

Prevalência e fatores relacionados às reações adversas no tratamento da acne com isotretinoína

Prevalencia y factores relacionados con reacciones adversas en el tratamiento del acné con isotretinoína

Luma Miranda Souza^{ID}, Mariana Moura Oliveira^{ID}, David Fernandes Lima^{ID}, Johnnatas Mikael Lopes^{ID}, Matheus Rodrigues Lopes^{ID}, Isnaia Firminia de Souza Almeida^{ID}

RESUMO

Objetivo: Estimar a prevalência de reações adversas com a utilização do fármaco isotretinoína em pacientes submetidos ao tratamento de acne e as características relacionadas ao desfecho.

Métodos: Estudo observacional do tipo transversal analítico com dados secundários obtidos por meio da análise de 120 prontuários de pacientes com acne submetidos ao tratamento com isotretinoína oral, no período de 2010 a 2019.

Resultados: A média de idade foi de 21,3 anos, com distribuição similar em relação ao sexo. A prevalência de reações adversas foi de 83%, com média de 2,3 reações/paciente. A prevalência de algum tipo de reação adversa ao uso da isotretinoína foi de 82,5%. Constatou-se correlação positiva entre o número de reações adversas e o tempo de tratamento ($p < 0,0001$; $r = 0,51$). O tempo de tratamento foi relacionado ao surgimento de reações adversas, independentemente do sexo, idade, dose e grau da acne ($p = 0,001$). Xerodermia e ressecamento de mucosas foram as reações adversas mais comuns (78,3%), enquanto a alopecia foi mais comum no sexo feminino, sendo em torno de cinco vezes mais frequente do que no sexo masculino ($p = 0,03$).

Conclusão: A prevalência de reações adversas durante o uso da isotretinoína foi alta. A quantidade de reações adversas foi associada apenas ao tempo de tratamento, independentemente do sexo, idade e dosagem de isotretinoína.

Palavras-chave: Acne vulgar, Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos, Gestão da segurança, Tratamento farmacológico.

INTRODUÇÃO

A acne é uma dermatose inflamatória crônica dos folículos pilosebáceos, geralmente autolimitada, que acomete principalmente a face, a porção superior do tórax e o dorso¹. Apresenta maior prevalência no início da puberdade e da adolescência, período em que a estimulação androgênica favorece a hiperplasia das glândulas sebáceas, produção excessiva de sebo, aumento da queratinização fo-

licular, colonização do folículo piloso por *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) e aumento da resposta imunológica^{2,3}.

A intensidade da acne varia desde formas leves, como pápulas foliculares não inflamatórias ou comedões, pápulas inflamatórias e pústulas, até formas severas e deformantes, levando a nódulos, cistos e fístulas. Com base nas características clínicas das lesões, é possível classificar a gravidade da acne nos seguintes graus: acne não in-

Universidade Federal do Vale do São Francisco, campus Paulo Afonso, (BA), Brasil.

flamatória (acne comediana ou grau I), acne inflamatória (acne papulopustulosa ou grau II), acne nódulo-abscedante (grau III); acne conglobata (grau IV) e acne fulminante⁴.

A acne é uma afecção corriqueira com patogênese complexa e efeitos significativamente negativos na qualidade de vida. A isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico), visto sua eficácia, revolucionou a história da doença, prevenindo sofrimento físico e psicológico dos pacientes⁵. A isotretinoína foi introduzida na terapia de acne grave em 1979 e, por ser o único fármaco que atua em todos os seus fatores etiopatogênicos, se tornou terapia amplamente utilizada^{6,7}. A isotretinoína é derivada da vitamina A (retinol) e consiste em um medicamento retinoide de 1º geração que atua na regulação, proliferação e diferenciação celular, assim como na inflamação e fisiologia dos folículos pilosebáceos^{8,9}.

A isotretinoína é utilizada na terapia de vários tipos de acne, desde nodulocística moderada ou grave, conglobata e inflamatória, até em casos de acne leve a moderada resistente a outras terapêuticas de 1ª linha¹⁰. Acredita-se que a isotretinoína melhore a acne, reduzindo o tamanho e produção de sebo das glândulas sebáceas, normalizando a queratinização folicular e inibindo o crescimento de *Cutibacterium acnes* (anteriormente chamado de *Propionibacterium acnes*) por meio de mudança no meio folicular¹¹. Além disso, apresenta potencial efeito anti-inflamatório, pois está relacionada com o controle da produção de prostaglandinas E2, diminuição da migração de polimorfonucleares e monócitos¹².

O uso terapêutico da isotretinoína é eficaz, considerado método “padrão ouro” no tratamento da acne e suas variantes¹. O período mínimo de tratamento é em torno

de cinco meses, com dosagem variando de 0,5 a 1,5 mg/kg/dia^{2,3}. É contraindicada na gestação, na lactação, nas disfunções hepática e renal, na hipervitaminose A, nas dislipidemias não controladas e na psicose⁹. Também não pode ser utilizada associada a outros retinoides ou tetraciclina, devido ao risco de hipertensão intracraniana e à redução do efeito comedolítico. Atualmente, baixas dosagens são indicadas em razão da redução de reações adversas e no custo do tratamento¹¹.

