

MINISTÉRIO DA SAÚDE

ISOTRETINOÍNA NO TRATAMENTO DA ACNE GRAVE

PORTEARIA CONJUNTA SAES/SCTIE/MS
Nº 1159, DE 18 de NOVEMBRO DE 2015



DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de acne é clínico e caracterizado por lesões cutâneas variadas como comedões abertos e fechados, pápulas inflamatórias, pústulas, nódulos, cistos, lesões conglobatas e cicatrizes. As lesões acometem principalmente a face e o dorso, mas podem estender-se para a região superior dos braços e o tórax anterior.

A acne pode ser classificada quanto à sua gravidade, o que se torna muito importante para a tomada de decisões terapêuticas.

ACNE NÃO INFLAMATÓRIA:

- **Acne comedônica (grau I):** presença de comedões abertos.

ACNE INFLAMATÓRIA:

- **Pápulopustulosa (grau II):** pápulas inflamatórias ou pústulas associadas aos comedões abertos;
- **Nodulocística (grau III):** lesões císticas e nodulares associadas a qualquer das lesões anteriores;
- **Conglobata (grau IV):** presença das lesões anteriores associadas a nódulos purulentos, numerosos e grandes formando abscessos e fistulas que drenam material purulento.

Outras informações clínicas que determinam a gravidade da acne são a **extensão das lesões e a presença de cicatrizes**.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Devido ao seu potencial teratogênico e às várias reações adversas possíveis, o tratamento com isotretinoína oral para acne deve ser restrito aos casos mais graves e refratários a outras medidas terapêuticas, bem como àqueles pacientes em que se espera ótima adesão aos cuidados necessários durante o tratamento.

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentarem **pelo menos uma das condições entre 1 e 4 e, necessariamente, a quinta condição:**

1. Acne nodulocística grave;
2. Acne conglobata;
3. Outras variantes graves de acne;
4. Acne com recidivas frequentes, requerendo cursos repetidos e prolongados de antibiótico sistêmico;
5. Ausência de resposta satisfatória ao tratamento convencional, incluindo antibiótico sistêmico administrado por um período de pelo menos 2 meses. Um exemplo de opção de antibiótico é a eritromicina na dose de 1.000 mg/dia.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem pelo menos uma das condições abaixo:

- Gestação;
- Amamentação;
- Hipersensibilidade à isotretinoína, à vitamina A ou aos componentes da fórmula.

INTRODUÇÃO

A **Acne** é uma dermatose extremamente comum na prática médica. Em levantamento epidemiológico realizado pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, a acne foi a causa mais frequente de consultas ao dermatologista, correspondendo a 14% de todos os atendimentos.

Outros estudos epidemiológicos mostram que 80% dos adolescentes e adultos jovens entre 11 e 30 anos irão apresentar acne.

Os principais fatores etiopatogênicos relacionados com a acne são:

1. Produção de andrógenos pelo organismo.
2. Produção excessiva de sebo.
3. Alteração na descamação do epitélio do duto da glândula sebácea
4. Proliferação de *Propionibacterium acnes*.
5. Respostas inflamatórias e imunológicas do indivíduo.

CID 10

L 70.0 Acne vulgar

L 70.1 Acne conglobata

L 70.8 Outras formas de acne

BENEFÍCIOS ESPERADOS

A resposta terapêutica geralmente não ocorre antes de 1 a 2 meses do início do tratamento.

- Os benefícios terapêuticos permanecem por alguns meses após o término da terapia.
- As pústulas tendem a melhorar antes das pápulas e dos nódulos, e as lesões de face tendem a responder mais rapidamente que as de tronco.
- Geralmente as recidivas ocorrem no primeiro ano após o tratamento, raramente ocorrendo após 3 anos.

CASOS ESPECIAIS

O uso de isotretinoína deve ser evitado ou realizado com cautela nos casos de:

- Insuficiência hepática: não há descrição na literatura de valores alterados de transaminases hepáticas que tornem o uso de isotretinoína contraindicado;
- Pacientes menores de 15 anos;
- Alterações no metabolismo de lipídios expressas pelo nível sérico de triglicerídeos acima de 500 mg/dL ou nível sérico de colesterol total acima de 300 mg/dL.
- Ausência de condições de compreender e executar as orientações médicas.

CASOS ESPECIAIS (continuação)

Nas mulheres em idade fértil, o uso da isotretinoína está contraindicado, exceto se preencherem todos os requisitos abaixo:

- Apresentar acne nodulocística grave, refratária à terapia usual;
- Mostrar-se confiável para compreender e executar as orientações dadas;
- Ter recebido orientações verbais e por escrito sobre os riscos do uso de isotretinoína durante a gestação e riscos de possíveis falhas dos métodos contraceptivos utilizados;
- Iniciar, preferencialmente, o tratamento no segundo ou terceiro dia do ciclo menstrual regular;
- Fazer uso de dois métodos anticoncepcionais desde 2 meses antes do tratamento até 2 meses após seu término. O teste sorológico de gravidez deve ser negativo antes do início e realizado mensalmente até 5 semanas após a última administração da isotretinoína.

TRATAMENTO

A escolha do tratamento da acne compreende uma série de opções que irão variar de acordo com a gravidade do quadro. Essas opções incluem o uso de substâncias de limpeza de pele, retinoides e fármacos antibacterianos tópicos para os casos mais leves até o uso de antibióticos sistêmicos, terapias hormonais e, para casos mais graves e resistentes, o uso da isotretinoína.

