



**FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE**

**JOSILAYNE FERNANDES QUIEZI**

**ALTERAÇÕES CAUSADAS AO FETO PELO USO DE  
ISOTRETINOÍNA DURANTE A GESTAÇÃO**

**Josilayne Fernandes Queizi**

**ALTERAÇÕES CAUSADAS AO FETO PELO USO DE  
ISOTRETINOÍNA DURANTE A GESTAÇÃO**

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador (a): Prof<sup>a</sup>. Esp. Jucélia da Silva Nunes.

Ariquemes - RO  
2013

**Josilayne Fernandes Queizi**

# **ALTERAÇÕES CAUSADAS AO FETO PELO USO DE ISOTRETINOÍNA DURANTE A GESTAÇÃO**

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia, da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

## **COMISSÃO EXAMINADORA**

---

Orientador (a): Prof<sup>a</sup>. Esp. Jucélia da Silva Nunes  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

---

Prof<sup>a</sup>. Esp. Vivianne Guimarães Silva  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

---

Prof.Dra. Fábيا Maria Pereira de Sá  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Ariquemes, 06 de Dezembro de 2013.

Aos meus pais, Daniel e Marilza, pelo amor, dedicação, ensinamentos, pelo apoio incondicional em todos os momentos da minha vida e por me fazer acreditar que tudo é possível basta perseguir os sonhos. Amo vocês.

Dedico.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, por me iluminar e abençoar minha trajetória.

Ao meu pai Daniel, e minha mãe Marilza, pelo apoio e por tudo que sempre fizeram por mim, pela simplicidade, exemplo, amizade, e carinho, fundamentais na construção do meu caráter.

Agradeço aos meus irmãos pelo amor e incentivo.

Agradeço ao meu namorado Jean Simonato, pela paciência, companheirismo e confiança em todos esses anos.

Em especial agradeço a minha professora Jucélia da Silva Nunes, que foi uma orientadora extraordinária, estando sempre presente, esclarecendo as minhas dúvidas, tendo muita paciência, competência, confiança, conhecimentos e principalmente a amizade.

A todos que direto ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigada.

“A persistência é o menor caminho do êxito.”

**Charles Chaplin**

## RESUMO

A isotretinoína é um retinoide sintético oral usado contra a acne grave e é considerado altamente teratogênico, sendo seu uso contra indicado durante a gravidez. O objetivo deste estudo foi identificar na literatura as alterações causadas ao feto pelo uso de Isotretinoína durante a gestação. A pesquisa aborda uma revisão integrativa da literatura. O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS). Foram selecionadas 33 publicações. O uso da Isotretinoína no tratamento de acne durante a gravidez causa alterações no feto e atingem a sua formação: Óssea, ocular, do Sistema Nervoso Central, Cardíaca, Renal, Pulmonar, Sistema Gastrointestinal e Genital. Sendo que todas essas alterações são graves, impedindo muitas vezes que o feto se desenvolva e venha a nascer. Portanto, nenhuma dose de isotretinoína sistêmica é considerada segura durante a gravidez. O uso da Isotretinoína em mulheres em idade fértil é uma questão de saúde pública devido aos riscos de abortos espontâneos e eletivos, nascimento de crianças com malformações que requerem tratamentos e serviços de saúde contínuo. Faz-se essencial, que profissionais da saúde divulguem o risco teratogênico deste medicamento.

**Palavras-chave:** Isotretinoína, Gravidez, Alterações fetais.

## ABSTRACT

Isotretinoin is an oral synthetic retinoid used against severe acne and is considered highly teratogenic, and its use is contraindicated during pregnancy. The aim of this study was to identify changes in the literature to the fetus caused by the use of isotretinoin during pregnancy. The research addresses an integrative literature review. The literature survey was conducted on the basis of Latin American Literature Data on Health Sciences ( LILACS ) . 33 publications were selected. The use of isotretinoin in acne treatment during pregnancy causes changes in the fetus and affect your training: Bone, Eye, Central Nervous System, Cardiac, Renal, Pulmonary, Gastrointestinal System and Genital. Since all these changes are severe, often preventing the fetus to develop and come to birth. Therefore, no dose systemic isotretinoin is considered safe during pregnancy. The use of isotretinoin in women of childbearing age is a public health issue because of the risk of spontaneous and elective abortions, birth of children with malformations requiring continuous treatment and health services. It is essential that health professionals disclose the teratogenic risk of this drug.

