

## Carta ao editor

# Isotretinoína, depressão e suicídio

Isotretinoin, depression and suicide

NUNO MADEIRA<sup>1</sup>, TIAGO SANTOS<sup>2</sup>, ZULMIRA SANTOS<sup>1</sup>, ANTÓNIO REIS MARQUES<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Psiquiatria, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), Coimbra, Portugal.

<sup>2</sup> Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental, Hospital Infante D. Pedro (HIP), Aveiro, Portugal.

Recebido: 16/11/2011 – Aceito: 6/12/2011

Madeira N, et al. / Rev Psiq Clín. 2012;39(2):76-7

A isotretinoína é um derivado da vitamina A que atua por ligação aos receptores retinoides, sendo utilizada em formas severas de acne. Entre seus efeitos secundários foram reportados sintomas neuropsiquiátricos que justificaram apreciação pela agência norte-americana *Food and Drug Administration*; esta reportou a possibilidade de a isotretinoína causar depressão e, raramente, ideação suicida ou comportamentos suicidários. Não obstante, um consenso da Academia Americana de Dermatologia concluiu que os dados disponíveis não consubstanciavam tal associação<sup>1</sup>. Permanecem, pois, controversos os efeitos psiquiátricos desse fármaco.

Da nossa pesquisa de evidências de psicopatologia associada ao uso da isotretinoína, assinalamos relatos de casos, dados de registros institucionais de efeitos adversos e estudos predominantemente retrospectivos<sup>2,3</sup>. Relatos de casos, úteis para sugerir hipóteses, não estabelecem a ocorrência de depressão dita iatrogênica. Dados de sistemas de notificação de efeitos adversos têm também fornecido relatos de efeitos psiquiátricos atribuíveis à isotretinoína, em particular depressão e ideação suicida<sup>3</sup>. Na base de dados da FDA, esta se encontra no quarto lugar dos 10 fármacos mais frequentemente associados à depressão, sendo a única substância não psicotrópica dessa lista. Em termos de estudos epidemiológicos, uma investigação retrospectiva não encontrou prevalência aumentada de depressão ou comportamentos suicidários numa amostra de 7.535 indivíduos medicados com isotretinoína, por comparação com doentes sob antibióticos para acne<sup>4</sup>. Outro estudo retrospectivo (n = 18.183) reportou risco aumentado para depressão sob isotretinoína; risco relativo ajustado estimado em 2,68<sup>5</sup>. Outros estudos foram conduzidos com resultados também contraditórios. A quase totalidade dessas publicações foi prejudicada por limitações metodológicas como reduzidas amostras, ausência de controlos, deficiente avaliação da psicopatologia em termos clínicos e psicométricos e patrocínio dos ensaios por empresas farmacêuticas<sup>6</sup>. Em 2007, foi realizado um estudo prospectivo controlado que não encontrou associação positiva entre isotretinoína e depressão, relevando-se a escassa amostra: 100 indivíduos<sup>7</sup>.

Em termos fisiopatológicos, sabe-se que existem abundantes receptores retinoides cerebrais, nomeadamente na amígdala, hipocampo e córtex pré-frontal. A atuação dos retinoides no sistema nervoso central encontra-se mal esclarecida, havendo relatos de alterações bioquímicas e estruturais similares às ocorridas na depressão. O ácido retinoico parece influenciar, sobretudo, o sistema dopaminérgico, promovendo a síntese de dopamina ou modulando receptores D2<sup>8,9</sup>; foram também descritas alterações em outros neurotransmissores: serotonina (indução dos receptores 5-HT1A) e noradrenalina (atuação sobre seu transportador). Estudos em animais sujeitos a

tratamento com ácido 13-cis-retinoico documentaram alterações no hipocampo: redução de volume e inibição da neurogênese<sup>8</sup>. Foram reportadas em humanos alterações funcionais do córtex pré-frontal, uma das poucas regiões em que ocorre síntese de ácido retinoico. Num estudo por tomografia de emissão de positrões em indivíduos medicados com isotretinoína, registrou-se metabolismo diminuído no córtex orbitofrontal<sup>9</sup>. De assinalar a reduzida amostra e a exclusão de doentes com história psiquiátrica.

