

ALTERAÇÕES FETAIS DECORRENTES DO USO DE ISOTRETINOÍNA ORAL DURANTE A GESTAÇÃO

Rafaella Leal Silva¹

Daniela de Stefani Marquez²

RESUMO

A isotretinoína mais conhecida comercialmente como Roacutan®, é o medicamento anti-acne grave mais eficaz, com remissão em longo prazo. Contudo possui um alto potencial teratogênico em relação ao feto sendo seu uso contra indicado durante a gravidez. O estudo teve como objetivo identificar na literatura a discussão de autores sobre o tratamento da acne com a isotretinoína, as ações curativas, reações adversas e as alterações causadas ao feto pelo uso do medicamento durante a gestação. A pesquisa aborda uma revisão integrativa da literatura, com a finalidade de reunir o conhecimento científico já produzido sobre o tema proposto. O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), U. S. National Library of Medicine (PubMed), Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (Bireme), teses, dissertações, trabalhos de conclusão de curso, mestrados acadêmicos, sites, site da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) e livros. A isotretinoína é um teratogênico cuja exposição no útero pode causar abortos espontâneos e variadas malformações congênitas graves no feto e atingir a sua formação óssea, ocular, sistema nervoso central, cardíaca, renal, pulmonar impedindo muitas vezes o seu desenvolvimento. É primordial na atuação profissional do médico e farmacêutico orientar o paciente, principalmente se este for mulher em idade fértil, enfatizar os efeitos teratogênicos e abordar critérios rigorosos para a prescrição de qualquer droga, principalmente a isotretinoína.

Palavras-chave: Acne. Isotretinoína. Fetal.

ABSTRACT

The isotretinoin best known commercially as Roacutan®, is the most effective severe anti-acne drug with long-term remission. However, it has a high teratogenic potential

¹ Aluna do Centro Universitário Atenas;

² Professora do Centro Universitário Atenas.

in relation to the fetus and its use is contraindicated during pregnancy. The aim of the study was to identify in the literature the authors' discussion about the treatment of acne with isotretinoin, the curative actions, adverse reactions and the alterations caused to the fetus by the use of the medicine during pregnancy. The research approaches an integrative literature review, with the purpose of gathering the scientific knowledge already produced on the proposed theme. The bibliographic survey was conducted in the Scientific Electronic Library Online (SciELO), U. S. National Library of Medicine (PubMed), Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information (Bireme), theses, dissertations, graduation works, academic master's degrees, websites, ANVISA (National Health Surveillance Agency) site and books. Isotretinoin is a teratogenic substance whose exposure in utero can cause miscarriages and various severe congenital malformations in the fetus and affect its bone, eye, central nervous system, cardiac, renal, pulmonary, often preventing its development. It is essential in the professional performance of the doctor and pharmacist to guide the patient, especially if she is a woman of fertile age, emphasize the teratogenic effects and address strict criteria for the prescription of any drug, especially isotretinoin.

Keywords: *Acne. Isotretinoin. Fetal.*

1 INTRODUÇÃO

A utilização de medicamentos por gestantes e as implicações sobre o feto passou a ser uma questão de ampla apreensão social desde os episódios da tragédia da talidomida em meados de 1950 a 1960 que resultou no aparecimento de 10 mil crianças com alterações congênitas associadas ao uso deste medicamento na gravidez. Esta fatalidade serviu para que a comunidade científica se voltasse à questão da segurança no uso de novos fármacos na gravidez visto que, apesar dos riscos, o uso de medicamentos durante a gestação é um evento constante, devido às manifestações clínicas inerentes na gestação, como por exemplo, a acne vulgar (BRUM et al., 2011).

Para Cammarata-Scalisi e colaboradores (2018, p.306) “um teratogênico é qualquer agente externo que atinge o embrião ou o feto em desenvolvimento e é capaz de causar, direta ou indiretamente, defeitos congênitos ou alterações funcionais, que podem até afetar após o nascimento”. A isotretinoína é uma forma do análogo da vitamina A introduzida no mercado por Hoffman-La Roche em 1982, desde então permaneceu como o tratamento mais eficaz para a acne grave e recalcitrante, no entanto, apesar do efeito positivo também tem sido objeto de controvérsia devido à sua teratogenicidade, visto que a isotretinoína aumenta o risco de abortos

em 40% das gestações com exposição ao medicamento durante o primeiro trimestre e o risco de desenvolver embriopatia é de 35% se for exposto além da segunda semana de gestação, podendo resultar em malformações fetais graves e na interferência no desenvolvimento fetal.

Diante deste contexto e recorrendo-se a vários autores através da revisão de literatura, este estudo tem como questão norteadora “Quais os efeitos que a medicação isotretinoína causa e o seu potencial teratogênico em relação ao feto?” A pesquisa tem como objetivo geral discorrer sobre as alterações causadas ao feto pelo uso da isotretinoína, e como objetivos específicos discorrer sobre a etiologia da acne, o tratamento de portadores bem como as ações curativas e reações adversas do medicamento evidenciando as principais alterações fisiológicas ocasionadas no feto com o uso durante a gestação, com o intuito de acrescentar mais uma fonte de conhecimento.

ACNE VULGAR

Este capítulo tem como objetivo caracterizar a acne vulgar e, para isso, faz-se necessário discutir sobre os aspectos fisiológicos da pele.

A pele é o maior órgão do corpo, atingindo 16% do peso corporal, recobrando toda a sua superfície e realizando múltiplas funções. Devido à camada queratinizada da epiderme, protege o organismo contra a desidratação e contra o atrito. Suas glândulas sudoríparas atuam na termorregulação e na excreção de diversas substâncias (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

A acne vulgar é a doença cutânea acometida com uma frequência elevada, afetando 85 a 100% da população em algum momento da vida. É caracterizada por lesões que resultam da ação dos hormônios sobre as glândulas sebáceas da pele, afetando as áreas com maior densidade de folículos sebáceos. Geralmente, tem início na puberdade, porém a duração da doença é variável, podendo persistir na idade adulta em 50% das pessoas acometidas, e é possível, em alguns casos, deixar sequelas (SILVA et al., 2014).

