teratogenicidade (FOX, MERK, BICKERS, 2006; *apud* VALADARES, RIBEIRO, BERNARDES, 2012).

As reações adversas, as quais envolvem membranas mucosas e a pele são consequências da 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 fissura labial (BRITO *et al*, 2010; *apud* VALADARES, RIBEIRO, BERNARDES, 2012).

Os efeitos colaterais mais comuns e facilmente controláveis são: secura labial ou queilite (incidência em 100% e 95% respectivamente), ocorrendo em torno de 7 a 10 dias após o início do tratamento. Nesses casos, deve-se utilizar batom de manteiga de cacau e um creme hidratante labial; ressecamento da mucosa nasal (em 50% dos casos), podendo causar epítaxex; xeroftalmia, com risco de conjuntivite se não controlada, sobretudo em usuários de lentes de contato (indica-se a estes pacientes a utilização de soro fisiológico e vaselina nas fossas nasais); secura da pele com descamação e prurido que pode ser mais intensa nos indivíduos atópicos, e discreta alopecia. Esses efeitos são reversíveis com o término do tratamento (ELLIS, KRACH, 2001; HERANE, 2002;

DUAILIBE, ALVES, 2007; *apud* SAMPAIO, BAGATIN, 2008).

Existem relatos que mostram que na pele podem ocorrer ainda erupções cutâneas papulares clinicamente semelhantes à ptiíase rubra pilar, infecção pelo vírus *Varicella-zoster*; causando a doença *Herpes-zoster*, eritemas do tipo noduloso, multiforme e vasculares com febre e petéquias; distrofia das unhas; calcificação dos cistos faciais; leucodermia; e alteração da textura do cabelo. A droga com formulação tópica pode ocasionar, também, ressecamento e irritação da pele, algo que pode ser minimizado com o curto tempo de aplicação (BETTONI, 2009; DINIZ *et al.*, 2002; *apud* DINIZ, 2008).

Este fármaco provoca alterações tanto estruturais, quanto funcionais na epiderme. Como por exemplo, tem-se perda de água pelas células e aumento da fragilidade da camada superficial da pele. Além disso, essa substância pode induzir a migração de células do sistema imunológico do paciente para a epiderme, o que provoca hipersensibilidade e reações alérgicas (BETTONI, 2009; *apud* FREITAS; SANTOS, 1997).

Primeiramente, no início do tratamento com isotretinoína, observa-se uma exacerbação da acne entre a terceira e quarta semanas, com relativa melhora após alguns dias. Baixas doses de isotretinoína podem produzir alterações num período de três anos, enquanto doses mais elevadas produzem efeitos adversos mais brevemente (DUAILIBE; ALVES, 2007).

No sistema nervoso, as reações adversas ocasionam normalmente cefaléias severas, pseudo-tumor cerebral, diminuição da libido, impotência e insônia. Já ao que diz respeito aos sistemas hematopoiético e linfático, as reações adversas incluem o aumento da taxa de sedimentação dos eritrócitos, leucopenia, agranulocitose, episódios de sangramento e diminuição da

concentração de hemoglobina (DINIZ, LIMA, FILHO, 2002; *apud* FREITAS; SANTOS, 1997).

Destaca-se como efeitos gastrintestinais, sintomas como náuseas, vômitos, sangramentos, colite ulcerativa, anorexia e perda de peso. Estudos demonstram que os efeitos oculares são decorrentes da diminuição das camadas do estrato córneo, podendo provocar cataratas, conjuntivites, distúrbios visuais, decréscimo da visão noturna, opacidade da córnea e fotossensibilidade (40% dos casos) (BRASIL, 2010; BRITO *et al.*, 2010; DINIZ, LIMA, FILHO, 2002; VALADARES, RIBEIRO, BERNARDES, 2012; *apud* FREITAS; SANTOS, 1997).

Evidenciam-se no sistema hematopoiético e linfático, algumas alterações como: leucopenia, anemia, trombocitopenia, trombocitose, aumento na taxa de sedimentação dos eritrócitos e uma possível diminuição na concentração da hemoglobina; em alguns casos, pode haver sangramentos em indivíduos portadores de hemofilia (BRASIL, 2010; DINIZ, LIMA, FILHO, 2002).

“Efeitos geniturinários podem ser observados, como proteinúria, hematúria, hiperuremia, uretrite e desordens menstruais, tais como, amenorréia e menorragia” (MARTINDALE, 2007; *apud* DINIZ, 2008, p. 44).

De acordo com Fox, Merk e Bichers (2006), o tratamento a longo prazo pode apresentar consequências sobre o esqueleto, as quais envolvem hiperostoses esqueléticas ou idiopáticas difusas e ossificação extraesquelética, especialmente nas inserções tendinosas (VALADARES, RIBEIRO, BERNARDES, 2012, p. 29).

