

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

FILIPE DA SILVA ENGRACIO
LUCIANA CRISTINE BERTO MARTINS
NATANAELY LINS DE FRANÇA

**ANÁLISE DOS EFEITOS DA HIPERVITAMINOSE A
EM PACIENTES COM ACNE EM USO DE
ISOTRETINOÍNA COMO TRATAMENTO**

RECIFE
2023

FILIPPE DA SILVA ENGRACIO
LUCIANA CRISTINE BERTO MARTINS
NATANAELY LINS DE FRANÇA

**ANÁLISE DOS EFEITOS DA HIPERVITAMINOSE A EM PACIENTES COM ACNE
EM USO DE ISOTRETINOÍNA COMO TRATAMENTO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC II do Curso de Bacharelado em
Farmácia do Centro Universitário Brasileiro -
UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão
do curso.

Orientador: Prof. Dr. Wesley Felix de Oliveira

RECIFE

2023

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

E57a Engracio, Filipe da Silva.

Análise dos efeitos da hipervitaminose a em pacientes com acne em uso de isotretinoína como tratamento / Filipe da Silva Engracio; Luciana Cristine Berto Martins; Natanaely Lins de França. - Recife: O Autor, 2023.
19 p.

Orientador(a): Dr. Wesley Felix de Oliveira.

Trabalho de Conclusão de curso (Graduação) - Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia, 2023.

Inclui Referências.

1. Isotretinoína. 2. Efeitos colaterais. 3. Hipervitaminose A. 4. Acne. 5. Papel farmacêutico. I. Martins, Luciana Cristine Berto. II. França, Natanaely Lins de. III. Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 615

DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho a Deus, por ter nos concedido saúde, força e sabedoria para concluir mais essa etapa das nossas vidas.

Dedicamos também às nossas famílias, pelo amor incondicional, pelo apoio e incentivo em todos os momentos, pela paciência nas horas de estudo e compreensão nas ausências necessárias.

Aos nossos amigos, agradeço por terem nos acompanhado nesta jornada, por terem nos dado momentos de descontração, incentivo e ajuda nas dificuldades. Vocês são muito importantes para nós e sem dúvida, fizeram toda a diferença nesta trajetória.

Aos nossos professores, que dedicaram seu tempo e conhecimento para nossa formação acadêmica, agradeço imensamente. Suas aulas, orientações e correções foram essenciais para o nosso crescimento profissional e pessoal.

Enfim, a todos que, de maneira direta ou indireta, contribuíram para a realização deste trabalho, deixamos a nossa sincera gratidão e reconhecimento. Este é um marco importante em nossas vidas e, sem a ajuda de todos, não teria sido possível até chegarmos aqui.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de expressar nossa sincera gratidão a todas as pessoas que de alguma forma colaboraram para a execução deste trabalho de maneira direta ou indireta.

Primeiramente, gostaria de agradecer aos nossos professores e nosso orientador, pela orientação, suporte e conhecimentos compartilhados ao longo desta jornada acadêmica. A dedicação, paciência e valiosas sugestões de cada um de vocês foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

Também gostaria de agradecer aos nossos familiares pelo constante apoio e encorajamento durante toda a nossa trajetória acadêmica. Obrigado por estarem sempre ao nosso lado, fornecendo suporte emocional e compreensão durante os momentos desafiadores.

Agradecemos também aos nossos amigos e colegas de curso, cujas trocas de ideias, discussões e debates enriqueceram nosso aprendizado e alegria para o desenvolvimento deste trabalho.

Por fim, gostaria de expressar nossa gratidão a todas as fontes de referência, livros, artigos científicos e demais recursos utilizados nesta pesquisa. A contribuição dos autores dessas obras foi essencial para embasar e fundamentar este trabalho.

A todos os mencionados acima, e a todos aqueles que, de alguma forma, toleraram para a realização deste trabalho, o nosso mais sincero agradecimento.

"O sucesso no tratamento com isotretinoína é um equilíbrio delicado entre os benefícios clínicos e potencial risco de efeitos adversos." -James Q. Del Rosso.

RESUMO

A acne é uma condição cutânea multifatorial causada por desequilíbrios hormonais, fatores genéticos e outras condições. O tratamento padrão inclui medicamentos tópicos, antibióticos orais e isotretinoína oral para casos graves. No entanto, a isotretinoína pode apresentar efeitos adversos expressivos, como alterações bioquímicas e impactos negativos em vários sistemas do corpo, dificultando o tratamento. Desta maneira, o presente trabalho objetivou realizar uma revisão de literatura sobre os efeitos adversos da isotretinoína e a ocorrência de hipervitaminose A em pacientes submetidos a ao tratamento da acne. Para esta finalidade, realizou-se uma revisão bibliográfica abrangendo estudos publicados entre 2010 e 2023, utilizando bases de dados como PubMed, Scielo, LILACS e Google Acadêmico. Foram selecionados artigos em inglês e português que abordassem a isotretinoína, seus efeitos colaterais, a relação com a vitamina A, o tratamento da acne e a hipervitaminose. A queilite foi o efeito adverso cutâneo mais comum, presente em 94% dos pacientes tratados com isotretinoína. Os efeitos clínicos sistêmicos foram pouco frequentes e não apresentaram significância estatística. Os exames laboratoriais não revelaram alterações relevantes, exceto por uma leve variação nos níveis de triglicérides. A isotretinoína possui uma série de efeitos adversos agrupados em categorias, como alterações mucocutâneas, efeitos tóxicos sistêmicos, gastrintestinais, oculares, hematopoiéticos, geniturinários, esqueléticos e psicológicos. O acompanhamento adequado, especialmente pelo farmacêutico, é fundamental para prevenir complicações graves relacionadas à hipervitaminose A. A conscientização dos pacientes sobre os riscos envolvidos, a identificação precoce de sinais de toxicidade e a adoção de medidas preventivas são essenciais para garantir a segurança e a eficácia do tratamento com isotretinoína.

