

Avaliação laboratorial do perfil lipídico e testes de lesão hepatocelular em pacientes com acne vulgar sob uso de isotretinoína oral*

Laboratory evaluation of lipid profile and tests of liver injury in patients with acne vulgaris using oral isotretinoin

Mirela Bernardina Borges¹, Régia Karlla Barbosa Ribeiro², Fábio Pacheco Pereira da Costa³, Jairo Calado Cavalcante⁴

*Recebido da Farmácia de Medicamentos Excepcionais. Maceió, AL.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Este estudo visa à investigação dos efeitos do tratamento com isotretinoína oral sobre o perfil lipídico e de lesão hepatocelular em pacientes com acne vulgar na população de Alagoas, de modo a comparar com os índices de alterações da população de outros países, pois não existe qualquer estudo na população brasileira, comprovando sua segurança quando usada de forma racional.

MÉTODO: Através de estudo transversal, avaliaram-se dados de prontuários de pacientes que fizeram uso de isotretinoína oral, por intermédio da Farmácia de Medicamentos Excepcionais (FARMEX), sendo enquadrados no estudo os resultados referentes às dosagens de colesterol total e frações (HDL e LDL), triglicérides e enzimas hepáticas (ALT e AST). A amostra compreendeu aqueles que realizaram tratamento entre os anos de 2002 a 2009, perfazendo um total de 721 pacientes.

RESULTADOS: Dos 721 pacientes; 15,27% apresentaram elevação sérica dos triglicérides; com aumento médio de 30,6% em seus níveis; 19,95% desenvolveram hipercolesterolemia, com elevação média de 7,5% em suas taxas; 12,55% apresentaram elevação da ALT e 3,26% evoluíram com aumento da AST, visto que, mostraram incremento sérico médio de 8,3% e 9,5%, respectivamente. Apenas 1,66% obtiveram algum valor laboratorial que exigisse a cessação da terapia.

CONCLUSÃO: Pequeno número de pacientes desenvolveu níveis sanguíneos de quaisquer variáveis compatíveis com a descontinuidade do tratamento ou mesmo diminuição da dose administrada, corroborando a segurança da terapia com a isotretinoína oral.

Descritores: Acne vulgar, Isotretinoína, Lipídeos, Transaminases hepáticas.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: This study aims to research of the effects of treatment with oral isotretinoin on lipid profile and tests of hepatocellular damage in patients with acne vulgaris in the population of Alagoas, in order to compare the rates of changes in the population of other countries, since there is no study in the Brazilian population, demonstrating its safety when used in a rational.

METHOD: Through sectional study, data were evaluated from medical records of patients who used oral isotretinoin, by the Exceptional Drug Pharmacy - FARMEX, being framed in the study results concerning to total cholesterol and fractions (HDL and LDL), triglycerides and liver enzymes (ALT and AST). The sample included those who underwent treatment between the years 2002 to 2009, a total of 721 patients.

RESULTS: Of the 721 patients, 15.27% had high serum triglycerides, with an average increase of 30.6% in levels, 19.95% developed hypercholesterolemia, with an average increase of 7.5% in their rates, 12.55% had addition of ALT and 3.26% developed increased AST, so that showed a serum increase of 8.3% and 9.5%, respectively. Only 1.66% had a laboratory value that required cessation of therapy.

CONCLUSION: Small number of patients developed blood levels of any variables consistent with the discontinuation of treatment or dose reduction, confirming the safety of therapy with oral isotretinoin.

Keywords: Acne vulgaris, Isotretinoin, Lipids, Liver transaminases.

INTRODUÇÃO

Antes da década de 1940, não havia tratamento efetivo para a acne. Aguardava-se a cura espontânea ou prescreviam-se as poucas opções existentes, tais como tópicos de baixa eficácia; tratamentos sistêmicos ineficazes e radioterapia, que causava efeitos adversos sérios e tardios. Na década de 1940, passou-se a usar quimioterápicos e antibióticos, por via sistêmica. Entre 1960 e 1990, produtos tópicos eficazes e outros recursos foram sendo introduzidos¹.

1. Professora Adjunta da Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alagoas. Mestre em Clínica Médica pela Universidade Federal de São Paulo. Maceió, AL, Brasil

2. Graduanda da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alagoas. Maceió, AL, Brasil

3. Farmacêutico do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes. Especialista em Hematologia Clínica e Laboratorial. Maceió, AL, Brasil

4. Professor de Bioestatística da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alagoas. Mestre em Saúde da Criança pela Universidade Federal de Alagoas. Maceió, AL, Brasil

Apresentado em 21 de agosto de 2011

Aceito para publicação em 08 de novembro de 2011

Endereço para correspondência:

Dra. Mirela Bernardina Borges

Rua José Lopes do Carmo, 92. Mangabeiras

57035-860 Maceió, AL.