Segundo Comin e Santos (2011) na idade adulta, a acne continua a ser uma doença comum, no entanto atinge com menor frequência em ambos os sexos nesta etapa da vida. A acne vulgar é a dermatose mais constante no Brasil e nos ambulatórios dermatológicos onde se constitui uma complicação de saúde pública.

Dados epidemiológicos recentes mostram um número significativo de casos em adultos, em especial no gênero feminino. A acne do adulto, ou acne tardia, é estipulada pela sua presença após os 25 anos de idade, apresentando dois tipos: persistente e de início tardio. A acne persistente é determinada pelo início na adolescência e persistência, ou recidiva, na

idade adulta; enquanto que, a acne de início tardio se identifica pela aparição logo após os 25 anos de idade (COSTA, 2018).

É definida como uma dermatose crônica decorrente da associação de diversos fatores como: à hiperprodução sebácea, hiperqueratinização folicular, aumento da colonização por *Propionibacterium acnes* e inflamação dérmica Peri glandular (COSTA et al., 2010).

Outras condições foram evidenciadas como fatores desencadeantes ou agravantes principalmente fatores genéticos, exposição à radiação ultravioleta, stress, obesidade, dieta, tabagismo, distúrbios do sono, cosméticos, fármacos, lavagem excessiva da pele, possível resistência a *P. acnes* e doenças endócrinas por deficiência. Dentre as causas endócrinas se incluem a síndrome do ovário policístico, hiperplasia suprarrenal, e tumores secretores virilizantes. É importante levar em consideração estas etiologias, em particular na mulher, e na presença de outros traços de hiperandrogenismo (BAGATIN et al., 2019; COSTA, 2018).

Tal distúrbio é caracterizado por lesões não inflamatórias e por lesões inflamatórias localizadas mais frequentemente na face, pescoço, dorso, tórax e braços. A definição das lesões e sua amplitude é a forma mais útil para definir sua gravidade e direcionar seu tratamento. As lesões iniciais são descritas por comedões (tampões de queratina que se formam dentro dos óstios dos folículos e são descritos como abertos e/ou fechados que não apresentam inflamação). Com o avanço para a doença inflamatória, surgem pápulas, pústulas e nódulos que são lesões inflamatórias dolorosas. A estimativa da gravidade depende de diversos fatores, como a forma da lesão, se há presença de cicatrizes, secreção das lesões ou trajetos fistulosos (GOMES et al., 2017).

A acne vulgar pode ser dividida em não inflamatória e inflamatória, conceituadas em graus de I a V conforme as lesões predominantes.

QUADRO 01- Classificação e características da acne vulgar.

GRAUS	TIPO DE LESÃO	CARACTERÍSTICAS	IMAGEM
GRAU I	Acne comedoniana não inflamatória (Leve)	<ul style="list-style-type: none">○ Presença de comedões (abertos ou fechados).○ Ausência de lesão inflamatória.	

GRAU II	Acne Inflamatória papulopustular e mista (Leve a Moderada)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Presença de comedões, pápulas e pústulas. ○ Seborreia sempre presente. 	
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Considera-se moderada sempre que houver eritema pós-inflamatório. 	
GRAU III	Acne Nodular (Moderada)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Presença de comedões, pápulas, pústulas, nódulos e cistos. 	
GRAU IV	Acne Conglobata (Grave)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Forma grave da acne nodular com presença de lesões, com múltiplos nódulos inflamatórios, abscessos, fístulas e formação de cicatrizes significativas. ○ Não apresenta sintomas sistêmicos. 	
GRAU V	Acne Fulminans (Grave)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Doença sistêmica caracterizada por surgimento abrupto de nódulos inflamatórios e crostas hemorrágicas. ○ Lesões necrotizantes. 	

Fonte: GOMES et al., (2017).

Os efeitos físicos da acne moderada e grave podem persistir mesmo após a cicatrização das próprias lesões. Uma grande proporção desses pacientes desenvolve eritema persistente, hiperpigmentação pós-inflamatória (HIP) e / ou cicatrizes, mas seu impacto tem o costume de ser subestimado. Pode levar vários meses até que a melanina na derme da HIP seja removida, dando a aparência de acne persistente em alguns pacientes. A cicatrização é causada pela ruptura da estrutura da pele durante o processo da doença ou pela superprodução de colágeno após a produção de citocinas inflamatórias como decorrência da resposta imune. Sem tratamento, as cicatrizes serão permanentes (DRÉNO, 2015).

De acordo com Costa e colaboradores (2010) a acne pode ainda se intensificar devido a múltiplos fatores onde o aumento da carga hormonal e as alterações características da pele são os principais responsáveis. Este do mesmo modo pode também ter componentes

genéticos na conformação do folículo onde irá facilitar a obstrução. O grau de agressão da lesão ocorre, desde comedões isolados até nódulos dolorosos que levam a cicatrizes deformantes, o que faz expandir cada vez mais a procura dos pacientes por um médico especialista para realizar o tratamento crucial.

Apesar de não ser uma condição que promova risco de vida, o impacto físico da acne e de suas sequelas pode causar um amplo impacto emocional e psicológico nos pacientes, independentemente da gravidade da acne. Portanto, é necessária uma forte relação de confiança entre profissionais de saúde e pacientes para o tratamento eficaz da acne. A acne vulgar atualmente é uma patologia prevalente e são feitos numerosos esforços para compreender em profundidade os fatores e agentes etiopatogênicos envolvidos em sua gênese e com isso aprimorar as alternativas terapêuticas (ZAPUTOVICH; SAMUDIO, 2015).