Palavras-chave: Isotretinoína; Efeitos colaterais; Hipervitaminose A; Acne; Papel Farmacêutico.

ABSTRACT

Acne is a multifactorial skin condition caused by hormonal imbalances, genetic factors and other conditions. Standard treatment includes topical medications, oral antibiotics, and oral isotretinoin for severe cases. However, isotretinoin can have significant adverse effects, such as biochemical changes and negative impacts on various body systems, making treatment difficult. In this way, the present work aimed to carry out a literature review on the adverse effects of isotretinoin and the occurrence of hypervitaminosis A in patients undergoing acne treatment. For this purpose, a bibliographic review was carried out covering studies published between 2010 and 2023, using databases such as PubMed, Scielo, LILACS and Google Scholar. Articles in English and Portuguese that addressed isotretinoin, its side effects, the relationship with vitamin A, the treatment of acne and hypervitaminosis were selected. Cheilitis was the most common cutaneous adverse effect, present in 94% of patients treated with isotretinoin. Systemic clinical effects were infrequent and not statistically significant. Laboratory tests did not reveal relevant changes, except for a slight variation in triglyceride levels. Isotretinoin has a series of adverse effects grouped into categories, such as mucocutaneous changes, systemic, gastrointestinal, ocular, hematopoietic, genitourinary, skeletal and psychological toxic effects. Adequate follow-up, especially by the pharmacist, is essential to prevent serious complications related to hypervitaminosis A. Patient awareness of the risks involved, early identification of signs of toxicity and adoption of preventive measures are essential to ensure safety and efficacy of isotretinoin treatment.

Keywords: Isotretinoin; Side effects; Hypervitaminosis A; Acne; Pharmaceutical Paper.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estrutura química da vitamina A.....	14
Figura 2 – Estrutura química da isotretinoína.....	16
Figura 3 – Mecanismo de ação da vitamina A.....	18
Figura 4 – Efeitos colaterais clínicos do uso da isotretinoína.....	22
Figura 5 – Exames bioquímicos dos pacientes em tratamento com isotretinoína.....	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Sinais e sintomas da hipervitaminose A	19
Tabela 2 – Efeitos adversos provocados pela isotretinoína.....	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RXR	Receptores De Retinoides X
RAR	Receptores De Ácido Retinóico
TGO	Transaminase Oxalacética
TGP	Transaminase Pirúvica
CT	Colesterol Total
HDL	Lipoproteína De Alta Densidade
LDL	Lipoproteína De Baixa Densidade
TG	Triglicerideos
FA	Fosfatase Alcalina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 OBJETIVOS.....	13
2.1 Objetivo geral.....	13
2.2 Objetivos específicos.....	13
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
3.1 Vitamina A e suas características.....	14
3.2 Isotretinoína.....	15
3.2.1 <i>Características estruturais.....</i>	15
3.2.2 <i>Farmacologia e farmacocinética.....</i>	16
3.2.3 <i>Mecanismo de ação.....</i>	17
3.3 Hipervitaminose A.....	19
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....	21
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	22
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	26
REFERÊNCIAS.....	27

1 INTRODUÇÃO

A acne é uma condição cutânea multifatorial, podendo ser desencadeada por diversos fatores, como desequilíbrios hormonais, fatores genéticos, aumento da sebácea severa, disfunções no processo de queratinização dos folículos epidérmicos e uso inadequado de produtos cosméticos. Além disso, a presença de bactérias na pele, como a *Propionibacterium acnes*, pode contribuir para a progressão da acne, convertendo lesões não inflamatórias em lesões inflamatórias. Fatores ambientais, como dieta e higiene, também podem influenciar o aparecimento e a gravidade da doença (RODRIGUES; GONTIJO; SILVA, 2014).

Embora a acne não seja uma condição potencialmente fatal, pode causar angústia emocional significativa, afetando a autoestima e a qualidade de vida dos pacientes. O tratamento padrão da acne varia de acordo com a gravidade da condição e inclui medicamentos tópicos, antibióticos orais e, em casos graves, isotretinoína oral (KATSAMBAS, DESSINIOTI, 2008; MAGIN ET AL., 2006).

A isotretinoína é um análogo sintético da vitamina A – um retinoide. Os retinoides são divididos em gerações, onde a primeira compreende o retinol, também conhecido como vitamina A, e os compostos que derivam do seu metabolismo, como a tretinoína e a isotretinoína; a segunda geração é dada por análogos sintéticos da vitamina A, entre eles etretinato e a acitretina; e na terceira geração a vitamina A é modificada, onde os representantes são os arotenoides (SILVA, KOHLER, 2016).

Apesar da elevada eficácia do fármaco em questão, seus efeitos adversos expressivos frequentemente dificultam a conclusão do tratamento. De Oliveira (2020), relata que, na maioria dos casos, pacientes tratados com isotretinoína oral apresentam alterações bioquímicas, como aumento do colesterol, triglicerídeos e aminotransferases, bem como efeitos negativos na pele, mucosas, sistema nervoso, hematopoético, musculoesquelético, gastrointestinal, cardiorrespiratório e geniturinário. Além disso, devido ao seu efeito teratogênico, a isotretinoína é contraindicada durante a gravidez. Embora os efeitos colaterais temporários, como o ressecamento da pele e das mucosas, possam ser revertidos com a interrupção do tratamento, a adesão dos pacientes pode ser afetada negativamente pelos efeitos adversos.

Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura para analisar os impactos causados pela hipervitaminose A em indivíduos que utilizam a isotretinoína como forma terapêutica para o tratamento da acne. Assim, o trabalho será conduzido a fim de identificar as implicações da administração de altas doses de vitamina A na saúde dos pacientes acneicos, bem como as possíveis interações entre a vitamina A e a isotretinoína.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar os efeitos da hipervitaminose A em pacientes que utilizam a isotretinoína como forma terapêutica para o tratamento da acne.

