



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2014/2015

Maria Alexandra Leão de Magalhães
Rodrigues

**Evolução do consumo de retinóides
desde 2000 a 2013 em Portugal**

março, 2015

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Maria Alexandra Leão de Magalhães
Rodrigues

Evolução do consumo de retinoides
desde 2000 a 2013 em Portugal

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Dermatologia e Venereologia

Tipologia: Dissertação

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Dra Maria João Marques Cruz

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e

Venereologia

março, 2015

FMUP

Eu, Tania Alexandra de Azevedo Magalhães Rodrigues, abaixo assinado, nº mecanográfico 200506072, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23/03/2015

Assinatura conforme cartão de identificação:

Tania Alexandra de Azevedo Magalhães Rodrigues

NOME

MARIA ALEXANDRA LEÃO DE MAGALHÃES RODRIGUES

CARTÃO DE CIDADÃO OU PASSAPORTE (se estrangeiro)

E-MAIL

TELEFONE OU TELEMÓVEL

132 83434

medos03@
med.up.pt

911530944

NÚMERO DE ESTUDANTE

DATA DE CONCLUSÃO

200506072

2015

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

DERMATOLOGIA

TÍTULO DISSERTAÇÃO/~~MONOGRAFIA~~ (riscar o que não interessa)

EVOLUÇÃO DO CONSULTO DE REINOIDES DE 2000 A 2013 EM
PORTUGAL

ORIENTADOR

DRA MARIA JOÃO MARQUES CRUZ

COORDENADOR (se aplicável)

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/Monografia (riscar o que não interessa) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23/03/2015

Assinatura conforme cartão de identificação: Maria Alexandra Leão de Magalhães Rodrigues

Para a minha família

Título:

Evolução do consumo de retinoides desde 2000 a 2013 em Portugal

Evolution of the consumption of retinoids from 2000 to 2013 in Portugal

Nome dos Autores:

Maria Alexandra Leão de Magalhães Rodrigues, Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado de Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Maria João Marques Cruz, Médica Especialista em Dermatovenereologia, Serviço de Dermatologia e Venereologia do Hospital de São João, Porto, Portugal

Nenhum subsídio ou bolsa contribuíram para a realização deste trabalho.

Correspondência:

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Hospital de São João, E.P.E.

Alameda Professor Hernâni Monteiro, 4200 – 319, Porto, Portugal

med05023@med.up.pt

Título Breve:

Consumo de retinoides em Portugal

Resumo

Introdução: Acne é muito prevalente, surge na puberdade, atinge o pico de incidência no final da adolescência, afetando também adultos. A isotretinoína é um dos tratamentos sistémicos. Atualmente o seu uso está indicado em casos de acne papulopustular grave, acne nodular moderada e acne nodular/conglobata. Este estudo analisa a evolução do consumo de isotretinoína em Portugal, entre 2000 e 2013.

Material e Métodos: Análise realizada a partir do número de embalagens de isotretinoína consumidas anualmente (entre o ano 2000 e 2013), subdivididas por dose e número de comprimidos na embalagem. Para cada ano determinou-se: quantidade total anual de isotretinoína consumida em Portugal, que percentagem da isotretinoína consumida pertence a cada dose e cada tipo de embalagem, que percentagem de variação de consumo existe entre um ano e o ano anterior e finalmente qual a a quantidade de isotretinoína média por embalagem e a que dose por cápsula numa embalagem de 60 cápsulas corresponderia esse valor.

Resultados: entre 2000 e 2013 o consumo de embalagens subiu 36% e o de miligramas 47%. A quantidade média de isotretinoína por embalagem também aumenta de 759 mg para 816 mg apesar de a dose de isotretinoína mais vendida em 2000 ser a de 20 mg (50 comprimidos) e passar a ser a de 10 mg (60 comprimidos) em 2013.

Conclusões: o consumo de isotretinoína tem aumentado em Portugal, assim como a quantidade média de isotretinoína por embalagem, fruto da passagem de embalagens de 20 e 50 comprimidos para 30 e 60, respetivamente.

Abstract

Introduction: Acne vulgaris is very prevalent, starts with puberty and its peak incidence occurs in the late teens. It can also affect adults. Isotretinoin is one of the systemic treatments available. It is indicated in severe papulopustular, moderate nodular and nodular/conglobate acne. This study analyzes the evolution of the consumption of isotretinoin in Portugal between 2000 and 2013.

Methods: analysis done with data from number of isotretinoin packages consumed annually (between 2000 and 2013), number further divided by dosage and number of pills per package. For each year, it was determined: total amount of isotretinoin consumed, percentage of isotretinoin per dosage and per number of pills per package, percentage of variation between one year and the year before and medium amount of isotretinoin per package and the medium amount of isotretinoin in one pill in a package of 60 pills.

Results: between 2000 and 2013 the consumption of isotretinoin packages increased 36% and of milligrams 47%. The medium amount of isotretinoin also rises from 759 mg to 816 mg although the best seller dosage changed from 20 mg (50 pill package) in 2000 to 10 mg (60 pill package) in 2013.

Conclusions: the consumption of isotretinoin has been rising in Portugal, as has the medium amount of isotretinoin per package, a fact explained by the transition of 20 and 50 pills packages to 30 and 60 pills.

Palavras-chave: Acne Vulgaris, Isotretinoína, Farmacoepidemiologia

Keywords: Acne Vulgaris, Isotretinoin, Pharmacoepidemiology

INTRODUÇÃO

Estima-se que a prevalência global da acne seja de 9.4%, percentagem que a torna a doença dermatológica mais comum e a oitava doença mais prevalente a nível mundial. [1,2] Está associada ao desenvolvimento de cicatrizes, stress emocional e psicossocial, consequências ocupacionais, e, potencialmente, a perturbações psiquiátricas, que incluem depressão e suicídio. [3] As lesões normalmente iniciam-se durante a puberdade, acontecendo o seu pico de incidência no final da adolescência. A percentagem de adolescentes afetados varia de acordo com a definição de acne utilizada, excedendo os 80%. [4] Há ainda a assinalar uma diferença de prevalência entre o sexo feminino e o sexo masculino. O sexo feminino tende a desenvolver lesões em idades mais jovens e apresentar maior risco de curso crónico. [5,6] O sexo masculino por sua vez, tende a desenvolver as lesões posteriormente, existindo um risco maior de acne grave. [7-9] Apesar de afetar quase todos os adolescentes, acne não é uma doença exclusiva desta faixa etária, afetando também uma percentagem significativa dos adultos jovens e mesmo dos adultos [10,11], especialmente mulheres [11,12].