Fone: (82) 3325-1389

E-mail: mirelaborges@bol.com.br

Os retinóides representam uma das maiores conquistas na terapêutica dermatológica e sua introdução para o tratamento da acne ocorreu em 1979. A isotretinoína oral é o único medicamento que atua sobre quatro fatores etiopatogênicos da acne: redução da secreção sebácea, ocasionando atrofia das glândulas sebáceas; diminuição da flora anaeróbia da pele, particularmente do *P. acnes*; possui também, atividade anti-inflamatória e age sobre o padrão de queratinização folicular².

A isotretinoína foi introduzida em 1979, tendo recebido aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA) em 1982. É usada para tratar um espectro de condições dermatológicas: tratamento da acne graus III (nódulo-cística) e IV (conglobata); na acne grau II (pustulosa) resistente ao tratamento tópico e aos antibióticos orais e na acne que produz cicatriz, com eficácia bem documentada^{3,4}. Entretanto, recorrência da doença pode ocorrer de 5,6% a 65,4%, após o uso deste medicamento⁵.

A acne vulgar é uma das dermatoses mais frequentes entre a população, afetando cerca de 80% dos adolescentes. As lesões surgem na puberdade e acometem ambos os sexos, tendo maior incidência dos 15 aos 18 anos, podendo permanecer até idades mais avançadas⁶.

O quadro clínico é polimorfo, caracterizado por comedões, pápulas, pústulas, nódulos e abscessos localizados na face, ombros e porção superior do tórax, geralmente associado com seborréia. A acne é classificada como acne não-inflamatória (grau I) e acne inflamatória (graus II, III, IV e V), conforme o número, intensidade e características das lesões³.

A acne grau I ou acne comedônica caracteriza-se pela presença de comedões, porém, a existência de algumas pápulas e raras pústulas foliculares ainda é permitida como parte quadro. A acne grau II ou acne pápulo-pustulosa caracteriza-se pela presença de comedões abertos, de pápulas, com ou sem eritema inflamatório e de pústulas. O quadro tem intensidade variável, desde poucas lesões até numerosas, com inflamação bem intensa. A seborréia está sempre presente. Na acne grau III ou acne nódulo-cística, há comedões abertos, pápulas, pústulas e seborréia. Devido à ruptura da parede folicular, há reação inflamatória aos corneócitos e bactérias. Esta reação atinge a profundidade do folículo até o pêlo, formando-se nódulos furunculóides. No interior desses nódulos, que contêm corneócitos degenerados, pode ocorrer a formação de pus. A acne grau IV ou acne conglobata constitui a forma grave de acne em que, ao quadro anterior, associam-se nódulos purulentos, numerosos e grandes, formando abscessos e fístulas que drenam pus. Há canais entre os abscessos, formando-se bridas e lesões queloidianas. A acne grau V ou acne *fulminans* é forma extremamente rara em nosso meio, na qual, o quadro de acne nódulo-cística ou conglobata é acompanhado pelo surgimento súbito de febre, leucocitose, poliartralgia, com eritema inflamatório ou necrose e hemorragia em algumas lesões³.

O tratamento da acne justifica-se tanto pela possibilidade de evitar lesões cutâneas permanentes quanto por evitar o aparecimento ou agravamento de transtornos psicológicos, oriundos do abalo à autoestima ocasionado pelas lesões⁷.

O tratamento da acne compreende três períodos. O primeiro é caracterizado pela ausência de qualquer medicamento efetivo por via sistêmica, sendo usada terapia tópica: loções desengordurantes, antissépticas leves ou preparações esfoliantes. O segundo consiste no uso de fármacos e antibióticos tópicos e sistêmicos. Esses medicamentos permitiram o controle da erupção, sem a cura definitiva da acne. Por fim, o terceiro período baseia-se na introdução da

isotretinoína oral. Esta medicação possibilita a cura da acne, evita anos de tratamento, melhora a qualidade de vida e previne o aparecimento de cicatrizes indelévels^{1,3}.

A isotretinoína é o ácido 13-cis-retinóico, um derivado ativo sintético de primeira geração do retinol, obtido por modificação química no grupo terminal polar e na cadeia lateral da vitamina A^{8,9}.

Os retinóides são moléculas pequenas que atuam como hormônios e desenvolvem sua atividade biológica através da ativação de receptores nucleares - os receptores do ácido retinóico (RAR) e os receptores retinóides X (RXR)¹⁰. Os retinóides ligam-se a fatores de transcrição e o complexo ligando-receptor acopla-se então a regiões promotoras dos genes-alvo para regular a sua expressão, induzindo ou suprimindo a transcrição gênica¹¹. O RNA mensageiro transcrito difunde para o citoplasma e, a nível ribossômico, induz a síntese de material protéico, que regula a proliferação e diferenciação celular, a inflamação e a atividade de glândulas sebáceas¹². Os produtos formados contribuem para os efeitos farmacológicos desejáveis, como para os seus efeitos colaterais indesejáveis. Cada receptor tem três isoformas (α , β e γ) e os tecidos que respondem aos retinóides expressam um ou mais subtipos de RAR e RXR, em várias combinações que determinam a atividade local. A pele humana contém principalmente RAR α e RAR β ⁸.