Conforme Kamangar e Shinkai (2012) o diagnóstico de acne vulgar é essencialmente clínico. Devendo se realizar uma anamnese minuciosa, o registro clínico deve incluir a idade de início, o número e o tipo de lesões e a sua distribuição, informações sobre a medicação contínua (incluindo contracepção hormonal e tratamentos dirigidos à acne, prévios e atuais), o histórico ginecológico (idade da menarca, regularidade dos ciclos menstruais, história de infertilidade), tabagismo, antecedentes patológicos, estado emocional e histórico de alergias. Logo no exame físico devem ser pesquisados sinais de hiperandrogenismo e alopecia androgenética.

A intervenção precoce com tratamento adequado e eficaz é importante para reduzir a resposta inflamatória e impedir a evolução de cicatrizes. Prevenir a progressão de lesões leves para lesões de acne inflamatória é a melhor maneira de impedir o desenvolvimento de cicatrizes e melhorar a carga emocional dos pacientes (DRÉNO, 2015).

Conforme os autores Pereira, Costa e Sobrinho (2019) na abordagem terapêutica da acne vulgar, é fundamental delinear estratégias de tratamentos atualizadas e apropriadas conforme a fisionomia da lesão, bem como com as características individuais de cada caso. Em vista disso, há um conjunto de recomendações específicas para cada tipo de lesão: acne comedoniana, papulopustular leve a moderada, acne nodular, acne conglobata e acne Fulminans.

Logo a definição do tratamento para acne engloba uma série de opções que irão variar de acordo com a gravidade do quadro. Estas opções incluem o uso de substâncias de limpeza de pele, abordagens estéticas como os peelings químicos, os lasers, microagulhamento, microdermoabrasão que atuam de forma adjuvante no tratamento das lesões podendo ser utilizadas junto com a terapia farmacológica, tal como, os retinóides sistêmicos, peróxido de

benzoila e fármacos antibacterianos tópicos para os casos mais leves até o uso de antibióticos tópicos e sistêmicos, terapias hormonais e o uso de isotretinoína para os casos mais graves e resistentes. Logo essa última abordagem deve ser conduzida por um profissional dermatologista, pois esse fármaco além de ter excelentes resultados, apresenta riscos relevantes de eventos adversos, contraindicações de uso, sobretudo, em gestantes. Ressaltando que os resultados de muitos tratamentos não são imediatos. Portanto, as abordagens terapêuticas necessitam ser reavaliadas, frequentemente, para melhor condução clínica e adesão terapêutica (FAUSTINO et al., 2014; PEREIRA; COSTA; SOBRINHO, 2019).

3 ISOTRETINOÍNA

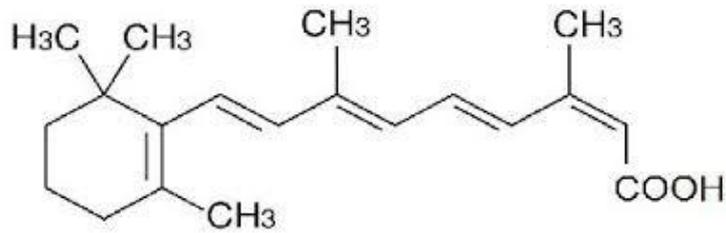
Este capítulo volta-se para a discussão do uso de isotretinoína como terapêutica da acne vulgar.

Antes da década de 1940, não havia tratamento efetivo para a acne. Aguardava-se a cura espontânea ou prescreviam-se as poucas opções existentes, como por exemplo, tópicos de baixa eficácia como resorcina e ácido salicílico, tratamentos sistêmicos ineficazes como cálcio, auto-hemoterapia e radioterapia, que controlava a doença, produzindo atrofia da pele e das glândulas sebáceas, no entanto, causava efeitos adversos sérios e tardios consequente ao dano acumulativo tipo actínico podendo causar câncer de tireoide (MEDEIROS et al., 2014).

A isotretinoína é o ácido 13-cis- retinóico (figura 1), um isômero sintético da tretinoína, administrado por via sistêmica. Medicamento da classe dos retinóides, que segundo Brito e colaboradores (2010, p.332), “são derivados sintéticos da vitamina A (retinol) e possuem um papel fundamental, no tratamento da acne, porque agem na lesão primária: no microcomedo, além de seu importante papel na supressão sebácea”. A Isotretinoína, mais conhecida comercialmente como Roacutan®, são cápsulas gelatinosas de 10mg ou 20mg (vendido apenas sob prescrição médica) que contém na sua fórmula a isotretinoína e diversos excipientes na sua composição, como óleo de soja, glicerol e dentro outros (ANVISA, 2013).

O termo retinóides costuma ser empregado a essa classe de compostos, cuja sua estrutura química é constituída em quatro grupos isoprenóides ligados de modo cabeça-cauda. Tal formação possui um anel não aromático de seis átomos de carbono com uma cadeia lateral poliprenóide, que é terminada com um grupo funcional formado de carbono e oxigênio (PEREIRA; DAMASCENA, 2017).

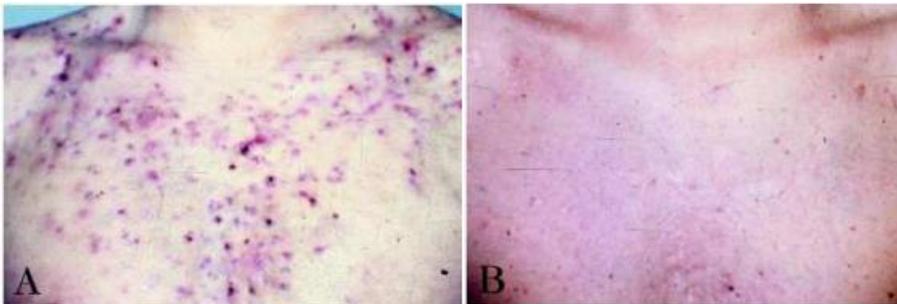
FIGURA 1 – Estrutura química do Ácido 13-cis-retinóico.



Fonte: CAJUEIRO; LIMA; PARTATA (2014).