Clinicamente as variantes mais comuns são: acne comedonal, acne papulopustular e acne nodular/conglobata. O grau de acne pode ser avaliado de diversas formas: objetivamente, através da atividade visível na pele (estando descritos mais de 25 métodos diferentes sem existir até ao momento consenso sobre qual deverá ser utilizado [13]) ou através do impacto na qualidade de vida. [14]. Objetivamente a divisão tende a ser feita em apresentações leves, moderadas e graves.

Acne tem uma etiologia multifatorial e complexa, envolvendo uma queratinização anormal, disfunção hormonal, crescimento bacteriano e hipersensibilidade imunitária. [15,16]

O tratamento da acne tem evoluído ao longo do tempo, tendo o clínico à sua disposição tratamentos tópicos e sistémicos. Entre os tratamentos sistémicos encontram-se tratamentos hormonais, tetraciclinas e a isotretinoína (ácido 13-cis-retinóico, um derivado sintético da vitamina A). [14]

A isotretinoína está disponível nos EUA desde 1982 e na Europa desde 1983, tendo sido aprovada para casos de acne nodulocística recalcitrante a outros tratamentos. Permanece o único agente anti-acne a atuar nos principais mecanismos etiológicos: produção de sebo, comedogénese, colonização com *Propionibacterium acnes* dos ductos e superfície da pele e inflamação induzida pela quimiotaxia de monócitos. [17] Isto explica a sua capacidade única de suster remissões de longo prazo e, nalguns casos, remissão permanente. [18-20]

De acordo com as primeiras guidelines europeias baseadas na evidência para o tratamento da acne, disponíveis desde 2012, a isotretinoína permanece a melhor opção de tratamento, assim como a que apresenta menor percentagem de recaídas, fazendo com que a sua escolha não deve ser adiada. É a primeira opção de tratamento de acne papulopustular grave, acne nodular moderada e acne nodular/conglobata. Quanto a dose de isotretinoína recomendada, a evidência continua a ser insuficiente, sendo que os autores recomendam uma dose diária de 0,3-0,5 mg/kg para acne papulopustular grave/acne nodular moderada e superior ou igual a 0,5 mg/kg para acne conglobata. Referem ainda a dicotomia existente entre doses mais elevadas, com mais efeitos secundários mas também taxas de remissão mais elevadas; e doses mais baixas, com melhor perfil de tolerabilidade, contudo com menor taxa de remissão. [14]

O perfil de toxicidade da isotretinoína é um dos pontos incontornáveis desta substância. Não só por compreenderem um leque alargado mas também por alguns deles serem muito frequentes. Os principais efeitos secundários são teratogenicidade, alterações mucocutâneas (de longe os mais frequentes [21], a maioria dos quais são previsíveis e dependentes da dose), de perfil lipídico, gastrointestinais, oculares, ósseos e musculares, neurológicos e hematológicos. [22] Por isto mesmo, até à data, a investigação do tratamento com isotretinoína tem-se centrado em administração de doses baixas, assente na premissa de melhor perfil de efeitos secundários, melhoria da adesão terapêutica por parte do doente e por diminuir o custo de cuidado. [23-25]. Contudo, administração de doses elevadas de isotretinoína (tanto dose diária por kg como dose cumulativa total) numa análise retrospectiva mostrou melhores resultados de tratamento e de qualidade de vida comparativamente com as doses normais, mantendo a segurança e efetividade. [26]

O presente estudo tem como objetivo examinar qual a quantidade de isotretinoína consumida por ano em Portugal e qual a evolução desse consumo entre o ano 2000 e 2013.

Com o nosso conhecimento, nenhum outro estudo olhou para a evolução do consumo de isotretinoína em Portugal. Ressalva-se ainda que, com o nosso conhecimento é a primeira vez que essa análise é feita num país Europeu.

MATERIAL E MÉTODOS

O nosso estudo teve como dados iniciais os registos do INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. sobre o número de embalagens de isotretinoína vendidas em Portugal entre 2000 e 2013, encontrando-se o número de embalagens total para cada ano subdividida por dose de isotretinoína e número de comprimidos por embalagem.

Os dados foram tratados recorrendo ao software SPSS Versão 22.0 para Microsoft Windows.

A partir dos dados iniciais foi possível determinar o número de embalagens total por dose de isotretinoína, assim como a dose total de isotretinoína (por ano, por dose, por número de comprimidos por embalagem). Utilizou-se seguidamente uma razão entre as quantidades/embalagens e a quantidade total/embalagens totais para cada referência para determinar qual a percentagem relativa de embalagens/dose em mg relativamente ao total desse ano.

Calculou-se seguidamente a quantidade média de isotretinoína por embalagem para cada ano. Para determinar qual a quantidade de isotretinoína por comprimido numa embalagem-padrão de 60 comprimidos usou-se a razão entre a média de isotretinoína por embalagem e 60.

Foi ainda analisada qual a percentagem de variação no número de embalagens de isotretinoína/mg de isotretinoína relativamente aos valores do ano anterior.

Seguidamente determinou-se qual a percentagem de aumento de embalagens/mg de de isotretinoína entre o ano 2000 e 2013.

RESULTADOS

Como é possível ver na tabela 1 e ilustrado na figura 1 e 2, no ano 2000 consumiram-se 41.239 embalagens e 31.306.500 mg de isotretinoína (44% das embalagens sendo de 10mg, 56% de 20 mg). Em 2013 consumiram-se 56.001 embalagens e 46.044.250 mg de isotretinoína (aumento de 36% e 47% relativamente ao ano 2000), sendo que 55% das embalagens são de 10 mg e 45% das embalagens são de 20 mg. As embalagens de 10 mg são a dose de isotretinoína mais consumida desde 2009. A inversão da tendência iniciou-se no ano de 2003.

Entre o ano 2000 e o ano 2006 as doses de isotretinoína disponíveis em Portugal são de 10mg e 20mg. No ano 2007 ficam disponíveis as dosagens de 8mg e 16 mg, que atingem um pico de consumo no ano seguinte (representando 2,6% mais 3,2% das embalagens de isotretinoína consumidas em Portugal), tendo vindo a decrescer desde então, sendo que em 2013 foram consumidas apenas 1 embalagem de cada dosagem. Em 2010 começam a ser consumidas embalagens de 40 mg de isotretinoína, tendo nesse ano representado 0,2% das embalagens consumidas. Em 2012 as embalagens de 40 mg de isotretinoína representaram 0,9% do total de embalagens de isotretinoína consumidas. Em 2013 apenas se consumiram 24 embalagens de isotretinoína de 40 mg.

