



<a href="#">Home</a>	<a href="#">Áreas Técnicas</a>	<a href="#">Legislação</a>	<a href="#">Publicações</a>	<a href="#">Serviços</a>	<a href="#">F@le com a gente</a>
----------------------	--------------------------------	----------------------------	-----------------------------	--------------------------	----------------------------------

[Alerta Terapêutico](#)

Busca

## Download Alerta Terapêutico - Isotretinoína

### Prescrição da Isotretinoína: Novas Reações Adversas

#### 1. Introdução

Devido ao grande potencial teratogênico e às várias reações adversas possíveis, devido ao aumento do número de prescrições e conseqüente aumento do número de relatos de Reações Adversas, o SETOR DE FARMACOVIGILÂNCIA DO CENTRO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA DO ESTADO DE SÃO PAULO publica o presente Alerta Terapêutico para recordar as indicações e recomendar medidas que permitam o uso seguro da Isotretinoína.

#### 1.1. FARMACODINÂMICA

A Isotretinoína (13-cis-retinóico) é um análogo sintético da vitamina A, cujo principal efeito é a redução da secreção sebácea por mecanismo não hormonal, diminuindo também o volume da glândula. A Isotretinoína tem também outras ações:

- Diminui a retenção sebácea modificando os corneócitos do canal folicular, tornando-os menos coesos, impedindo assim a formação de comedões.
- Reduz indiretamente o número de Propionibacterium acne através da modificação do seu habitat e da diminuição dos espaços foliculares
- Atenua o processo inflamatório cutâneo diminuindo a migração de polimorfonucleares e monócitos.

#### 1.2. FARMACOCINÉTICA

- Absorção: Tubo digestivo (aumento da absorção na presença de alimentos)
- Concentração Plasmática Máxima: 2 a 3 horas após ingestão (modificada quando ingerida com dietas gordurosas)
- Meia-vida: 13 a 22 horas (valores extremos 10 a 77 horas)
- Ligação Protéica: maior que 99%
- Metabolização: hepática
- Excreção: biliar e renal; leite materno: não confirmado.

#### 1.3. INDICAÇÃO

Seu uso é indicado apenas para os casos de acne grave e refratários a outras medidas terapêuticas. Sua prescrição deve observar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas preconizado pelo Ministério da Saúde (Portaria Nº 389, de 19 de setembro de 2001. DO 182-E, de 21/09/01).

#### 2. Dados sobre toxicidade

Os dados a seguir foram obtidos no BIAM (Banque de Données Automatisées sur les Médicaments) - <http://www.biam2.org>, atualizado em 04/2001, no MICROMEDEX, atualizado em 12/2002 e no VIDALpro.net, atualizado em 2003:

Eventos Adversos	Frequencia	Observações	Fonte
Depressão	Frequente	12 casos relatados a farmacovigilância australiana * Síndrome depressiva com risco de suicídio **	*Austr Adv Drug Reac Bull 1998; 17:4. **Prescrire 1998; 18:590.
Queilite	Frequente	431 casos de depressão ou de suicídio relatados ao FDA entre 1982 e maio de 2000***	***N Engl J Med 2001; 344:460.
RESSECAMENTO DE MUCOSAS	FREQUENTE	90%	Windhorst & Nigra, 1982; Reynolds et al, 1991 Arch Dermatol