Sintetizada em 1955, a isotretinoína foi aprovada pela FDA (Food and Drug Administration) em 1982, órgão norte-americano responsável por proteger a saúde pública, garantindo a segurança e eficácia dos medicamentos de uso humano, porém no Brasil começou a ser comercializado apenas em 1993 e regulado no ano de 2002, pelo Ministério da Saúde. Trata-se de um dos fármacos mais revolucionários da história da dermatologia ao lado da penicilina e dos corticoides (SILVA et al., 2009).

FIGURA 2 – Primeiro paciente, no Brasil, com acne vulgar nódulo-cística moderada no tronco.



Legenda: A - Antes do tratamento; B - Após o tratamento com isotretinoína oral.
Fonte: MORAES; COELHO; SANCHES, (2010).

Conforme Cajueiro, Lima e Partata (2014), as concentrações plasmáticas de isotretinoína após a administração por via oral podem ser atingidas em cerca de duas a quatro horas. Este fármaco é mais bem absorvido no trato gastrointestinal quando há a presença de alimento, proporcionando o retardo do esvaziamento gástrico e elevando a permanência da droga no organismo, constitui de um tempo de meia vida de 7 a 39 horas, estabelecido pelas administrações repetidas e exprime sua excreção por via urinária.

O autor supracitado afirma que, a principal função do fármaco é reduzir a formação de gordura da pele pela modificação dos lipídeos cutâneos, que foram alterados pelo retinal. Assim, o tamanho da glândula sebácea diminui e altera a morfologia e capacidade de secreção

das células, aumentando os esteroides livres e ceramidas. Irão reduzir os glicerídeos e ácidos graxos livres, inibindo a síntese de hormônios andrógenos, e logo, diminuindo a queratose folicular impedindo a produção dos comedões (cravos) maduros e, assim, reduzir o número de *Propionibacterium acnes* que estão envolvidos na inflamação, que como resultado, serão restringidos. Em 90% dos eventos, há redução completa das lesões (CAJUEIRO; LIMA; PARTATA, 2014).

De acordo com os estudos dos autores Khiali, Gharekhani e Entezari-Maleki (2018) vários medicamentos foram aprovados para o tratamento da acne, no entanto, a isotretinoína oral é a terapia anti-acne mais eficaz clinicamente produzindo remissão a longo prazo dos sintomas da acne, melhorando todos os fatores responsáveis pela geração da doença. Sendo considerado o recurso terapêutico padrão-ouro para os casos de acne nodulocística e recalcitrante.

A dose usual varia de acordo com o peso e a gravidade de cada acne, usualmente o tratamento utilizando isotretinoína é iniciado com 0,5 mg/kg diário. Para a maioria dos pacientes, a dose varia de 0,5 – 1,0 mg/kg/dia. Pacientes com doença muito grave ou com acne no tronco podem necessitar de doses diárias maiores, até 2,0 mg/kg no entanto, quem decidirá a dosagem a ser utilizada será o médico responsável, e que poderá ser reajustada de acordo com a necessidade apresentada por cada paciente, a duração terapêutica, portanto, varia em função da dose diária, a remissão completa da acne ocorre geralmente entre 16 – 24 semanas de tratamento (ANVISA, 2013; SILVA et al., 2009). O recurso terapêutico deve ser realizado com exigente orientação médica, pois aponta uma série de efeitos colaterais e contra indicações, e por isso, são necessários diversos exames laboratoriais durante e após o término do tratamento (BRITO et al., 2010).

É contraindicada para pacientes alérgicos a soja, devido à presença deste na composição do fármaco, e também a pessoas com os níveis de vitamina A elevados (hipervitaminose) que resulta em secura nasal, labial, e dos olhos, rachaduras na pele, dores de cabeça, perturbações visuais e queda de cabelo, e na presença destes sintomas o médico deve ser informado e é recomendável que o tratamento seja interrompido. Por ser altamente teratogênico, o Roacutan® é contra indicado para mulheres em período gestacional ou com prováveis chances de engravidar, pois pode resultar más formações fetais, ou aborto espontâneo, por isso, o β -HCG do mesmo modo deve ser dosado em mulheres em idade fértil mesmo que em contracepção, e por esse mesmo motivo, a doação de sangue durante, ou após quatro meses a interrupção, não é permitida (ANVISA 2013; CAJUEIRO et al., 2014). Também

é altamente lipofílico, o que torna a passagem da droga para o leite materno muito provável, e sendo, também, contraindicado para mulheres no período de lactação (GOULART, 2013).

Os efeitos adversos associados ao tratamento pela isotretinoína são divididos em duas classes: efeitos mucocutâneos e efeitos tóxicos sistêmicos (BRITO et al., 2010). Habitualmente os pacientes que usam isotretinoína oral podem desenvolver alterações no sistema nervoso central (cansaço, dores de cabeça, hipertensão intracraniana, vista alterada), distúrbios do tecido cutâneo como pele e mucosas (ressecamento e sensibilidade de pele, fissura nos lábios), alterações no fígado (elevação de marcadores hepáticos e hepatite), trato gastrointestinal (boca seca, enjoos e vômitos, dores abdominais, sangramento e inflamação gengival), trato geniturinário, (proteínas, leucócitos e sangue na urina), sistema musculoesquelético (dor e inflamação nas articulações, dor na região lombar, dor muscular), distúrbios visuais (conjuntivite, fotossensibilidade, diminuição da visão noturna, intolerância a lentes de contato) sistema hematopoiético (diminuição ou aumento de leucócitos, plaquetas, anemia) e distúrbios psiquiátricos (depressão e pensamentos suicidas) (ANVISA, 2013). Alterações na pele e mucosas estão relacionadas à redução da produção de sebo, por isso o dermatologista deve recomendar cremes para hidratação de pele e lábios e colírios para os olhos (MINELLA; MARTINS, 2016).

Com a dose recomendada, o risco / benefício é geralmente aceitável, considerando a gravidade da doença. Os efeitos adversos são geralmente reversíveis com a modificação da dose ou interrupção do tratamento. Alguns podem persistir após a suspensão da medicação (ANVISA, 2013).