2013 apresenta um aumento de 19,4% no número de embalagens consumidas em relação ao ano anterior. Uma diferença anual da mesma magnitude apenas se verificou no ano de 2004 (aumento de 19,1% em relação ao ano anterior). Contudo, ao contrário do que acontece em 2004, 2012 não está num período de diminuição de consumo de isotretinoína, algo que se registou em 2003.

Entre 2000 e 2013 há 3 anos com diminuição do consumo de embalagens de isotretinoína. 2002 e 2003, com uma diminuição conjunta de 20,8% (diminuição compensada em 96% logo em 2004, sendo que valores totais acima das 41.000

embalagens apenas voltam a surgir em 2007). O 3º ano em que se regista uma diminuição do consumo relativamente ao ano anterior 2006, com uma descida de 2,14% relativamente a 2005.

No ano 2000 estão disponíveis em Portugal embalagens de 20 e 50 comprimidos de isotretinoína nas doses de 10 e 20 mg. Em 2013 estão disponíveis em Portugal embalagens de 30 e 60 comprimidos de isotretinoína nas doses de 10 e 20 mg. A transição do número de comprimidos por embalagem iniciou-se em 2004.

Na tabela 1 e ilustrado na figura 3 está a evolução da variação de consumo de embalagens de isotretinoína e de miligramas de isotretinoína em relação ao ano anterior. Na maioria dos anos um aumento do número de embalagens consumidas relativamente ao ano anterior traduz-se num aumento dos miligramas de isotretinoína consumidas. O inverso é verdade quando há diminuição no consumo de embalagens. 2005 e 2006 são casos especiais, uma vez que, em 2005, há aumento de 3,3% do número de embalagens mas diminuição de 1% em miligramas de isotretinoína; 2006 é um ano em que há descida de 2,1% no número de embalagens de isotretinoína, havendo contudo um aumento de 7,6% no número de miligramas de isotretinoína.

Em 2000, a quantidade média de isotretinoína por embalagem foi de 759 mg (tabela 1 e fig. 4). O valor desce entre 2003 e 2005, com 688 mg em 2005. Entre 2006 e 2011 há aumento da quantidade média de isotretinoína por embalagem, sendo que em 2011 o valor foi de 836 mg. 2012 e 2013 são anos de descida da quantidade média de isotretinoína por embalagem, estando o valor em 2013 em 822 mg. Convertendo o valor médio em miligramas por embalagem em valor por cápsula de isotretinoína se a embalagem fosse de 60 cápsulas passaria de 12,7 mg por cápsula para 13,7 mg por cápsula em 2013.

DISCUSSÃO

A necessidade de tratar casos de acne o mais precocemente possível para evitar o desenvolvimento de cicatrizes assim como as suas consequências psicossociais e o seu impacto negativo na qualidade de vida não é posto em causa. [27,28]. Todavia, e apesar desta ser uma doença tão prevalente, a escolha de tratamento não se apresenta como uma tarefa simples. Prova disso é o facto de continuar por se determinar quando se deve escolher um tratamento sistémico relativamente a um tratamento tópico. Há várias explicações para este facto, estando entre eles a heterogeneidade na categorização dos casos de acne na literatura assim como a insuficiente comparação entre tratamentos tópicos e tratamentos sistémicos. E, mesmo quando se opta por um tratamento sistémico e, dentro destes, se escolhe a isotretinoína, ainda assim a incerteza mantêm-se, uma vez que ainda continua por se esclarecer qual a melhor dose diária assim como qual a dose cumulativa total ideal para o tratamento. [14]

Em Portugal temos já estudos de prevalência da acne. [29,30]. Os dados aqui apresentados permitem analisar qual a evolução do consumo de isotretinoína em Portugal entre 2000 e 2013, onde se encontram neste momento disponíveis para prescrição embalagens de isotretinoína nas doses de 10 e 20 mg com 30 ou 60 comprimidos.

É possível constatar que se consomem mais 36% de embalagens de isotretinoína em 2013 do que no ano 2000, aumento que corresponde a mais 47% nos miligramas de isotretinoína consumidas. Quando se observa a evolução da média de miligramas de isotretinoína por embalagem, o ano 2000 apresenta uma média de 759 mg por embalagem, valor que se mantêm até um uma subida na média de mg de isotretinoína por embalagem (757 mg), tendência que se mantêm até 2011. A explicação para este aumento apesar das embalagens de isotretinoína de 10 mg passarem de 43,5% das

embalagens consumidas para 56% em 2013 é a transição de embalagens de isotretinoína de 20 e 50 comprimidos para 30 e 60 comprimidos que se iniciou em 2004. 2012 e 2013 são anos de início de diminuição no consumo das miligramas de isotretinoína médias por embalagem, facto explicado pela estabilização do tipo de embalagens disponíveis para prescrição, quer no tipo de dose como na quantidade de comprimidos.

Em 2013 as embalagens de isotretinoína de 10 mg são as mais consumidas e este é um ano em que o número total de embalagens consumidas sobe 19,45% relativamente ao ano anterior. É interessante constatar que este aumento acontece após dois anos de relativa estagnação no aumento de consumo de embalagens, uma vez que corresponde ao ano seguinte à publicação das primeiras guidelines europeias baseadas na evidência para o tratamento da acne, que reitera a importância da isotretinoína como primeira escolha em casos de acne papulopustular grave, acne nodular moderada e acne nodular/conglobata [14]. Esta associação poderá significar a tradução clínica em Portugal do reforço positivo da administração de doses baixas de isotretinoína, que permite manter os bons resultados do tratamento e diminuir os efeitos secundários. Apenas os dados de consumo dos próximos anos permitirão saber se o consumo de isotretinoína continuará a aumentar, assim como, se as embalagens de 10 mg de isotretinoína se tornarão, cada vez mais, a dose de eleição, o que levará a uma menor quantidade na média de isotretinoína por embalagem consumida em Portugal.