Na prática clínica, surge como dificuldade o fato de a depressão ser comum nos indivíduos com acne. Formas severas dessa doença dermatológica têm elevado impacto em termos de morbidade psiquiátrica<sup>6</sup>. Autores têm sugerido que a isotretinoína pode ter impacto psicológico positivo nas formas graves de acne, porventura em doses mais baixas que as empregues em alguns dos relatos de efeitos psiquiátricos adversos<sup>10</sup>. Por outro lado, a elevada prevalência da depressão na população torna difícil a identificação de pequenos fatores potencialmente contribuintes. Acresce como dificuldade a deficitária operacionalização do constructo depressão; frequentemente, os investigadores não utilizam entrevistas estruturadas ou instrumentos psicométricos fiáveis, dificultando a distinção entre depressão clínica e meros sintomas depressivos<sup>2</sup>.

Em conclusão, uma potencial associação entre isotretinoína e quadros psiquiátricos, nomeadamente depressivos, não pode ser confirmada com base na evidência disponível. Embora a investigação básica tenha sugerido putativos mecanismos etiopatogénicos, a evidência clínica tem-se baseado fundamentalmente em relatos de casos, que não foram sistematicamente reproduzidos em estudos epidemiológicos. Às limitações metodológicas dessas publicações, em que se ressalva a inexistência de estudos prospectivos controlados e randomizados, acrescem desafios a futuras investigações. Assinala-se a dificuldade de randomizar doentes para uma medicação que, não obstante comprovada eficácia em acne grave, é reconhecida como teratogénica, e cuja toma é dificilmente ocultada ao doente e profissionais, dada a elevada incidência de efeitos adversos facilmente notados e característicos. Também a inclusão do suicídio como “outcome” possível coloca, além de questões éticas, dificuldades como a necessidade de uma amostra porventura superior a 100.000 indivíduos, acompanhada por um período de tempo significativo.

Não obstante a incerteza quanto aos eventuais sintomas psiquiátricos atribuíveis à isotretinoína, e apesar da ausência de critérios claros que contraindiquem sua utilização, nada obsta à prudência na prática clínica. Será recomendável que se monitorizem sintomas depressivos e ideação de morte, porventura veiculando informação a doentes e familiares e encorajando o relato de alterações do humor ocorridas durante tratamento com isotretinoína.

### Conflitos de interesse

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesse relativo ao presente artigo.

### Fontes de financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

### Referências

1. Goldsmith LA, Bologna JL, Callen JP, Chen SC, Feldman SR, Lim HW, et al. American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendation. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(6):900-6.
2. Hull PR, D'Arcy C. Isotretinoin use and subsequent depression and suicide: presenting the evidence. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(7):493-505.
3. Kontaxakis VP, Skourides D, Ferentinos P, Havaki-Kontaxaki BJ, Papadimitriou GN. Isotretinoin and psychopathology: a review. *Ann Gen Psychiatry.* 2009;8:2.
4. Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arch Dermatol.* 2000;136:1231-6.
5. Azoulay L, Blais L, Berard A. Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne: a case crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15:S261.
6. Magin P, Pond D, Smith W. Isotretinoin, depression and suicide: a review of the evidence. *Br J G Pract.* 2005;55:134-8.
7. Cohen J, Adams S, Patten S. No association found between patients receiving isotretinoin for acne and the development of depression in a Canadian prospective cohort. *Can J Clin Pharmacol.* 2007;14(2):227-33.
8. Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, Papadimitriou GN. Genetic vulnerability and isotretinoin-induced psychiatric adverse events. *World J Biol Psychiatry.* 2010;11:158-9.
9. Bremner JD, Fani N, Ashraf A, Votaw JR, Brummer ME, Cummins T, et al. Functional brain imaging alterations in acne patients treated with isotretinoin. *Am J Psychiatry.* 2005;162:983-91.
10. Strahan JE, Raimer S. Isotretinoin and the controversy of psychiatric adverse effects. *Int J Dermatol.* 2006;45:789-99.