

## RELATO DE CASO

Embriopatia do ácido retinóico: relato de dois casos associados ao uso da isotretinoína

Retinoic acid embryopathy: report of two cases associated with the use of isotretinoin

<sup>1</sup>Gabriela Henrique de Souza Lima, <sup>1</sup>Maria Raquel Ramos Jubé, <sup>1</sup>Caroline Campelo Feres,  
<sup>1</sup>Leonardo Eizo Watanabe, <sup>2</sup>Ângela Maria Costa de Souza

### RESUMO

Os autores apresentam dois casos associados ao uso da isotretinoína antes ou durante o período gestacional, com seus aspectos característicos e variações, sendo uma criança do sexo feminino e outra do sexo masculino. Descritos para divulgação no meio médico das possíveis complicações do uso da isotretinoína nas mulheres em idade fértil levando em conta a gravidade das malformações nos diferentes sistemas do corpo humano.

### PALAVRAS-CHAVE

embriopatias, síndrome de Goldenhar, ácido retinóico, isotretinoína

### ABSTRACT

The authors report two cases associated with the use of isotretinoin before or during the gestational period, with its characteristic aspects and variations, of one male and one female child. This report aims at raising the awareness of medical professionals about the possible risk of isotretinoin administration to fertile-aged women considering the severity of malformations in the different systems of the human body.

### KEYWORDS

fetal diseases, Goldenhar syndrome, tretinoin, isotretinoin

1 Médica Residente em Fisiatria no Centro de Reabilitação e Readaptação Henrique Santillo - CRER  
2 Médica Fisiatra do Centro de Reabilitação e Readaptação Henrique Santillo – CRER

### ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Gabriela Henrique de Souza Lima  
Avenida Vereador José Monteiro, 1655 - St. Negrão de Lima - Goiânia/GO - CEP 74653-230  
Telefone: (62) 3232 3073

Recebido em 07 de Janeiro de 2008, aceito em 28 de Janeiro de 2008.

## INTRODUÇÃO

Vários termos têm sido usados para denominar as alterações fenotípicas observadas nos pacientes: embriopatia do ácido retinóico, microssomia hemifacial, displasia oculoauriculovertebral, síndrome do primeiro e segundo arcos branquiais, displasia facial lateral, síndrome de Goldenhar. Aceita-se que o termo espectro oculoauriculovertebral seja o mais correto por englobar a grande variação das manifestações clínicas.

A isotretinoína (13-cis-ácido retinóico) foi reconhecida como agente teratogênico em 1982. Em 1985, Lammer et al. definiram o espectro de defeitos estruturais. De 21 crianças afetadas, 17 apresentavam defeitos craniofaciais, 12 defeitos cardíacos, 18 possuíam anormalidade morfogênica do sistema nervoso central e 7 anomalias do desenvolvimento tímico.<sup>1</sup>

É uma malformação complexa, predominantemente unilateral, que envolve estruturas derivadas do primeiro e segundo arcos branquiais.<sup>2</sup> A assimetria facial está presente em 65% dos casos, tornando-se mais aparente com o decorrer da idade. Os ossos maxilar, temporal e malar, no lado mais intensamente comprometido, costumam ser reduzidos no tamanho e em espessura. Em 10 a 30% dos pacientes o envolvimento é bilateral, quase sempre exibindo um lado mais comprometido que o outro, sendo o mais freqüente o lado direito.<sup>3</sup> As anormalidades esqueléticas mais encontradas são de vértebras cervicais, como occipitalização do atlas, sinestoses e vértebras cuneiformes. Ocorrem ainda alterações estruturais do osso temporal que predisõem à meningite.<sup>4</sup>

Podem ser encontradas protuberâncias ou fístulas pré-auriculares como primeira manifestação.<sup>4</sup> Tanto perda auditiva condutiva, quanto neurossensorial têm sido reportadas em mais de 50% dos casos. A etiologia dessa perda é variável e pode significar anormalidades na orelha média e externa: hipoplasia da cadeia ossicular, nervo facial aberrante, anormalidades da tuba auditiva e de base do crânio.