2.2 Objetivos específicos

- Identificar os principais sinais e sintomas de hipervitaminose A nesses pacientes;
- Avaliar o impacto da hipervitaminose A na saúde desses indivíduos;
- Comparar os riscos e benefícios do uso de isotretinoína para tratamento da acne.
- Entender a importância do papel do farmacêutico na orientação e acompanhamento do paciente em tratamento com isotretinoína.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

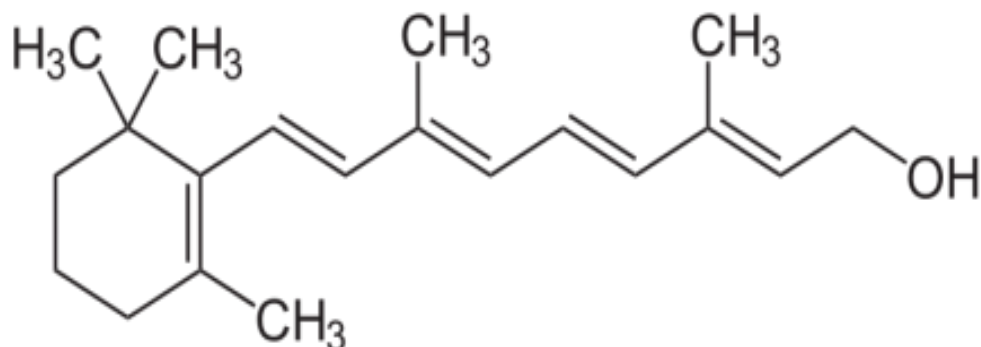
3.1 Vitamina A e suas características

A vitamina A e seus derivados metabólicos são amplamente conhecidos como retinoides, substâncias naturais ou sintetizadas, que são importantes reguladores do ciclo celular, influenciando a proliferação, a apoptose e a diferenciação de diversos tipos celulares, através da ativação de receptores nucleares e a consequente ação na molécula de DNA; bem como, pela ativação direta de fatores citoplasmáticos em um mecanismo independente da ativação gênica (CORDEIRO ET AL, 2020)

Cordeiro et al. (2020) descrevem os retinoides como compostos naturais e sintéticos com as propriedades funcionais da vitamina A. O ácido retinóico regula as funções da vitamina requeridas para crescimento e desenvolvimento. Por consequência, várias células respondem ao ácido retinóico, como àquelas envolvidas no desenvolvimento embrionário e as células do sistema esquelético e imunológico. De todas as drogas antiacne no mercado, a isotretinoína produz forte efeito supressor de sebo, capaz de levar à apoptose dos sebócitos, células epiteliais que formam as glândulas sebáceas.

A vitamina A com fórmula química $C_{20}H_{30}O$ e cuja estrutura está representada na Figura 1, também conhecida como retinol, é um álcool, isoprenoide, insaturado, estável ao calor, solúvel em gordura e insolúvel em água. Ocorre também na forma precursora do β -caroteno, que é posteriormente convertido nas formas ativas chamadas retinol, ácido retinóico e ésteres de retinil (PINTO, 2015).

Figura 1 – Estrutura química da vitamina A.



Fonte: LIMA, 2013

O retinol participa da regulação dos tecidos respiratórios e células epiteliais, promove crescimento, diferenciação celular e manutenção da integridade. Esta vitamina também faz parte do complexo fotossensível da retina e desempenha um papel importante nas funções reprodutivas e imunológicas. Além disso, atua na produção de glóbulos vermelhos, portanto, a falta desse micronutriente pode levar à cegueira, anemia e infecções respiratórias. (CHAVES, MAIA, ALMEIDA; 2014, CASERTA, PILOTO; 2016)

O excesso de vitamina A causa o que se conhece por hipervitaminose A, isso se dá ao fato que a vitamina se acumula no organismo devido à sua longa meia vida. Pele seca, vômitos, perda de cabelo, dor óssea, amenorreia, hiperlipidemia, glossite, tontura, visão turva, hipercalcemia, aumento do risco de defeitos congênitos em mulheres em idade reprodutiva, doenças hepáticas e perda óssea. densidade mineral, o que pode levar à osteoporose. (CASERTA, PILOTO; 2016)

3.2 Isotretinoína

3.2.1 Características estruturais

A isotretinoína é o ácido 13-cis-retinóico derivado do retinol (vitamina A), seu uso provocou uma grande revolução no tratamento da acne e distúrbios queratinizantes. A Isotretinoína é uma substância muito conhecida comercialmente como Roacutan, foi sintetizada em 1955 e utilizada inicialmente na Europa em 1976 e nos Estados Unidos em 1980 para tratamento da acne grave. A isotretinoína é um medicamento revolucionário na terapia contra a acne grave e resistente devido aos seus diversos mecanismos de ação que envolve a redução do tamanho da glândula sebácea, inibição de sua atividade e diminuição de sebo, além do efeito imunológico e anti-inflamatório e da eliminação do *Propionibacterium acnes* no folículo pilossebáceo. (BIESKI,2016, KOLB, SILVA, 2017)

Conhecida quimicamente como ácido 13-cis-retinóico (Figura 2), a isotretinoína é um derivado ativo sintético da vitamina A (retinol), obtido pela modificação química da mesma. Tal fármaco representa a única opção apta a levar a remissão prolongada ou cura da acne, pois é capaz de diminuir a formação do sebo através da redução do tamanho da glândula sebácea, combater a flora anaeróbica da pele, agir sobre o padrão de queratinização folicular e desenvolver

uma potente ação anti-inflamatória. Promove a cura clínica em 85% dos casos, e é considerada a medicação mais efetiva nos casos de acne. (PAIXÃO, GIGLIOTTI; 2016)

Ácido 13-cis-retinóico (Isotretinoína)

