

JOÃO MARCOS GONÇALVES

**EFEITOS COLATERAIS DO USO DE ISOTRETINOÍNA NOS
PACIENTES ACOMPANHADOS DO 3º AO 5º MÊS DE TRATAMENTO
NO PERÍODO DE SETEMBRO DE 2010 À FEVEREIRO DE 2011 NO
AMBULATORIO DE DERMATOLOGIA DO HU-UFSC**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2011**

JOÃO MARCOS GONÇALVES

**EFEITOS COLATERAIS DO USO DE ISOTRETINOÍNA NOS
PACIENTES ACOMPANHADOS DO 3º AO 5º MÊS DE TRATAMENTO
NO PERÍODO DE SETEMBRO DE 2010 À FEVEREIRO DE 2011 NO
AMBULATORIO DE DERMATOLOGIA DO HU-UFSC**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Carlos Eduardo Pinheiro
Professor Orientador: Prof^ª. Dr^a. Vanessa Santos Cunha
Professor Coorientador: Prof^a Dr^a Mariana Tremel Barbato**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2011**

Gonçalves, João Marcos.

Efeitos colaterais do uso de isotretinoína nos pacientes acompanhados do 3º ao 5º mês de tratamento no período de setembro de 2010 à fevereiro de 2011 no ambulatório de dermatologia do HU-UFSC / João Marcos Gonçalves.– Florianópolis, 2011.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) – Universidade Federal de Santa Catarina – Curso de Graduação em Medicina.

1. Acne vulgar. 2. isotretinoína. 3. dermatologia. 4. efeitos colaterais.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu pai Marcos Gonçalves por sua luta diária incansável para prover estudo aos seus filhos, e a minha mãe Mara Jorge Gonçalves por todo o seu amor, carinho e dedicação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela saúde que me deu, pela força que me faz seguir em frente e conquistar cada vez mais, e pelas pessoas especiais que colocou no meu caminho.

Aos meus pais, Marcos Gonçalves e Mara Jorge Gonçalves, e à minha irmã, Soraia Gonçalves.

Aos colegas mais próximos que me apoiaram sempre nos momentos em que mais precisei.

Às professoras, Dra. Vanessa S. Cunha e Dra. Mariana Tremel Barbato, que me orientaram com muita sabedoria e paciência, e foram essenciais durante todo o desenvolvimento do trabalho.

Aos pacientes do ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário que tornaram possível esse trabalho.

SUMÁRIO

RESUMO.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVO.....	5
3 METODOLOGIA.....	6
3.1 Desenho.....	6
3.2 Local.....	6
3.3 Amostra.....	6
3.4 Critérios de inclusão.....	6
3.5 Critérios de exclusão.....	6
3.6 Instrumentos.....	6
3.7 Análise de dados.....	6
3.8 Aspectos Éticos.....	7
4 RESULTADOS.....	8
5 DISCUSSÃO.....	11
6 CONCLUSÃO.....	14
7 NORMAS ADOTADAS.....	.15
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	16
ANEXO 1	18

RESUMO

Introdução: A acne vulgar é uma das dermatoses mais frequentes, sobretudo na população adolescente. A isotretinoína oral é um tratamento muito eficaz, sobretudo para os maiores graus de acne. Contudo, provoca efeitos colaterais tais como: queilite, ressecamento de mucosas, epistaxe, modificação do perfil lipídico, entre outros.

Objetivos: Avaliar os efeitos colaterais do uso de isotretinoína nos pacientes do 3º ao 5º mês de tratamento para acne vulgar no ambulatório de dermatologia do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago e comparar os resultados da amostra com os achados na literatura.

Métodos: Estudo observacional, descritivo e transversal. O trabalho incluiu os pacientes com diagnóstico de acne vulgar que estão no 3º ao 5º mês de tratamento com isotretinoína no ambulatório de dermatologia do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago no período de setembro de 2010 à fevereiro de 2011. Os dados foram coletados por meio de questionário objetivo durante as consultas, com autorização prévia dos pacientes por meio de assinatura de termo de consentimento, onde se verificou os efeitos colaterais presentes em virtude do uso da isotretinoína.

Resultados: Incluídos 24 pacientes 62,5% do sexo masculino e 37,5% do sexo feminino. A idade variou de 15 a 27 anos. Quanto aos efeitos colaterais cutâneo-mucosos mais frequentes foi queilite em 91,6%, seguido de queilite angular em 79,2% e xerodermia 62,5%, eritema facial 37,5% e fragilidade cutânea 33,3%. Efeitos sistêmicos foram bem menos frequentes dentre os quais destacou-se fadiga em 25%, artralgia e sede excessiva em 16,7%. Houve alterações laboratoriais pouco significativas com destaque para a maior variação nos níveis de triglicérides, seguidos pelos do colesterol total às custas de LDL.

Conclusão: Pela análise dos resultados obtidos no presente estudo comparada a literatura, viu-se que os efeitos colaterais encontrados no presente estudo foram, em sua maioria, condizentes com os achados da literatura.

Palavras-chave: acne vulgar, isotretinoína, dermatologia, efeitos colaterais

ABSTRACT

Introduction: Acne vulgaris is one of the most common dermatoses, especially in the adolescent population. Isotretinoin is an oral treatment very effective, especially for higher degrees of acne. However, causes side effects such as cheilitis, dryness of mucous membranes, epistaxis, change in lipid profile, among others.