Embora apresente essas reações, segundo os autores Pereira e Damascena (2017) a isotretinoína possui uma terapia efetiva satisfatória contra a acne, e é considerado o principal fármaco para o tratamento, pelo seu alto índice de eficácia o seu resultado supera as alterações bioquímicas e laboratoriais que os pacientes estão suscetíveis, podendo ser bem toleradas. Enfatizar os efeitos teratogênicos, posologia, possíveis reações adversas e interações medicamentosas devem ser imprescindíveis na atuação profissional do médico e farmacêutico proporcionando um acompanhamento adequado e resultando aos pacientes portadores de acne grave, uma chance real de cura.

4 ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS FETAIS DECORRENTES DO USO DA ISOTRETINOÍNA ORAL

Segundo Froes (2013) durante o período gestacional ocorrem profundas mudanças fisiológicas, emocionais e psicológicas que alteram a relação da mulher com seu corpo. A maioria das mudanças no corpo feminino ocorre em função de alterações hormonais caracterizadas por grandes elevações dos hormônios: estrogênio, progesterona, prolactina e outros, que alteram completamente o funcionamento do organismo resultando em mudanças físicas, imunológicas, psicológicas, endócrinas, metabólicas e vasculares que predisõem as gestantes alterações fisiológicas que são responsáveis pelo aparecimento das disfunções estéticas no corpo materno como estrias, edema, varizes, celulite, melasma e acne as quais podem ser amenizadas através de tratamentos estéticos.

O autor supracitado afirma que as particularidades do período gestacional, embora não sejam patológicas, exigem maiores cuidados na escolha da conduta terapêutica estética e cautela na aplicação desses tratamentos a fim de assegurar a sua efetividade e garantir que o mesmo não afete a segurança da mãe e do feto (FROES, 2013).

Dentre as mudanças fisiológicas a acne tem alta prevalência, sendo a principal causa de consulta ao dermatologista, de acordo com o censo dermatológico da Sociedade Brasileira de Dermatologia. O efeito da gravidez sobre a acne não tem sido amplamente comentado, e os estudos são conflitantes, já que algumas mulheres relatam melhora da acne com a gestação, e outras a piora do quadro. Para a prevenção e tratamento da acne, é necessário atuar em vários fatores causais, sendo fundamental considerar a higienização da pele, adequar o pH dos sabonetes, evitando os mais alcalinos, além de selecionar produtos tópicos menos comedogênicos. É de suma importância ressaltar que os ativos hidratantes liberados para utilização durante a gravidez são: AHAs, lactato de amônio (12%), ácido hialurônico, ceramidas, fosfolipídeos, glicerina, sorbitol, propilenoglicol, etc. Não são recomendados no período gestacional: retinoides tópicos, tetraciclina, antibioticoterapia, uso de lasers, eletrolipólise e radiofrequência. Logo, ao planejar a conduta terapêutica estética para a gestante é fundamental conhecer as técnicas e seus princípios ativos, possibilitando ao profissional identificar possíveis situações de risco, já que nem todos os recursos podem ser adotados por gestantes (URASAKI, 2010; PEREIRA; COSTA; SOBRINHO, 2019).

Apesar dos riscos, o uso de medicamentos durante a gestação é um evento constante. Os motivos do uso incluem o tratamento de manifestações clínicas inerentes à própria gravidez, doenças intercorrentes e automedicação. Fatores sociodemográficos têm sido

associados com o uso de medicamentos durante a gestação. Populações de países em desenvolvimento, como o Brasil, apresentam características socioeconômicas peculiares para a compreensão de potenciais riscos teratogênicos. Tais características incluem níveis educacionais e econômicos baixos da população, alta incidência de doenças infectocontagiosas e carenciais, facilidade de obtenção de medicamentos que exigem prescrição médica (BRUM et al., 2011).

Para Ribeiro e colaboradores (2013) a maior parte das gestantes e lactantes não está devidamente informada sobre os possíveis riscos da utilização de medicamentos durante o período de gestação e aleitamento. A carência de informações e a complexidade das informações medicamentosas para uso durante a gestação e lactação reforçam a preocupação sobre a automedicação. Quando se utiliza um fármaco durante o período da gestação, deve sempre avaliar o fator risco-benefício para mãe e feto. O medicamento designado deve ser o que não possui efeito teratogênico ou qualquer alteração funcional. Em 1975 a agência americana FDA adotou a classificação de medicamentos conforme o risco associado ao seu uso durante a gravidez, que são classificados em cinco categorias (A, B, C, D e X), crescentemente, de acordo com o grau de riscos à gestação.

Um teratogênico é qualquer agente externo que atinge o feto em desenvolvimento e é capaz de causar, direta ou indiretamente, defeitos congênitos ou alterações funcionais, que podem até afetar após o nascimento ou anos depois. A teratogenicidade da isotretinoína foi classificada na categoria X de medicamentos conforme o risco associado ao seu uso durante a gravidez. Sendo rotulado um medicamento teratogênico cuja exposição no útero pode causar variadas malformações congênitas, a exposição entre a segunda e a quinta semana de gestação é considerado o período mais crítico. No entanto, qualquer momento da gestação apresenta elevado risco de teratogenicidade congênita (CAMMARATA-SCALISI et al., 2018).

A teratogenicidade dessa droga é o único risco irreversível principalmente durante os primeiros meses de gestação. A isotretinoína e seus metabólitos possuem características lipofílicas e ambos são capazes de atravessar a barreira placentária de maneira significativa, com dosagens placentárias semelhantes às dosagens sanguíneas maternas, gerando o risco que é causado durante o desenvolvimento embrionário pela vitamina A, quando há um exagero no processo fisiológico de morte celular, resultando na redução da mobilidade das células mesenquimais, alterando dessa forma o tecido mesodérmico (BORGES et al., 2011).

A isotretinoína aumenta o risco de abortos e natimortos em 40% das gestações com exposição ao medicamento durante o primeiro trimestre e o risco de desenvolver embriopatia é

de 35%, se for exposto além da segunda semana de concepção (CAMMARATA-SCALISI et al., 2018).