Alguns indivíduos tratados com este medicamento relatam casos de depressão, psicoses, pensamentos e atentados suicidas (THIBOUTOT, 2000; WEBSTER, 2002; RIGOPOULOS, KATSAMBAS, 2010; MARTINDALE, 2006; *apud* PIANA, CANTO, 2010).

No entanto, não existe relação causal entre isotretinoína e depressão (RIGOPOULOS, KATSAMBAS, 2010; MARTINDALE, 2006; HAIDER, SCHAW, 2004; *apud* PIANA, CANTO, 2010), não estando, ainda, estabelecido a causa ou mecanismo que produza este tipo de manifestação (GUZZO, LAZARUS, WETH, 1996; HERRA, 2010; WANNMACHE, 2006; MAGIN, POND, SMITH, 2005; *apud* PIANA, CANTO, 2010, p. 44).

Segundo Azulay *et al* (1985), os efeitos colaterais causados com a utilização da isotretinoína são dose-dependentes, ou seja podem ser minimizados com sua redução, com exceção da teratogenicidade; e reações reversíveis, como, mialgias, dor óssea, hiperostose esquelética, diminuição da densidade mineral óssea e alterações laboratoriais. Milstone, Insogna e Leachman (2005) acreditam que a isotretinoína tenha efeitos clínicos significativos sobre a homeostase esquelética, sugerindo que a administração de curta duração não tem efeito adverso na densidade óssea mineral. Mas, ponderaram que é prematuro concluir que não há efeito significativo clínico da isotretinoína em nenhuma parte do esqueleto em curta duração (OLIVEIRA, 2009).

A isotretinoína possui diversos efeitos colaterais semelhantes aos sintomas da hipervitaminose A (DEW; WARDLAW; ONG, 1993; ERDOGAN *et al*, 2006 ; *apud* OLIVEIRA, 2009).

Apesar das inúmeras reações adversas relatadas, a isotretinoína apresenta-se como alternativa favorável no tratamento de patologias relacionadas com a regulação da diferenciação epitelial, mesmo mediante as limitações ao seu uso, devido sua elevada toxicidade, grande potencial teratogênico e baixa estabilidade química (DINIZ, 2008).

## 2.8 Alterações Laboratoriais

Observa-se nos pacientes que fazem uso da isotretinoína, algumas alterações laboratoriais, tais como: “elevação do triglicérido, do colesterol, da creatinoquinase, das plaquetas e diminuição dos leucócitos ou hemácias” (OLIVEIRA, 2009).

Valentic, Elias e Weinstein (1983) descreveram a ocorrência de hipercalcemia em um paciente jovem com 19 anos fazendo uso de isotretinoína com doses médias a altas por períodos extensos. Antes de iniciar a terapia, as concentrações de cálcio, triglicéridos, bem como a contagem das células sanguíneas para avaliar a função hepática, estavam dentro do limite de normalidade; e a reversibilidade da hipercalcemia em 36 horas após cessar a terapia, favorece a hipótese de que droga era responsável pela hipercalcemia (OLIVEIRA, 2009, p. 42).

Segundo Bigby, Stern, (1988); Allen, Bloxham, (1989); Drugdex, (2001); *apud* Diniz, Lima, Filho (2002), a diminuição da taxa das hemácias está relacionada com o aumento da sedimentação desta, como a diminuição da concentração da hemoglobina, agranulocitose e episódios de sangramento, principalmente em pacientes com hemofilia A.

Cerca de 25% dos pacientes em tratamento com isotretinoína apresentam elevação do nível plasmático de triglicérides, podendo estar associado ao aparecimento de pancreatite aguda. A isotretinoína pode provocar ainda uma leve queda da concentração plasmática de HDL colesterol e aumento de LDL e VLDL colesterol. As alterações nos níveis séricos de triglicérides e colesterol são reversíveis com a interrupção do tratamento.

Se os níveis de colesterol e triglicérides forem maiores que 300 mg/dl é conveniente reduzir a dose. Quando exceder 400 mg/dl deve-se interromper o tratamento e readministrar o medicamento quando retornar à normalidade (PIQUEIRO, 2004; PICON, BELTRAME, 2002; ALMEIDA, 2004; BERKOW, 2002;



TIERNEY, MCPHEE, PAPADAKIS, 2001; *apud* DUAILIBE, ALVES, 2007, p. 43).

Relata-se a elevação de transaminase glutâmicoaxalacética (TGO) em cerca de 6% dos casos; e transaminase glutâmicapirúvica (TGP). (TALLAB *et al*, 2004; *apud* BRITO *et al*, 2010). Após o término do tratamento, as elevações das enzimas hepáticas retornam ao normal (TIERNEY, MCPHEE, PAPADAKIS, 2001; *apud* DUAILIBE, ALVES, 2007).