Objectives: To evaluate the side effects of isotretinoin in patients from 3 to 5 months of treatment for acne vulgaris in the dermatology clinic of University Hospital Polydoro Ernani de São Thiago and compare the sample results with the findings in the literature.

Methods: Observational, descriptive and transversal. The study included patients diagnosed with acne vulgaris who are in 3rd to 5th month of isotretinoin in the dermatology clinic of University Hospital Polydoro Ernani de São Thiago from September 2010 to February 2011. Data were collected through a questionnaire goal during the consultations, patients with prior authorization by signing a consent form, where it found the side effects present due to the use of isotretinoin.

Results: The study comprised 24 patients 62.5% were male and 37.5% female. The age ranged from 15 to 27 years. Regarding side effects skin and mucosal lesions were cheilitis in 91.6%, followed by angular cheilitis in 79.2% and 62.5% xeroderma, erythema, facial skin fragility 37.5% and 33.3%. Systemic effects were less frequent among which stood out at 25% fatigue, excessive thirst and arthralgia in 16.7%. There was little significant laboratory abnormalities with emphasis on greater variation in levels of triglycerides, followed by total cholesterol at expense of LDL.

Conclusion: Examining the results obtained in this study compared to literature, it was seen that the side effects observed in this study were mostly consistent with the findings of the literature.

Keywords: acne vulgaris, isotretinoin, dermatology, side effects

1. INTRODUÇÃO

A acne consiste em uma doença genético-hormonal, autolimitada situada nos folículos pilossebáceos¹, sobretudo em face e em região ântero-posterior do tórax². Tal patologia habitualmente afeta cerca de 80% dos jovens entre 12 e 18 anos de idade³ sendo que, algumas fontes referem um acometimento de 95% nos meninos e 83% nas meninas com 16 anos de idade⁴⁻⁶. Estima-se que em torno de 40 a 50 milhões de pessoas sofram com esta doença apenas nos Estados Unidos⁷, onde representa a desordem cutânea mais vista pelos dermatologistas⁸. No Reino Unido, a acne foi responsável por aproximadamente 3,5 milhões de consultas médicas no sistema de atenção primária no ano de 1992, em que muitos dos pacientes eram adultos jovens economicamente ativos, ocasionando conseqüências socioeconômicas muito importantes⁹. Em estudo desenvolvido pela Sociedade Brasileira de Dermatologia em 2006 revelou-se que, no Brasil, a acne é a principal causa de consultas de pacientes com até 15 anos nos ambulatórios de dermatologia¹⁰.

A etiopatologia da acne está basicamente ligada a quatro parâmetros importantes: aumento da secreção sebácea (seborréia); hiperqueratose no infundíbulo folicular, com conseqüente estreitamento e obstrução do orifício por retenção de sebo (comedogênese); colonização do ducto sebáceo pelo *Propionibacterium acnes*; e inflamação^{1,2}.

Há dois mecanismos hormonais ligados à hipersecreção sebácea: 1) o aumento de andrógenos circulantes, tais como na síndrome de Cushing, síndrome dos ovários policísticos, síndrome SAHA (seborréia, acne, hirsutismo e alopecia) e com o uso de hormônios androgenizantes; 2) a resposta exagerada da glândula sebácea aos hormônios andrógenos devido a fatores genéticos ou constitucionais, daí o uso de anti-andrógenos (como etinilestradiol e acetato de ciproterona) estarem ligados à melhora da acne^{1,2}.

Com a hipersecreção e retenção sebácea ocorre a formação de um ambiente propício para proliferação de microorganismos (estafilococos, leveduras do gênero *Malassezia*, e principalmente difteróides anaeróbios, como o *Propionibacterium acnes* I e II)¹, que hidrolisam os triglicérides do *sebum*, liberando ácidos graxos livres que irritam e predispõe à proliferação da parede folicular (hiperqueratose). Tal processo dá origem a reação inflamatória que leva a formação de lesões papulopustulosas^{1,2}.

Outros fatores estão ligados ao aparecimento da acne, como o período menstrual e fatores emocionais, por alterarem o sistema neuroendócrino^{1,2}. A influência genética na acne é muito importante, acreditando-se que ela seja maior quanto maior for o grau da dermatose.

Para a acne grau I, essa participação é de 88%; para a grau II, 86% e para a grau III, 100%. Em indivíduos sem acne, a ocorrência familiar é de 40%¹¹. A influência genética ocorre sobre o controle hormonal, a hiperqueratinização folicular e a secreção sebácea, mas não sobre a infecção bacteriana¹².

A relação entre a acne e a alimentação existia apenas entre leigos. Contudo, novas evidências científicas apontam que dietas ricas em carga glicêmica podem agravar a acne. A ingestão de leite parece pouco associar-se ao aparecimento da doença. Os papéis de ácidos graxos, Omega 3, antioxidantes, zinco, vitamina A e fibras alimentares ainda necessitam de elucidação¹³.

O quadro clínico é polimorfo, caracterizado por comedos, pápulas, pústulas, nódulos e abscessos localizados na face, ombros e porção superior do tórax, geralmente associado à seborréia. O diagnóstico não costuma apresentar dificuldades, no entanto, faz-se necessário excluir acne vulgar de outras erupções acneiformes, que nada tem a ver com a gênese discutida, como por exemplo a rosácea, pioderma facial, acnes induzidas por medicamentos (como corticóides, andrógenos, anticoncepcionais, vitamina B1, B12, fenobarbitúricos, lítio e outros)².