A isotretinoína é usada no tratamento de formas moderada e intensa de acne (grau II, III em IV), desordens das glândulas sebáceas e de queratinização e, prevenção de câncer de pele. É o único fármaco capaz de induzir prolongadas remissões (70% a 83%) após somente um curso de tratamento, pois a normalização do folículo pilosebáceo se mantém após o decurso do tratamento, apesar da produção de sebo e quantidade de *Propionibacterium acnes* retornar a níveis pré-tratamento. A maioria dos pacientes responde a este tratamento com cura definitiva da acne¹.

A isotretinoína é medicação segura e o único risco irreversível é, em mulheres, a ação teratogênica, principalmente durante os primeiros meses de gestação^{5,13}. O mecanismo da teratogenicidade não é claro, mas pode ser decorrente de um exagero no processo fisiológico de morte celular durante o desenvolvimento embrionário pela vitamina A, além de uma redução na mobilidade das células mesenquimais, resultando em anomalias do tecido mesodérmico. A isotretinoína e seus metabólitos, devido à sua lipofilia, são capazes de atravessar a barreira placentária de maneira significativa, com dosagens placentárias semelhantes às dosagens sanguíneas maternas⁵.

Este fármaco somente deve ser prescrito quando estiver excluída seguramente a possibilidade de gravidez, sendo, desta forma, a gestação uma contra-indicação absoluta para o seu uso. Em mulheres em idade fértil, devem ser realizados exames para excluir a gestação antes, durante e um mês após o tratamento e, devem utilizar duas formas de controle da natalidade durante este mesmo período^{8,14}.

Aproximadamente 18% a 28% de todos os fetos expostos à isotretinoína durante a gestação apresentam deformidades, chamadas embriopatias pelo retinóide. Os defeitos são característicos, não se relacionam à dose e incluem anormalidades do sistema nervoso central, ouvido externo, cardiovasculares, oculares, do timo e craniofaciais. Além das malformações, também podem ocorrer abortos espontâneos (20%) e partos prematuros¹⁵. A isotretinoína é eliminada em um mês e, após esse período, não existe mais risco para a gravidez³.

Os demais efeitos adversos da isotretinoína são dose-dependentes e geralmente reversíveis com a alteração da dose ou interrupção do tratamento. Os efeitos colaterais mais frequentemente relatados

estão relacionados com a hipervitaminose A e são divididos em dois tipos: tipo 1 (efeitos mucocutâneos) e tipo 2 (efeitos tóxicos). Os efeitos adversos do tipo 1 são reações esperadas e constantes em todos os pacientes, ocorrem precocemente e estão relacionados ao mecanismo de ação e ao efeito terapêutico do fármaco. Incluem: secura da pele e das mucosas, isto é, de lábios (queilite), mucosa nasal levando a epistaxe, faringe com rouquidão, olhos determinando blefarconjuntivite, opacidade da córnea e intolerância a lentes de contato, prurido, descamação, face com eritema e/ou dermatite, alopecia e fragilidade ungueal. Aqueles efeitos classificados como tipo 2 são raros, decorrentes de suscetibilidade individual e incluem: exacerbação inicial do quadro de acne, hiperostose, mialgia, artralgia, cefaléia, hipertensão benigna intracraniana, desordens hepáticas e biliares, desordens sensoriais, alterações sanguíneas e metabólicas, alterações neuropsíquicas^{3,6,12}.

As alterações laboratoriais mais comuns nos pacientes em uso de isotretinoína são elevações nos níveis plasmáticos de triglicerídeos e em menor grau, nos níveis de colesterol. As elevações das enzimas hepáticas também podem ocorrer e em geral são leves e reversíveis, sendo em raros casos clinicamente significativas. Os níveis de colesterol, triglicerídeos e LDL tendem a aumentar, e os níveis de HDL tendem a diminuir durante o uso da isotretinoína. Os possíveis mecanismos para essas alterações são os seguintes: aumento na absorção de gordura da dieta, resultando em elevação nos níveis de quilomícrons; alteração na eliminação dos quilomícrons; aumento na síntese de colesterol e triglicerídeos no fígado; aumento na síntese ou diminuição no metabolismo do LDL¹⁶.

Aproximadamente 20% dos pacientes em tratamento com isotretinoína desenvolvem elevação nos níveis de colesterol. Entretanto, na maioria dos casos sem orientação dietética adjuvante, o perfil lipídico é restaurado ao normal apenas com o término do tratamento, atingindo os valores controles dentro de 2 a 4 semanas. Em termos de aumentos relativos, os acréscimos nos níveis lipídicos ainda se enquadram dentro dos limites clínicos de normalidade¹⁷. Quando há aumento dos níveis lipídicos, deve-se prescrever dieta e, se ultrapassar 300 mg/dL deve ser considerada a redução da dosagem da isotretinoína e monitorização frequente. Quando o valor ultrapassar 400 mg/dL, deve ser considerada a interrupção da medicação, que poderá ser reiniciada após retorno do valor ao normal^{3,14}.