Em casos em que ocorre gravidez durante o tratamento com isotretinoína ou no mês seguinte ao término da medicação, a isotretinoína pode gerar inúmeros danos graves além do aborto espontâneo. As anormalidades fetais associadas à administração são tão características que são conhecidas como embriopatia retinóide. O padrão destes defeitos incluem anormalidades do sistema nervoso central (hidrocefalia, malformação/anormalidade cerebelar, microcefalia), dismorfismo facial, fenda palatina, anormalidades no ouvido externo (microtia, canais auditivos externos pequenos ou ausentes), anormalidades oculares (microftalmia e anoftalmia), anormalidades cardiovasculares (malformações como tetralogia de Fallot, transposição de grandes vasos sanguíneos, defeitos septais), anormalidades renais, pulmonares, anormalidades no timo e nas glândulas paratireoides (ANVISA, 2013).

Conforme Kitadai e Nishi (2017) quanto às anormalidades oculares podem ocorrer a microftalmia e anoftalmia que são termos que descrevem a presença de um globo ocular de tamanho reduzido em relação ao tamanho normal, ou a ausência dele. Na microftalmia o diâmetro axial é geralmente menor do que 16 mm no recém-nascido.

A alteração de sistema nervoso central também pode sobrevir, e um dos eventos pode ser a hidrocefalia que é definida como o aumento do volume do crânio associado ao aumento do volume das cavidades cerebrais, pelo acúmulo de líquido cefalorraquidiano (LCR) em seu interior. A hidrocefalia congênita pode iniciar ainda durante a gravidez, podendo ser detectada pelo ultrassom de controle (COSTA; DUARTE; SILVA, 2019). A microcefalia é um achado clínico decorrente de uma malformação congênita, em que o desenvolvimento cerebral da criança não ocorre de maneira adequada, visto que são recém-nascidos com um perímetro cefálico inferior a dois desvios-padrão abaixo da média para a idade gestacional e o sexo (SANTOS et al., 2019).

Nas anormalidades cardíacas causadas pelo fármaco, dentre as principais se dispõe a chamada de Tetralogia de Fallot, que é uma cardiopatia congênita cianótica onde há redução do fluxo pulmonar na criança, pela mistura do sangue venoso com o arterial na aorta consequente redução no conteúdo de oxigênio do sangue que vai para os órgãos, causando quadros de dispneia, hipotensão postural entre outros. O diagnóstico pode ser realizado no período pré-natal por ecografia fetal com posterior confirmação com ecocardiografia fetal, noutras situações o diagnóstico é apenas realizado após o nascimento (BARREIRA, 2017).

Para Malcon e colaboradores (2012) no pulmão pode haver agenesia pulmonar, uma malformação congênita rara, consistindo na ausência completa do parênquima pulmonar,

brônquios e vasos pulmonares, ainda pode ocorrer a hipoplasia pulmonar que é definida como o desenvolvimento incompleto de um ou ambos os pulmões, resultando na redução do número de células pulmonares, vias aéreas e alvéolos que prejudica as trocas gasosas. A consequência dessa deformidade é a redução no volume do pulmão acometido.

FIGURA 3- Paciente recém-nascido com histórico de exposição pré-natal à isotretinoína.



Graves defeitos congênitos no sistema nervoso central e dismorfias faciais, com evolução clínica desfavorável.
Fonte: CAMMARATA-SCALISI et al. (2018).

Cammarata-Scalisi e colaboradores (2018) ressaltam que, por tais razões é sugerido que mulheres em idade fértil usem contraceptivos orais um mês antes de iniciar a isotretinoína e evitem engravidar um mês após o término do tratamento.

Recomenda-se o uso de dois métodos anticoncepcionais desde dois meses antes do tratamento até um mês após seu final. O teste sorológico de gravidez deve ser negativo antes do início e realizado mensalmente até cinco semanas após a última administração da isotretinoína (ANVISA, 2013).

Diante dos fatos, é atribuição do farmacêutico em relação à dispensação da isotretinoína, orientar o paciente, principalmente se este for mulher em idade fértil, sendo essencial o acompanhamento por meio da atenção farmacêutica, onde o profissional estará apto a esclarecer todas as dúvidas e informar a respeito dos procedimentos do tratamento, atuando por meio de intervenções farmacêuticas baseadas no acompanhamento farmacoterapêutico e na avaliação de exames laboratoriais periódicos. Ressalta-se que o monitoramento tanto do médico quanto do farmacêutico retrata segurança e sucesso no recurso terapêutico (CAJUEIRO et al., 2014; RODRIGUES et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa proporcionou conhecimentos sobre a etiologia da acne bem como as suas características essenciais. Observou-se através dos artigos selecionados, que todos os autores preconizam que, a isotretinoína possui uma terapia efetiva satisfatória contra a acne grave, e é considerado o principal fármaco para o tratamento, pelo seu alto índice de eficácia.

A acne pode estar presente nas mulheres predisponentes a ela, e exacerbar-se na gravidez, porém o uso da droga isotretinoína não é de forma alguma recomendada no período de gestação devido a seu alto potencial teratogênico. De acordo com os autores selecionados para o estudo, os mesmos deixaram evidente a gravidade do uso de medicamentos durante o período gestacional e aleitamento.

Quando se utiliza um fármaco durante o período da gestação, deve sempre avaliar o fator risco-benefício para mãe e feto. Os achados na literatura apontaram os diversos eventos na formação do feto que podem gerar inúmeras anormalidades graves conhecidas como embriopatia retinóide, além do aborto espontâneo.

Considerando-se os resultados obtidos, apesar de todas as medidas e precauções, os perfis de usuárias desse medicamento são de mulheres em idade reprodutiva, e como vemos, as embriopatias de isotretinoína continuam sendo observadas e relatadas, e o verdadeiro conceito do problema ainda não está bem esclarecido. Por fim, o farmacêutico, no momento da dispensação, pode apresentar importante papel, devem-se enfatizar os efeitos teratogênicos, além de instituir um método anticoncepcional para as pacientes do sexo feminino. Sugere-se que tais conhecimentos podem ser direcionados ao planejamento e intervenções educativas destinadas a gestantes e aos profissionais de saúde, abordar critérios rigorosos para a prescrição de qualquer droga, principalmente a isotretinoína e, desta forma, proporcionar maior segurança quanto à utilização racional de medicamentos durante a gestação.

REFERÊNCIAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Roacutan® (Isotretinoína)**. 2013. Disponível em: <www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11434052018&pIdAnexo=10881359>. Acesso em: 03 de outubro de 2019.

BAGATIN, Edileia et al. Acne feminina adulta: um guia prática para a prática clínica. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.94, n.1, p.62-75, janeiro-fevereiro, 2019. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S036505962019000100011&lang=pt>. Acesso em: 09 de março de 2020.

BARREIRA, Mariana Carregueiro. **Tetralogia de Fallot – Um Desafio Multidisciplinar**. 26f. Dissertação. (Mestrado em Medicina) – Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina,

Lisboa/Portugal. Disponível em:
<<https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/32306/1/MarianaCBarreira.pdf>>. Acesso em: 07 de outubro de 2019.

BORGES, Mirela Bernardina et al. avaliação laboratorial do perfil lipídico e testes de lesão hepatocelular em pacientes com acne vulgar sob uso de isotretinoína oral. **Revista da Sociedade Brasileira Clínica Médica**, v.9, n.6, p.397-402, novembro-dezembro, 2011. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2011/v9n6/a2559>>. Acesso em: 09 de outubro de 2019.

BRITO Maria de Fátima de Medeiros et al. Avaliação dos efeitos adversos clínicos e alterações laboratoriais em pacientes com acne vulgar tratados com isotretinoína oral. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.85, n.3, p.331-337, junho, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v85n3/a06v85n3.pdf>>. Acesso em: 03 de outubro de 2019.

BRUM, Lucimar Filot da Silva et al. Utilização de medicamentos por gestantes usuárias do Sistema Único de Saúde no município de Santa Rosa (RS, Brasil). **Ciência saúde coletiva**, v.16, n.5, p.2435-2442, novembro-maio, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S141381232011000500012&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 11 de setembro de 2019.

CAJUEIRO, Elky de Souza; LIMA, Leticia Bringel Ribeiro; PARTATA, Anette Kelsei. Isotretinoína e suas Propriedades Farmacológicas. **Revista Científica do ITPAC**, v.7, n.1. p.1-16, janeiro, 2014. Disponível em: <<https://assets.itpac.br/arquivos/Revista/71/4.pdf>> Acesso em: 20 de setembro de 2019.

CAMMARATA-SCALISI, Francisco et al. Embriopatia por isotretinoína: uma entidade que pode ser evitada. **Arco argentino. pediatria**, v.116, n.2, p.303-307, outubro-abril, 2018. Disponível em: <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752018000200030&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 06 de setembro de 2019.

COMIN, Alessandra Furlan; SANTOS, Zilda Elisabeth de Albuquerque. Relação entre carga glicêmica da dieta e acne. **Scientia Medica**, v.21, n.1, p.37-43, janeiro-março, 2011. Disponível em:

<<http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/view/7256/6080>>.

Acesso em: 21 de setembro de 2019.

COSTA, Adilson et al. Acne e Dieta: Verdade ou Mito. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.3, n.85, p.346-353, setembro-junho, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v85n3/a08v85n3.pdf>>. Acesso em: 22 de setembro de 2019.

COSTA, Eliane Alves; DUARTE, Lúcio Flávio de Oliveira; SILVA, Karla Camila Correia. Atuação da fisioterapia motora em crianças com hidrocefalia: uma revisão de literatura. **Scire Salutis: Anais do Fórum Perinatal de Obstetrícia**, v.8, n.2, p.1-8, agosto, 2018. Disponível em: <<http://www.sustenere.co/index.php/sciresalutis/article/view/CBPC2236-9600.2018.002.0001/1268>>. Acesso em: 08 de outubro de 2019.

COSTA, Inês Vieira da. **Acne vulgaris no adulto**. 37f. Dissertação. (Mestrado em Medicina) – Universidade do Porto, Instituto De Ciências Biomédicas Abel Salazar, Cidade do Porto/Portugal. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/113777/2/276825.pdf>>. Acesso em: 07 de março de 2020.

DRÉNO, Brigitte. As caras em mudança da acne. **Jornal Britânico de Dermatologia**, v.172, n.1, p.1-2, julho, 2015. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjd.13933>>. Acesso em: 08 de março de 2020.

FAUSTINO et. al. Avaliação do uso da isotretinoína pelos pacientes atendidos na farmácia de medicamentos excepcionais do município de Viçosa, MG. **Revista Anais VI SIMPAC**, v.6, n.1, p.197-202, janeiro-dezembro, 2014. Disponível em: <<https://academico.univicoso.com.br/revista/index.php/RevistaSimpac/article/view/417/590>>. Acesso em: 21 de setembro de 2019.

FROES, Patrícia. Atuação da Fisioterapia Dermato Funcional nas disfunções estéticas recorrentes da gravidez. **Revista Negócio Estética**, v.1, n.3, p.1-2, setembro, 2013. Disponível em: <<https://negocioestetica.com.br/site/atuacao-da-fisioterapia-dermato-funcional-nas-disfuncoes-esteticas-recorrentes-da-gravidez/>>. Acesso em: 01 de abril de 2020.

GIL, Antônio Carlos. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4ª ed. São Paulo: Atlas S.A, 2002.

GOMES, Kelly Wagner et al. **Acne**. 13f. 2017. Trabalho de conclusão de curso (pós-graduação em epidemiologia) – Universidade federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de medicina, PortoAlegre/RS. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/telessauders/documentos/telecondutas/tc_acne.pdf > Acesso em: 24 de setembro de 2019.