É importante enfatizar o facto da evolução do consumo de isotretinoína em Portugal ainda estar muito longe de estar completa. Se, é verdade que, neste momento, se esclareceu quantas embalagens de isotretinoína se consomem em Portugal e, qual a dose mais consumida, tudo há ainda a explorar sobre a epidemiologia dos consumidores de isotretinoína em Portugal. Os dados apresentados não nos permitem saber qual a finalidade da isotretinoína prescrita. A isotretinoína encontra-se indicada no tratamento

de casos de acne grave, contudo tem também utilidade na prática clínica no tratamento de cornificação, rosácea, foliculite com Gram-negativos, quimioprevenção de neoplasias cutâneas, psoríase, síndrome mielodisplásico e para hidradenite supurativa. Em muitas destas indicações, o curso de tratamento é mais longo do que em doentes com acne e a dose cumulativa é significativamente mais elevada. [22] Seria útil esclarecer que percentagem de isotretinoína é utilizada para outras finalidades que não o tratamento de casos de acne (se bem que se deva afirmar que nada indica que essa percentagem se tenha alterado nos últimos anos).

Fica também por esclarecer se o aumento da prescrição de isotretinoína se deve a uma mudança na prática por parte dos clínicos, ou, se, por outro lado, se deve a uma alteração de perfil de doente com acne que recorre à consulta (número mais elevado de casos de acne mais grave levam a aumento do número de prescrições de isotretinoína).

CONCLUSÕES

O consumo de embalagens e de miligramas de isotretinoína aumentou 36% e 47% entre o ano 2000 e 2013, respetivamente. A inexistência de termo de comparação com outros países ou regiões não permite saber se este aumento no consumo de isotretinoína reflete uma tendência global ou é apenas um facto pontual.

Os dados apresentados não nos fornecem informação sobre a epidemiologia dos casos de acne tratados com isotretinoína em Portugal, assim como informações sobre dose diária de isotretinoína por quilograma ou dose cumulativa por quilograma total. Outros estudos são necessários para que tal evolução se possa esclarecer.

Saindo do âmbito da utilização de retinoides sistémicos no tratamento da acne em Portugal, fica ainda por esclarecer a utilização de todos os outros tratamentos para a acne disponíveis (sistémicos e tópicos), assim como determinar qual a percentagem que a isotretinoína representa, quando comparada com os outros tratamentos sistémicos e mesmo dentro de todos os tratamentos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a colaboração do INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. na disponibilização dos dados que tornaram possível este estudo.

BIBLIOGRAFIA

Apelido Iniciais do(s) Autor(es). Título do artigo. Título da revistas [abreviado].Ano de publicação ;Volume (Número): páginas.

1 - Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380:2163–96.

2 - Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol*. 2013; 134:1527–34.

3 - Tan JKL, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol*. 2014; [Epub ahead of print]

4 - Dreno B, Daniel F, Allaert FA, Aube I. Acne: evolution of clinical practice and therapeutic management of acne between 1996 e 2000. *Eur J Dermatol*. 2003; 2: 166-170.

5 - Aksu AEK, Metintas S, Saracoglu ZN, Gurel G, Sabuncu I, Arikan I et al. Acne: prevalence and relationship with dietary habits in Eskisehir, Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26:1503–9.

6 - Kilkenny M, Merlin K, Plunkett A, Marks R. The prevalence of common skin conditions in Australian school students: 3. Acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 1998; 139:840–5.

7 - Uslu G, Sendur N, Uslu M Savk E, Karaman G, Eskin M. Acne: prevalence, perceptions and effects on psychological health among adolescents in Aydin, Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008; 22:462–9.

8 - Aktan S, Ozmen E, Sanli B. Anxiety, depression, and nature of acne vulgaris in adolescents. *Int J Dermatol*. 2000; 39:354–7.

- 9 - Shahzad N, Nasir J, Ikram U, Asmaa-ul-Haque, Qadir A, Sohail MA. Frequency and psychosocial impact of acne on university and college students. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2011; 21:442–3.
- 10 - Collier CN, Harper JC, Cafardi JA, Cantrell WC, Wang W, Foster KW et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58: 56-59.
- 11 - Cunliffe WJ, Gould DJ. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. *Br Med J*. 1979; 1:1109-1110.
- 12 - Goulden, Clark SM, Cunliffe WJ. Post-adolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol*. 1997; 136(1):66-70.
- 13 - Lehmann HP, Robinson KA, Andrews JS, Holloway V, Goodman SN. Acne therapy: a methodologic review. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47: 231–240.
- 14 - Nast A, Dréno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY, et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26 (1):1-29.
- 15 - Kligman AM. An overview of acne. *J Invest Dermatol*. 1974; 62: 268–287.
- 16 - Webster GF. Inflammation in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1995; 33: 247–253.
- 17 - Ahmad HM. Analysis of clinical efficacy, side effects, and laboratory changes among patients with acne vulgaris receiving single versus twice daily dose of oral isotretinoin. *Dermatol Ther*. 2015; [Epub ahead of print]
- 18 - Layton MA, Stainforth JM, Cunliffe WJ. Ten years' experience of oral isotretinoin for the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol Treat*. 1992; 4 (2): 2–5.
- 19 - White GM, Chen W, Yao J, Wold-Tsadik G. Recurrence rates after the first course of isotretinoin. *Arch Dermatol*. 1998;134 (3): 376–378.
- 20 - Webster GF. Acne vulgaris. *BMJ*. 2002; 325 (7362): 475–479.

- 21 - McLane J. Analysis of common side effects of isotretinoin. *Am Acad Dermatol.* 2001; 45:188-194.
- 22 - Brelsford M, Beute TC. Preventing and Managing the Side Effects of Isotretinoin. *Semin Cutan Med Surg.* 2008; 27:197-206.
- 23 - Akman A, Durusoy C, Senturk M, Koc CK, Soyturk D, Alpsoy E. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study. *Arch Dermatol Res.* 2007; 299:467-473.
- 24 - Katsambas A, Dessinioti C. New and emerging treatments in dermatology: acne. *Dermatol Ther.* 2008; 21: 86-95.
- 25 - Amichai B, Shemer A, Grunwald M. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54: 644-646.
- 26 - Cyrulnik AA, Viola KV, Gewirtzman AJ, Cohen SR. High-dose isotretinoin in acne vulgaris: improved treatment outcomes and quality of life. *Int J Dermatol.* 2012; 51(9):1123-30.
- 27 - Baldwin HE. The interaction between acne vulgaris and the psyche. *Cutis.* 2002; 70:133-9.
- 28 - Yazici K, Baz K, Yazici AE, Köktürk A, Tot S, Demirseren D, et al. Disease-specific quality of life is associated with anxiety and depression in patients with acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:435-9.
- 29 - Amado JM, Matos ME, Abreu AM, Loureiro L, Oliveira J, Verde A, et al. The prevalence of acne in the north of Portugal. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20(10):1287-95.
- 30 - Gonçalves G, Amado JM, Matos ME, Massa A. The prevalence of acne among a group of Portuguese medical students. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(4):514-7.