## 2.9 Riscos *versus* Benefícios no Tratamento da Acne

De acordo com o protocolo clínico da terapêutica da acne, nota-se que “o tratamento com isotretinoína oral deve ser restrito aos casos mais graves. (Grau III e IV) e refratários a outras medidas terapêuticas” (JÚNIOR *et al*, 2009, p. 188). Para pacientes que possuem acne classificada em Grau I ou II, recomenda-se a adoção de medidas terapêuticas alternativas, como, por exemplo, anti-inflamatórios associados a antibacterianos (GOODMAN, GILMAN, 2003; KOROKOLVAS, FRANÇA, 2004; SILVA, P, 2002; *apud* JÚNIOR *et al*, 2009).

Mediante aos inúmeros riscos do tratamento da acne com a isotretinoína, destaca-se primeiramente a teratogenicidade, e reações tais como, secura das mucosas, relacionada com a hipervitaminose A.

Segundo JÚNIOR *et al*, (2009), observa-se nos pacientes a ocorrência de alterações do colesterol, dos triglicérides e da glicose, o que implica em risco de doenças coronárias, mas, que ao fim do tratamento há redução do risco, com o retorno da normalidade.

Porém, a isotretinoína atua efetivamente em 4 anomalias encontradas na acne:

Ela diminui o tamanho das células das glândulas sebáceas e inibe a sua atividade reduzindo assim, produção de sebo, aumenta a separação das células foliculares pilosebáceas. Afeta o processo de queratinização; diminui o número de precursores da queratina; torna os desmossomos menores e menos

desenvolvidos; o extrato córneo se torna menos organizado e mais fino pela perda de camadas superficiais. Por esses efeitos, reduz significativamente o crescimento do *P. acnes* nas lesões, diminuindo a inflamação (BRASIL, 2002; GOODMAN, GILMAN, 2003; KOROKOLVAS, FRANÇA, 2004; *apud* JÚNIOR *et al*, 2009, p. 188).

A terapêutica relacionada ao risco/benefício terá que ser avaliada de maneira individual, objetivando uma resposta positiva do tratamento, com a minimização dos riscos ao paciente. Ressalta-se que este fármaco representa um avanço no tratamento da acne severa e recidivante. Entretanto, deverá ocorrer um monitoramento rigoroso para que haja a remissão da patologia, mediante uma administração segura (JÚNIOR *et al*; 2009).

## 2.10 Isotretinoína, Depressão e Suicídio

A partir de pesquisas na área das patologias associadas a transtornos psicológicos, evidenciaram-se alguns efeitos relacionados com o uso da isotretinoína, em particular a depressão e a idealização do suicídio. Este fármaco está citado nas bases de dados do Food and Drugs Administration (FDA), como o quarto lugar dentre os 10 medicamentos associados à depressão (KONTAXAKIS *et al*, 2009; JICK, KREMERS, VASILAKIS, 2000; *apud* MADEIRA *et al*, 2012).

De acordo com mecanismos fisiopatológicos, tem-se ao certo a existência de inúmeros receptores retinóides cerebrais, especificamente na amígdala, hipocampo e córtex pré-frontal, onde a atuação dos fármacos retinóides no sistema nervoso central, ainda, encontra-se mal esclarecida, ocorrendo relatos de alterações bioquímicas e estruturais similares às ocorridas na depressão. O ácido retinóico influencia, sobretudo, o sistema dopaminérgico, acarretando na síntese de dopamina e modulando receptores D2 (KONTAXAKIS *et*

al, 2010; BREMNER, 2005; *apud* MADEIRA *et al*, 2012).

Há relatos de alterações em demais neurotransmissores, tais como, a serotonina (indução dos receptores 5-HT 1A) e noradrenalina (atua sobre seu transportador). No caso das alterações em humanos na região do córtex pré-frontal, evidenciam-se por ser uma das poucas regiões onde ocorre a síntese do ácido retinóico (BREMNER, 2005; *apud* MADEIRA *et al*, 2012). Entretanto, na prática clínica, nota-se que os indivíduos acometidos pela acne severa e tratados com isotretinoína, possuem predisposição a desenvolverem a depressão, onde essa patologia eleva o impacto nos índices de morbidade psiquiátrica (MAGIM, POND, SMITH, 2005; *apud* MADEIRA *et al*, 2012).

Autores têm sugerido que a isotretinoína pode ter impacto psicológico positivo nas formas graves de acne, porventura em doses mais baixas que as empregada sem alguns dos relatos de efeitos psiquiátricos adversos. (STRAHAN, RAIMER, 2006; *apud* MADEIRA *et al*, 2012, p. 76).