**Keywords:** Isotretinoin, Pregnancy, Fetal alterations.



## SUMÁRIO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>INTRODUÇÃO</b> .....  | <b>9</b>  |
| 2 OBJETIVOS .....  | 12        |
| 2.1 OBJETIVO GERAL .....   | 12        |
| 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....  | 12        |
| 3 METODOLOGIA.....   | 13        |
| 4 REVISÃO DE LITERATURA .....  | 14        |
| 4.1 ACNE: CONCEITOS E DEFINIÇÕES.....  | 14        |
| 4.2 O USO DE ISOTRETINOÍNA PARA O TRATAMENTO DA ACNE .....                   | 15        |
| 4.3 USO DA ISOTRETINOÍNA NA GESTAÇÃO.....                                    | 17        |
| <b>4.3.1 Principais Efeitos Teratogênicos da Isotretinoína no Feto</b> ..... | <b>19</b> |
| <b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....  | <b>23</b> |
| <b>REFERÊNCIAS</b> .....   | <b>24</b> |

## INTRODUÇÃO

A utilização de medicamentos por gestantes e seus efeitos sobre o feto passou a ser objeto de grande preocupação após a tragédia da talidomida ocorrida entre 1950 e 1960. Cerca de 10 mil crianças nascidas naquele período apresentaram alterações congênitas, associadas à utilização deste medicamento durante a gravidez (CARMO; NITRINI, 2004).

Ha tempos atrás, poderia se considerar ou acreditar que a placenta funcionava como barreira protetora, que protegia o feto de qualquer agressão farmacológica. Atualmente, após muitas pesquisas, chegou - se a conclusão de que, isso não é uma verdade, muitos medicamentos acabam atravessando a barreira placentária e atingindo o feto drasticamente (BERGLUND et al., 1984).

Para Barros (2002), apesar de todos os riscos que a gestante está sujeita ao medicar-se com determinados medicamentos, o quadro que se apresenta atualmente é a gestante sendo estimulada pela própria indústria farmacêutica a consumir remédios. Neste universo poderá estar prevalecendo a força e interesse do mercado produtor de medicamentos, tanto em países europeus, Estados Unidos e Brasil.

Estudos mostram que, em relação a uma classificação dos medicamentos pelos riscos que podem trazer ao feto, cerca de 40,0% dos medicamentos que são prescritos às gestantes, a segurança de seu uso na gravidez pode ser questionada, pois coloca em risco a formação das futuras crianças (CASTRO, 1998).

Como qualquer individuo, a gestante está sujeita a intercorrências de saúde que impõem o uso de medicamentos. A gestação é considerada uma situação única e a resposta fetal, diante da medicação ingerida pela mãe, podem resultar em toxicidade fetal, com lesões de variadas proporções, sendo algumas irreversíveis (GOMES, 1999).

Os autores Carmo e Nitrini (2004) relatam que, quando uma mulher gestante ingere ou recebe qualquer medicamento, dois organismos poderão ser afetados, sendo que um deles (o feto) que ainda não possui a mesma capacidade de metabolizar substâncias que a mãe, colocando em risco, portanto esse feto, que esta sujeito a efeitos negativos não esperados.

Para os autores citados acima, esta situação deve-se às novas características

dos cuidados médicos que têm conduzido à impossibilidade do estabelecimento de diagnóstico, sem o qual não deveria haver terapêutica, todavia, as condições econômicas e psicológicas do exercício médico levam o profissional a prescrever medicamentos sem um adequado exame diagnóstico.