Figura 1 - Evolução Número de Embalagens de Isotretinoína consumidas entre 2000 e 2013 - total por dose

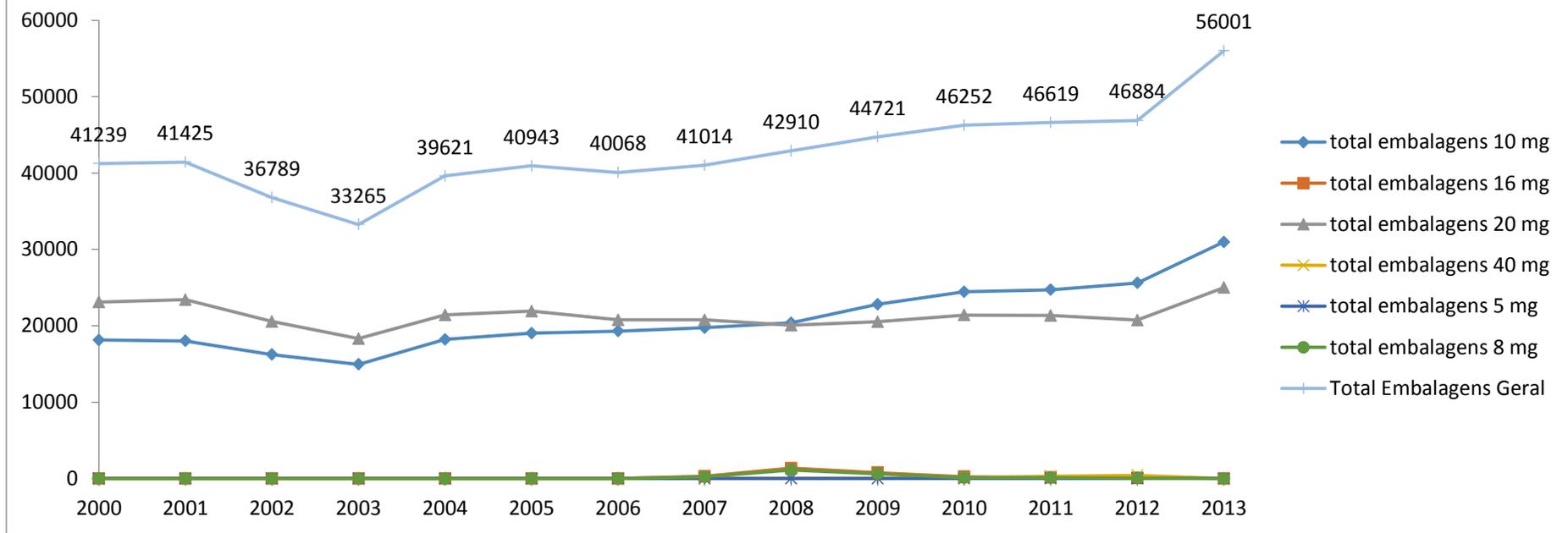


Figura 2 - Evolução Número de Miligramas de Isotretinoína consumidas entre 2000 e 2013 - total por dose