A acne é classificada, segundo Sampaio *et al*², em tipos não-inflamatória e inflamatória. O tipo não-inflamatória é conhecido como acne comedoniana e consiste em apenas comedos e algumas pápulas. Por ser o de menor intensidade é classificado como Grau I. A acne do tipo inflamatória é dividida em grau II ao V:

- Grau II (acne pápulo-pustulosa): caracteriza-se pela presença de comedos abertos, de pápulas, com ou sem eritema inflamatório e de pústulas. O quadro tem intensidade variável, desde poucas lesões até numerosas, com intensa inflamação.
- Grau III (acne nódulo-abscedens ou nódulo-cística): devido à ruptura da parede folicular, há reação inflamatória aos corneócitos e bactérias. Esta reação atinge a profundidade do folículo até o pelo, formando-se nódulos furunculóides. O interior destes nódulos, que, pela drenagem, eliminam queratina e pus, são impropriamente chamados cistos.
- Grau IV (acne conglobata): constitui forma grave de acne em que, ao quadro anterior, associam-se nódulos purulentos, numerosos e grandes, formando abscessos e fístulas queloidianas. Esta forma é mais frequente em homens e, em geral, acomete a face, pescoço e as faces ântero-posterior do tórax, podendo chegar até a região glútea.
- Grau V (acne fulminans): forma extremamente rara em nosso meio, na qual, em quadro de acne nódulo-abscedens ou conglobata, surge subitamente uma febre, leucocitose, poliartralgia, com eritema inflamatório ou necrose e hemorragia em algumas lesões.

Atualmente, em graus leves (grau I e II), o tratamento eletivo consiste no uso de aplicações tópicas de peróxido de benzoíla, isotretinoína tópica, ácido azelaico ou adapaleno com possível associação a antibióticos tópicos, como a eritromicina 2% a 4% ou clindamicina a 1%. Pode-se usar também antibióticos orais, como tetraciclina e derivados, eritromicina e outros macrolídeos¹.

Em 1955 foi sintetizada a isotretinoína ou ácido 13-cis-retinóico. A utilização deste fármaco no tratamento da acne inflamatória grave (tipos cística e conglobata) iniciou-se em 1976 na Europa e em 1980 nos Estados Unidos¹⁴. A isotretinoína foi o primeiro medicamento a modificar o curso da doença ao invés de apenas controlar os seus sintomas¹⁵.

A isotretinoína age nos 4 principais mecanismos patofisiológicos da acne: a) reduz a produção de sebo em 80%, regulando a queratinização do infundíbulo folicular; b) reduz a inflamação; c) diminui a quantidade de *Propionibacterium acnes* na pele por modificação do microambiente onde está a bactéria; e d) diminuição do tamanho das glândulas sebáceas^{1,2,14}.

A dose diária é calculada de acordo com o peso do paciente e a dose inicial é de 1 a 2 mg/kg/dia. Essa dose pode ser reduzida gradativamente para sua dose diária mínima de 0,5 mg/kg/dia². É recomendada uma dose cumulativa entre 120 e 150 mg/kg para evitar recidivas¹⁶. Recentemente tem-se sugerido esquemas de doses mais baixas, ou seja, inferiores a 0,5mg/kg. A vantagem é a redução dos efeitos colaterais e, portanto, melhor tolerabilidade e adesão ao tratamento, e o menor custo. Por outro lado os resultados podem ser menos efetivos, e o tempo de tratamento, maior¹⁴.

Para iniciar o tratamento devem ser solicitados exames laboratoriais como hemograma, transaminases, colesterol total e triglicerídeos². Também é pedido β -HCG para mulheres sexualmente ativas com idade menor que 55 anos (devido a teratogenicidade do fármaco)^{2,17}. Após a análise dos exames, o paciente deve assinar o “termo de consentimento informado” em que declara estar ciente de todos os riscos, benefícios e efeitos colaterais do uso da isotretinoína oral.

Dentre os efeitos colaterais, o mais importante é a teratogenicidade. Outros menos importantes são: irritação em olhos, prurido, vermelhidão em face, sangramento nasal, boca seca, dermatite, perda de cabelo, fragilidade da pele, fadiga, mal estar, sede excessiva, artralgias, insônia, dor de cabeça, entre outros.^{2,14,15,16,17}

A queilite pode ser significativa e frequentemente requer o uso de emolientes. Pacientes em uso de isotretinoína oral também estão sob um maior risco de infecções cutâneas por estafilococos¹⁸. Ocasionalmente podem aparecer granulomas piogênicos,

alopecia temporária, fragilidade na pele e atrofia cutânea. Processos esfoliativos devem ser evitados como peelings e tratamentos a LASER¹⁹.

Em pacientes com atividades físicas vigorosas e uso concomitante de isotretinoína, podem ocorrer mialgias. Hiperostose, baixa visão noturna, opacidade da córnea e supressão da medula óssea podem ocorrer, mas são raras².

A hipertrigliceridemia ocorre em 45% dos pacientes em uso de isotretinoína oral e elevações do colesterol e da lipoproteína de baixa intensidade são vistas em aproximadamente 30% dos pacientes²⁰. Estas elevações raramente são altas o bastante para interrupção do tratamento.