A redução na ingestão calórica é efetiva em reduzir triglicerídeos. Redução na ingestão de álcool também produz diminuição significativa nos níveis de triglicerídeos. Todavia, pacientes com alteração no metabolismo das gorduras, expressa pelo nível sérico de triglicerídeos acima de 500 mg/dL ou nível sérico de colesterol acima de 300 mg/dL, previamente ao tratamento, são automaticamente enquadrados nos critérios de exclusão para o uso do fármaco⁷.

Um dos fatores de risco associado ao aumento dos triglicerídeos séricos, durante a terapia com isotretinoína, é um nível prévio elevado de triglicerídeos séricos. Além deste, o sobrepeso (> 89 kg para pacientes do sexo masculino e >73 kg para o sexo feminino) é considerado fator de risco para desenvolver níveis elevados de trigliceridemia³. Alguns pesquisadores ainda têm discutido acerca do potencial risco cardiovascular em virtude dessa mudança no perfil lipídico, a longo e a curto prazos^{18,19}.

Os aumentos nas transaminases hepáticas são observados no primeiro mês de tratamento e os pacientes não desenvolvem alterações desses parâmetros após os dois primeiros meses. Aumentos

discretos são descritos em 5 a 35% dos pacientes e essas anormalidades bioquímicas são reversíveis após interrupção da medicação. O mecanismo exato pelo qual a isotretinoína causa elevação nas enzimas hepáticas é desconhecido. Acredita-se que os ácidos retinóides livres alterem a síntese de glicoproteínas ou a expressão genômica e produzem lesão na membrana celular dos hepatócitos⁸. Avaliações laboratoriais antes do início do tratamento devem incluir, além da dosagem dos lipídios séricos e enzimas hepáticas, hemograma completo, glicemia de jejum e tempo de protrombina. Nas pacientes do sexo feminino, deve ainda ser acrescentada a dosagem de β -HCG. Os lipídeos séricos e as enzimas hepáticas devem ser repetidos após 30 dias e a cada três meses de tratamento^{7,14}. A dose cumulativa total recomendada habitualmente administrada da medicação é 120 a 150mg/kg, em uma dose ou dividida em duas tomadas diárias, ingerida com os alimentos durante a refeição. A dose poderá ser ajustada conforme a resposta clínica e a ocorrência de efeitos adversos⁵.

Dessa maneira, a isotretinoína é contra-indicada nos seguintes casos: gravidez, nutrízes, hipersensibilidade ao fármaco, coexistência de processos patológicos associados (renal, hepático, hiperlipidemia). Devem ser evitados durante o uso da isotretinoína oral as tetraciclina, minociclina e doxiciclina pelo risco de aumento da pressão intracraniana e fototoxicidade, do metotrexato e álcool devido a hepatotoxicidade e, suplementos de vitamina A que podem ocasionar hipervitaminose A²⁰.

É importante ressaltar que a comercialização da isotretinoína, no Brasil, encontra-se regulamentada pela Portaria n° 344, de 12 de maio de 1998. Os medicamentos de uso sistêmico deverão ser prescritos através de Notificação de Receita Especial. Além desta, os profissionais deverão fornecer aos pacientes o termo de Consentimento Pós-Informado, alertando-os que o medicamento é pessoal e intransferível, e das suas reações e restrições de uso²¹. Desde 1982, cerca de 11 milhões de indivíduos com acne foram tratados pela isotretinoína oral no Brasil¹.

MÉTODO

Estudo realizado após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), com protocolo n° 23065.05580/2010-52. Obedeceu às Diretrizes e Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, à Declaração de Helsinque (1964) e, por meio da Resolução n° 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, com o objetivo principal de garantir o respeito ao sujeito da pesquisa, ao pesquisador, à equipe de pesquisa e à sociedade como um todo. Trata-se de estudo transversal, cuja amostra baseou-se na análise quantitativa de 963 prontuários, avaliados no período da pesquisa, unicamente identificados pela sua numeração. Os pacientes participantes da pesquisa realizaram o tratamento em algum período compreendido entre os anos de 2002 e 2009. Os sujeitos são relativamente semelhantes à população para a qual os resultados foram generalizados e os dados avaliados com critérios padronizados.