HIPOSECREÇÃO NASAL	FREQUENTE	40%	1991; 127:341-346.
EPISTAXE	FREQUENTE		McLane, 2001.
PRURIDO	FREQUENTE	Mais de 20%	Arch Dermatol 1991; 127:341-346.
ANEMIA	FREQUENTE	10 - 20%	Perry & McEvoy, 1983; Peck et al, 1979.
RASH	FREQUENTE	16%	Arch Dermatol 1991; 127:341-346.
DESCAMAÇÃO CUTÂNEA	FREQUENTE	Em face	
FRAGILIDADE CUTÂNEA	EVENTUAL	Favorece aparecimento de lesões graves após depilação com cera	Prescrire 1998; 18:524.
AGRAVAMENTO DA ACNE		04 casos relatados após 01 a 06 semanas de tratamento	Acta Derm Venereol 1993; 73:74.
CEFALÉIA	FREQUENTE	46 casos em 369 pacientes	McLane, 2001.
CONJUNTIVITE	FREQUENTE	20 a 43%	Milson et al, 1982; Blackman et al, 1980.
DIMINUIÇÃO DA ACUIDADE VISUAL		Acometimento de cones e bastonetes	J Dermatol Treat 1992; 3:205-207.
NAUSEA	FREQUENTE		
VÔMITOS	FREQUENTE		
HIPERTRIGLICERIDEMIA	FREQUENTE	- Associada a alta dose <sup>1</sup> - 17% após 20 semanas de tratamento e 3% nos pacientes que não estão acima do peso e com triglicérides normal <sup>2</sup> - 25% dos pacientes <sup>3</sup>	<sup>1</sup> Ann Intern Med 1987; 107:63. <sup>2</sup> Arch Dermatol 1991; 127:341-346. Am J Gastroenterol 1992; 87:1855-1858. <sup>3</sup> Prod Info Accutane(R), 2000
AUMENTO DE TRANSAMINASES	FREQUENTE	15% dos pacientes	McLane, 2001.
AUMENTO DE CPK	FREQUENTE	10 casos em 63 pacientes	Dermatologica 1990; 180:54-55.
AUMENTO DA VELOCIDADE DE HEMOSSIDIMENTAÇÃO	FREQUENTE	acima de 40%	
TENDINITE		04 casos	Clin Exp Dermatol 1992; 17:250-251. J Rheumatol 1995; 22:2009-2010.
ARTRITE AGUDA	EVENTUAL	Relato de 01 caso 3meses após o início de tratamento de acne conglobata	Arch Intern Med 1984; 144:1870. Clin Exp Rheumatol 2000; 18:616-618.
HIPEROSTOSE	RARO	Doses altas por tempo prolongado	
OSSIFICAÇÃO PRECOCE	MUITO RARO		
PROBLEMAS DE OSSIFICAÇÃO	MUITO RARO	Raros casos de ossificação ligamentar e de hiperostose calcânea ou raquidiana foram descritos em pacientes em uso de doses elevadas (2mg/kg/dia)	
PANCREATITE AGUDA	MUITO RARO	Associada a níveis altos de triglicérides	Ann Intern Med 1987; 107:63. Am J Gastroenterol 1992; 87:1353. Am J

GRANULOMATOSE DE WEGENER	MUITO RARO	02 casos	Gastroenterol 1992; 87:1855-1858. Lancet 1989;2:494-496
VASCULITE	MUITO RARO		Lancet 1989;2:494-496 Epstein et al, 1987 Dwyer et al, 1989
DISGEUSIA/AGEUSIA			Br J Dermatol 1996; 134:378.
RETOCOLITE		Confirmado após a reintrodução	
COLITE ULCERATIVA		01 caso de colite aguda ulcerativa e hemorrágica com recidiva após a re- introdução do medicamento	
ESPESSAMENTO PLEURAL		01 caso após 06 meses de tratamento, com remissão após suspensão da medicação	
BRONCOESPASMO		01 caso descrito e 31 casos teriam sido relatados ao fabricante	BMJ 1996; 312:886.
ASMA (AGRAVAMENTO)		01 caso após 05 dias de tratamento	Br J Dermatol 2000; 142:388-389.
GINECOMASTIA		50 casos teriam sido relatados ao fabricante	Lancet 1994; 344:198.
DISFUNÇÃO SEXUAL (NOTADAMENTE IMPOTÊNCIA)		100 casos teriam sido relatados ao fabricante	Lancet 1994; 344:198.
NEFROPATIA INTERSTICIAL		05 casos descritos dos quais 03 eram reativação de vasculite sistêmica	Lancet 1996; 348:542-543.
FRAQUEZA MUSCULAR		02 casos levaram a incapacidade de deambulação lentamente reversível após suspensão 15% dos pacientes manifestaram fraqueza muscular	Arch Dermatol 1996; 132:1521-1522.

Há ainda relatos de alopecia (concomitante ao uso ou tardia), fotossensibilização, hipertensão intracraniana, hipercalcemia, crise convulsiva, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, Doença de Crohn e retocolite hemorrágica (podem ser observadas durante ou após o tratamento - J. Gastroenterol 1999; 94:2568), derrame pleural, proteinúria, hematúria, leucocitúria, hiperuricemia, anosmia, celulite peri-orbitária, hemólise, pioderma gangrenoso, hiperglicemia, má formações fetais (JAMA 1984; 251:3208-3209 et 3267-3269 - FDA Drug Bull 1984; 14:15-16. - Lancet 1985; 1:319-320. - Aust Prescr 1989; 12:26-27. - Drug Safety 1992; 7:79-85.).