Depois da hipertrigliceridemia a alteração laboratorial mais freqüente é a elevação do colesterol e das transaminases. Seus valores tendem a voltar à normalidade com o término do tratamento. Os triglicerídeos usualmente aumentam nos 2 primeiros meses de tratamento e estabilizam, raramente necessitam da redução na dose do medicamento. Caso haja persistência dos níveis de colesterol/triglicerídeos, pode ser necessário prescrever dieta com pouca gordura. Sampaio e cols.² afirmam que convém reduzir a dosagem de isotretinoína se os níveis de colesterol ou de triglicerídeos ultrapassarem 300mg/dL e interromper se ultrapassar o valor de 400mg/dL. Valores extremamente altos como 750mg/dL de triglicerídeos estão relacionado a episódios de pancreatite aguda²¹. Há quem recomende parar o tratamento com níveis mais altos: em 800mg/dL ou 900mg/dL²².

Outro efeito colateral relatado pelo uso de isotretinoína oral, apesar de raro, é a síndrome da hipertensão intracraniana². Para diminuir a chance de ocorrer esse efeito, convém também evitar o uso de tetraciclina durante a terapia.

Ainda é controversa a relação da isotretinoína com depressão. Apesar disso, a droga se encontra entre as 10 mais relacionadas a efeitos adversos para depressão e tentativas de suicídio²³. Entre os anos de 1982 e janeiro de 2005 foram relatados ao FDA (Food and Drug Administration) 190 suicídios de pacientes com uso concomitante da isotretinoína oral nos Estados Unidos. Pequenos estudos encontraram uma relação entre o uso dessa droga com o aumento da depressão.^{24,25} Ocorre, no entanto, que revisões sistemáticas concluíram que o comportamento suicida e a depressão durante o tratamento com isotretinoína não tem uma relação causal bem estabelecida²⁶⁻²⁹.

2. OBJETIVO

O presente estudo tem por objetivo apontar a prevalência dos efeitos colaterais nas consultas de seguimento durante o tratamento de acne vulgar de pacientes que estejam em uso sistêmico de isotretinoína do 3º ao 5º mês no Ambulatório do Serviço de Dermatologia no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago (HU - UFSC).

3. MÉTODOS

Desenho

Estudo observacional, descritivo, transversal submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

Local

Ambulatório de dermatologia do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago (HU – UFSC).

Amostra

Pacientes com diagnóstico de acne vulgar em tratamento do 3º ao 5º mês com isotretinoína oral que consultaram no ambulatório de dermatologia do HU-UFSC no período de setembro de 2010 até fevereiro de 2011, ou seja, em 6 meses.

Critérios de inclusão

Pacientes com diagnóstico de acne vulgar que estiveram em tratamento com isotretinoína sistêmica no período estipulado na pesquisa (3º ao 5º mês).

Critérios de exclusão

Pacientes com diagnóstico de acne vulgar, sob tratamento com outras substâncias que não a isotretinoína ou que não aderiram ao esquema terapêutico corretamente, ou ainda que não estavam em tratamento no período estipulado da pesquisa (3º ao 5º mês).

Instrumentos

Aplicação de questionário objetivo mediante a autorização prévia por assinatura em termo de consentimento livre esclarecido (TCLE). Preenchimento dos dados do paciente pelo autor do trabalho. (Anexo 1)

Análise de dados

Os dados dos pacientes foram coletados em um questionário objetivo próprio e, posteriormente, transferidos para um banco de dados do programa Microsoft® Excel 2007. Após a construção do banco de dados, as análises de frequência foram avaliadas através do

programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 17.0. Para comparar variáveis quantitativas foi utilizado o teste qui-quadrado.

Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi encaminhado para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina e aprovado sob o número de certificado 1003/2010.

4. RESULTADOS

O número total de pacientes que participou do estudo foi de 24 pacientes sendo 62,5% (15) do sexo masculino e 37,5% (9), do sexo feminino. Em relação à distribuição quanto ao sexo, houve uma superioridade de 25% para o sexo masculino. A média geral de idade dos pacientes foi de $18,5 \pm 2,9$ anos e a mediana de 18,0 anos (vide Tabela 1). A idade mínima foi de 15 anos e a máxima foi de 27 anos. Quanto à faixa etária, a distribuição mostra que 50% dos pacientes têm entre 16 e 18 anos. O presente estudo entrevistou pacientes que estivessem do 3º ao 5º mês de tratamento com isotretinoína oral, sendo que 7 pacientes (29,2%) estavam no 3º mês, 8 pacientes no 4º mês (33,3%) e 9 pacientes no 5º mês (37,5%). Nenhum dos pacientes entrevistados fazia tratamento associado ou apresentava comorbidades.

Tabela 1 – Amostragem dos pacientes de acordo com o sexo e idade.

Sexo	Amostra		Idade	
	<i>n</i>	%	Média	Mediana
Masculino	15	62,5	19,1 - 3,3	18,0
Feminino	9	37,5	17,6 - 1,8	18,0
Total	24	100,0	18,5 - 2,9	18,0

Os pacientes foram classificados em graus de acne de I a V. 29,2% (7) tinham acne de grau III, 16,7% (4) entre os graus III e IV, 50% (12) dos pacientes acne de grau IV e 4,2% (1) entre os graus IV e V (vide Tabela 2).