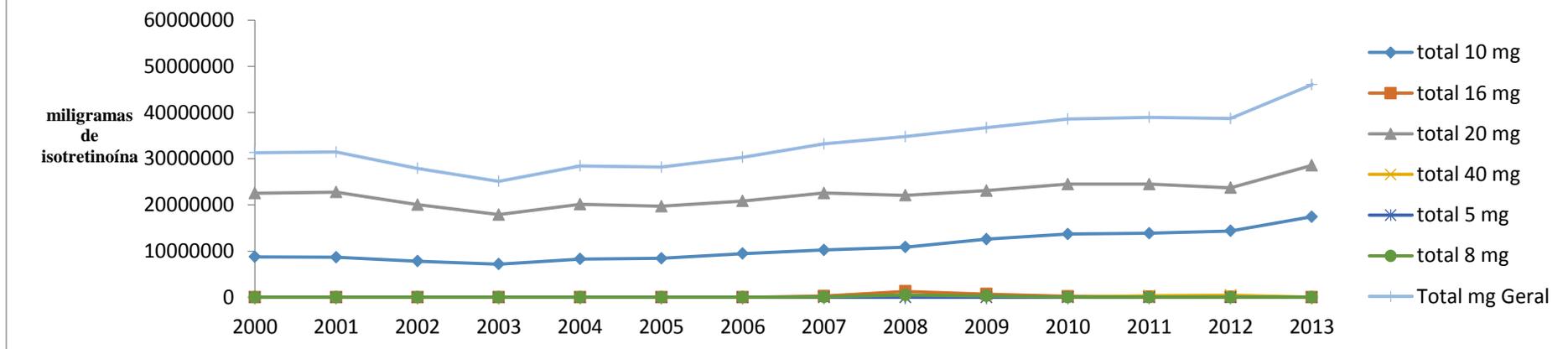


Figura 3 - Evolução da variação embalagens totais e mg totais de isotretinoína

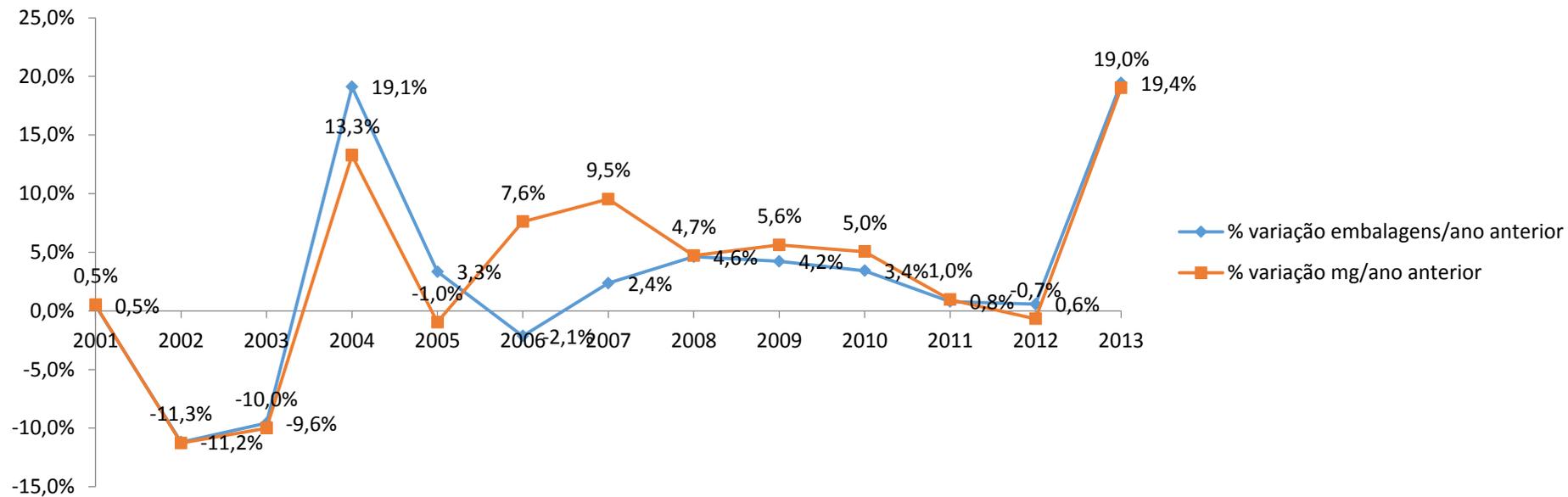
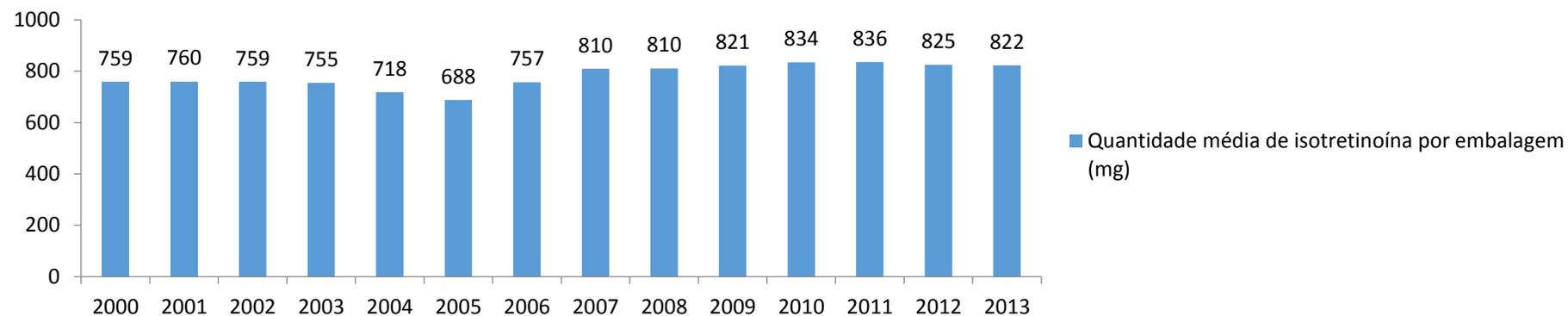


Figura 4 - Evolução da quantidade média de isotretinoína por embalagem (mg)



Gostaria de agradecer à minha orientadora, Dra Maria João Marques Cruz, não só pela disponibilidade, atenção e paciência como pelo entusiasmo com que sempre me acompanhou neste processo.

Também não posso deixar de mencionar o Serviço de Dermatologia do Hospital de São João, um local que ao longo das horas que lá tenho tido o prazer de passar, me permitiu perceber o quão desafiante esta especialidade é.

Também uma palavra ao Infarmed com a celeridade com que disponibilizou os dados que permitiram a realização do presente trabalho.

E finalmente, quero agradecer à minha mãe (a melhor mãe do mundo) e ao meu irmão Pedro (por tudo).

ANEXOS

Normas de Publicação/ Instruções ao Autores

A revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia publica artigos com arbitragem científica cobrindo todos os temas da dermatologia e da venereologia, ou com elas relacionados.

Considera para publicação artigos originais, de revisão, educação médica contínua, casos clínicos, cartas ao editor, comentários, etc.

A Revista subscreve os requisitos para apresentação de artigos a revistas biomédicas elaboradas pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (*International Committee of Medical Journal Editors*), disponível em www.ICMJE.org.

A política editorial da Revista incorpora no processo de revisão e publicação as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (*Council of Science Editors*), disponíveis em <http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3331>, que cobre responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica.

Autoria

A revista segue os critérios de autoria do *International Committee of Medical Journal Editors*.

Todos designados como autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria.

Autores são todos que:

- Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo
- Participam na análise e interpretação dos dados
- Participam na escrita do manuscrito, revendo os rascunhos; ou na revisão crítica do conteúdo; ou na aprovação da versão final

Autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo pois necessário especificar em carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho.

Ser listado como autor, quando não cumpre os critérios de elegibilidade, é considerado fraude.

Todos os que contribuíram, mas que não encaixam nos critérios de autoria, devem ser listados nos agradecimentos.

Língua

Os artigos devem ser redigidos em português ou em inglês.

Conflitos de Interesse

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos Autores.

Os Autores devem declarar potenciais conflitos de interesse. Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho.

Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse.

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos revisores e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

Copyright / Direitos Autorais

Quando o artigo é aceite para publicação é mandatário o envio via e-mail de documento digitalizado, assinado por todos os Autores, com a transferência dos direitos de autor para a Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia. Os artigos publicados ficarão propriedade da Revista, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização dos Editores.

O(s) Autor(es) deve(m) assinar uma cópia de transferência de direitos e interesses de copyright quando submetem o manuscrito, conforme minuta publicada em anexo:

Editor da Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia O(s) Autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado: _____ (ref. SPDV_____) é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s) Autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum <i>copyright</i> e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os Autores têm o direito ao <i>copyright</i> . Todos os Autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da parte de qualquer dos Autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho. Os Autores, ao submeterem o trabalho para publicação, transferem para a revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia todos os direitos a interesses do <i>copyright</i> do artigo.
Todos os Autores devem assinar
Data: _____ Nome _____ (maiúsculas): _____ Assinatura: _____

Arbitragem Científica / Peer Review

Todos os manuscritos passam por avaliação do editor científico.