O fato da prevalência de casos de depressão na amostra populacional ser elevada dificulta a identificação dos fatores potencialmente contribuintes para essa relação. Nas pesquisas, outro fator que dificulta a comprovação dessa reação adversa vem da dificuldade de distinguirmos a depressão de meros sintomas depressivos (HULL, D'ARCY, 2003; *apud* MADEIRA *et al*, 2012).

Contudo, não pode-se afirmar a relação da administração da isotretinoína a quadros depressivos, por não haver uma comprovação científica disponível, e sim, relatos de casos baseados na clínica, mas que não foram reproduzidos em estudos epidemiológicos (MADEIRA *et al*, 2012).

Portanto, mesmo que cientificamente não sendo comprovado os eventuais sintomas atribuídos à isotretinoína, e apesar da

ausência de critérios que contraindiquem sua utilização, deve ter-se prudência na indicação clínica. É recomendável que haja a monitorização de eventuais sintomas depressivos e idéia de suicídio, onde a família deverá relatar ao médico alterações de humor durante o tratamento com isotretinoína (MADEIRA *et al*, 2012).

## 2.11 Isotretinoína na Gravidez

Sabe-se que após administração das drogas no organismo materno, através da circulação sanguínea, estas, alcançam o feto em formação. Mas existem diversos fatores que devem ser considerados nesse processo, como a natureza do composto químico, a dose, as condições de troca materno-fetal. Nota-se que o aumento da dose ou tempo do uso da droga representa fator significativo na determinação de defeitos congênitos (SILVA, 2002).

A isotretinoína foi considerada no ano de 1982 como agente teratogênico. De acordo com estudos, destaca-se que o tipo de efeito depende, dentre outros fatores, da dose de vitamina A e do período gestacional no qual ela é administrada (CHAGAS *et al*, 2003; *apud* COUTINHO, 2012). "Em um estudo de relato de casos, duas crianças em Goiânia nasceram com alterações oculoauriculovertebrais atribuídas à utilização prévia de isotretinoína por via oral por suas mães" (LIMA *et al*, 2008; *apud* COUTINHO, 2012, p. 22).

A teratogenicidade ocorre nas primeiras três semanas de gestação e não está relacionada com a dose administrada. As mulheres que usam o medicamento não podem engravidar e devem usar contraceptivo oral durante todo o tratamento, iniciando um mês antes e terminando um ou dois meses depois. O tratamento só deverá ser iniciado no segundo ou terceiro dia do período menstrual normal subsequente. Os efeitos congênitos também são observados quando a gestação ocorre dentro de quatro

meses após o término do tratamento (HARDMAN, LIMBIRD, 1996; GAWKRODGER, 2002; KATZUNG, 2003; DNIZ, LIMA, FILHO, 2002; *apud* DUAILIBE, ALVES, 2007).

De acordo com as normas vigentes, as mulheres em idade fértil que utilizam a isotretinoína, deveram assinar o “Termo de Consentimento Informado”, bem como se sugere a dosagem de HCG anterior a prescrição inicial, que deve ser realizado no segundo ou terceiro dia do ciclo menstrual. A administração da isotretinoína deve ser feita até o sétimo dia do ciclo menstrual, se o teste de gravidez for negativo. Este teste deverá ser repetido mensalmente, durante o tratamento e um mês após seu término. Deve esta paciente esperar no mínimo quatro meses para engravidar, pelo fato da droga acumular-se no tecido adiposo, aumentando seu tempo de meia-vida (SCHULER *et al*, 1998; *apud* BRASIL, 2010).

No caso da isotretinoína, os efeitos teratogênicos são atribuídos às elevadas concentrações de metabólitos do ácido retinóico durante a embriogênese. Esses metabólitos são o ácido trans e o 13-*cis*-retinóico. (CHAGAS *et al*, 2003; FIGUEREDO *et al*, 2008; *apud* VALADARES, RIBEIRO, BERNARDES, 2012, p. 32).

Segundo pesquisas, em 57 gestações com exposição à isotretinoína no primeiro trimestre, 16% pacientes abortaram espontaneamente e 19% resultaram em lactentes com grandes malformações (CUNNINGHAM, 2000; *apud* DUAILIBE, ALVES, 2007).

A isotretinoína pode provocar inúmeros danos graves além do aborto, como, anomalias craniofaciais, defeitos no fechamento do tubo neural, defeitos cardiovasculares, retardo mental, fenda palatina, anomalias oculares, anormalidades esqueléticas e alterações no sistema nervoso central. Ainda não se sabe se a isotretinoína

ou seu metabólito, 4-oxo-isotretinoína, é excretada no leite materno, porém, acredita-se que ela ocorra, pois a excreção de retinóide já está relatada na literatura. (FOX; MERK; BICKERS, 2006; LIMA *et al*, 2008; FIGUEIRÓ, FILHO, COELHO, 2008; *apud* VALADARES, RIBEIRO, BERNARDES, 2012).