GOULART, Andréa Costa. **Efeito do Roacutan® (Isotretinoína) Sobre o Aparelho Reprodutor de Ratos Wistar Adultos**. 81f. Dissertação (Pós-Graduação em Biologia Animal) - Universidade Federal de Viçosa, Faculdade de Medicina Veterinária, Viçosa/MG. Disponível em: <<https://www.locus.ufv.br/bitstream/handle/123456789/2270/texto%20completo.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 03 de outubro de 2019.

JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa; CARNEIRO, José. **Histologia Básica: texto/atlas**. 13ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

KHIALI, Sajad; GHAREKHANI, Afshin; ENTEZARI-MALEKI, Taher. Isotretinoína; Uma revisão sobre o padrão de utilização na gravidez. **Boletim farmacêutico avançado**, v.8, n.3, p.377-382, agosto, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6156490/>>. Acesso em: 03 de outubro de 2019.

KITADAI, Silvia Prado Smit; NISHI, Mauro. Frequência da microftalmia associada à catarata congênita, sua frequência etiológica e o resultado visual pós-cirúrgico. **Revista Brasileira de oftalmologia**, v.76, n.2 p.81-87, março-abril, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003472802017000200081&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 08 de outubro de 2019.

MALCON, Maura Cavada et al. Agenesia pulmonar unilateral. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.38, n.4, p.526-529, julho-agosto, 2012. Disponível em:

<http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_artigo.asp?id=798>. Acesso em: 09 de outubro de 2019.

MEDEIROS, Ralfo Cavalcanti de et al. Avaliação laboratorial de pacientes que fazem uso de isotretinoína oral para o tratamento da acne grave. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v.4, n.46, p.54-58, março, 2014. Disponível em: <<https://docplayer.com.br/1042278-Avaliacao-laboratorial-de-pacientes-que-fazem-uso-de-isotretinoina-oral-para-o-tratamento-da-acne-grave.html>>. Acesso em: 03 de outubro de 2019.

MINELLA, Amanda Xavier; MARTINS, Cleverson Antônio Ferreira. Os Efeitos da Isotretinoína no Tratamento da Acne. **Revista Eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde**, v.7, n.16, p.67-75, maio-agosto, 2016. Disponível em: <<https://seer.utp.br/index.php/GR1/article/view/1592/1347> >. Acesso em: 03 de outubro de 2019.

MORAES, Elzira Diniz de; COELHO, Fernanda Feliciano; SANCHES, Maria Inês. Tratamento da acne vulgar com isotretinoína. **Revista eletrônica- ACTA Brasileira de Pesquisa em Saúde**, v.3, n.1, p.1-12, julho-setembro, 2010. Disponível em: <https://www.inesul.edu.br/revista/arquivos/arq-idvol_15_1320100924.pdf>. Acesso em: 03 de outubro de 2019.

PEREIRA, Jéssica Gomide; COSTA, Kleber França; SOBRINHO, Hermínio Maurício da Rocha. Acne vulgar: associações terapêuticas estéticas e farmacológicas. **Revista Brasileira Militar de Ciências**, v.5, n.13, p.15-21, novembro-dezembro, 2019. Disponível em: <<https://rbmc.emnuvens.com.br/rbmc/article/view/18/15>>. Acesso em: 09 de março de 2020.

PEREIRA, Wesley Graciano de Oliveira; DAMASCENA, Rodrigo Santos. Avaliação dos Potenciais Efeitos Adversos em Pacientes em Uso de Isotretinoína oral para o Tratamento de Acne Vulgar: Uma Revisão Bibliográfica. **Id on Line Revista Multidisciplinar e de Psicologia**, v.11, n.35, p.42-55, maio, 2017. Disponível em: <<https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/714/1016>>. Acesso em: 04 de outubro de 2019.

RIBEIRO, Aline Souza et al. Risco potencial do uso de medicamentos durante a gravidez e a lactação. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v.25, n.1, p.62-67, abril, 2013. Disponível em: <<http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=441&path%5B%5D=454>>. Acesso em: 11 de setembro de 2019.

RODRIGUES, Marília de Carvalho et al. Atenção farmacêutica a pacientes do sistema único de saúde com acne grave: um serviço de saúde no ambiente acadêmico. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v. 31, n.3, p.219-226, outubro, 2019. Disponível em: <<http://www.revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=2418>>. Acesso em: 14 de abril de 2020.

SANTOS, Daniel Batista Conceição dos et al. Sensibilização das mães de crianças com microcefalia na promoção da saúde de seus filhos. **Revista da escola de enfermagem da USP**, v.53, n.9, p.1-8, janeiro, 2019. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v53/1980-220X-reeusp-53-e03491.pdf>>. Acesso em: 08 de outubro de 2019.

SILVA, Ana Margarida Ferreira da; COSTA, Francisco Pinto da; MOREIRA, Margarida. Acne vulgar: diagnóstico e manejo pelo médico de família e comunidade. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v.9, n.30, p.54-63, janeiro-março, 2014. Disponível em: <<https://rbmfc.org.br/rbmfc/article/view/754/600>>. Acesso em: 24 de setembro de 2019.

SILVA JÚNIOR, Edilson Dantas da et. al. Isotretinoína no Tratamento da Acne: Riscos x Benefícios. **Revista Brasileira de Farmácia**, v.90, n.3, p.186-189, julho, 2009. Disponível em: <http://www.rbfarma.org.br/files/pag_186a189_isotretinoina_188.pdf>. Acesso em: 03 de outubro de 2019.

URASAKI, Maristela Belletti Mutt. Alterações fisiológicas da pele percebidas por gestantes assistidas em serviços públicos de saúde. **Acta Paulista de Enfermagem**, v.23, n.4, p.519-525, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002010000400012&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 01 de abril de 2020.

ZAPUTOVICH, Fátima Agüero de; SAMUDIO, Miguel. Características clínicas e epidemiológicas de pacientes com acne. **Memórias do Instituto de Pesquisa em Ciências da Saúde**, v.13, n.1, p.7-16, abril, 2015. Disponível em: <http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S181295282015000100003&lang=pt>. Acesso em: 10 de março de 2020.