### 3. Relatos recebidos no SFV de Eventos Adversos à Isotretinoína

No período de agosto de 1998 a março de 2003, foi registrado o recebimento de 145 Fichas de Notificação de Suspeita de Eventos Adversos relacionados à Isotretinoína, com a descrição de um total de 209 eventos adversos, assim distribuídos:

Manifestações	Evento
Neuropsiquiátricas	34 (02 óbitos por suicídio)
Pele e anexos	31 (14 piora ou recidiva da acne)
Hepáticas	30 (01 óbito por necrose hepática)
Digestivas	25
Hematológicas	20
Musculo-esqueléticas	16
Oftálmicas	10
Genito-urinárias	09
Endócrinas	07
Cardio-respiratórias	05
	02

Otológicas

Outros (febre, perda de peso, edema...).

20 (01 óbito por sepse)

Houve 14 casos de gravidez em vigência de uso da Isotretinoína, com evolução relatada em 08: 03 abortos (02 espontâneos e 01 provocado) e 05 nascimentos aparentemente sem alterações teratogênicas; aguardamos relato complementar dos demais.

#### 4. Orientações do Setor de Farmacovigilância para a prática terapêutica

##### 4.1. Avaliação do risco/benefício da manutenção da Isotretinoína

Além das situações descritas no Protocolo supra citado, sugerimos reavaliação caso o paciente apresente:

- manifestações psiquiátricas como alteração de comportamento, idéias suicidas ou psicóticas;
- manifestações neurológicas tais como tonturas, parestesias, convulsões;
- distúrbios hormonais como alterações menstruais, ginecomastia, hirsutismo;
- manifestações osteo-musculares como tendinite, ruptura de tendão, aumento de CPK;
- agravamento ou aparecimento de asma brônquica
- nefropatias
- manifestações cardíacas como alteração de batimentos, angina
- infecções recorrentes

##### 4.2. Indicações de interrupção do tratamento com Isotretinoína:

- gestação, devido ao risco de teratogenicidade, alterações do desenvolvimento e aborto ou óbito fetal;
- alterações hematológicas significativas
- dislipidemia não controlada
- hepatopatias graves
- suspeita de hipertensão intracraniana
- rabdomiólise
- alterações oftalmológicas (evitar uso de lentes de contato)
- alterações otoneurológicas
- pancreatite aguda
- hipervitaminose A

##### 4.3. Isotretinoína e gravidez

Além da orientação exaustiva e da assinatura do Termo de Consentimento Informado pelas mulheres em idade fértil, sugerimos a realização de dosagem de HCG prévio à prescrição inicial, a ser realizado no 2º ou 3º dias do ciclo menstrual. O uso da Isotretinoína deve ser feito até o 7º dia do ciclo menstrual, se teste gestacional negativo; controle a ser repetido mensalmente. O uso de DOIS MÉTODOS CONTRACEPTIVOS EFICAZES deverá ser iniciado um mês antes da introdução do fármaco e mantido até 1 mês após o término do uso.

##### 4.4 Exames Laboratoriais

- Devido à elevada prevalência de relatos de alterações hepáticas recebidas neste setor, sugerimos que seja feita avaliação MENSAL da função e enzimas hepáticas.
- Em pacientes suscetíveis a hiperglicemia, sugerimos controle rigoroso dos níveis glicêmicos
- Em pacientes acima do peso e /ou predisponentes a dislipidemias, recomendamos avaliação mensal do perfil lipídico.