Mediante experimentos *in vitro*, nota-se que a isotretinoína age diretamente sobre a cartilagem disposta nos ossos do embrião, interfere na formação de colágeno, dificulta a diferenciação dos osteoblastos e aumenta a porcentagem de liberação de cálcio no osso, sendo esse desenvolvimento anormal de ossos e cartilagens uma característica de toxicidade da isotretinoína (MOORE; WANG, 1945; RAISZ, 1965; *apud* OLIVEIRA, 2009).

Em relação aos retinóides de uso tópico, nota-se divergência entre autores, sobre sua teratogenicidade:

Os dados sugerem que a pele pode atuar como um depósito de tretinoína, sendo possível que ocorra lenta liberação sistêmica da droga. Todavia, não existem relatos de malformações congênicas em humanos após o uso da tretinoína tópica na gravidez. Como a quantidade de ácido retinóico tópico absorvido é pequena, não parece provável que essa substância seja teratogênica (FIGUEIRÓ, FILHO, COELHO, 2008, p. 518).

De acordo com a lista de fármacos destinados às mulheres grávidas, a isotretinoína é classificada na categoria X, indicando que através de estudos com animais e em humanos, esta ocasionou anormalidades fetais e, que seu uso não justifica qualquer benefício possível à mulher grávida, sendo contraindicada em pacientes que estejam grávidas ou que pretendam engravidar (FIGUEREDO *et al*, 2008; *apud* VALADARES, RIBEIRO, BERNARDES, 2012).

## 2.12 Isotretinoína e Hipertrigliceridemia

“As alterações laboratoriais mais comuns nos pacientes em uso de isotretinoína são elevações nos níveis plasmáticos de

triglicerídeos e em menor grau, nos níveis de colesterol” (BORGES *et al*, 2011, p. 399).

Estudo de coorte populacional recente mostrou que a elevação de triglicerídeos ocorreu em 45% dos pacientes durante o tratamento, enquanto que aumento de colesterol total foi encontrado em 30% deles (ZANE *et al*, 2006; *apud* BRASIL, 2010). Geralmente estas elevações são leves e não determinam a interrupção do tratamento (BRASIL, 2010, p. 9).

Nota-se através de estudos, que os níveis de colesterol, triglicerídeos e LDL tendem a aumentar, e os níveis de HDL tendem a diminuir durante o uso da isotretinoína. Há mecanismos que possibilitam tais alterações, como: o aumento na absorção de gordura da dieta, resultando em elevação nos níveis de quilomícrons; alteração na eliminação dos quilomícrons; aumento na síntese de colesterol e triglicerídeos no fígado; aumento na síntese ou diminuição no metabolismo do LDL (DE MARCHI *et al*, 2006; *apud* BORGES *et al*, 2011).

Todavia, é certo que a redução na ingestão calórica é um fator efetivo na redução de triglicerídeos. Com a diminuição da ingestão de álcool também produz diminuição significativa nos níveis de triglicerídeos. Destaca-se que pacientes com alteração no metabolismo das gorduras, expressa pelo nível sérico de triglicerídeos acima de 500 mg/dl ou nível sérico de colesterol acima de 300 mg/dl, previamente ao tratamento, são automaticamente enquadrados nos critérios de exclusão para o uso da isotretinoína (BRASIL, 2010). “Deve-se considerar redução da dose de isotretinoína conforme resultado dos exames subsequentes e dieta” (CHIVOT, 2005; *apud* BRASIL, 2010, p. 9 - 10).

Um dos fatores de risco associado ao aumento dos triglicerídeos séricos, durante a terapia com isotretinoína, é um nível prévio elevado de triglicerídeos séricos. Além deste, o sobrepeso (> 89 kg para pacientes do sexo masculino e >73 kg para o sexo feminino) é considerado fator

de risco para desenvolver níveis elevados de trigliceridemia. Alguns pesquisadores ainda têm discutido acerca do potencial risco cardiovascular em virtude dessa mudança no perfil lipídico, a longo e em curto prazo (OSTLELE *et al*, 1996; ASSUNÇÃO, 2009; *apud* BORGES *et al*, 2011, p. 399).

### 2.13 Anvisa: Regulamentação e Controle

De acordo com a Portaria 344, de 12 de maio de 1998, a qual regulamenta a comercialização da isotretinoína, e demais medicamentos sujeitos ao controle da vigilância sanitária, a isotretinoína pertence à lista de medicamentos “C2” - denominada por “Lista de Substâncias Retinóicas”, e está sujeita a controle especial, bem como os medicamentos de uso tópico que contenham fármacos contidos nessa lista, sendo vendidos mediante apresentação de receita, porém sem retenção da mesma (BRASIL, 1998).