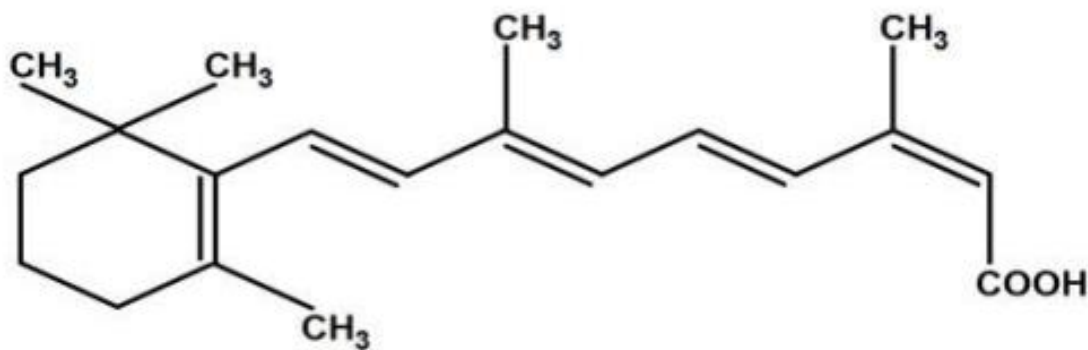


Figura 2 – Estrutura química da isotretinoína.

Fonte: CONCEIÇÃO, BUFAIÇAL, MORAIS FILHO (2021).

O termo retinóides costuma ser empregado a essa classe de compostos, cuja sua estrutura química consiste em quatro grupos isoprenóides ligados de modo cabeça-cauda. Essa 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, na maioria das vezes. (PEREIRA; DAMASCENA, 2017)

3.2.2 Farmacologia e farmacocinética

A isotretinoína é um fármaco derivado da vitamina A e amplamente utilizado no tratamento da acne. Suas características farmacocinéticas semelhantes são às da vitamina A, e estudos patogênicos que, após administração oral, as concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em torno de duas a quatro horas (CAJUEIRO; LIMA; PARTATA, 2014).

A absorção oral da isotretinoína é influenciada pela presença ou ausência de alimentos no trato gastrointestinal. Segundo Diniz, Lima e Filho (2002) e Fox, Merk e Bickers (2006), em pacientes em jejum, a biodisponibilidade da droga é estimada em cerca de 20%. No entanto, na presença de alimentos, a absorção aumenta

significativamente para 40%, devido ao retardo do esvaziamento gástrico, elevando o tempo de permanência da droga, bem como sua solubilização e estimulação da bile (VALADARES, RIBEIRO, BERNARDES, 2012).

Segundo Pereira e Damascena (2017), as concentrações plasmáticas de isotretinoína após administração oral ocorrem em aproximadamente duas a quatro horas. Este medicamento é melhor absorvido no trato digestivo na presença de alimentos, o que retarda o esvaziamento gástrico e aumenta o tempo de permanência do medicamento no organismo. A isotretinoína é metabolizada em um processo fornecido na parede do estômago pelas enzimas do citocromo P450, geradas em três metabólitos: 4-oxo-isotretinoína, tretinoína e 4-oxo-tretinoína, que se acumulam no sangue após administração recorrente. Após a conjugação com o ácido, é excretado na bile.

A isotretinoína é metabolizada no fígado e excretada na bile e nas fezes, e seu tempo de meia-vida é de cerca de 21 horas. Estudos mostram que a absorção da isotretinoína não é influenciada pela idade, sexo ou raça dos pacientes, mas é experimentada pela dose e pela gravidade da acne (CAJUEIRO; LIMA; PARTATA, 2014).

É importante ressaltar que a isotretinoína é uma droga teratogênica e, portanto, é contraindicada para mulheres grávidas ou que podem engravidar, a menos que medidas contraceptivas eficazes sejam tomadas (VALADARES, RIBEIRO, BERNARDES, 2012).

Outros metabólitos acumulam-se lentamente no plasma e têm uma meia-vida de eliminação de 25 horas. A isotretinoína tem uma meia-vida de 7-39 horas e é determinada por doses repetidas e é excretada na urina. (PEREIRA E DAMASCENA; 2017)

3.2.3 Mecanismos de ação

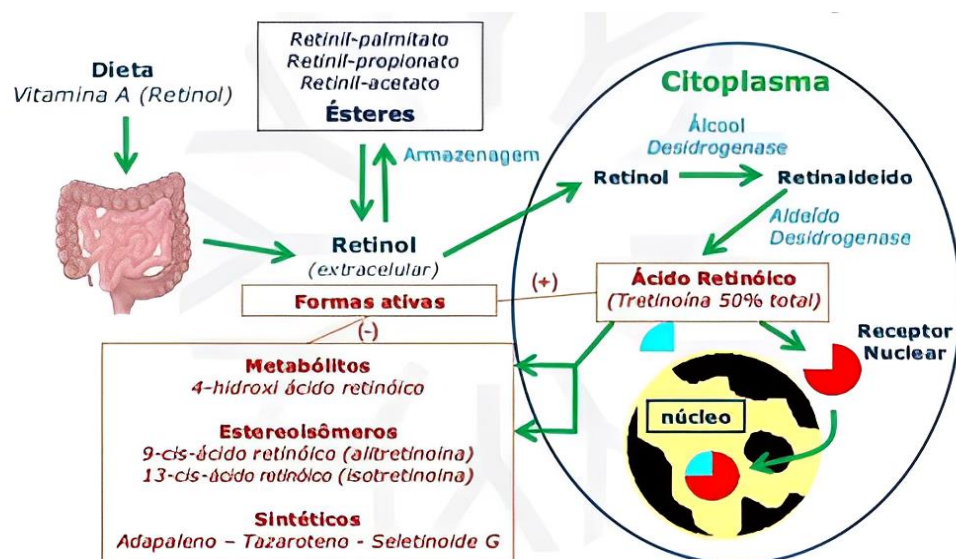
A isotretinoína atua como um tipo de hormônio e exerce sua atividade biológica após se ligar e ativar os receptores do ácido retinóico (RAR) e os receptores do retinóide X (RXR). Esse retinóide é combinado com fatores de transcrição e um complexo ligante-receptor que se liga às regiões promotoras dos genes-alvo, ajudando a regular sua expressão por meio da indução ou inibição da

transcrição gênica. O RNA mensageiro já transcrito move-se para o citoplasma e induz a síntese de material protéico no ribossomo, que regula a proliferação, diferenciação celular, inflamação e função das glândulas sebáceas. (PEREIRA, DAMASCENA, 2017)