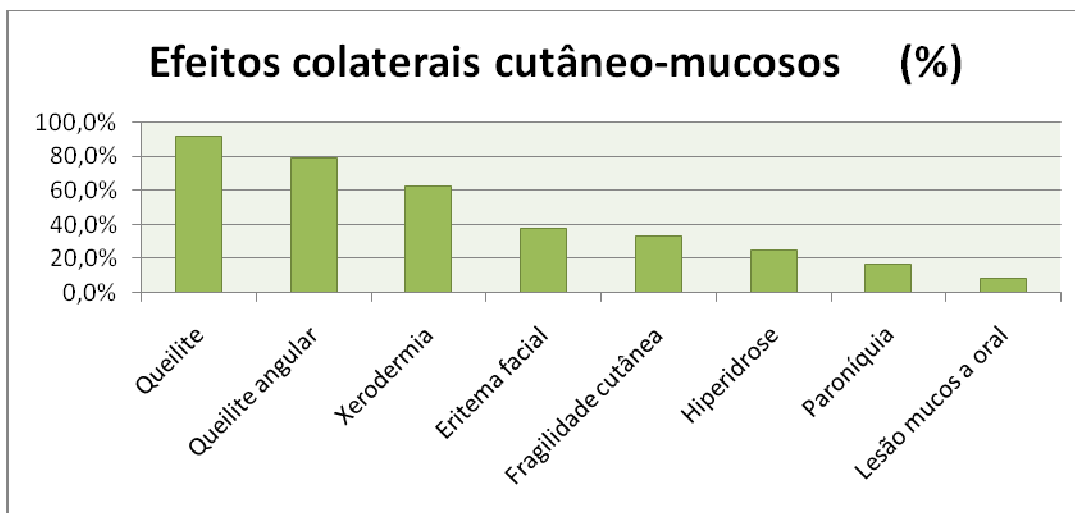
Tabela 2 – Amostragem dos pacientes quanto o grau de acne.

GRAU ACNE	(n)	(%)
III	7	29,2
Entre III e IV	4	16,7
IV	12	50,0
Entre IV e V	1	4,2
Total	24	100,0

Quanto aos efeitos colaterais cutâneo-mucosos, o mais freqüente foi queilite ocorrendo em 22 pacientes (91,6%), seguido de queilite angular em 19 (79,2%), xerodermia

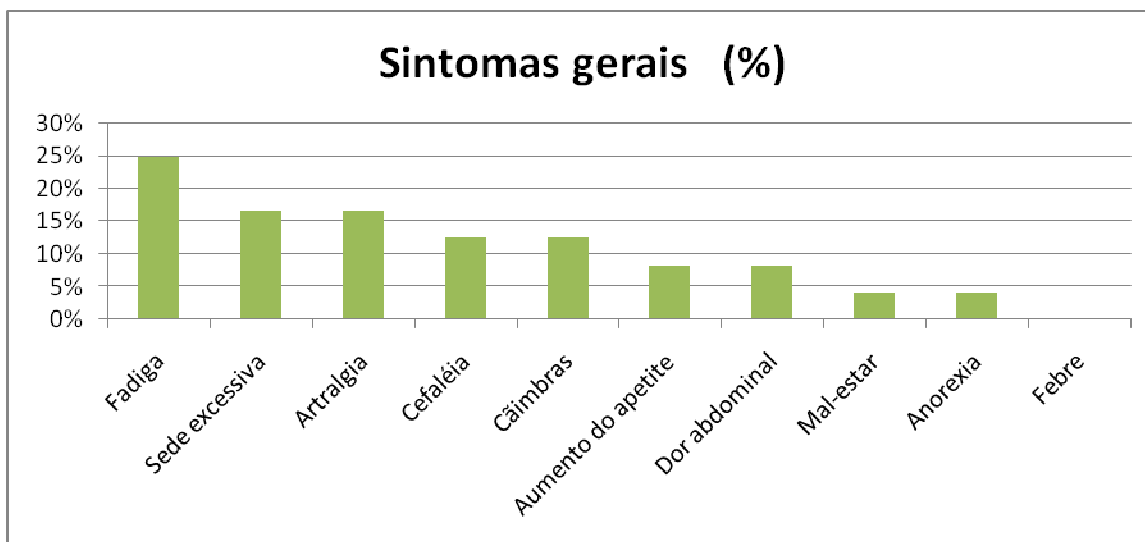
em 15 (62,5%), eritema facial em 9 (37,5%), fragilidade cutânea em 8 (33,3%), hiperidrose em 6 (25%) casos, paroníquia em 4 (16,7%), prurido em 2 (8,3%) e lesão de mucosa oral também em 2 (8,3%) pacientes (Gráfico 1). Nenhum dos pacientes referiu a presença de eflúvio.

Gráfico 1 – Percentual de efeitos colaterais cutâneo-mucosos.



Referente aos sintomas gerais dos efeitos colaterais, a presença de fadiga aparece em 6 casos (25%), sede excessiva em 4 (16,7%), artralgia em 4 (16,7%), cefaléia em 3 (12,5%), câimbras em 3 (12,5%), insônia em 2 (8,3%), aumento do apetite em 2 (8,3%) e dor abdominal em 2 (8,3%), anorexia em 1 (4,2%) e mal-estar em 1 caso (4,2%). Nenhum paciente referiu a presença de febre (Gráfico 2).

Gráfico 2 – Percentual de sintomas gerais.



Sobre os efeitos oftalmológicos houve presença de irritação ocular em 4 pacientes (16,7%), dor ocular em 2 (8,3%) e nenhum paciente referiu presença de diplopia. Cinco pacientes (20,8%) referiram a presença de epistaxe.

Foram comparados na presente pesquisa dados de exames laboratoriais de antes e de durante o tratamento com isotretinoína. Os dados comparados foram hemoglobina, plaquetas, triglicerídeos, colesterol total, HDL, LDL e transaminases (Tabela 2).

Tabela 2 - Exames laboratoriais iniciais e durante o tratamento.