Os pacientes, previamente diagnosticados como portadores de acne vulgar e que se enquadram nos parâmetros clínico-dermatológicos para o tratamento com isotretinoína oral, foram submetidos a avaliações laboratoriais antes de iniciar o uso da medicação. Esses testes foram: perfil lipídico (dosagem de colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos), enzimas hepáticas (ALT e AST), hemogra-

ma completo, glicemia de jejum e tempo de protrombina. Para as pacientes do sexo feminino, foi solicitada a dosagem do β -HCG. A partir da constatação de níveis séricos dentro dos limites da normalidade, foi iniciado o tratamento, sendo realizadas novas dosagens após três meses do início da administração do fármaco. Cabe salientar que, apesar das medições laboratoriais das variáveis não terem sido realizadas por um mesmo laboratório, foram adotados pontos de corte, com valores normais, mínimo e máximo, para as variáveis analisadas, de acordo com os valores apresentados nas literaturas referenciadas.

Todos os prontuários de pacientes aprovados ao tratamento, localizados no setor de arquivo, foram incluídos no estudo, exceto aqueles que estiveram com preenchimento incompleto.

A dose cumulativa total habitualmente administrada da medicação foi 120 a 150 mg/kg, em uma dose ou dividida em duas tomadas diárias, ingerida com os alimentos durante a refeição. A dose, eventualmente, poderia ser ajustada conforme a resposta clínica e a ocorrência de efeitos adversos.

Esse estudo realizou uma abordagem descritiva e analítica. A captura dos dados foi feita com base no protocolo dos exames solicitados pela FARMEX, cujos registros dos pacientes incluem as seguintes variáveis: sexo, idade, diagnóstico, doenças associadas, dose da medicação e plano de tratamento.

Após obtenção dos valores laboratoriais, estes foram incluídos em banco de dados construído com o Microsoft Office Excel 2007 e, submetidos à análise estatística através do Programa SPSS versão 15, com o teste T pareado. Os resultados foram demonstrados por meio de tabelas. Foram consideradas como estatisticamente significantes as diferenças com probabilidade de ocorrência ao acaso inferiores a 5% (erro alfa).

RESULTADOS

Foram acessados 963 prontuários, entretanto, 242 não participaram do estudo estatístico, em virtude de preencherem algum(s) do(s) critério(s) de exclusão já mencionado(s). Desta forma, a pesquisa englobou 721 prontuários.

A tabela 1 mostra o número de participantes do estudo e sua representação de acordo com o gênero, apresentando 346 do sexo

masculino (47,99%) e 375 do sexo feminino (52,01%). A mesma tabela caracteriza ainda a média da faixa etária, compreendida em torno de 21,2 anos; abrangendo um intervalo que se estende dos 13 aos 51 anos de idade.

A tabela 2 demonstra a análise comparativa dos perfis lipídicos e de lesão hepatocelular, com base na média dos valores séricos dessas variáveis laboratoriais nas situações de pré-tratamento e pós-tratamento. Houve um aumento global de todas as variáveis avaliadas, exceto do HDL colesterol.

O colesterol total alternou suas taxas séricas entre o mínimo de 158,6 mg/dL e máximo de 169,98 mg/dL, denotando um aumento médio de 11,82 mg/dL. O LDL colesterol variou seus níveis sanguíneos dentro do intervalo de 92,60 mg/dL a 101,78 mg/dL, caracterizando um aumento médio de 9,18 mg/dL. O HDL colesterol apresentou taxas de pré-tratamento de 48,04 mg/dL e pós-tratamento de 46,56 mg/dL, desviando-se do padrão exibido pelas demais variantes, visto que obtiveram diminuição média 1,47 mg/dL em seus níveis séricos. Todavia, não se desviou do esperado diante da terapia farmacológica. Além disso, vale destacar que as todas as variantes relacionadas ao colesterol apresentaram intervalo de confiança *p* estatisticamente significativo, exceto o HDL colesterol.

O valor dos triglicerídeos variou entre 85,31 mg/dL e 111,43 mg/dL, representando a entidade com maior aumento durante a terapêutica e variação média de 26,11 mg/dL, com intervalo *p* estatisticamente significativo.

Com relação às transaminases hepáticas, a ALT variou suas taxas séricas dentro do intervalo de 19,49 UI/L a 21,10 UI/L nas dosagens de pré e pós-tratamento, respectivamente, com uma elevação média de 1.611 UI/L. Por fim, AST apresentou valores sanguíneos iniciais de 20,93 UI/L e finais de 22,92 UI/L, com variação média de 1,98 UI/L. As transaminases hepáticas também apresentaram intervalo *p* significantemente estatístico.

Todos os parâmetros laboratoriais avaliados tiveram uma amostragem particular determinada pela disponibilidade desses dados em cada prontuário. O número de prontuários analisados comparativamente no que concerne às dosagens séricas de cada variável durante o pré e pós-tratamento foi o seguinte: 426: colesterol total, 201: LDL colesterol, 232: HDL colesterol, 694: triglicerídeo, 701: ALT e 706: AST; todas com medições antes e durante o terceiro mês de tratamento com isotretinoína oral.