A dispensação dos medicamentos de uso sistêmico contidos na lista de retinóicos, nos estabelecimentos de saúde (farmácias e drogarias), como no caso da isotretinoína deverá ocorrer de acordo com a legislação e poderá ser realizada por meio de credenciamento prévio validado pela Autoridade Sanitária Estadual. (BRASIL, 1998).

Destaca-se em relação à Notificação de Receita, documento que autoriza a dispensação de medicamentos, no caso a isotretinoína, devendo ser o único medicamento contido nesta notificação e na prescrição. Utiliza-se a notificação de Receita Especial (de cor branca), apresentando validade por trinta dias, a partir da data da sua emissão (BRASIL, 1998).

Segundo a Portaria 344/98 do Ministério da Saúde, o balanço do fármaco é realizado trimestralmente, preenchido com a movimentação do estoque em três vias, no qual o farmacêutico é responsável por remetê-lo à Autoridade Sanitária até o dia 15 dos

meses de abril, julho, outubro e janeiro e um balanço anual enviado até 31 de janeiro. (BRASIL, 1998).

A fiscalização e o controle da produção, comércio, manipulação ou uso das substâncias da lista "C2", serão executadas se necessário, por um conjunto de órgãos, tais como: Ministério da Fazenda, Ministério da Justiça e seus congêneres estabelecidos nos Estados, Municípios e Distrito Federal (BRASIL, 1998).

#### **2.14 Atenção Farmacêutica aos Usuários da Isotretinoína**

Atualmente, nota-se fundamental a importância do profissional farmacêutico, no contexto da saúde pública e na relação para com o paciente, a partir da aplicação do conceito da atenção farmacêutica, uma vez que este é o responsável pela orientação da farmacoterapia racional e pela concretização do objetivo terapêutico previsto (PIANA; CANTO, 2010).

Segundo Piana e Canto (2010), sugere atenção farmacêutica como um conceito centrado no paciente, avaliada como alternativa que objetiva a qualidade do processo de utilização dos medicamentos, almejando resultados concretos e satisfatórios. É essencial a relação entre farmacêutico e paciente, ao que diz respeito à farmacoterapia bem sucedida, estabelecendo a melhor opção de tratamento, quais os medicamentos de escolha e suas devidas posologias, esclarecendo as possíveis reações adversas e interações medicamentosas. (REIS, 2002; *apud* PIANA; CANTO, 2010).

No contexto de tratamentos com a isotretinoína, o farmacêutico deverá avaliar o risco/benefício da manutenção dessa terapia, monitorando possíveis reações adversas, tais como: alterações de comportamento, distúrbios hormonais, como alterações menstruais, ginecomastia, manifestações osteomusculares, como tendinite, ruptura de

tendão, nefropatias, alterações cardíacas, e infecções recorrentes (PIQUERO, 2004; *apud* DUAILIBE; ALVES, 2007).

Na prática da atenção farmacêutica, o profissional melhora significativamente os resultados da terapia, mediante aconselhamento, ou elaboração de protocolos clínicos, instruindo-o de informações básicas sobre a isotretinoína, importantes para o desenvolvimento efetivo da terapia (BISSON, 2003; *apud* DUAILIBE; ALVES, 2007).

Há a comprovação da eficácia do trabalho farmacêutico, mediante o aumento da adesão dos pacientes aos protocolos de tratamentos, diminuindo custos nos sistemas de saúde, pelo fato do monitoramento das reações e interações medicamentosas, o que reflete diretamente na qualidade de vida dos pacientes (BISSON, 2003; *apud* DUAILIBE; ALVES, 2007).

Por fim, é função do farmacêutico em relação à dispensação da isotretinoína, orientar o paciente, principalmente se este for mulher em idade fértil, sendo necessário o acompanhamento através da atenção farmacêutica, onde o profissional estará apto a esclarecer todas as dúvidas do paciente, informando-o a respeito dos procedimentos de seu tratamento. Ressalta-se que o monitoramento tanto do médico quanto do farmacêutico representa segurança e sucesso no tratamento (FREITAS; SANTOS, 1997).

### **3. CONCLUSÃO**

De acordo com a nomenclatura, a isotretinoína é denominada como ácido 13-*cis*-retinóico e possui estrutura química semelhante à vitamina A, por ser derivada da mesma. Este fármaco interage com as células por meio de dois receptores (retinóicos e os esteroides), promovendo a diferenciação celular, o que inibe a função e o tamanho das glândulas sebáceas, e controla a proliferação

do microrganismo *Propionibacterium acnes*, atenuando o processo inflamatório da pele.