#### 5. Conclusão

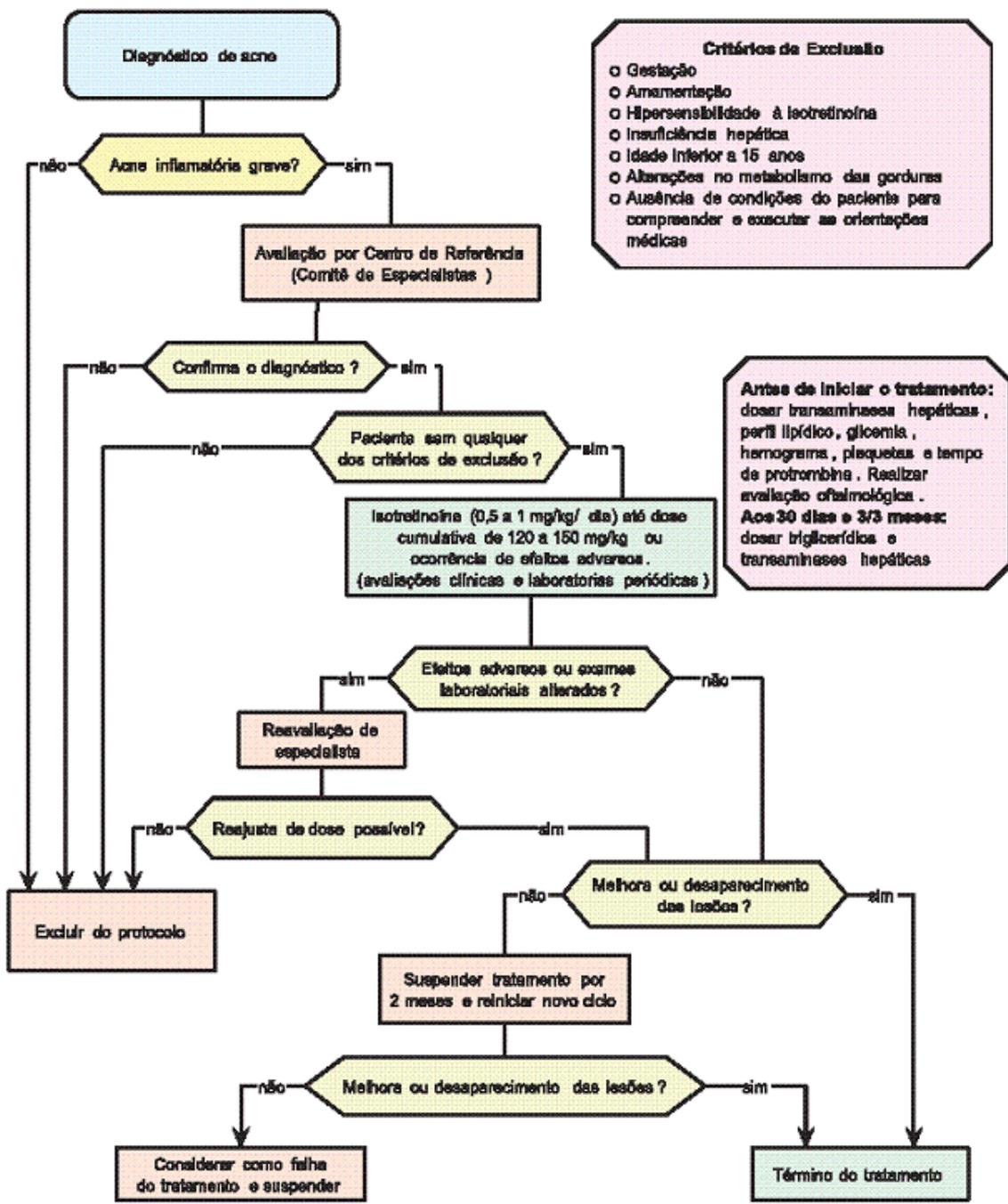
Lembramos que o uso da Isotretinoína está somente aprovado para casos graves de acne (acne nodulocística, acne conglobata e outras formas de acne grave; casos refratários a outras medidas terapêuticas ou ausência de resposta satisfatória ao tratamento convencional, incluindo antibióticos sistêmicos administrados por um período de pelo menos 02 meses), uma vez que este medicamento está associado a reações adversas graves como depressões (podendo chegar até o suicídio), efeitos teratogênicos (ou abortos e morte fetal) e danos hepáticos sendo alguns irreversíveis. Chamamos atenção no que se refere a contracepção e análise de exames laboratoriais.

O relato / notificação de eventos adversos é confidencial e não poderá resultar em ação legal contra o profissional de saúde que o fez. Na dúvida se a manifestação clínica é ou não um evento adverso, **NOTIFIQUE!**

**Centro de Vigilância Sanitária - Setor de Farmacovigilância**  
Endereço: Av. São Luís, 99 - 5º Andar - São Paulo - S.P. - CEP 01046-001.  
Telefone: 3259-2252 / 3259-5574 - Ramal 2066  
E-mail: peri@cvs.saude.sp.gov.br  
E-mail: farmacovig@cvs.saude.sp.gov.br

#### ANEXO I

**Fluxograma de Tratamento da Acne Isotretinoína**



<< Volta