A Organização Mundial da Saúde define reação adversa a medicamentos como qualquer resultado danoso ou indesejável, não premeditado, que aparece após a administração de um fármaco em doses habituais, seja para profilaxia, diagnóstico ou terapêutica¹³. As reações adversas podem ser subdivididas em dois grandes grupos: tipo A, que resultam de eventos farmacológicos previsíveis, conquanto exagerados; tipo B, que possuem efeitos farmacológicos totalmente anormais e inesperados¹⁴.

As reações adversas envolvendo o uso da isotretinoína são classificadas em dois grupos: as alterações mucocutâneas, que estão comumente relacionadas à pele e às membranas mucosas; e os efeitos tóxicos sistêmicos, que são menos frequentes, podendo acometer o sistema musculoesquelético, com o aparecimento de rigidez e de dores articulares, sendo capazes de causar hipersensibilidade à luz, prurido e inflamação nos olhos. Além do acometimento dos sistemas nervoso, hematopoiético, linfático, gastrointestinal, cardiorrespiratório e geniturinário, o uso da isotretinoína pode ocasionar eventos potencialmente graves, como a teratogenicidade¹⁵. Essas reações são dependentes de dose e podem ser minimizadas com a

redução da dose do medicamento, exceto o efeito teratogênico e reações reversíveis, como dores osteomusculares⁷.

Também podem ocorrer alterações laboratoriais decorrentes da toxicidade hepática, hematológica e alterações lipídicas. Dentre elas, elevação de triglicérides, de colesterol LDL e VLDL, de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), das plaquetas e redução do colesterol HDL, dos leucócitos e das hemácias⁸.

Diante desse contexto, este estudo objetivou estimar a prevalência de reações adversas decorrentes da utilização do fármaco isotretinoína em pacientes submetidos ao tratamento de acne e as características relacionadas ao desfecho.

MÉTODOS

Trata-se de estudo observacional do tipo transversal retrospectivo, analítico, com dados secundários, realizado em uma clínica dermatológica, localizada no município de Paulo Afonso/BA. A amostra constituiu-se de dados obtidos por meio da análise de prontuários de pacientes com acne vulgar submetidos ao tratamento com isotretinoína oral, no período de 2010 a 2019, cuja coleta de dados foi realizada entre 2020 e 2022.

Os critérios de inclusão foram prontuário de pacientes com idade acima de 14 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de acne, que se submeteram ao tratamento com isotretinoína oral. Foram excluídos indivíduos com prontuários incompletos, nos quais não foi possível avaliar as variáveis.

Foram analisadas as seguintes variáveis independentes:

- sexo (masculino; feminino);
- faixa etária (em anos: 14-17; 18-24 ou mais de 25);
- classificação de gravidade da acne (grau 2; grau 3; grau 4);
- dose diária do medicamento (em mg: 10; 20; 30; 40);
- tempo de tratamento (em meses: até 6; 6-11; 12-23; 24 ou mais);

A coleta de informações foi realizada diretamente pelos pesquisadores envolvidos no estudo por meio do preenchimento de instrumento de coleta elaborado a partir das informações disponíveis nos prontuários. Os desfechos do estudo foram:

a) quantidade de reações adversas e o tipo (queilite; xerodermia e ressecamento de mucosas; descamação palmo-plantar; epistaxe; olhos vermelhos; alopecia; alteração ungueal; cefaleia ou outros sintomas neurológicos; náuseas ou outros sintomas gastrointestinais; dor osteomuscular; granuloma piogênico; foliculite; taquicardia; *flare up* (piora do quadro acneico); prurido);

b) alterações laboratoriais associadas (elevação dos valores de triglicérides, colesterol total, AST e ALT);

Os dados foram organizados na forma de tabelas e analisados descritivamente na forma de frequência absoluta e relativa. O teste qui-quadrado foi utilizado para testar a hipótese nula da relação entre o sexo com as variáveis clínicas, sociodemográficas e tipo de reação adversa cutânea e sistêmica dos pacientes. O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para verificar a hipótese nula da relação entre o número total de reações adversas com a idade e tempo de tratamento dos entrevistados. O teste Mann Whitney foi aplicado para a hipótese nula da diferença de reações adversas entre o

grupo com doses de 10-20 mg e 30-40mg.

Por fim, foi elaborado um modelo ajustado de associação das variáveis clínicas e demográficas com o desfecho primário número de reações adversas e com desfecho secundário tipo de reação adversa. A inclusão das variáveis independentes no modelo ocorreu a partir do critério de $p < 0,10$ nas análises bivariadas. Foi adotado um nível de significância 5% para minimizar possíveis erro tipo I nas análises bivariadas e multivariadas.