Segundo Carmo (2003), tem-se historicamente focado, principalmente, as anomalias morfológicas evidentes e graves (maiores) que podem acontecer no feto, mas para esta autora a tendência é de ampliar o conceito para inclusão das anomalias estruturais menores, das latentes (que podem aparecer anos depois do nascimento) e das alterações funcionais que ocorrem de maneira ofensiva à criança, portanto se torna preocupante a situação do uso de medicações pela gestante e da automedicação pelas mesmas.

(Portanto para Carmo, 2003) como se dispõe de poucas informações sobre o risco de má-formações congênitas produzidas pelos medicamentos e sobre a excreção dos fármacos pelo leite materno, é essencial evitar, na medida do possível, a administração de fármacos durante a gravidez e a lactação.

A gestação é ainda uma fase de profundas alterações hormonais, metabólicas e vasculares. Assim, a pele também sofre o impacto dessas mudanças. Sabe-se que a acne é multifatorial, ou seja, um conjunto de aspectos genéticos e hormonais determina a predisposição da mulher a apresentá-la (CARMO; NITRINI, 2003).

De acordo com o autor Borelli (2003), corpo de uma mulher grávida libera altos níveis do hormônio andrógeno, que levam as glândulas sebáceas da pele ficar maior. Isso aumenta a produção de sebo, uma secreção oleosa que aparece nos poros da pele e propicia o surgimento de cravos.

Tais circunstâncias são perfeitas para o aparecimento de *Propionibacterium acnes* que fazem as bactérias crescer e prosperar, levando a uma súbita erupção de acne no rosto. Mais comumente, as mulheres grávidas vão notar espinhas no queixo e ao redor da boca, embora elas também possam aparecer nos braços, costas e na testa (BORELLI, 2003).

(Segundo Rathke et al., (2001), há relação entre aumento dos níveis de progesterona e o surgimento da acne. Desse modo, sabe-se que há aumento da produção de progesterona durante a gravidez. Com isso, pode-se observar que o aumento de seus níveis está associado também à elevação da oleosidade da pele, fato que facilita a ocorrência da acne.

Alguns medicamentos, no entanto, devem ser rigorosamente contra -

indicados. Mesmo a mulher apresentando esteticamente desejo de se tratar neste período, não será permitido que utilize medicamentos para a acne na gravidez, por ser extremamente prejudiciais para o feto em desenvolvimento (BORELLI, 2003) .

Refletindo sobre este contexto e considerando a discussão dos autores citados acima, surgiu a necessidade de um estudo mais aprofundado sobre os efeitos da medicação na saúde materna e em seu feto. Entre os medicamentos, pensou-se em estudar com maior ênfase a isotretinoína por ser um medicamento utilizado para a acne, visto que a acne pode exacerbar-se na gravidez e trazer incômodos para a gestante.

Este estudo tem com questão norteadora "Quais os efeitos da medicação Isotretinoína para o feto?" A pesquisa tem como objetivo identificar os efeitos da medicação Isotretinoína nesta fase delicada da mulher, que é a gestação, e sua consequência teratogênica. Pensa-se com isso acrescentar mais uma fonte para conhecimento sobre o assunto para os profissionais de saúde que trabalham com mulheres gestantes.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Discorrer sobre as alterações causadas ao feto pelo uso de Isotretinoína durante a gestação.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Apresentar conceitos e definições sobre a acne vulgar;
- Discorrer sobre o uso de Isotretinoína para o tratamento da acne;
- Evidenciar as alterações fisiológicas ocorrentes no feto com o uso da Isotretinoína na gestação;

### 3 METODOLOGIA

A pesquisa aborda uma revisão integrativa da literatura. A revisão integrativa é definida como a construção de uma análise ampla de literatura, contribuindo para as discussões sobre métodos e resultados de pesquisas, assim como reflexões sobre a realização de futuros estudos. Esse método de pesquisa permite a síntese de estudos publicados e possibilita conclusões gerais a respeito de uma particular área de estudo (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Para a realização da revisão integrativa, utilizaram-se as seguintes etapas: identificação da questão da pesquisa para reconhecimento dos descritores, busca de literatura conforme os critérios de inclusão; categorização dos artigos a partir do instrumento da coleta de dados, que definiu as informações a serem extraídas dos estudos selecionados.