FÁRMACO

Isotretinoína: cápsulas de 10 mg e de 20 mg.

ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

- Uma ou duas administrações diárias, ingerida(s) com os alimentos durante a refeição.
- 0,5-1,0 mg/kg/dia - dose preconizada.
- Até 2 mg/kg/dia - pacientes com lesões muito avançadas ou preponderantemente no tronco.
- A dose pode ser ajustada conforme a resposta clínica e a ocorrência de efeitos adversos. Atingir uma dose total cumulativa de 120 mg/kg a 150 mg/kg é recomendado para diminuir as recidivas.

TEMPO DE TRATAMENTO

- 4 a 6 meses, podendo ser estendido até 9 meses no caso de resposta insuficiente.
- Um segundo período de tratamento pode ser iniciado dentro de 2 meses após o término do anterior, se as lesões persistirem ou houver recorrência de lesões graves, com a mesma dose diária e dose cumulativa.

CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

- Triglicerídeos séricos acima de 800 mg/mL: devem ter seu tratamento suspenso definitivamente (risco de pancreatite);
- Transferases/transaminases hepáticas séricas acima de que 2,5 vezes os valores normais:
 - Interromper o tratamento e repetir os exames em 15 dias.
 - Se os valores das transferases/transaminases tiverem retornado ao normal, pode-se reintroduzir a isotretinoína em dose mais baixa, com controle estrito.
 - Caso os exames se mantenham alterados, o doente deverá ser encaminhado para investigação de hepatopatia.
- Aumentos de transferases/transaminases hepáticas menores que 2,5 vezes os valores normais:
 - Reduzir a dose da isotretinoína e repetir exames em 15 dias.
 - Se os valores estiverem normais, manter o tratamento; caso contrário, interromper o tratamento e investigar hepatopatia.

MONITORIZAÇÃO

- Deve ser realizado controle laboratorial das transferases/transaminases hepáticas, do colesterol total e frações e dos triglicerídeos antes do início do tratamento, após 30 dias e a cada 3 meses de tratamento.
- Teste de gravidez deve ser repetido uma vez por mês durante todo o tratamento e até 5 semanas após a última administração da isotretinoína.
- É mandatório orientar-se a dieta, com redução do consumo de açúcares simples e bebida alcoólica para redução de triglicerídeos e redução no consumo alimentos ricos em gordura saturada para controle do colesterol.
- A incidência de elevação nos níveis séricos de transferases/transaminases hepáticas é relativamente baixa (11%), e a maioria das elevações são leves (91%).
- Deve-se dar especial atenção aos pacientes com maior risco de hepatotoxicidade, ou seja, que apresentam os seguintes fatores: consumo de álcool, antecedente de hepatopatia e terapia medicamentosa concomitante.
- A associação entre depressão/suicídio e tratamento com isotretinoína foi descrita em vários estudos. No entanto, pequenos ensaios clínicos não confirmaram essa associação. Sugere-se manter-se atento para a possibilidade do surgimento desses sintomas nos pacientes em tratamento com isotretinoína.

Devido aos possíveis efeitos adversos do fármaco, a relação entre o risco e o benefício deve ser avaliada nos pacientes com predisposição a desenvolver alterações nos seguintes órgãos ou sistemas:

- Sistema nervoso central: fadiga, cefaleia, pseudotumor cerebral (hipertensão intracraniana), alterações visuais;
- Pele e mucosas: ressecamento de pele e mucosas (xerose, conjuntivite, queilite, uretrite) e fotossensibilidade - os efeitos mucocutâneos são os mais comuns relacionados à terapia e podem ocorrer em até 100% dos pacientes;
- Trato gastrointestinal: boca seca, náusea, vômitos, dor abdominal, doença inflamatória intestinal e sangramento intestinal;
- Trato geniturinário: proteinúria, hematúria e perda de função renal;
- Sistema músculo-esquelético: artralgia, dor muscular e hiperostose;
- Olhos: conjuntivite, opacidade corneana, fotofobia, intolerância a lentes de contato e diminuição da visão noturna;
- Sistema hematopoético: anemia, leucopenia, trombocitopenia e trombocitose;
- Possibilidade de interações medicamentosas em usuários de carbamazepina (diminuição de seu nível sérico), tetraciclina e minociclina (aumento da incidência de pseudotumor cerebral e papiledema), vitamina A (potencialização dos efeitos tóxicos da isotretinoína) e álcool (reação semelhante à do dissulfiram, com náusea, cefaleia, hipotensão e síncope).

O tempo de tratamento varia conforme o peso e a dose diária, durando geralmente de 6 a 9 meses. Após o término, o medicamento permanece no organismo por 30 dias. A anticoncepção deve ser mantida por 60 dias por precaução. Após 30 dias da suspensão, não é mais necessário o acompanhamento laboratorial.

REGULAÇÃO E CONTROLE

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica da dose de medicamento prescrita e dispensada, e a adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

As informações inseridas neste material tem a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no PCDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 1159 de 18 de novembro de 2015 e pode ser acessada em https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/protocolos/protocolo_uso_protocolouso_isotretinoina_2015.pdf