De acordo com os valores de referência adotados pelo presente estudo para avaliação dos parâmetros laboratoriais, apenas uma mínima parcela de pacientes apresentou níveis séricos pós-tratamento compatível com a interrupção da terapêutica ou com a redução da dosagem administrada do fármaco. Somente 10 pacientes tiveram registros de transaminases hepáticas com incrementos em seus níveis que ultrapassaram os valores de corte, ou seja, ALT > 62 UI/L e AST > 80UI/L. Um único paciente obteve valor dos triglicerídeos

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes no estudo

Variáveis	Descrição	
Nº de pacientes	Sexo Feminino	375 (52,01%)
	Sexo Masculino	346 (47,99%)
Idade (anos)	Mínima	13
	Máxima	51
	Média	21,2

Tabela 2 – Média dos níveis séricos durante a terapia com Isotretinoína oral

Variável Laboratorial	Pré-Tratamento	Pós-Tratamento	Amostragem (N)	Intervalo de Confiança (p)
Colesterol total (mg/dL)	158,16	169,98	426	.000
LDL (mg/dL)	92,6	101,783	201	.000
HDL (md/dL)	48,04	46,56	232	.066
Triglicerídeo (mg/dL)	85,31	111,43	694	.000
ALT (UI/L)	19,49	21,1	701	.002
AST (UI/L)	20,93	22,92	706	.000

acima de 400 mg/dL, como também um único indivíduo apresentou nível sérico do colesterol acima de 300 mg/d, valor acima do aceitável para continuidade do tratamento.

O estudo também contemplou os pacientes que excederam o intervalo fisiológico superior das variáveis laboratoriais, mas não atingiram os níveis séricos compatíveis com a interrupção da terapêutica. Enquadraram-se nessa avaliação os seguintes números: 84 pacientes com hipercolesterolemia (19,71%), 100 pacientes com hipertrigliceridemia (14,4%), 81 pacientes com ALT elevada (11,55%) e 20 com AST aumentada (2,83%).

O estudo ainda revelou que 98,47% dos pacientes foram constituídos por portadores de acne grau III e/ou IV; 1,25% da amostra foi composta por portadores de acne grau II e, somente 0,28% apresentando acne grau V. O plano terapêutico dispôs de uma duração que variou entre 4 e 13 meses, com dose diária média variando entre 20 e 70 mg. Vale ressaltar que em 6 prontuários houve o registro de doenças associadas concomitante à presença de acne vulgar. Entretanto, nenhuma delas possui alguma relação de interferência, direta ou indireta, no início ou no curso do tratamento da acne com a administração da isotretinoína oral. Foram elas: talassemia alfa, asma, hipertensão arterial sistêmica, dermatite seborréica e síndrome dos ovários policísticos.

DISCUSSÃO

Este estudo apresentou maior prevalência da acne vulgar na população adolescente e adulto jovem, visto que a média da faixa etária dos pacientes submetidos à terapia com a isotretinoína ficou em torno de 21,2 anos de idade. Caracterizou-se como uma doença de ocorrência similar em ambos os sexos, predominantemente pertencente aos graus III e/ou IV (acne moderada a intensa).

Os níveis de triglicérides mostraram a maior média de elevação encontrada durante a administração da isotretinoína, com um aumento médio de 26,11 mg/dL; o que corresponde a uma elevação sérica de 30,6%. O número de pacientes que apresentou aumento dos triglicérides, isto é, ultrapassou o intervalo superior de normalidade para os níveis de triglicérides, adotado como 160 mg/dL, foi de 106 pessoas, o que equivale a 15,27% da amostra. Destes, apenas um paciente obteve níveis séricos compatíveis com a interrupção da terapêutica, ou seja, valor acima de 400 mg/dL, correspondendo a 0,14% da amostra. Outros 5 pacientes; representando 0,72% da amostra; apresentaram níveis séricos entre 300 e 400 mg/dL, denotando a necessidade de um monitoramento clínico-laboratorial mais rigoroso ou até mesmo a redução da dose terapêutica. Vale ressaltar que estes últimos pacientes ou apresentavam dislipidemia em suas taxas de pré-tratamento ou as tinham em níveis limítrofes.

Elevações estatisticamente significativas também foram observadas nas taxas séricas de colesterol total que aumentaram, em média, 11,82 mg/dL, correspondendo a uma elevação sérica de 7,5%. O número de pacientes que apresentou aumento do colesterol, isto é, ultrapassou o intervalo superior de normalidade para os níveis desta variável, adotado como 200 mg/dL, foi de 85 pessoas, o que equivale a 19,95% da amostra. Destes, apenas um paciente obteve níveis séricos que demandaram a suspensão da terapêutica farmacológica, ou seja, colesterol > 300 mg/dL, correspondendo a 0,23% da amostra. Cabe salientar, que as alterações nos níveis sé-

ricos do LDL colesterol foram os principais responsáveis por esses acréscimos nas taxas de colesterol total. Todavia, os níveis séricos pós-tratamento do HDL colesterol, na grande maioria dos pacientes, apresentaram decréscimos em comparação a seus níveis de pré-tratamento.