Os riscos da pesquisa foram mínimos, já que foram utilizadas informações secundárias disponíveis em prontuários e visava apenas observar e registrar os dados. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Vale do São Francisco, parecer de número 3.770.169 (CAAE: 23739319.2.0000.5196). Apenas os pesquisadores diretamente envolvidos com a coleta de informações tiveram acesso aos dados dos participantes e estes pesquisadores assinaram termo assumindo o compromisso de manter confidencialidade e sigilo sobre todas as informações.

Tabela 1 – Características clínicas e sociodemográficas dos pacientes sob tratamento de acne com isotretinoína (n=120).

Variáveis	Feminino n (%)	Masculino n (%)	P
Idade (anos)			
14 – 17	13 (10,8)	28 (23,3)	
18 – 24	25 (20,8)	23 (19,2)	0,002
≥ 25	23 (19,2)	8 (6,7)	

Classificação de gravidade da acne

RESULTADOS

Dos 120 (cento e vinte) prontuários analisados, observou-se divisão similar entre os sexos, com 50,8% feminino e 49,2% masculino. A idade variou de 14 a 45 anos, com média de $21,3 \pm 6,5$ anos, na qual foi apresentada diferença significativa na distribuição de idade entre os sexos ($p=0,002$; $\chi^2=12,80$).

A isotretinoína oral foi administrada pelos pacientes em doses de 10 a 40 mg/dia com média de $29,6 \pm 10,2$ mg. Aproximadamente metade dos pacientes utilizavam dose máxima/dia de 20mg e metade a dose de 40mg. A duração do tratamento variou de 3 a 54 meses e 72,5% dos pacientes realizaram menos de um ano de tratamento.

As reações adversas foram constatadas em 99 participantes, o que corresponde à prevalência de 82,5%. Ao analisar a classificação de gravidade da acne, evidenciou-se que a maioria está classificada no grau 3 (70%). Foi observado que o número de reações adversas variou de 0 a 8 com média de $2,3 \pm 1,7$ reações/paciente (Tabela 1).

Grau 2	9 (7,5)	4 (3,3)	
Grau 3	44 (36,7)	40 (33,3)	0,12
Grau 4	8 (6,7)	15 (12,5)	
Tempo de tratamento (meses)			
< 6	14 (10,8)	13 (10,8)	
6 – 11	29 (24,2)	31 (25,8)	0,87
12 – 23	15 (12,5)	11 (9,2)	
≥ 24	4 (3,3)	3 (2,5)	
Dose total diária (mg)			
10 – 20	32 (26,7)	29 (24,2)	0,71
30 – 40	29 (24,2)	30 (25,0)	
Número total de reações adversas apresentadas			
Nenhuma	9 (7,5)	11 (9,2)	
01 – 02	25 (20,8)	28 (23,3)	0,45
03 -04	16 (13,3)	15 (12,5)	
≥ 05	11 (9,2)	5 (4,2)	
Total	61 (50,8)	59 (49,2)	

Não foi evidenciada diferença estatística entre o número de reações adversas e a idade dos pacientes ($p=0,61$; $r=-0,05$) ou a dose total diária utilizada ($p=0,42$; $U=1650$). Foi possível observar correlação positiva entre o número total de reações adversas e o tempo de tratamento ($p<0,0001$; $r=0,51$ - Figura 1).