Exames laboratoriais	Antes do tratamento	Durante o tratamento	p
	Média DP	Média DP	
Hemoglobina (g/dL)	13,9 - 1,1	14,3 - 0,7	0,23
Plaquetas (p/mm ³)	213.833,3 - 62.001,3	192.250,0 - 23.300,5	0,21
Triglicerídeos (mg/dL)	102,5 - 51,8	127,8 - 65,8	0,08
Colesterol Total (mg/dL)	136,0 - 40,6	150,0 - 50,1	0,24
HDL (mg/dL)	46,4 - 8,7	44,1 - 4,8	0,20
LDL (mg/dL)	89,5 - 17,9	116,0 - 13,0	0,22
AST ou TGO (U/L)	15,2 - 5,0	18,7 - 5,3	0,11
ALT ou TGP (U/L)	20,8 - 10,9	15,2 - 7,7	0,24

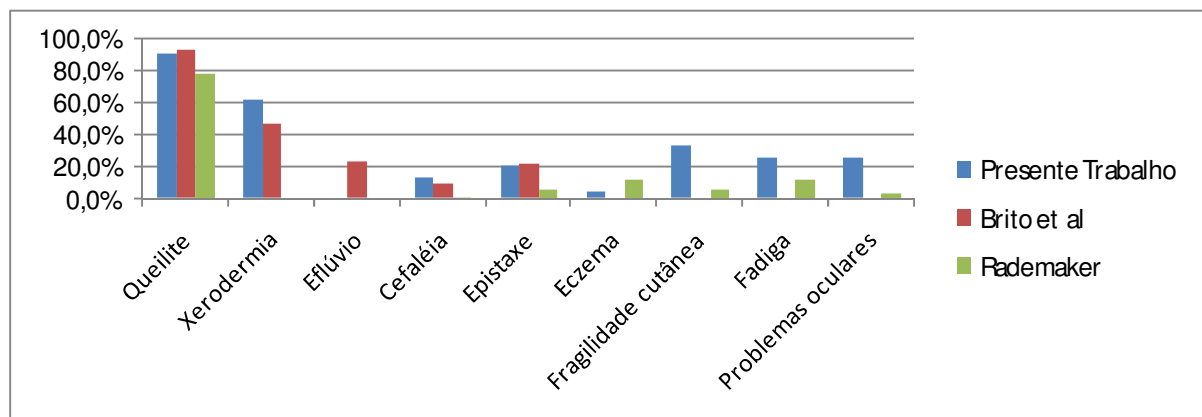
5. DISCUSSÃO

A ocorrência de efeitos colaterais relacionados com o uso sistêmico de isotretinoína para acne não diferiu, neste estudo, com os referidos na literatura^{17, 15}.

Com relação à idade, os pacientes tinham entre 15 e 27 anos, dos quais 50% estavam na faixa etária dos 16 aos 18 anos. Este resultado condiz não só com o trabalho de Brito *et al*¹⁷ cuja faixa etária varia de 15 a 32 anos e 56% dos pacientes tinham de 18 a 25 anos, mas também com a literatura que refere ser uma doença de prevalência alta nos adolescentes e adultos jovens². Encontramos uma distribuição desigual entre os sexos (62,5% dos pacientes eram do sexo masculino) dado o pequeno número de pacientes da presente pesquisa o que entra em desacordo com os trabalhos de Brito *et al*¹⁷ e Rademaker¹⁵, e também com Sampaio² que refere que a prevalência da acne vulgar é praticamente igual em ambos os sexos.

Queilite foi o sintoma mais freqüente em 91,6% dos casos, sendo semelhante ao trabalho de Brito *et al*¹⁷ com 94% dos casos e ao de Rademaker¹⁵ em 78% dos casos. Alguns autores correlacionam o aparecimento de queilite como marcador de ação do medicamento¹. Tal sintoma surge de 7 a 10 dias após o início do uso do medicamento e seu controle se faz através de reparadores labial, tais como a manteiga de cacau e pomada de dexpanthenol². Queilite angular, em nosso trabalho, foi o segundo mais freqüente com prevalência de 79,2% sendo semelhante ao descrito por Sampaio², em 2007, com cerca de 80% de aparecimento. O terceiro sintoma foi xerodermia em 62,5% dos pacientes. Este foi o segundo sintoma mais citado no trabalho de Brito *et al*¹⁷ com 47%. (Gráfico 3).

Gráfico 3 – Porcentagem dos efeitos colaterais entre o presente trabalho, o trabalho de Brito *et al*¹⁷ e o de Rademaker¹⁵.



* Dados não apresentados no gráfico 4 são pelo fato de não terem sido citados nos respectivos estudos.

Os efeitos colaterais sistêmicos ocorreram numa frequência bem menor quando comparados à frequência dos cutâneo-mucosos. Em nosso trabalho, o principal sintoma sistêmico foi a presença de fadiga em 25% dos casos, seguido por artralgia e sede excessiva em 16,7% dos pacientes. Em Brito *et al*¹⁷ os efeitos sistêmicos mais frequentes foram dores osteomusculares em 11,3% e cefaléia em 9,3% dos pacientes. Em Rademaker¹⁵ fadiga foi o primeiro sintoma sistêmico em 12,1%, logo após vieram alteração no humor em 7,1% e dor muscular em 4,0%.

Houve 12,5% de pacientes com cefaléia, entretanto, não houve qualquer caso de síndrome de hipertensão intracraniana visto que houve o cuidado de não se prescrever tratamento concomitante com tetraciclina.² Em Brito *et al*¹⁷ foi encontrada cefaléia em 9,3% dos pacientes.