Seu principal mecanismo de ação ocorre na glândula sebácea, que reduz seu tamanho, atividade e a quantidade de sebo produzida em até 75% após apenas quatro semanas de tratamento. A dose diária é de 0,5-2 mg/kg, caso em que o tratamento deve durar pelo menos cinco meses até atingir a dose total mínima de 120 mg/kg para resultados mais efetivos. (BIESKI,2016)

A isotretinoína atua principalmente inibindo a produção de sebo pela glândula sebácea, atingiu seu tamanho após quatro semanas de uso. A vitamina A é convertida em retinol no intestino, armazenada no fígado e transportada por proteínas para o tecido alvo, onde é convertida em ácido retinoico. Esse ácido é transportado para o núcleo celular por proteínas carreadoras, modulando a atividade celular e a transcrição do DNA. As proteínas originárias da transcrição estão envolvidas em diversos processos, incluindo produção de sebo, fatores de crescimento e apoptose, conforme esquematizado na Figura 3 (ALMEIDA, 2019).

Figura 3 – Mecanismo de ação da Vitamina A (retinol).



Fonte: Almeida (2014).

O uso terapêutico da isotretinoína dura cerca de 20 semanas, resultando em melhora clínica em 85% dos casos. A forma de administração é com doses diárias de 0,5-1 mg/kg ao dia, o tratamento dura de 6 a 8 meses, para prevenir o aparecimento de acne, iniciar com pequenas doses de 0,5 mg/kg ao dia e após o tratamento. a dose no primeiro mês é de 1 mg/kg por dia. Devido ao aumento da irritação cutânea, esta droga não pode ser combinada com outras drogas comedogênicas tópicas, como peróxido de benzoíla (PB) retinóides, e sua combinação com tetraciclina pode causar hipertensão intracraniana e reduzir sua eficácia no tratamento da acne (GONÇALVES, 2021).

3.3 Hipervitaminose A

A maioria dos casos de hipervitaminose A aguda ocorre por ingestão de formas sintéticas de vitamina A. As formas crônicas de toxicidade da vitamina A geralmente ocorrem pelo uso excessivo de suplementos. Em alguns casos a toxicidade a vitamina A é notada através da coloração alaranjada da pele, isso é comum em pacientes diabéticos, pacientes com hipotireoidismo e em bebês e crianças que consomem grandes quantidades de cenouras e outros vegetais pigmentados (NETO, 2019)

Alguns sinais e sintomas dessa hipervitaminose podem ser vistos na tabela 1, vão desde os sintomas mais leves como a alteração da pigmentação da pele até casos mais graves como o potencial de teratogenia que a Hipervitaminose A tem.

Tabela 1 – Sinais e sintomas da hipervitaminose A.

Sinais e Sintomas	Tipos de Manifestações
Visão embaçada, perda de apetite, pigmentação anormal da pele, perda de cabelo e pelos, pele seca, prurido, dor em ossos longos e aumento da incidência de fraturas ósseas.	Hipervitaminose A – Aguda
Hepatite com necrose celular, icterícia, cores amareladas da pele, tonturas, mal-estar, vômitos incoercíveis, pseudotumor cerebral, cefaleia, sintomas visuais transitórios, sensação	Hipervitaminose A - Maciça

de zumbido, fotopsia, dor retrobulbar, diplopia, perda visual permanente, hipercalcemia e hemorragia hepática fulminante.	
Doença óssea, aumento da incidência de fraturas osteoporóticas, risco aumentado de neoplasia maligna.	Hipervitaminose A – Crônica
Abortos espontâneos, malformações fetais, microcefalia e anormalidades cardíacas.	Hipervitaminose A – Efeitos teratogênicos

Fonte: Adaptado; NETO (2019)

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

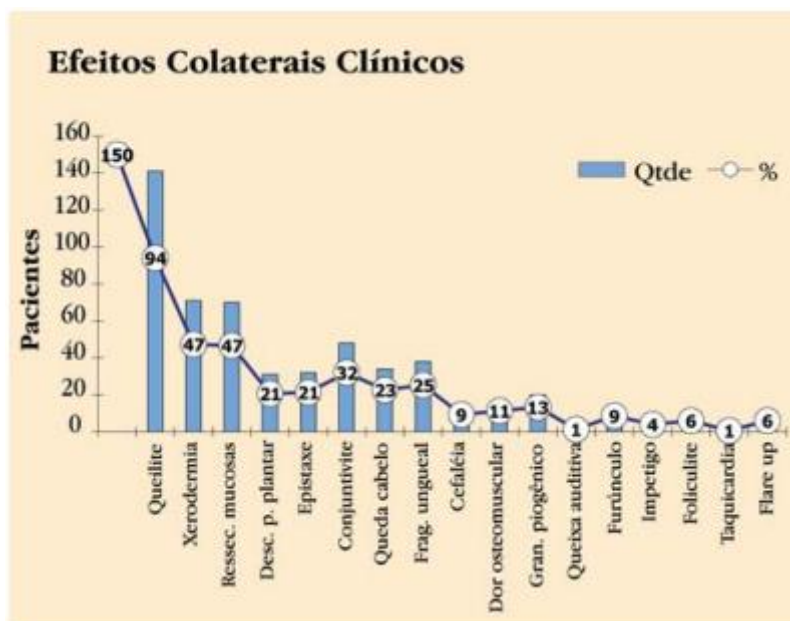
O presente estudo fez a análise da interação entre os retinoides, isotretinoína e vitamina A, e como a terapêutica concomitante impacta na saúde, mediante a consulta de artigos científicos nas bases de dados PubMed, Scielo, LILACS e Google Acadêmico. Para as buscas nas bases de dados, utilizamos os seguintes descritores: Isotretinoína, efeitos colaterais da isotretinoína, vitamina A, tratamento da acne, efeitos terapêuticos e Hipervitaminose.