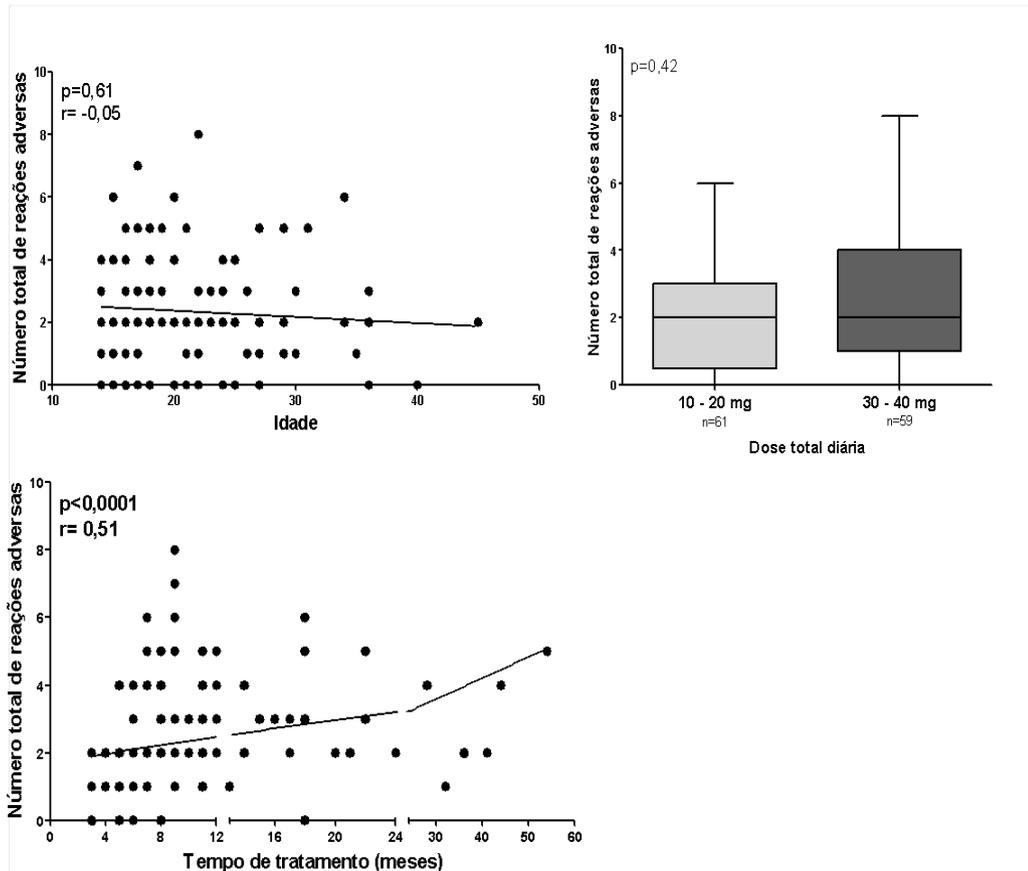


Figura 1. Relação entre o número total de reações adversas e a idade (A), a dose total diária (B) e o tempo de tratamento (C). O eixo “y” representa número total de reações adversas e o eixo “x” representa a classificação de idade (A), dose total diária (B) e tempo de tratamento (C). O valor de P está indicado na figura. Para análise estatística foi utilizado o teste de correlação de Spearman (A e C) e o teste Mann Whitney (B).

Não foram evidenciadas diferenças significativas na comparação entre a classificação de gravidade da acne e o total de reações adversas à isotretinoína ($p=0,95$; $KW=0,10$ - Figura 2A), mesmo após a estratificação dos pacientes quando ao sexo ($p=0,34$; $KW=5,66$ - Figura 2B).

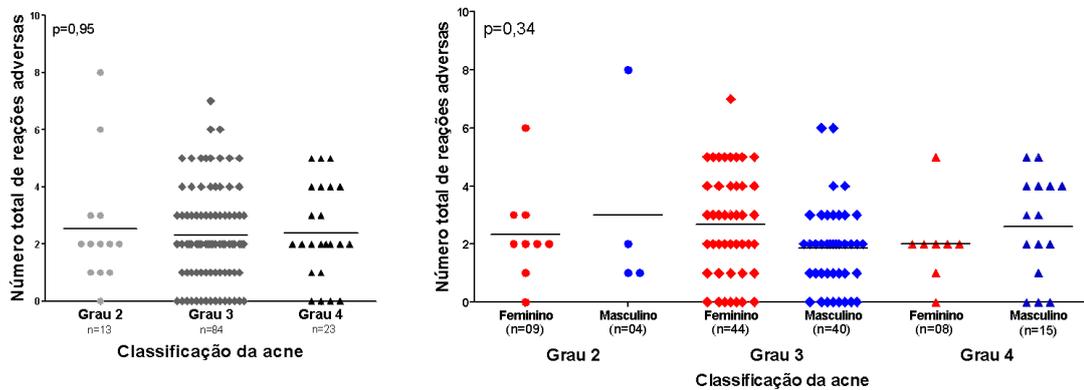


Figura 2. Relação entre o número total de reações adversas e a classificação de gravidade da acne (A) e a classificação de gravidade de acordo com o sexo do paciente (B). O eixo “y” representa número total de reações adversas e o eixo “x” representa a classificação de gravidade da acne. A linha preta representa a média de reações adversas de cada grupo. O valor de P e o número de indivíduos estão indicados na figura. Para análise estatística foram utilizados os testes Mann Whitney (A) e Kruskal-Wallis (B).

Observou-se que, dentre as reações adversas evidenciadas, a xerodermia e o ressecamento de mucosas foram as mais comuns, presentes em 78,3% dos pacientes. Houve diferença significativa na apresentação de reações adversas entre os sexos apenas na ocorrência de alopecia, sendo maior no grupo feminino ($p=0,001$; $\chi^2=6,66$). Também foi observada tendência de maior ocorrência de náuseas, prurido e aumento de triglicédeos no sexo feminino, entretanto, sem diferen-

ças significativas. Os níveis de enzimas hepáticas, colesterol total e triglicédeos foram avaliados antes, durante e após o tratamento. Constatou-se aumento das dosagens laboratoriais, em comparação aos resultados das dosagens obtidas anteriormente ao início do tratamento, em 40 pacientes, com prevalência de 33%. Foi observado alteração principalmente das enzimas hepáticas em, aproximadamente, 30% dos pacientes (Tabela 2).