A isotretinoína é indicada no tratamento de vários tipos de acne como a nodulocística moderada ou grave, a conglobada, a rosácea, bem como pode ser utilizada na dermatite seborreica, quimioprevenção do câncer, pteríase rubra pilar, psoríase pustular, foliculites entre outras.

As reações adversas ocasionadas pela administração da droga são potencialmente graves, principalmente quando se evidencia seu poder teratogênico. Os efeitos colaterais mais comuns são o ressecamento labial e queilite, como também alterações na pele, nas membranas mucosas, no músculo esquelético, nos sistemas hematopoiético, linfático, genit urinário e nervoso. Há a constatação de alterações laboratoriais, tais como, elevação do triglicérido, do colesterol, da creatinoquinase, 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. Observa-se, na maioria dos casos, a exacerbação da acne entre a terceira e quarta semana após o início do tratamento.

Pertencente às substâncias retinóicas, estando sujeita a controle especial e sua comercialização exige a apresentação de receita juntamente com a notificação de receita especial. É obrigatória, também, a assinatura do termo de consentimento, que evidencia que o paciente está ciente dos possíveis riscos do tratamento.

A isotretinoína está contraindicada em mulheres em idade reprodutiva, caso não haja uma contracepção eficaz, mulheres grávidas e lactantes, devido seu potencial teratogênico, o que compromete diretamente o feto, principalmente no período em que ocorre a diferenciação celular.

O profissional farmacêutico, mediante suas atribuições legais, tem como objetivo

primordial o aumento da adesão dos pacientes ao tratamento e a melhora dos resultados terapêuticos no tratamento com a isotretinoína. Este profissional realiza um acompanhamento em parceria com o médico, onde avalia-se os riscos/benefícios e aplica-se a farmacovigilância, monitorando as reações adversas, e promovendo a Atenção Farmacêutica, a partir da conscientização do uso racional da droga, almejando a obtenção de resultados positivos da terapia, com efetiva diminuição dos efeitos adversos.

#### 4. REFERÊNCIAS

AZULAY, Rubem David. Nascimento da Dermatologia. In *An. Bras. Dermatol.* [online]. 2002, vol.78, n.5 ISSN 0365-0596.

AZULAY, David Rubem. ABULAFIA, Luna Azulay. NERY, José Augusto da Costa. SODRÉ, Celso Tavares. Tecido de granulação exuberante – Efeito coletaral da terapêutica com isotretinoína. In *An Bras Dermatol.* 60(4): 1985.

BETTONI, Clarissa Cassini. Avaliação da penetração cutânea de nanocápsulas de isotretinoína por tape stripping in vitro em pele humana e suína. 107 f. (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2009. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/17288/000709187.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 10 mar. 2013.

BORGES, Mirela Bernardina et al. 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. v. 9, n. 6, 2011. Disponível em: <<http://www.files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2011/v9n6/a2559>>. Acesso em: 20 mar. 2013.

BRASIL. 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. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/9c7e4880474597069f52df3fbc4>>

c6735/portaria\_344.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 20 mar. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 143, de 31 de março de 2010. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Acne Grave. Disponível em: <[http://www.cremesp.org.br/library/modulos/legislacao/versao\\_impresao.php?id=9160](http://www.cremesp.org.br/library/modulos/legislacao/versao_impresao.php?id=9160)>. Acesso em: 22 fev. 2013.

BRITO, Maria de Fátima de Medeiros *et al.* Avaliação dos efeitos adversos clínicos e alterações laboratoriais em pacientes com acne vulgar tratados com isotretinoína oral. Anais Brasileiros de Dermatologia. Recife. v. 3, n. 85, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v85n3/a06v85n3.pdf>>. Acesso em: 13 fev. 2013.

COUTINHO, Gizelli Santos Lourenço *et al.* Prescrição de produtos dermocosméticos durante gravidez. Revista Ciência & Saúde. Porto Alegre. v. 5, n. 1, 2012. Disponível em: <<http://revista.seletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/faenfi/artic/e/view/9661>>. Acesso em: 21 fev. 2013.

DINIZ, Danielle Guimarães Almeida; LIMA, Eliana Martins; FILHO, Nelson Roberto Antoniosi. Isotretinoína: perfis farmacológico, farmacocinético e analítico. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. Goiânia. v. 38, n. 4, 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v38n4/v38n4a04.pdf>>. Acesso em: 16 fev. 2013.

DINIZ, Danielle Guimarães Almeida. Obtenção, caracterização e avaliação da citotoxicidade sobre células neoplásicas da isotretinoína encapsulada em lipossomas e nanocápsulas poliméricas. 177f. (Dissertação em Pós-Graduação em Ciências da Saúde). Brasília, UNB-UFG-UFMS, 2008. Disponível em: <[http://repositorio.bce.unb.br/bitstream/10482/2099/1/2008\\_DanielleGuimaraesADiniz.pdf](http://repositorio.bce.unb.br/bitstream/10482/2099/1/2008_DanielleGuimaraesADiniz.pdf)>. Acesso em: 15 mar. 2013.