Os arquivos analisados foram artigos de revisão, artigos experimentais e publicações oficiais de Organizações de Saúde, no período de 2008 a 2023. Os trabalhos que foram selecionados se adotaram na língua inglesa e portuguesa. Foram avaliados um total de 29 trabalhos que se enquadram nos critérios de inclusão, os quais consistiam em álcool ao tema, publicações em português e inglês, atualidade das informações contidas no artigo e artigos relacionados com o uso de isotretinoína para o tratamento da acne e como reações adversas promovidas, bem como artigos relativos à vitamina A, Hipervitaminose A e isotretinoína; e sua terapia concomitante e incidência em sintomas de hipervitaminose.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Brito et al (2010) traz o estudo de uma amostra de 150 pacientes com idades entre 15 e 32 anos, sendo 48% do sexo feminino e 52% do sexo masculino, o trabalho avaliou os efeitos adversos da isotretinoína no tratamento de acne graves. Na figura 4 a queilite foi o efeito adverso cutâneo mais comum, presente em 94% dos pacientes, enquanto os efeitos clínicos sistêmicos foram pouco comuns e não apresentaram significância estatística.

Figura 4 – Efeitos colaterais clínicos do uso da isotretinoína. - Distribuição dos efeitos colaterais clínicos, nos pacientes com acne, tratados com isotretinoína oral, acompanhados no CISAM, Recife-PE.



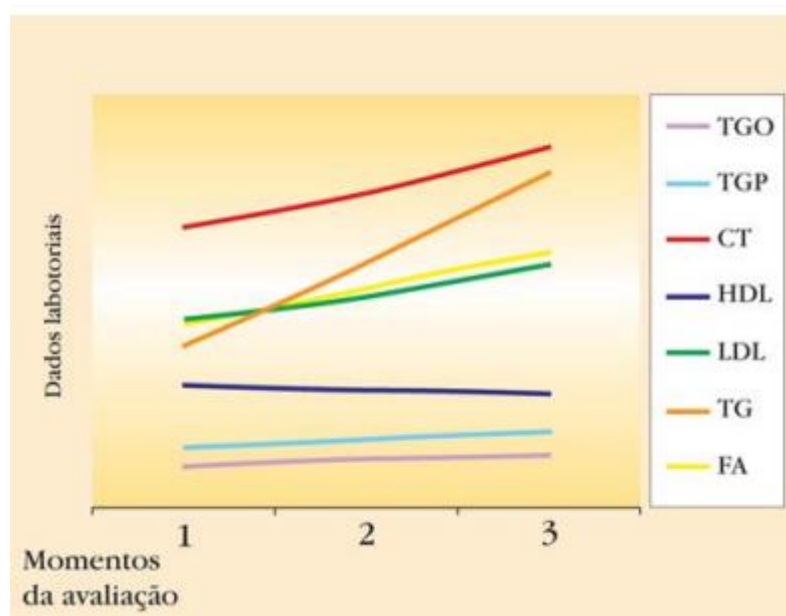
Fonte: Brito et al. (2010).

É importante ressaltar que a queilite, mesmo sendo comum, pode causar desconforto e impactar a qualidade de vida dos pacientes, sendo necessário orientá-los sobre medidas preventivas, como manter uma boa hidratação labial e utilizar protetores labiais. (BRITO et al., 2010)

Os resultados dos exames laboratoriais dos pacientes tratados não mostraram variações nas enzimas hepáticas, nos níveis de colesterol e suas frações, ou na fosfatase alcalina. No entanto, houve uma variação um pouco maior nos níveis de triglicerídeos, o que é consistente com a literatura. Nenhum paciente

precisou interromper ou alterar a dose do tratamento devido a valores anormais nos exames (BRITO et al., 2010), como se pode observar na figura 5.

Figura 5 – Exames bioquímicos dos pacientes em tratamento com a isotretinoína. (TGO, transaminase oxalacética; TGP transaminase pirúvica; CT, colesterol total; HDL, lipoproteína de alta densidade, LDL, lipoproteína de baixa densidade; TG, triglicerídeos; FA, fosfatase alcalina) – Evolução de dados laboratoriais dos pacientes tratados com isotretinoína oral, acompanhados no CISAM, Recife-PE.



Fonte: BRITO et al., 2010

Embora a isotretinoína seja uma substância eficaz no tratamento da acne, ela também apresenta diversos efeitos adversos que podem ser prejudiciais à saúde. Tais efeitos são agrupados em categorias, de acordo com suas reações indesejadas no organismo, como podemos observar na tabela 2. A isotretinoína possui também diversos efeitos colaterais semelhantes aos sintomas da hipervitaminose (CAJUEIRO, LIMA, PARTATA; 2014).