Anormalidades oculares são comuns, dermóide epibulbar ocorre em 35% dos casos, blefaroptose e o estreitamento da fissura palpebral ocorrem em 10% dos pacientes. Anoftalmia e microftalmia têm sido relatadas em indivíduos com envolvimento grave, podendo estar correlacionadas com retardo mental.<sup>3</sup>

Estima-se que o déficit mental esteja presente em 5% a 15% dos indivíduos acometidos, podendo ser identificadas malformações do sistema nervoso central como: encefalocele, hidrocefalia, cisto dermóide, teratoma, malformação de Arnold-Chiari, cisto aracnóide e hipoplasia de corpo caloso.<sup>5</sup>

Num estudo em realização, destinado a determinar a evolução, 19% de 31 casos prospectivamente definidos com expostos à isotretinoína no período pré-natal, em cinco anos, apresentavam um QI médio inferior a 70 e 28% apresentavam um QI entre 71 e 85. Embora cada um dos cinco pacientes que apresentavam um QI inferior a 70 apresentasse malformações importantes, seis dos dez pacientes com um QI limítrofe não apresentavam malformações significativas, indicando que a ausência de anormalidades estruturais importantes não prediz necessariamente o desempenho intelectual.<sup>1</sup>

Achados recentes relatam ainda associação com alterações cardíacas - tetralogia de Fallot e defeito de septo ventricular, pulmonares - lobulação incompleta, hipoplasia ou agenesia pulmonar, renais - agenesia renal, duplo ureter, anormalidades vasculares, hidronefrose e hidroureter, do sistema gastrointestinal - agenesia de glândulas salivares, imperfuração anal com ou sem fístula reto-vaginal.<sup>1</sup>

Nestes dois relatos de caso ocorreu o uso prévio da isotretinoína que, assim como todos retinóicos, são potentes agentes teratogênicos. Aproximadamente um quarto dos fetos expostos tem manifestado alguma mal-formação congênita. Os defeitos são de certo modo característicos e são conhecidos como embriopatia do ácido retinóico.<sup>6</sup>

## OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi aumentar o conhecimento médico sobre esse assunto, facilitando o entendimento de casos futuros e auxiliando a classe médica sobre as possíveis complicações clínicas pelas malformações congênicas.

## APRESENTAÇÃO DOS CASOS CLÍNICOS

### Caso - I:

Trata-se de uma criança do sexo masculino, cor branca, nascido em 20/12/2006, procedente de Goiânia (GO). Primeiro filho de pais saudáveis e não consanguíneos.

A mãe relata uso da isotretinoína por um período de seis meses, vindo a ter ciência da gestação três meses após o encerramento do uso do medicamento. Nega exposição à radiação, infecções, traumas ou uso de outros medicamentos durante o período gestacional.

A criança nasceu de parto cesáreo, a termo, com peso de 3950gr, sem dados de perímetro cefálico e comprimento. Apgar: 2/5.

Ao nascimento evoluiu com desconforto respiratório grave sendo transferido para UTI neonatal, onde permaneceu internado por 34 dias.

Esta criança apresentava: ausência de pavilhão auricular bilateral, com agenesia de conduto auditivo externo bilateral e fácies característica de paralisia facial bilateral. A ausculta cardíaca revelava bulhas rítmicas normofonéticas em dois tempos com presença de sopro sistólico em borda esternal esquerda (3+/4), de padrão ejetivo e com irradiação para direita, sem frêmito. O exame físico pulmonar e abdominal não apresentava alterações. O perímetro cefálico era 41 cm (percentil 10), o comprimento: 64 cm (percentil 5), a distância intercantal (A: medida do ângulo palpebral externo. B: medida do ângulo palpebral interno. C: distância interpupilar. D: distância entre a base nasal e o lábio superior (philtrum): A-60, 4 mm, B-20, 2 mm, C-38 mm, D-10 mm. Mão (A: comprimento do dedo médio. B: comprimento palmar): A-33 mm, B 42 mm. Pé: 95 mm.

### Exames de imagem relevantes:

- USG de crânio - dentro dos padrões de normalidade
- USG de aparelho urinário: aspectos ecográficos normais.

- **ECOCARDIOGRAMA COM DOPPLER:** comunicação interventricular de importante repercussão hemodinâmica.

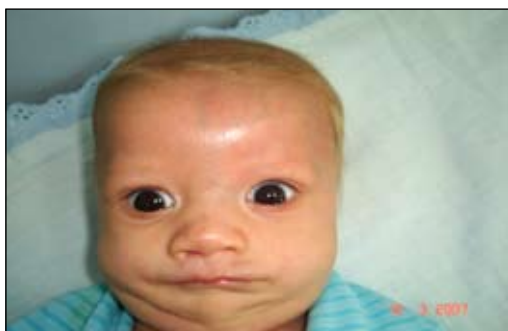
- **CARIÓTIPO:** 46xy, 22pstk (variação encontrada na população normal).

- **RX DE COLUNA TOTAL PANORÂMICA:** sem alterações.

- **POTENCIAL EVOCADO:** sugestivo de perda auditiva de grau moderado em ambas as orelhas para as frequências de 2.000Hz, 3.000Hz e 4.000Hz.