Tabela 2 – Principais reações adversas evidenciadas nos pacientes atendidos sob tratamento de acne com isotretinoína (n=120).

Reações adversas	Feminino n (%)	Masculino n (%)	P
Queilite			
Sim	7 (5,8)	5 (4,2)	0,58
Não	54 (45,0)	54 (45,0)	
Xerodermia e ressecamento de mucosas			
Sim	49 (40,8)	45 (37,5)	0,59
Não	12 (10,0)	14 (11,7)	
Descamação palmo-plantar			
Sim	0 (0,0)	1 (0,8)	0,31
Não	61 (50,8)	58 (48,3)	
Epistaxe			
Sim	7 (5,8)	6 (5,0)	0,82
Não	54 (45,0)	53 (44,2)	
Olhos vermelhos			
Sim	12 (10,0)	12 (10,0)	0,92
Não	49 (40,8)	47 (39,2)	
Alopecia			
Sim	11 (9,2)	2 (1,7)	0,001
Não	50 (41,7)	57 (47,5)	
Alteração ungueal			
Sim	5 (4,2)	4 (3,3)	0,77
Não	56 (46,7)	55 (45,8)	
Cefaleia ou outros sintomas neurológicos			
Sim	6 (5,0)	7 (5,8)	0,72
Não	55 (45,8)	52 (43,3)	
Náuseas ou outros sintomas gastrointestinais			
Sim	9 (7,5)	4 (3,3)	0,16
Não	52 (43,3)	55 (45,8)	
Dor osteomuscular			
Sim	5 (4,2)	5 (4,2)	0,95

Não	56 (46,7)	54 (45,0)	
Granuloma piogênico			
Sim	1 (0,8)	1 (0,8)	0,98
Não	60 (50,0)	58 (48,3)	
Foliculite			
Sim	0 (0,0)	1 (0,8)	0,30
Não	61 (50,8)	58 (48,3)	
Taquicardia			
Sim	1 (0,8)	1 (0,8)	0,98
Não	60 (50,0)	58 (48,3)	
Flare up (piora do quadro acneico)			
Sim	1 (0,8)	3 (2,5)	0,29
Não	60 (50,0)	56 (46,7)	
Prurido			
Sim	8 (6,7)	4 (3,3)	0,24
Não	53 (44,2)	55 (45,8)	
Aumento de triglicerídeos			
Sim	7 (5,8)	2 (1,7)	0,09
Não	54 (45,0)	57 (47,5)	
Aumento de colesterol total			
Sim	9 (7,5)	6 (5,0)	0,57
Não	52 (43,3)	53 (44,2)	
Aumento de AST e ALT*			
Sim	17 (14,2)	17 (14,2)	0,91
Não	44 (36,7)	42 (35,0)	
Total	61 (50,8)	59 (49,2)	

*AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase.

Foi observado que apenas o tempo de tratamento foi relacionado ao surgimento de reações adversas, independentemente do sexo, idade, dose e grau da acne ($p=0,001$). A cada seis meses de tratamento ocorreu aumento de 2% na probabilidade de ocorrer reações adversas ao tratamento (Tabela 3).

Tabela 3 – Modelo bruto e ajustado da relação entre número de reações adversas e variáveis clínicas de pacientes submetidos a tratamento com isotretinoína.

Parâmetro	RP _{br}	Inferior	Superior	p-valor	RP _{aj}	Inferior	Superior
Interceptação					2,87	1,91	4,30
Feminino	1,16	0,93	1,44	0,16	1,14	0,91	1,42
Masculino	1				1		
Idade	0,98	0,97	1,01	0,20	1,00	0,97	1,00
Tempo de tratamento	1,02	1,01	1,03	0,001	1,02	1,01	1,03
Escala							
Classificação da acne							
1	1,06	0,72	1,57				
2	0,91	0,69	1,19	0,56			
3	1						
Dose							
< 30 mg	0,84	0,68	1,04	0,11	0,86	0,69	1,07
≥ 30 mg	1				1		

Quanto à relação das variáveis clínicas e o tipo de reação adversa, foi possível evidenciar que a epistaxe esteve associada à dose diária ($p=0,02$), onde o aumento de dosagem produziu probabilidade 7% maior de apresentar a reação adversa; o prurido foi relacionado com o tempo de tratamento ($p=0,03$) da mesma forma que o aumento do colesterol total ($p=0,03$), do AST e ALT ($p=0,02$). A alopecia foi mais comum no sexo feminino, sendo em torno de cinco vezes mais frequente do que no sexo masculino ($p=0,03$; Tabela 4).

Tabela 4 – Associação entre tipo de reação adversa e variáveis clínicas de pacientes submetidos a tratamento com isotretinoína.