Todos os manuscritos que não estejam em conformidade com as instruções aos autores podem ser enviados para modificações antes de serem revistos pelos consultores científicos.

A aceitação dos originais enviados para publicação é sempre condicionada à avaliação pelos consultores científicos.

Os manuscritos aprovados pelo editor serão revistos por 2 consultores científicos peritos na área específica. Outros revisores podem ser consultados para aconselhamento. O processo de revisão é confidencial e anónimo, todo o processo é *single-blinded*.

A aceitação final é da responsabilidade do editor científico.

Cartas ao editor ou editoriais serão avaliados pelo conselho editorial, mas também poderá ser solicitada uma revisão externa. Sem revisão pelos pares serão publicadas mensagens do presidente, resumos de posters/comunicações apresentados nas conferências organizadas pela sociedade, assim como documentos oficiais da SPDV.

Na avaliação, os artigos poderão ser:

- a) aceites sem alterações;
- b) aceites após modificações propostas pelos consultores científicos;
- c) recusados.

Apenas serão aceites manuscritos contendo material original que não estejam ainda publicados, na íntegra ou em parte, e que não estejam submetidos para publicação noutros locais.

Em todos os casos os pareceres dos revisores serão integralmente comunicados aos autores no prazo de 6 a 8 semanas a partir da data da recepção do manuscrito. Quando são propostas alterações, o autor deverá enviar via e-mail no prazo máximo de vinte dias, um e-mail ao editor respondendo a todas as questões colocadas e uma versão revista do artigo com as alterações inseridas destacadas com cor diferente.

Instruções aos Autores

Todos os manuscritos que não estejam em conformidade com as instruções que se seguem podem ser enviados para modificações antes de serem revistos pelos consultores científicos. Todos os trabalhos devem ser enviados por e-mail para: gmarquespinto@gmail.com com conhecimento a geral@spdv.org, Os manuscritos devem ser acompanhados de declaração de originalidade e de cedência dos direitos de propriedade do artigo, assinada por todos os Autores. O texto deve ser enviado em formato digital (e-mail), a dois espaços, com letra tamanho 12, Times New Roman e com margens não inferiores a 2,5 cm, em Word para Windows. Todas as páginas devem ser numeradas.

Os Autores devem categorizar os "artigos" submetidos como Educação Médica Contínua, Artigos Originais, Artigos de Revisão, Artigos de Revisão Casuística, Artigos de Infecções Sexualmente Transmissíveis, Artigos de Dermatologia Cirúrgica, Casos Clínicos, Cartas ao Editor, Editoriais.

Antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

Chama-se a atenção que a transcrição de imagens, quadros ou gráficos de outras publicações deverá ter a prévia autorização dos respectivos autores para dar cumprimentos às normas que regem os direitos de autor. Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições a que pertencem os autores, e que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da *World Medical Association* (<http://www.wma.net>)

Se forem usadas fotografias de doentes, estes devem ter a identidade resguardada ou as fotografias devem ser acompanhadas por uma permissão escrita.

Detalhes de identificação devem ser omitidos, se não essenciais, mas nunca devem ser alterados ou falsificados na tentativa de manter o anonimato.

Devem ser sempre utilizados os nomes genéricos dos medicamentos, excepto quando nome comercial é particularmente relevante.

Estrutura - os textos devem ser organizados da seguinte forma:

Na primeira página:

- a) Título em **português e inglês**, conciso e informativo
- b) Nome dos Autores com os títulos académicos e/ou profissionais e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país)
- c) Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho
- d) Morada e e-mail do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito
- e) Título breve para rodapé

- a) Título (sem autores)
- b) Resumo em **português e inglês**, que para os artigos originais deve ser estruturado da seguinte forma: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Conclusões. O resumo dos artigos originais não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados. O dos casos clínicos as 150 palavras.
- c) Palavras-chave em **português e em inglês** (Keywords) Um máximo de 5 palavras-chave, utilizando a terminologia que consta no *Medical Subject Headings (MeSH)*, www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html, deve seguir-se ao resumo.

Na terceira página e seguintes:

Educação Médica Contínua: Artigos sobre temas de grande interesse científico, dermatológico, visando a actualização. O artigo deve conter obrigatoriamente: Resumo estruturado. O texto não deve exceder as 3.500 palavras, excluindo ilustrações e referências. Deve ter no mínimo 30 referências bibliográficas recentes, sendo permitidas no máximo 10 ilustrações. No final do texto deve ser incluído um teste com questões para avaliação do que aprendeu.

Artigos Originais: o texto deve ser apresentado com as seguintes secções: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos (se aplicável), Bibliografia, Quadros e Figuras. Os Artigos Originais não deverão exceder as 4.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Deve ser acompanhado de ilustrações, com um máximo de 6 figuras/tabelas e 60 referências bibliográficas.

Manuscritos reportando estudos randomizados e controlados devem seguir o CONSORT Statement <http://www.consort-statement.org/>

Manuscritos reportando ensaios clínicos devem seguir os critérios do ICMJE <http://www.icmje.org/>.

Adesão ao QUORUM Statement (Quality of Reporting of Meta-analysis) e o ao STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy), que guiam os autores sobre a informação que deve ser incluída para permitir que os leitores e revisores avaliem o rigor e transparência da investigação

Artigos de Revisão: Destinam-se a abordar de forma aprofundada, o estado actual do conhecimento referente a temas de importância clínica. Artigos por convite da equipa editorial mas, excepcionalmente autores não convidados poderão submeter o projecto de artigo de revisão, que, julgado relevante e aprovado pelo editor, poderá ser desenvolvido e submetido às normas de publicação

O texto poderá ter as mesmas secções dos Artigos originais. A secção Material e Métodos pode ser usada para descrever como foi feita a revisão da literatura.

Deverão ter entre 10 e 25 páginas, e incluir entre 50 a 200 referências

Não devem exceder 4.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Devem incluir um resumo de 350 palavras, e não deverá ter mais de 100 referências bibliográficas. O uso de tabelas e figuras a cores para sumariar pontos críticos é encorajado.

Artigos de Infecções Sexualmente Transmissíveis e Artigos de Dermatologia Cirúrgica: são artigos originais, curtos, referentes a estas duas áreas da especialidade e de interesse particular para a dermatologia.