Tabela 2 – Efeitos adversos provocados pela isotretinoína

Grupo de efeitos adversos	Exemplos
Alterações mucocutâneas	Queilite, ressecamento da mucosa nasal, xerofthalmia, secura da pele com descamação e prurido, alopecia

Efeitos tóxicos sistêmicos	Teratogenicidade, reações na região musculoesquelética, sistema nervoso, hematopoiético, linfático, geniturinário
Efeitos colaterais comuns e controláveis	Secura labial ou queilite, ressecamento da mucosa nasal, xeroftalmia, secura da pele com descamação e prurido, alopecia
Efeitos gastrintestinais	Náuseas, vômitos, sangramentos, colite ulcerativa, anorexia e perda de peso
Efeitos oculares	Cataratas, conjuntivites, distúrbios visuais, decréscimo da visão noturna, opacidade da córnea e fotossensibilidade
Alterações hematopoiéticas e linfáticas	Leucopenia, anemia, trombocitopenia, trombocitose, aumento na taxa de sedimentação dos eritrócitos e possível diminuição na concentração da hemoglobina
Efeitos geniturinários	Proteinúria, hematúria, hiperuremia, uretrite e distúrbios menstruais
Consequências sobre o esqueleto	Hiperostoses esqueléticas ou idiopáticas difusas e ossificação extraesquelética, especialmente nas inserções tendinosas
Efeitos psicológicos	Depressão, psicoses, pensamentos e tentativas suicidas

Fonte: Adaptado, CAJUEIRO, LIMA, PARTATA; 2014

Rodrigues, Gontijo, Silva (2014) consideram a isotretinoína um medicamento eficaz no tratamento da acne, mas não pode ser considerado totalmente seguro devido aos seus efeitos adversos e colaterais. Embora bem tolerados em muitos casos, esses efeitos podem incluir reações potencialmente perigosas, como depressão, disfunção no perfil lipídico e alto potencial teratogênico, especialmente em adolescentes e mulheres na idade adulta.

Durante o tratamento da acne com isotretinoína é importante considerar os efeitos adversos associados a esse medicamento. Smith et al (2017) demonstra que a isotretinoína pode causar uma série de efeitos colaterais, incluindo ressecamento da pele, lábios e mucosas, sensibilidade ao sol, dores musculares e articulares. Além disso, alterações nos níveis de lipídios sanguíneos, como aumento do

colesterol e triglicérides, são comumente observadas em pacientes em tratamento com isotretinoína. Esses efeitos adversos devem ser monitorados de perto pelo médico e pelo farmacêutico para garantir a segurança e o bem-estar do paciente. (JONES et al., 2019).

Para Brown et al (2018), o farmacêutico desempenha um papel fundamental no tratamento da acne com isotretinoína. Eles profissionais fornecem orientações e educação aos pacientes sobre o uso adequado do medicamento e seus possíveis efeitos adversos. Além disso, o farmacêutico desempenha um papel importante na monitorização dos pacientes durante o tratamento, verificando a adesão à terapia, avaliando os efeitos colaterais e seguindo o aconselhamento adequado. Através da colaboração com médicos e outros profissionais de saúde, os farmacêuticos garantem que os pacientes recebam a informação necessária para usar a isotretinoína de forma segura e eficaz.

A comunicação efetiva entre médico, farmacêutico e paciente é crucial no tratamento com isotretinoína. Essa colaboração permite que o paciente receba informações específicas sobre os efeitos adversos da isotretinoína, bem como orientações sobre como gerenciá-los. Além disso, o farmacêutico pode oferecer suporte ao paciente, fornecendo dicas práticas, como o uso de hidratantes eficazes para minimizar o ressecamento da pele e dos lábios (JOHNSON et al., 2020).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de isotretinoína está associado ao risco de desenvolvimento de hipervitaminose A, o que ressalta a importância de um acompanhamento adequado durante o tratamento. Identificar os sinais e sintomas precoces da hipervitaminose A em esses pacientes é fundamental para prevenir complicações graves. Além disso, a avaliação do impacto dessa condição na saúde dos indivíduos destaca a necessidade de medidas preventivas e intervenções terapêuticas adequadas.

Nesse contexto, destacamos o papel essencial do farmacêutico na orientação e acompanhamento desses pacientes. Através da atenção farmacêutica, é possível fornecer informações claras sobre a importância de evitar o uso concomitante de isotretinoína e vitamina A, além de oferecer suporte na identificação precoce de sinais de hipervitaminose A e na adoção de medidas de prevenção. O trabalho em colaboração com outros profissionais de saúde, como dermatologistas, também é fundamental para garantir uma abordagem terapêutica segura e eficaz.

O trabalho em equipe entre o médico e farmacêutico garante que o paciente receba um cuidado abrangente, personalizado e seguro durante o tratamento com isotretinoína. Assim, a importância de uma abordagem integrada no uso da isotretinoína como terapia para o tratamento da acne. O próximo acompanhamento do farmacêutico é um papel crucial na prevenção, identificação e manejo da hipervitaminose A em esses pacientes. A conscientização sobre os riscos envolvidos, a identificação precoce de sinais de toxicidade e a adoção de medidas preventivas são fundamentais para garantir a segurança e a eficácia do tratamento.

REFERÊNCIAS

AGHASSI, R., VOGEL, C., SIVAMANI, R. K. A review of the safety and efficacy of tretinoin and its role in facial rejuvenation. **The Journal of clinical and aesthetic dermatology**, v. 01, n. 9, p 49-55. 2016

BIESKI, G. L. Riscos e benefícios do uso do medicamento isotretinoína para o tratamento da acne. **FACIDER-Revista Científica**, v. 1, n. 09, p. 1-15, 2016.

BRITO, M. F. M. 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, p. 331-337, 2010.

CAJUEIRO, E. S.; LIMA, L. B. R; PARTATA, A. K. ISOTRETINOÍNA E SUAS PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS. **Revista Científica do ITPAC**, [s. l.], v. 7, ed1, 2014. Disponível em: <<https://s3.us-east-1.amazonaws.com/assets.unitpac.com.br/arquivos/Revista/71/4.pdf>> Acesso em: 11 jun. 2023.

CASERTA, L; PILOTO, J. A R. Consumo excessivo de produtos vitamínicos: uma revisão. **Revista Uningá**, v. 47, n. 1, p. 84-88. 2016.

CHAVES, K. L. L; MAIA, F. A; ALMEIDA, M. T. C. Efeitos da deficiência e do excesso de vitaminas no organismo. **Anais do VIII Fórum FEPEG**, [s. l.], n. 1, ed. 8, p. 24-27, 2014. Disponível em: http://www.fepeg2014.unimontes.br/sites/default/files/resumos/arquivo_pdf_anais/resumo_expandido_extensao_pronto_0.pdf. Acesso em: 07 jun. 2023.