No que se refere às transaminases hepáticas, foram detectados, de uma forma geral, leves acréscimos em suas taxas séricas. A alanina aminotransferase apresentou aumento médio de 1,61 UI/L, correspondendo a uma elevação de 8,3% em seus níveis séricos. O número de pacientes que excedeu o limite superior de normalidade para seu nível - adotado como 31 UI/L, foi de 88 pacientes, o que equivale a 12,55% da amostra. Destes, apenas 7 pacientes obtiveram níveis séricos que justificassem a interrupção da terapia, ou seja, ALT > 62 UI/L, correspondendo a aproximadamente 1% da amostra. A aspartato aminotransferase mostrou uma elevação média de 1,98 UI/L, correspondendo a um aumento de 9,5% nas suas taxas séricas. O número de pacientes que excedeu o limite superior de normalidade para seu nível, adotado como 40 UI/L, foi de 23 pacientes, correspondendo a 3,26% da amostra. Destes, somente 3 apresentaram taxas séricas que justificassem a interrupção da terapia, ou seja, AST > 80 UI/L, o que equivale a 0,42% da amostra. Contudo, diferentemente do que foi observado no perfil lipídico, aqueles pacientes que tiveram alterações pós-tratamento nas provas de função hepática, compatíveis com a interrupção da terapêutica, não apresentavam anormalidades laboratoriais prévias ao tratamento.

Desta maneira, o estudo mostrou que somente poucos pacientes desenvolveram níveis sanguíneos de quaisquer variáveis compatíveis com a descontinuidade do tratamento ou mesmo diminuição da dose administrada, tomando-se como base o protocolo do Ministério da Saúde e demais controles. Mais especificamente, apenas 12 pacientes (1,66% da amostra), num espectro amostral de 721 pessoas, obtiveram algum valor laboratorial que tornasse necessária a cessação da terapia, por uma resposta anormal ou inesperada à isotretinoína.

Em virtude dos dados descritos, percebe-se que os achados obtidos nesse estudo foram ao encontro dos resultados já relatados na literatura, constatando, de fato, que há um aumento relativo nas taxas séricas lipídicas e das enzimas hepáticas naqueles pacientes que se submeteram ao tratamento com isotretinoína oral. Entretanto, a maioria das variáveis analisadas teve valores percentuais de oscilação significativamente menores do que aqueles relatados na literatura.

Nesta pesquisa, os triglicérides apresentaram aumento sérico médio de 30%, em detrimento de elevações de 60%, demonstradas por outros autores¹⁴. Da mesma forma, uma prevalência de 15,27% de hipertrigliceridemia foi detectada nesta pesquisa, em comparação a 25,6% encontrados em outros estudos¹⁷. No que se refere à colesterolemia, pesquisas anteriores¹⁷ evidenciaram que cerca de 14% dos pacientes apresentaram aumento desta variável, em comparação a quase 20% nesta pesquisa. Outros autores¹⁶ apresentaram em suas pesquisas aumentos de 32% na ALT, sendo que neste estudo constatamos apenas 8,3%. Em contrapartida, elevações de 9,8% na AST foram achadas neste estudo, em comparação a taxas de 20% encontradas em outro estudo¹⁴.

Estudos^{18,19} vêm demonstrando a possibilidade de que a isotretinoína eleve o nível de lipídeos plasmáticos em pacientes com

acne que têm uma história familiar positiva para este distúrbio metabólico e uma predisposição genética para dislipidemia futura, podendo conferir à isotretinoína o estado de “marcador” posterior de dislipidemia nesses pacientes¹⁹.

Apesar dos estudos não demonstrarem alteração no risco cardiovascular, é fato que a idade média dos pacientes não coincide com a idade média dos eventos de doença cardíaca e, portanto, esses efeitos somente venham se manifestar em longo prazo. Desta forma, torna-se ainda discutível se esse aumento significativo nas taxas de seguimento do colesterol total e triglicérides numa parcela dos pacientes é capaz de representar um fator de risco para o desenvolvimento futuro de dislipidemias, embora este aumento seja transitório e reversível, após a parada da medicação.

Em contrapartida, as elevações nos níveis séricos das enzimas hepáticas têm sido reportadas como usualmente leves ou moderadas, sem a capacidade de causar injúrias hepáticas crônicas.