Parâmetro	B	Erro padrão	Teste de hipótese			RP	95% IC	
			Qui-quadrado de Wald	df	P		Inferior	Superior
Epistaxe								
Interceptação	-4,50	1,10	16,87	1	0,00	0,01	0,001	0,09
Dose diária total	0,07	0,03	5,64	1	0,02	1,07	1,01	1,13
Prurido								
Interceptação	-2,87	0,44	43,44	1	0,00	0,067	0,02	0,13
Tempo de tratamento	0,04	0,02	4,82	1	0,03	1,05	1,00	1,09

Aumento de colesterol total

Interceptação	-2,60	0,39	44,66	1	0,00	0,08	0,03	0,16
Tempo de tratamento	0,04	0,02	4,80	1	0,03	1,04	1,00	1,08

Aumento de AST e ALT*

Interceptação	-1,64	0,26	40,56	1	0,00	0,19	0,12	0,32
Tempo de tratamento	0,03	0,01	5,22	1	0,02	1,03	1,00	1,06

Alopecia

Interceptação	-3,38	0,71	22,91	1	0,00	0,03	0,01	0,14
Feminino	1,67	0,77	4,73	1	0,03	5,32	1,18	24,00
Masculino	0							

*AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase.

DISCUSSÃO

Constatou-se que a média de idade do uso de isotretinoína foi de 21,3 anos e 50,8% dos indivíduos eram do sexo feminino, corroborando com estudos prévios^{9,16,17}. Evidenciou-se que a maioria dos pacientes utilizavam dose máxima/dia de 20 ou 40 mg de isotretinoína oral. É descrito que doses entre 0,1-1,0 mg/kg de isotretinoína, especialmente doses mais baixas (0,1-0,3 mg/kg), podem ser eficazes para o tratamento da acne vulgar¹⁸.

O tempo total de tratamento foi variável, no entanto, 72,5% dos pacientes realizaram menos de 12 meses de tratamento, o que ratifica protocolo de outros estudos da literatura^{11,18}. A classificação de gravidade da acne descrita como a mais prevalente é a grau 3¹⁹, ratificando o que foi encontrado neste estudo, com sete em cada dez indivíduos classificados no grau 3.

A prevalência geral de alguma reação adversa ao uso de isotretinoína foi de 83% e o número médio foi de 2,3 reações por paciente. As reações adversas mais comuns foram xerodermia e ressecamento

de mucosas. Reações adversas à isotretinoína oral são comuns e não é possível prever sua ocorrência, as reações adversas mais descritas são ressecamento de mucosas, queilite e xerodermia^{20,21}. Em contrapartida, neste estudo, a queilite foi relatada apenas por 10% dos pacientes, enquanto outros estudos demonstraram a presença de queilite como reação adversa mais frequente^{9,16}. Tal contraste pode ser resultado da prescrição precoce de hidratantes de alta potência para os pacientes envolvidos neste estudo ou ainda que tenha sido elencada como ressecamento de mucosas, alteração presente em 78,3% dos pacientes.

Não foi constatada relação entre o número de reações adversas e a idade ou a dose diária dos pacientes, no entanto, observou-se correlação positiva entre o número total de reações adversas e o tempo de tratamento. A isotretinoína é frequentemente iniciada com menores doses no tratamento de acne grave, para minimizar queima no início do tratamento, e, conforme tolerado pelo paciente, a dose geralmente é aumentada para melhor efi-

cácia, contudo, reações adversas geralmente aumentam com o tempo²².

Diversos estudos revelam que os efeitos clínicos sistêmicos são menos comuns comparados com efeitos mucocutâneos^{1,10,23}. Estudo realizado com 150 pacientes em Recife/PE denotou que dor osteomuscular foi presente em 11,3% dos casos, seguido de cefaleia em 9,3%²³. Padrão similar ao observado neste estudo, com frequência de 10,8% de náusea e cefaleia e 8,4% de dor osteomuscular (8,4%).

Foi observada diferença significativa na apresentação de alopecia no sexo feminino. Tal resultado também foi evidenciado em outro estudo²⁴. Contudo, é descrito que a isotretinoína não produz alterações nos parâmetros de crescimento do cabelo a curto prazo, nem diferença significativa entre sexos²⁵. Também foi observado tendência de maior ocorrência de náuseas, prurido e aumento de triglicérides no sexo feminino, entretanto, sem diferenças significativas.

A ocorrência de taquicardia é relatada como uma reação adversa rara²⁶, entretanto, tal reação foi constatada em dois casos, sendo um paciente de cada sexo, porém observou-se que o efeito cessou ainda durante o tratamento e não foi possível estabelecer relação causal entre o medicamento e a taquicardia.