Artralgias e câimbras tiveram a frequência de 16,7% e 12,5%, respectivamente. Dor osteomuscular foi referida em 11,3% no trabalho de Brito *et al*¹⁷, em 4% no de Rademaker¹⁵ e segundo dados da literatura em 15% dos casos². Em usuários de retinóides eventualmente ocorre mialgias e artralgias, principalmente nos pacientes que praticam exercícios físicos extenuantes^{2,3}. Tais sintomas são controlados com analgésicos e/ou com a diminuição da intensidade ou até mesmo restrição das atividades físicas.^{2,30}

Sobre os efeitos oftalmológicos houve presença de irritação ocular em 4 pacientes (16,7%) e dor ocular em 2 (8,3%), o que não condiz com a literatura que demonstra sua presença em 20% dos pacientes² e em 32% deles no estudo de Brito *et al*¹⁷, sendo este efeito a blefarconjuntivite.

Em nossa pesquisa 5 pacientes (20,8%) referiram presença de epistaxe, em Brito *et al*¹⁷ foi visto em 21,3%, em Rademaker surgiu em 5,2% e na literatura é descrito em 30% dos casos². Acometimentos periungueais tais como paroníquia e granulomas piogênicos foram descritos na literatura como incomuns. Em nosso trabalho houve a presença de 16,7% de paroníquia, mas nenhum paciente apresentava granuloma piogênico. Brito *et al*¹⁷ referiu granuloma piogênico em 22,7% dos pacientes e fragilidade ungueal em 25,3%. Rademaker¹⁵ referiu 2,1% de acometimento periungueal.

Nenhum dos efeitos colaterais apresentados pelos pacientes foi motivo de suspensão de uso do medicamento visto que os mesmos foram controlados através de orientações e também pela utilização de hidratantes labiais, corporais e colírios. Não foi referida nenhuma reação alérgica pelo tratamento no presente trabalho. Mesmo sendo algo incomum, todavia

houve na literatura a descrição de reações alérgicas (urticária, eritema polimorfo e erupções pitiríase rósea símile) pelo uso do medicamento^{16,31}.

Não houve relato de queixa de depressão ou qualquer problema psiquiátrico em nossos pacientes após o início do tratamento. Alguns trabalhos sugeriram a associação causal entre o uso da isotretinoína com casos de depressão, psicoses ou suicídio, entretanto há muitas dúvidas se realmente existe tal ligação²⁶⁻²⁹.

Na análise dos exames laboratoriais, viu-se que os níveis de triglicérides variam numa proporção maior, o que é visto também na literatura³². Houve, de maneira pouco representativa, aumento de colesterol total às custas principalmente de acréscimo no valor de LDL. De maneira muito discreta houve a variação das enzimas hepáticas o que vai ao encontro do que foi descrito no trabalho de Brito *et al*¹⁷. Devido ao número limitado de pacientes (24) nenhum valor avaliado foi considerado estatisticamente significativo.

6. CONCLUSÃO

A maioria dos pacientes era do sexo masculino 62,5% e a média de idade foi de 18,5 anos.

O grau IV foi o mais freqüente no presente estudo com 50% dos casos, seguido pelo grau III com 29,2%.

Dentre os efeitos cutâneo-mucosos os mais freqüentes em ordem decrescente foram queilite, queilite angular, xerodermia, eritema facial e fragilidade cutânea.

Efeitos gerais ocorreram em menor número destacando-se fadiga, artralgia e sede excessiva.

Alterações laboratoriais foram pouco significativas no presente estudo com destaque para a maior variação nos níveis de triglicérides, seguidos pelos de colesterol total (às custas de LDL) e variação de LDL.

Devido ao número limitado de pacientes (24) nenhum valor avaliado foi considerado estatisticamente significativo.

Pela análise dos resultados obtidos no presente estudo comparada a literatura, viu-se que os efeitos colaterais encontrados no presente estudo foram, em sua maioria, condizentes com os achados da literatura.

7. NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 27 de novembro de 2005 .

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Azulay-Abulafia L, Azulay DR, Azulay RD. *Dermatologia*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.p. 466-474.
2. Sampaio SPA, Rivitti EA. *Dermatologia*. São Paulo: Artes Médicas; 2007.p. 383-391.
3. Dreno B, Daniel F, Allaert FA, Aube I. Acne: evolution of the clinical practice and therapeutic management of acne between 1996 and 2000. *Eur J Dermatol* 2003;13(2):166-70.
4. Costa A, Alchorne MMA, Goldschmidt MCB. Fatores etiopatogênicos da acne vulgar. *An Bras Dermatol*. 2008;83(5):451-9
5. Namazi MR. Further insight into the pathomechanism of acne by considering the 5-alpha-reductase inhibitory effect of linoleic acid. *Int J Dermatol*. 2004;43:701-2.
6. Burton JL. Dietary fatty acids and inflammatory skin disease. *Lancet*. 1989;1:27-31.
7. White G. Recent findings in the epidemiologic evidence, classification, and subtypes of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1998;39(2):34-7.
8. Brieva J, McCracken GA, Diamond B. Update and treatment of acne vulgaris. *Medical Update for Psychiatrists* 1997;2:161-3.
9. Simpson N. Effect of isotretinoin on the quality of life of patients with acne. *Pharmacoeconomics* 1994;6(2):108-13.
10. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. *An Bras Dermatol*. 2006;81(6):549-558.
11. Sobral Filho JF, Nunes Maia HGS, Fonseca ESVB, Damião RS. Aspectos epidemiológicos da acne vulgar em universitários de João Pessoa – PB. *An Bras Dermatol*. 1993;68:225-8.
12. Sobral Filho JF, Silva CNA, Rodrigues JC, Rodrigues JLTD, Aboui-Azouz M. Avaliação da herdabilidade e concordância da acne vulgar em gêmeos. *An Bras Dermatol*. 1997;72:417-20.
13. Bowe WP, Joshi SS, Shalita AR. Diet and acne. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(1):124-41.
14. Sampaio SAP, Bagatin E. Experiência de 65 anos no tratamento da acne e de 26 anos com isotretinoína oral. *An Bras Dermatol*. 2008;83(4):361-7.
15. Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin: A retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Aust. J Dermatology*. 2010; 51:248–253.
16. Fitzpatrick's. *Dermatology in General Medicine*. 6th ed. v. 2. New York: McGraw Hill; 2003.
17. Brito MFM, Pessoa IS, Galindo JCS, Rosendo LHPM, Santos JB. Avaliação dos efeitos adversos clínicos e alterações laboratoriais em pacientes com acne vulgar. *An Bras Dermatol*. 2010;85(3):331-7.
18. Leyden JJ, James WD. Staphylococcus aureus infection as a complication of isotretinoin therapy. *Arch. Dermatol* 1987; 123:606.
19. Brelsford M, Beute TC. Preventing and managing the side effects of isotretinoin. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27:197.
20. Martin B, Meunier C, Montels D, Watts O. Chemical stability of adapalene and tretinoin when combined with benzoyl peroxide in presence and in absence of visible light and ultraviolet radiation. *Br J Dermatol* 1998; 139 Suppl 52:8.
21. Merritt B, Burkhardt CN, Morrel DS. Use of isotretinoin and intestinal inflammation: what gastroenterologists need to know. *Gut* 2009; 58:737-741.
22. McCarter TL, Chen YK. Market hyperlipidemia and pancreatitis associated with isotretinoin therapy. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:1855.

23. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:515.
24. Ferahbas A, Turan MT, Esel E, et al. A pilot study evaluating anxiety and depressive scores in acne patients treated with isotretinoin. *J Dermatolog Treat* 2004; 15:153.
25. Bremner JD, Fani N, Ashraf A, et al. Function brain imaginig alterations in acne patients treated with isotretinoin. *Am J Psychiatry* 2055; 162-983.
26. Marqueling AL, Zane LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Semin Cutan Med Surg* 2005; 24:92.
27. Magin P, Pond D, Smith W. Isotretinoin, depression and suicide: a review of the evidence. *Br J Gen Pract* 2005; 55:134.
28. Hull PR, D'arcy C. Acne, depression, and suicide. *Dermatol Clin* 2005; 23:665.
29. Bigby M. Does isotretinoin increase the risk of depression? *Arch Dermatol* 2008; 144:1197.
30. Orfanos CE, Zouboulis CC, Almond-Roesler B, Geilen CC. Current use and future potential hole of retinoid drugs in dermatology. *Drugs*. 1997; 53:358-88.
31. Rook's Textbook of Dermatology. 7th ed. London, UK; 2004. [CD ROM].
32. Tallab T, Joharji H, Jazei M, Bahamdan K, Ibrahim K, Karkashan. Isotretinoin therapy: any need for laboratory assessment? *West Afr J Med*. 2004; 23:273-5.

ANEXO 1

Nome: _____

Idade: _____

Sexo: _____

Tempo de tratamento: _____

Dose recomendada: _____

Dose recebida: _____

Uso de anti-concepcional?

 sim não

Qual? _____

Uso de antibióticos?

 sim não

Qual? _____

Outro tratamento associado?

 sim não

Qual? _____

Grau de acne: _____

Comorbidades: _____

Quantos tratamentos já fez com isotretinoína?

 nenhuma vez 1 vez 2 vezes 3 vezes

Tem parentes que já fizeram ou que estão em tratamento com isotretinoína?

 sim não

Já fez algum tratamento para acne anteriormente que não a isotretinoína?

() sim () não

Se sim o que usava?

Efeitos colaterais:

Queilite () sim () não

Queilite angular () sim () não

Pele seca () sim () não

Sudorese () sim () não

Irritação em olhos () sim () não

Prurido () sim () não

Vermelhidão em face () sim () não

Sangramento nasal () sim () não

Dermatite () sim () não

Se sim qual local? _____

Perda de cabelos () sim () não

Fragilidade de pele () sim () não

Fadiga () sim () não

Mal estar () sim () não

Sede excessiva () sim () não

Dor em juntas/articulações () sim () não

Insônia () sim () não

Dor de cabeça ()sim ()não

Lesão mucosa oral ()sim ()não

Cãimbras ()sim ()não

Perda do apetite ()sim ()não

Dor ocular ()sim ()não

Dor abdominal ()sim ()não

Queimaduras solares ()sim ()não

Visão dupla (diplopia) ()sim ()não

Febre ()sim ()não

Aumento de apetite ()sim ()não

Paroníquia ()sim ()não

Outros efeitos
colaterais _____

Alterações laboratoriais:

Elevação de triglicerídeos ()sim ()não

Elevação do colesterol total ()sim ()não

Elevação de AST/ALT ()sim ()não

Alteração da hemoglobina ()sim ()não

Alteração do RDW ()sim ()não

Alteração na contagem de plaquetas ()sim ()não

Outros: _____