Vale ressaltar que é de fundamental importância a adoção de medidas dietéticas que visem à diminuição da ingestão calórico-lipídica, no intuito de atuar como agente coadjuvante na manutenção do lipidograma e das provas de função hepática dentro dos níveis de normalidade. Tal fato é evidenciado pela presença de 140 pacientes que demonstraram redução em seus níveis séricos de triglicérides, o que corresponde a 20,17% da amostra. Concomitantemente, 74 pacientes também apresentaram redução em suas taxas de colesterol, equivalente a 17,37% da amostra. É evidente que deve ser realizado um cuidadoso e regular monitoramento clínico-laboratorial durante essa terapia farmacológica, destinado à detecção de possíveis respostas anormais ao fármaco. De uma forma geral, as alterações no metabolismo lipídico e hepático costumam ser dose-dependente e agravadas pela maior duração do tratamento. Entretanto, os dados apresentados nesse estudo reforçam a conclusão de que um número limitado de pacientes necessita de testes séricos frequentes durante o tratamento, exceto para aqueles que, porventura, venham a apresentar aumentos significativos nas enzimas hepáticas, valor do colesterol ou dos triglicérides.

CONCLUSÃO

Baseado nos esquemas terapêuticos dos protocolos vigentes, este estudo revelou e corroborou que o uso da isotretinoína oral constitui uma forma de tratamento seguro e que suas alterações no lipidograma e provas de função hepática ocorrem com doses usualmente administradas na prática clínica e depois de um período relativamente curto de tratamento. Todavia, é fundamental destacar que essas alterações são, predominantemente, benignas do ponto de vista fisiopatológico, visto permanecerem dentro dos limites da normalidade na grande maioria dos pacientes. Isso pode ser comprovado pelo fato de que somente 1,66% dos pacientes deste estudo, submetidos à ação da isotretinoína, atingiram valores de corte para a descontinuação do tratamento. Desta forma, é fato que a introdução da isotretinoína oral no tratamento da acne vulgar revolucionou as bases terapêuticas desta doença, principalmente naqueles casos refratários ou resistentes ao tratamento convencional.

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Hita JA, Vozmediano JF. Retinoides em dermatologia. *Med Cut Ibero-Latinoam* 2003;31(5):271-94.
3. Sampaio SAP, Rivitti EA. *Foliculoses*. São Paulo: Artes Médicas; 2007. p. 383-91.
4. Goldsmith LA, Bologna JL, Callen JP, et al. American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(6):900-6.
5. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos SA. Questões frequentes no uso da isotretinoína oral. Janeiro 2008.
6. Piquero J. Isotretinoína: su uso en el acne del adolescent. *Dermatol Pediatr Lat* 2005;2(4):72-81.
7. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Assistência à Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento da acne: Isotretinoína oral. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.
8. Fox LP, Merk HF, Bickers DR. Farmacologia dermatológica. In: Goodman & Gilman. *As bases farmacológicas da terapêutica*. Rio de Janeiro: McGraw Hill; 2007. p. 1522-5.
9. Diniz DGA, Alves CPI, Lima EM, et al. Emprego da técnica de HRGC na identificação da isotretinoína e seus produtos de degradação em medicamentos. *Rev Eletrônica Farm* 2004;1(1):17-22.
10. Winterfield L, Cather J, Menter A. Changing paradigms in dermatology: Nuclear hormone receptors. *Clin Dermatol* 2003;21(5):447-54.
11. Wyatt EL, Sutter SH, Drake LA. Farmacologia dermatológica. In: Goodman & Gilman. *As bases farmacológicas da terapêutica*. Rio de Janeiro: McGraw Hill; 2003. p. 1349-68.
12. Vozmediano JMF. *Acné*. Madrid: Schering España, SA. 2000.
13. Alonso FS. Bases para la atención farmacéutica del acné vulgar. Madrid: Díaz de Santos; 2000.
14. Altman RS, Altman LJ, Altman JS. A proposed set of new guidelines for routine blood tests during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Dermatology* 2002;204(3):232-5.
15. Santis M, Straface G, Cavaliere A, et al. The need for restricted prescription of retinoic acid derivative isotretinoin to prevent retinoid teratogenicity. *Prev Med* 2007;45(2-3):243-4.
16. De Marchi MA, Maranhão RC, Brandizzi LI, et al. Effects of isotretinoin on the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins and on the lipid profile in patients with acne. *Arch Dermatol Res* 2006;297(4):403-8.
17. McLane J. Analysis of common side effects of isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(5):S188-94.
18. Ostlere LS, Harris D, Morse-Fischer N, et al. Effect of systemic administration of isotretinoin on blood lipids and fatty acids in acne patients. *Int J Dermatol* 1996;35(3):216-8.
19. Assunção CJT. Isotretinoína oral no tratamento da acne e desenvolvimento de dislipidemia. [Trabalho de Conclusão de Curso da Residência Médica em Dermatologia da Universidade Federal de Alagoas]. Maceió, 2009.
20. Furtado T, Santos SMB. Tratamento da acne pela isotretinoína: contra-indicações e argumentos contrários. *An Bras Dermatol* 1990;65(5):221-3.
21. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Vigilância Sanitária. Lista de substâncias entorpecentes, psicotrópicas, precursoras e outras sob controle especial. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.