A avaliação da função hepática e do perfil lipídico é recomendada como rotina no início e durante o tratamento²⁷. Foi possível evidenciar alterações no perfil hepático e lipídico em 33% dos pacientes com a maioria dessas alterações descrita no sexo feminino, em proporção de 3:2. Qualitativamente, estas alterações não foram relevantes a ponto de resultarem na

interrupção do tratamento. Outros estudos também relataram variações nos níveis de colesterol, triglicérides e transaminases, apesar de não sofreram alterações significativas ao longo do tratamento podendo retornar à normalidade ainda no tratamento ou quando este é finalizado^{5,22}.

É relevante destacar que o estudo foi realizado por meio de um centro único, com um limitado número de participantes e possui um caráter retrospectivo. Além disso, como se trata de estudo retrospectivo, o registro clínico pode ter deixado de fora alguma reação adversa por ser dado secundário, como por exemplo a queilite, visto que tal alteração é efeito colateral presente na maioria dos pacientes, mesmo com o uso de lubrificante labial.

Este estudo revela uso da isotretinoína majoritariamente por jovens e distribuição similar entre os sexos. Salienta-se ainda que as doses e o tempo de tratamento variavam de acordo com o paciente e são fatores que tornam a análise do tratamento com isotretinoína importante, haja vista as altas dosagens e o tratamento longo. Além disso, a gravidade e o número de reações adversas, presentes na maioria dos pacientes, corrobora a necessidade de estudos na área.

CONCLUSÕES

A prevalência de reações adversas durante o uso da isotretinoína foi alta. A quantidade de reações adversas foi associada apenas ao tempo de tratamento na amostra estudada, independentemente do sexo, idade e dosagem de isotretinoína. Entretanto, a tipologia da reação adversa foi relacionada a fatores variáveis, a saber: epistaxe com a dose total; prurido; aumen-

to de colesterol total e aumento de AST e ALT com o tempo total de tratamento; e alopecia com o sexo feminino.

REFERÊNCIAS

1. Tugrul Ayanoglu B, Demirdag HG, Yalici Armagan B, Bezirgan O. Perceptions about oral isotretinoin treatment. *Dermatol Ther*. 2019 May;32(3):e12873. doi:10.1111/dth.12873.
2. Silva AMF, Costa FP, Moreira M. Acne vulgar: diagnóstico e manejo pelo médico de família e comunidade. *Rev Bras Med Fam Comunidade*. 2014;9(30):54-63. doi:10.5712/rbmfc9(30)754.
3. Kolbe AC, Silva FL. Uso da isotretinoína no tratamento da acne e sua relação com a halitose. *Rev Cienc Med Biol*. 2017;16(1):101-5. doi:10.9771/cmbio.v16i1.14169.
4. Costa A, Alchorne MMA, Michalany NS, Lima HC. Acne vulgar: estudo piloto de avaliação do uso oral de ácidos graxos essenciais por meio de análises clínica, digital e histopatológica. *An Bras Dermatol*. 2007;82(2):129-34. doi:10.1590/S0365-05962007000200003.
5. Bagatin E, Costa CS. The use of isotretinoin for acne—an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020 Aug;13(8):885-97. doi:10.1080/17512433.2020.1796637.
6. Costa CS, Bagatin E, Martimbianco ALC, da Silva EM, Lúcio MM, Magin P, et al. Oral isotretinoin for acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 24;11(11):CD009435. doi:10.1002/14651858.CD009435.pub2.
7. Andrade Júnior FP, Lima BTM, Menezes JS, Cruz JHA, Alves TWB, Oliveira Filho AA. Uso de isotretinoína por mulheres em idade reprodutiva. *Arch Health Investig*. 2019;8(8). doi:10.21270/archi.v8i8.3230.
8. Cajueiro ES, Lima LBR, Partata AK. Isotretinoína e suas propriedades farmacológicas. *Rev Cient ITPAC*. 2014;7(1).
9. Pereira WGO, Damascena RS. Avaliação dos Potenciais Efeitos Adversos em Pacientes em Uso de Isotretinoína oral para o Tratamento de Acne Vulgar: Uma Revisão Bibliográfica. *ID on Line Rev Psic*. 2017;11(35):42-55.
10. Soyuduru G, Ösoy Adışen E, Kadioğlu Özer İ, Aksakal AB. The effect of isotretinoin on insulin resistance and adipocytokine levels in acne vulgaris patients. *Turk J Med Sci*. 2019 Feb 11;49(1):238-244. doi:10.3906/sag-1806-44.
11. Fallah H, Rademaker M. Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing. *Int J Dermatol*. 2021 Apr;60(4):451-460. doi:10.1111/ijd.15089.
12. Vinhal DC, Roberth AO, Ortence VOP, Diniz DGA. Terapia retinóide na acne vulgar. *Rev Eletr Farm*. 2014;11(3):80-101.
13. Magalhães VP, Martins BCC, Cavalcante RMA, Oliveira FRP, Chaves EF, Guedes MM, et al. Avaliação das notificações de reações adversas a medicamentos em pacientes transplantados em um hospital sentinela de Fortaleza-Ceará. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2017;8(1):22-8.
14. Oliveira GA, Ruas CSL, Lacerda LG, Coelho VAT, Nascimento ES. Isotretinoína no tratamento da acne: riscos e benefícios. *Rev Saúde Vales*. 2020;1(1).
15. Gonçalves AF, Santos JLOR, Biset YMCM, Rodrigues JLG. Uso indiscriminado de isotretinoína no tratamento da acne severa e seus efeitos adversos. *Rev Art. com*. 2021;32:e9216.
16. Blasiak RC, Stamey CR, Burkhart CN, Lugo-Somolinos A, Morrell DS. High-dose isotretinoin treatment and the rate of retreatment, relapse, and adverse effects in patients with acne vulgaris. *JAMA Dermatol*.