O texto deverá ser contínuo, sem divisões em secções e não deve exceder 1.100 palavras, excluindo ilustrações e referências. São permitidas o máximo de duas ilustrações, e 15 referências bibliográficas.

Caso Clínico: O relato de um caso clínico com justificada razão de publicação (raridade, aspectos inusitados, evoluções atípicas, inovações terapêuticas e de diagnóstico, entre outras). As secções serão, Introdução, Caso Clínico, Discussão, Bibliografia.

O texto não deve exceder as 2.000 palavras e 25 referências bibliográficas.

Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de quadros/figuras não deve ser superior a 6.

Cartas ao Editor: devem constituir um comentário a um artigo da revista ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 600 palavras, nem conter mais de duas ilustrações e ter um máximo de 8

referências bibliográficas. A resposta(s) do(s) Autor(es) devem observar as mesmas características.

Editoriais: Os Editoriais serão solicitados por convite do Editor. Serão comentários sobre tópicos actuais. Não devem exceder as 1.200 palavras, nem conter mais de um quadro/figura e ter um máximo de 15 referências bibliográficas.

A partir da segunda página, inclusive, todas as páginas devem ter em rodapé o título breve indicado na página 1.

Abreviaturas: Abreviaturas não consagradas devem ser definidas na primeira utilização. Uso de acrónimos deve ser evitados assim como o uso excessivo e desnecessário de abreviaturas.

As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais.

As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius ($^{\circ}$ C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg).

Todas as medições hematológicas ou bioquímicas serão referidas no sistema métrico de acordo com o Sistema Internacional de Unidades (SI).

Bibliografia: As referências bibliográficas devem ser classificadas e numeradas por ordem de entrada no texto. Devem ser identificadas no texto com algarismos árabes. Exemplo: "Dimethylfumarate has also been a systemic therapeutic option in moderate to severe psoriasis since 1994 [13] and in multiple sclerosis [14]."

As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo *Index Medicus Journal Abbreviations* (<ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>)

Notas:

Não indicar mês da publicação.

Nas referências com 6 ou menos Autores devem ser nomeados todos. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 6 primeiros seguidos de "et al".

Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências.

Artigo:

Apelido Iniciais do(s) Autor(es). Título do artigo. Título da revistas [abreviado]. Ano de publicação ;Volume (Número): páginas.

1. Com menos de 6 autores

Canelas MM, Cardoso JC, Gonçalo M, Figueiredo A. Photoallergic contact dermatitis from benzydamine presenting mainly as lip dermatitis. Contact Dermatitis. 2010;63(2):85-8.

2. Com mais de 6 autores

Francisco V, Neves BM, Cruz MT, Gonçalo M, Figueiredo A, Duarte CB, et al. Effect of lipopolysaccharide, skin sensitizers and irritants on thioredoxin-1 expression in dendritic cells: relevance of different signalling pathways. Arch Dermatol Res. 2010 ;302(4):271-82.

Monografia:

Autor/Editor AA. Título: completo. Edição (se não for a primeira). Vol.(se for trabalho em vários volumes). Local de publicação: Editor comercial; ano. pág (s)

1.Com Autores:

Atlas SW. Magnetic resonance imaging of the brain and spine. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004

2.Com editor:

Coleman WP, Lawrence N, editors. Skin resurfacing. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998.

Capítulo de monografia:

Gasparro F, Edelson RL. Extracorporeal photochemotherapy. In: Krutmann J, Elmets CA, editors. Photoimmunology. Oxford: Blackwell Scientific; 1995. 231-245.

Relatório Científico/Técnico:

Lugg DJ. *Physiological adaptation and health of an expedition in Antarctica: with comment on behavioural adaptation.* Canberra: A.G.P.S.; 1977. Australian Government Department of Science, Antarctic Division. ANARE scientific reports. Series B(4), Medical science No. 0126

Documento eletrônico:

1.CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. *Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM].* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

2. Resumo de um Artigo da Internet

Leroy EM, Telfer P, Kumulungui B, Yaba P. *A serological survey of Ebola virus infection in central African nonhuman primates. J Infect Dis [abstract].* 1985;190(11). [consultado em 2005 Jun 30].Disponível em: ProQuest. <http://www.umi.com/proquest/>.

3. Monografia da Internet

Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. *Biostatistics: a methodology for the health sciences [e-book].* 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [consultado 2005 Jun 30]. Disponível em: Wiley InterScience electronic collection

4. Homepage/Website

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01; [consultado 2002 Jul 9].Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

A exactidão e rigor das referências são da responsabilidade do Autor

Tabelas, Figuras, Fotografias:

A publicação de ilustrações a cores é gratuita.

Tabelas/Figuras devem ser numerados na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, figura/tabela/quadro.

Tabelas e figuras devem ter numeração árabe e legenda.

Cada Figura e Tabela/Quadro incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto:

Estes são alguns exemplos de como uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença de Behçet (Fig. 4).

Esta associa-se a outras duas lesões cutâneas (Quadro 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto Tabela/Quadro não são abreviadas. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Figuras e tabelas são numerados com numeração árabe independentemente e na sequência em que são referidas no texto

- Exemplo: Fig 1, Fig 2, Quadro 1

Devem ser acompanhadas da respectiva legenda, sucinta e clara.

Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto) – é uma declaração descritiva

Legenda das Tabelas: Colocada por cima do corpo da tabela e justificada à esquerda. Tabelas são lidas de cima para baixo. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas – notas de rodapé (abreviaturas, significado estatístico, etc.)

Legenda das Figuras: Colocada por baixo da figura, gráfico e justificada à esquerda. Gráficos e outras figuras são habitualmente lidos de baixo para cima.

As imagens devem ser apresentadas em páginas separadas, em condições de reprodução, de acordo com a ordem em que são discutidas no texto. As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto em formato JPEG ou TIFF.

Os manuscritos submetidos à revista devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação (*cover letter*).

Provas tipográficas - serão da responsabilidade do Conselho Editorial, se os Autores não indicarem o contrário. Neste caso elas deverão ser feitas no prazo determinado pelo Conselho Editorial, em função das necessidades editoriais da Revista. Os autores receberão as provas para publicação em formato PDF para correção e deverão devolvê-las num prazo de 48 horas.

Errata e Retracções – Publica alterações, emendas ou retracções a uma artigo anteriormente publicado. Após publicação outras alterações só podem ser feitas na forma de uma errata.

Nota final – para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals International Committee of Medical Journal Editors*), disponível em www.ICMJE.org