- **TC DE CRÂNIO:** ausência de pavilhões auriculares e dos condutos auditivos externos. Conteúdo com densidade de partes moles preenchendo a célula da mastóide e ouvido médio à esquerda, caracterizando processo inflamatório.

- Demais estruturas dentro dos padrões da normalidade.



### Caso II:

Trata-se de uma criança do sexo feminino, cor branca, procedente de Aparecida de Goiânia-GO, Primeira filha de pais saudáveis e não consanguíneos.

A mãe relata uso da isotretinoína durante o primeiro trimestre de gestação e nega exposição à radiação, infecções, traumas ou uso de outras medicações durante o período gestacional. A criança nasceu de parto cesáreo a termo, com idade gestacional de 39 semanas e 5 dias. Seu peso ao nascer era 3055gr, comprimento de 52 cm, perímetro cefálico: 33 cm e Apgar: 2/5.

Ao nascimento criança evoluiu com desconforto respiratório sendo transferida para UTI neonatal por 03 dias. Durante a internação foi realizada tomografia de crânio apresentando formação cística na fossa posterior mediana, comunicação com o quarto ventrículo (Variação de Dandy-Walker).

Esta criança apresentava aparente paralisia facial à direita com fechamento incompleto de pálpebra direita. Orelha de implantação

baixa à direita com hélice rodada. Ela mantém o antebraço esquerdo pronado com cotovelos e punhos fletidos. Os movimentos voluntários espontâneos são globalmente diminuídos, mais acentuadamente à esquerda, predominantemente braquiais. Intercantal (A: medida do ângulo palpebral externo. B: medida do ângulo palpebral interno. C: distância interpupilar. D: distância entre a base nasal e o lábio superior (philtrum): A-60 mm, B-20 mm, C-35 mm, D-7 mm. Mãos (A: comprimento do dedo médio. B: comprimento palmar): A-30mm, B-40mm. Pés: 90 mm. Orelha esquerda: 40 mm. Orelha direita: 35 mm. Perímetro cefálico: 41 mm. Perímetro torácico: 41 mm. Estatura: 61 cm.

### Exames de imagem relevantes:

- **ECOCARDIOGRAMA COM DOPPLER:** dentro dos padrões de normalidade.

- **CARIÓTIPO:** 46 XX sem alterações cromossômicas numéricas e/ou estruturais.

- **USG DE CRÂNIO:** discreto alargamento das cavidades ventriculares.

- **POTENCIAL EVOCADO:** sem alterações.

- **RMN DE CRÂNIO:** formação cística localizada na fossa posterior em comunicação com a cisterna magna e o quarto ventrículo e conseqüente dilatação do sistema ventricular supra-tentorial. O aspecto é sugestivo de Síndrome de Dandy-Walker.



### DISCUSSÃO

Houve exposição à isotretinoína nos casos relatados, discute-se a relação do efeito da medicação na disrupção vascular, alterando o desenvolvimento de estruturas intra-útero derivadas do primeiro e segundo arcos braquiais.

O principal metabólito sanguíneo da isotretinoína é o 4-oxi-iso-

tretinoína, que se forma rapidamente após a administração oral da droga. In vivo, a isotretinoína também se isomeriza para tretinoína (ácido all-trans retinóico) através de uma via metabólica alternativa. A glucuronidação dos metabólitos não foi demonstrada de forma definitiva no homem, mas foi bastante sugestiva nos experimentos com animais. As investigações em seres humanos e em cães apontam uma recirculação entero-hepática da isotretinoína, o que contribui com as variabilidades interindividuais nas concentrações plasmáticas observadas.<sup>7</sup>

A isotretinoína é aparentemente eliminada quase que exclusivamente através do metabolismo hepático e excreção biliar. A função hepática deve ser examinada antes e um mês após o início do tratamento e, subsequentemente, em intervalos trimestrais.

Os valores em jejum dos lipídeos séricos também devem ser examinados, antes e um mês após o início da terapêutica e também no final de cada período de três a quatro meses de tratamento. Em pacientes que apresentam diabetes, obesidade, alcoolismo ou distúrbios do metabolismo do lipídeo que se submetem ao tratamento com isotretinoína, pode haver a necessidade de exames mais frequentes.<sup>7</sup>

Em pacientes portadores ou com suspeita de diabetes mellitus, recomenda-se a verificação frequente dos níveis da glicose sanguínea. Embora não se tenha estabelecido nenhuma relação causal, foram relatados altos níveis de glicose no sangue em jejum e novos casos de diabetes foram diagnosticados durante a terapêutica.<sup>7</sup>

#### Efeitos colaterais:

- Fígado: elevação de enzimas hepáticas e hepatite medicamentosa;

- Trato gastrointestinal: boca seca, náuseas, vômitos, dor abdominal, doença inflamatória intestinal e sangramento intestinal;

- Sistema endocrinológico: alterações no metabolismo lipídico, expressas por triglicerídeos séricos acima de 200 mg/dl e nível sérico de colesterol acima de 250 mg/dl, devendo ser seguidos, do ponto de vista clínico e laboratorial, com avaliações a cada três meses. Em função das alterações no metabolismo lipídico (aumento da absorção de lipídios e diminuição da excreção) pode causar hepatite ou pancreatite medicamentosa se as dosagens não forem bem controladas.