- 2013 Dec;149(12):1392-8. doi:10.1001/jamadermatol.2013.6746.
17. Rao PK, Bhat RM, Nandakishore B, Dandakeri S, Martis J, Kamath GH. Safety and efficacy of low-dose isotretinoin in the treatment of moderate to severe acne vulgaris. *Indian J Dermatol.* 2014 May;59(3):316. doi:10.4103/0019-5154.131455.
18. Sadeghzadeh-Bazargan A, Ghassemi M, Goodarzi A, Roohaninasab M, Najari Nobari N, Behrangi E. Systematic review of low-dose isotretinoin for treatment of acne vulgaris: focus on indication, dosage, regimen, efficacy, safety, satisfaction, and follow up, based on clinical studies. *Dermatol Ther.* 2021 Jan;34(1):e14438. doi:10.1111/dth.14438.
19. Schmitt JV, Tavares M, Cerci FB. Mulheres adultas com acne apresentam maior risco de elevação de triglicérides ao uso de isotretinoína oral. *An. Bras. Dermatol.* 2011;86(4):807-10. doi:10.1590/S0365-05962011000400033
20. Charakida A, Mouser PE, Chu AC. Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin. *Expert Opin Drug Saf.* 2004 Mar;3(2):119-29. doi: 10.1517/eods.3.2.119.27340.
21. Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin: A retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Australas J Dermatol.* 2010 Nov;51(4):248-53. doi:10.1111/j.1440-0960.2010.00657.x.
22. Landis MN. Optimizing isotretinoin treatment of acne: update on current recommendations for monitoring, dosing, safety, adverse effects, compliance, and outcomes. *Am J Clin Dermatol.* 2020 Jun;21(3):411-19. doi:10.1007/s40257-020-00508-0.
23. Brito MFM, Sant'Anna IP, Galindo JCS, Rosendo LHPM, Santos JB. Avaliação dos efeitos adversos clínicos e alterações laboratoriais em pacientes com acne vulgar tratados com isotretinoína oral. *An Bras Dermatol.* 2010;85:331-7. doi:10.1590/S0365-05962010000300006
24. Brzezinski P, Borowska K, Chiriac A, Smigielski J. Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review. *Dermatol Ther.* 2017 Jul;30(4). doi:10.1111/dth.12483.
25. İslamoğlu ZGK, Altınyazar HC. Effects of isotretinoin on the hair cycle. *J Cosmet Dermatol.* 2019 Apr;18(2):647-651. doi:10.1111/jocd.12800.
26. Hasdemir C, Sagcan A, Sekuri C, Ildizli M, Ulucan C, Ceylan C. Isotretinoin (13-cis-retinoic acid) associated atrial tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005 Apr;28(4):348-9. doi:10.1111/j.1540-8159.2005.09365.x.
27. Bugdayci G, Polat M, Oguzman H, Cinpolat HY. Interpretation of biochemical tests using the reference change value in monitoring adverse effects of oral isotretinoin in 102 ethnic Turkish patients. *Lab Med.* 2016 Aug;47(3):213-9. doi:10.1093/labmed/lmw024.

Contribuição dos autores:

LMS: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; revisão e aprovação da versão final do manuscrito.

MMO: Elaboração e redação do manuscrito; análise e interpretação dos dados; revisão e aprovação da versão final do manuscrito.

DFL: Concepção e planejamento do estudo; participação na orientação da pesquisa; revisão e aprovação da versão final do manuscrito.

JML: Concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos dados; revisão e aprovação da versão final do manuscrito.

MRL: Concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos dados; revisão e aprovação da versão final do manuscrito.

IFSAAM: Concepção e planejamento do estudo; participação na orientação da pesquisa, interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; revisão e aprovação da versão final do manuscrito.

Declaração de conflito de interesse: Nenhum potencial conflito de interesse foi relatado pelos autores.

Fontes de apoio: Não houve aporte financeiro de nenhum órgão ou entidade.

Autor correspondente:

Matheus Rodrigues Lopes
matheuslopesbio@gmail.com

Recebido: 20/03/2023

Aprovado: 22/08/2023

Editor: Prof. Dr. Felipe Villela Gomes