DUAILIBE, Duailanne da Silva; ALVES, Nygell Silva. Isotretinoína - amplitude terapêutica e potencialidade tóxica. 61f. (Monografia de Bacharelado em Farmácia Bioquímica). Araguaína, FAHESA/ITPAC, 2007. CD ROM.

FIGUEIRÓ, Tamara Lemos Maia; FILHO, Ernesto Antonio Figueiró; COELHO, Lilian Rezende. Pele

e gestação: aspectos atuais dos tratamentos e drogas comumente utilizados - Parte I. Femina. Goiânia. v. 36, n. 8, 2008. Disponível em: <[http://www.febrasgo.com.br/arquivos/femina/Femina2008/agosto/Femina\\_agosto2008-511.pdf](http://www.febrasgo.com.br/arquivos/femina/Femina2008/agosto/Femina_agosto2008-511.pdf)>. Acesso em: 20 fev. 2013.

FREITAS, Leandro Diniz; SANTOS, Edson Negreiros dos. Atenção farmacêutica e o uso da isotretinoína. Instituto Farmacológica. Goiânia, 1997. Disponível em: <<http://www.cpgls.ucg.br/6mostra/artigos/SAUDE/LEANDRO%20DINIZ%20FREITAS.pdf>>. Acesso em: 19 mar. 2013.

JÚNIOR, Edilson Dantas da Silva *et al.* Isotretinoína no tratamento da acne: riscos x benefícios. Revista Brasileira de Farm. Campina Grande. v. 3, n. 90, 2009. Disponível em: <<http://xa.yimg.com/kq/groups/41004382/2112128289/name/Artigo+aula+2.pdf>>. Acesso em: 15 fev. 2013.

KNUTSON, Kristine; PERSHING, Lynn K. Medicamentos Tópicos. In: GENNARO, Alfonso R. Remington A ciência e a prática da farmácia. 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. Cap. 65, p. 1262 - 1263.

MADEIRA, Nuno *et al.* Isotretinoína, depressão e suicídio. Revista de Psiquiatria Clínica. Coimbra. v. 2, n.39, 2012. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-60832012000200007&lang=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832012000200007&lang=pt)>. Acesso em: 15 fev. 2013.

MILSTONE, L. M; INSOGNA K. L.; LEACHMAN, S. A. Isotretinoin does have an adverse effect on bone mineral density. J. Am. Acad. Dermatol., St. Louis, MO, v. 53, n.1, p.181, July 2005.

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. 51f. (Dissertação de Mestrado em Farmacologia). São Paulo, USP, 2010. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42136/tde-14012011-161822/pt-br.php>>. Acesso em: 17 mar. 2013.

OLIVEIRA, Henrique Telles Ramos de. Efeito da isotretinoína no reparo de defeitos ósseos em calota craniana - estudo em ratos. (Tese de

Doutorado em Odontologia (área de concentração em Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial). Porto Alegre, Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2009. Disponível em: <[http://tede.pucrs.br/tde\\_busca/arquivo.php?codArquivo=2421](http://tede.pucrs.br/tde_busca/arquivo.php?codArquivo=2421)>. Acesso em: 15 mar. 2013.

PIANA, Mariana; CANTO, Gizele Scotti. Atenção Farmacêutica em Dermatologia: Fármacos Antiacneicos. Revista Saúde (Santa Maria). Santa Maria. v. 36, n. 2, 2010. Disponível em: <<http://cascavel.ufsm.br/revistas/ojs-2.2.2/index.php/revistasaude/article/view/2488>>. Acesso em: 05 mar. 2013.

PIMENTEL, Eugenio Raul de Almeida. Sebastião A. Prado Sampaio. Isotretinoína no tratamento da acne vulgar. Anais Brasileiro Dermatol. 60(5): 1985. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo.

SAMPAIO, Sebastião de Almeida Prado; BAGATIN, Edileia. Experiência de 65 anos no tratamento da acne e de 26 anos com isotretinoína oral. Anais Brasileiros de Dermatologia. São Paulo. v.4, n. 83, 2008. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0365-05962008000400012&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0365-05962008000400012&script=sci_arttext)>. Acesso em: 20 fev. 2013.

SILVA, Penildon. Farmacologia. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

p.184-190, p.1205-1209, p.1261-1267.

VALADARES, Jéssyka Viana; RIBEIRO, Lucélia de Oliveira Camargo; BERNARDES, Tayrine Duarte. Efeitos teratogênicos da isotretinoína. 51f. (Monografia de Bacharelado em Farmácia Generalista). Araguaína, FAHESA/ITPAC, 2012. CD ROM.