Deve ser pesquisado o risco de gravidez, já que a medicação é altamente teratogênica. O paciente tem que assinar um termo de conhecimento informado, onde constam todas as explicações dadas pelo profissional médico, além do método anticoncepcional utilizado, data da última menstruação.

Os exames solicitados devem ser: hemograma completo, plaquetas, TGO, TGP, fosfatase alcalina, gama GT, colesterol total, triglicérides, glicemia de jejum, creatinina e para as pacientes do sexo feminino, além disso, Beta - HCG.<sup>7</sup>

O paciente deve ser orientado que pode ocorrer sangramento nasal, devido ao ressecamento da mucosa, ressecamento ocular, bem como rachadura nos lábios. A medicação pode aumentar a pressão intracraniana (PIC), por isso se o paciente apresentar cefaléia atípica deve comunicar ao médico. Além disso, associação com tetraciclina é contra-indicada, pois esta droga pode causar alterações da PIC.

De acordo com a Agência Nacional Vigilância Sanitária (ANVISA), a isotretinoína é contra-indicada em mulheres com potencial de engravidar, a menos que satisfaçam algumas condições confiáveis da compreensão e cumprimento das seguintes instruções:<sup>8</sup>

- usar contracepção eficaz, sem interrupção por um mês antes do início do tratamento, durante a terapêutica e até um mês após a descontinuação da terapêutica;

- teste de gravidez confiável onze dias de iniciar a terapêutica, recomendando repetição mensal do  $\beta$  HCG;

- deve iniciar a terapêutica somente no segundo e terceiro dia do próximo ciclo menstrual normal;

- não pode ser usada com anticoncepcionais com microdose de progesterona;

- associação com outros métodos contraceptivos, como os de barreira.<sup>8</sup>

É possível que o maior mecanismo da teratogenicidade da isotretinoína seja o efeito deletério na atividade das células da crista neural que resultam em alterações craniofaciais, cardíacas e do SNC.

Como a embriopatia do ácido retinóico faz parte de um espectro o qual vai deste uma anomalia simples a alterações complexas com grande repercussão comprometendo a qualidade de vida e o desenvolvimento neuropsicomotor da criança. Alertamos a classe médica para estar atenta a teratogenicidade desta droga.

## REFERÊNCIAS

1. Jones K. Embriopatia do ácido retinóico. In: Padrões reconhecíveis de malformações congênitas. São Paulo: Manole; 1998. p. 572-3.
2. Jones K. Espectro óculo-aurículo-vertebral. Padrões reconhecíveis de malformações congênitas. São Paulo: Manole; 1998. p. 642-5.
3. Verona LL, Damian NG, Pavarina LP, Ferreira CH, Melo DG. Monozygotic twins discordant for Goldenhar syndrome. J Pediatr. 2006;82(1):75-8.
4. Mocellin M, Capasso R, Catani GSA, Gasperin AC, Wzzoto AOJ. Síndrome de Goldenhar (displasia oculoauriculovertebral): relato de caso e revisão de literatura. Rev Bras Otorrinolaring. 1998;64(1):77-9.
5. Nau H. Teratogenicity of isotretinoin revisited: species variation and the role of all-trans-retinoic acid. J Am Acad Dermatol. 2001;45(5):S183-7.
6. Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. J Am Acad Dermatol. 2001;45(5):S150-7.
7. Azulay DR. Atualização em retinóides [texto na Internet]. Rio de Janeiro: [citado 2008 jan 15]. Disponível em: [www.dermato-santacasa.com.br/producao/azulay\\_retinoides.pdf](http://www.dermato-santacasa.com.br/producao/azulay_retinoides.pdf)
8. Isotretinoína [bula de remédio]. Responsável técnico Guilherme N. Ferreira. Rio de Janeiro: Roche Químicos e Farmacêuticos; 2004 [citado 2008 jan 19]. Disponível em: <http://bulario.bvs.br/index.php?action=search.200403181713073300994500123&mode=dir&letter=M>