CORDEIRO, L. C. et al. Isotretinoína: Possível Interferência na Cicatrização Pós-Exodontia. **Revista Naval de Odontologia**, v. 47, n. 2, p. 58-67, 2020.

DA CONCEIÇÃO, C. P. ; BUFAIÇAL, D. M. L. A.; DE MORAES FILHO, A. V.. ISOTRETINOÍNA: AVALIAÇÃO DOS RISCOS E BENEFÍCIOS NO TRATAMENTO DA ACNE. **SAÚDE & CIÊNCIA EM AÇÃO**, v. 7, n. 1, p. 89-103, 2021.

DE MESQUITA SILVA, R. B; KOHLER, A. F.; DA COSTA, P. M. Avaliação da resposta genotóxica e citotóxica de usuários de isotretinoína. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 10, n. 5, p. 6-22, 2016.

DE OLIVEIRA, G. A et al. Isotretinoína no tratamento da acne: Riscos e benefícios. **Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro**, v. 1, n. 1 p. 01-20, 2020.

DINIZ, L. M. S.; LIMA, E. O; FILHO, G. O. Farmacocinética e farmacodinâmica dos retinoides sistêmicos no tratamento da acne vulgar. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 77, n. 6, p. 685-691, 2002.

FOX, L. T.; MERK, H. F.; BICKERS, D. R. Isotretinoína: mecanismos de ação. **Jornal da Academia Americana de Dermatologia**, v. 50, n. 5, p. S86-S90, 2004.

GONÇALVES, A. F. et al. Uso indiscriminado de isotretinoína no tratamento da acne severa e seus efeitos adversos. **Revista Artigos. Com**, v. 32, [s.n.] p. e9216-e9216, 2021.

KATSAMBAS, A.; DESSINIOTI, C. Tratamentos novos e emergentes em dermatologia: acne. **Terapia dermatológica**, v. 21, n. 2, p. 86-95, 2008.

KOLBE, A. C.; SILVA, F. L. Uso da isotretinoína no tratamento da acne e sua relação com a halitose. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 16, n. 1, p. 101-105, 2017.

KORECK, AI et al. Hipervitaminose A associada ao tratamento com isotretinoína: relato de caso. **Medicina**, v. 98, n. 26, p. e16121, 2019.

LEE, Y. H. e cols. Terapia com isotretinoína para acne vulgar: uma revisão sistemática e meta-análise. **Jornal da Academia Americana de Dermatologia**, v. 79, n. 4, p. 698-704.e7, 2018.

LIMA, A. Vitamina A. In: Vitamina A. [S. l.], 2013. Disponível em: <<https://www.infoescola.com/bioquimica/vitamina-a/>>. Acesso em: 13 abr. 2023.

LLOYD, C. M.; GILLETT, C. E.; GRANT-KELS, J. M. Acne vulgaris. **Clinics in Dermatology**, v. 35, n. 2, p. 109-115, mar.-apr. 2017.

MAGIN, P., *et al.* A systematic review of the evidence for 'myths and misconceptions' in acne management: diet, face-washing and sunlight. **Family Practice**, v. 23, n. 4, p. 46-50. 2006

TATIANA T F. [S. l.], 2014. Disponível em: http://fait.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/FwA6AES0O2rXm4J_2021-7-2-16-37-48.pdf. Acesso em: 12 abr. 2023.

NACCER, B. N. ; CAMBRUZZI, I. Isotretinoína: novas facetas de utilização. **Universidade do Grande Rio**. Orientador: Professor Bruno Eduardo Morais Nunes. 2020. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina) - Universidade do Grande Rio, [S. l.], 2020. p. 41. Disponível em: http://blogs.unigranrio.br/bibliotecavirtual/files/2021/02/Isotretinoina_novas-facetras-de-utilizacao.pdf. Acesso em: 12 abr. 2023.

NETO, R. A. B. Hipervitaminose A. *In*: **Hipervitaminose A**. São Paulo, 26 mar. 2019. Disponível em: <https://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/7694/hipervitaminose_a.htm>. Acesso em: 13 abr. 2023.

PAIXÃO, T. S. **Avaliação dos efeitos da isotretinoína oral em pacientes com acne**: revisão bibliográfica. Orientador: Ms. Patrícia Gigliotti. 2016. Monografia (Programa de Aprimoramento Profissional, área de Análises Clínicas/Laboratório de Saúde Pública) - Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru, 2016.

PEREIRA, W. G. O.; DAMASCENA, R. S. 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 de Psicologia**, v. 11, n. 35, p. 42-55, 2017.

PINTO, M. T et al. Efeitos da Hipervitaminose A sobre o Disco Epifisário de Fêmures de Ratos. **Saúde e Pesquisa**, v. 8, n. 2, p. 225-232, Maringá, 2015.

RODRIGUES , E. P.; GONTIJO, E. E. L; SILVA, M. G. PERFIL DOS PACIENTES COM ACNE TRATADOS COM ISOTRETINOÍNA ATENDIDOS NA CLÍNICA DE DERMATOLOGIA E LASER NO PERÍODO DE 2009 E 2012, NA CIDADE DE GURUPI, TOCANTINS. A Revista Científica do ITPAC, [s. l.], v. 7, ed. 3, 2014. Disponível em: https://s3.us-east-1.amazonaws.com/assets.unitpac.com.br/arquivos/Revista/25/Artigo_7.pdf. Acesso em: 24 fev. 2023.

VALADARES, M. C. A; RIBEIRO, M. G; BERNARDES, MEC Farmacologia clínica: fundamentos para a prática médica. **Guanabara Koogan**, [S.I.] Rio de Janeiro, 2012.

ZAENGLEIN, A. L., *et al.* Guidelines of care for the management of acne vulgaris. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 74, n. 5, p. 945-973.e33. 2016