O levantamento bibliográfico foi realizado de Agosto a Setembro de 2013 nas bases de dados Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS). Para o levantamento dos artigos utilizou-se as palavras chave: Isotretinoína, Gravidez, Alterações fetais. Os critérios de inclusão foram: Artigos completos, da área médica e de farmácia; artigos disponíveis eletronicamente nas referidas bases de dados.

Foram selecionadas 33 publicações.

## 4 REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 ACNE: CONCEITOS E DEFINIÇÕES

A acne vulgar é uma dermatose crônica, específica dos folículos pilossebáceos, que são unidades compostas por uma glândula sebácea bem desenvolvida e um pelo rudimentar (BOLDEN; SHULMAN, 2002).

Para Yarack et al. (2005), a acne se localiza principalmente nas regiões; da face, costas, peito e ombros, pois nestes locais as glândulas sebáceas são maiores e mais numerosas.

Os autores supracitados revelam que, vários fatores interferem na fisiopatologia da acne, como aumento da secreção de sebo pelas glândulas sebáceas, hiperqueratinização e obstrução dos Folículos sebáceos, infecção dos folículos pela bactéria *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) e, muitas vezes, inflamação.

Acne é uma dermatose extremamente comum na prática médica. Em recente levantamento epidemiológico realizado pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (2006), 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 11-30 anos de idade irão sofrer de acne. Seu tratamento justifica-se pela possibilidade de evitar tanto lesões cutâneas permanentes quanto aparecimento ou agravamento de transtornos psicológicos oriundos do abalo à autoestima ocasionado pelas lesões (PICARDI et al., 2000).

Os principais fatores etiopatogênicos relacionados à acne são: 1) produção de andrógenos pelo corpo, 2) produção excessiva de sebo, 3) alteração na descamação do epitélio do ducto da glândula sebácea, 4) proliferação de *Propionibacterium acnes*, e 5) respostas inflamatórias e imunológicas do indivíduo (SINCLAIR; JORDAN, 2005).

Clinicamente a acne é classificada conforme a sua tipologia em vulgar, hiperandrogênica, iatrogênica, cosmética, escoriado, neonatal, conglobata, fulminante, comedonica, pápulo-pustuloso grave, nódulo-quisto e da mulher adulta (GIACHETTI, 2008).

De acordo com Pimentel (2008), conforme as características clínicas das lesões acneicas a acne passa a ser classificada qualitativamente em cinco graus de acometimento: Grau 0 (pré acne/ hiperqueratose folicular); Grau I (acne com comedões/comedões e pápulas); Grau II (Acne pápulopustulosa/pápulas e pústulas superficiais); Grau III (acne pústulo nodular/pústulas profundas e nódulos); e Grau IV (acne nódulo quístico/nódulos, quistes e cicatrizes).

A escolha do tratamento para acne compreende 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, retinoides e fármacos antibacterianos tópicos para os casos mais leves até o uso de antibióticos sistêmicos, terapias hormonais e o uso de isotretinoína para os casos mais graves e resistentes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2008).

#### 4.2 O USO DE ISOTRETINOÍNA PARA O TRATAMENTO DA ACNE

Antes da década de 1940, não havia tratamento efetivo para a acne. Aguardava-se a cura espontânea ou prescreviam-se as poucas opções existentes, tais como tópicos de baixa eficácia como enxofre, resorcina, ácido salicílico, tratamentos sistêmicos ineficazes como cálcio, auto-hemoterapia, arsênico, e radioterapia, que controlava a doença, produzindo atrofia da pele e das glândulas sebáceas, porém causava efeitos adversos sérios e tardios consequente ao dano acumulativo tipo actínico, radiodermite crônica e até câncer de tireoide (SAMPAIO et al., 2008).

A busca pelo tratamento da acne continuou e os pesquisadores concluíram que, o tratamento da acne tem como principais objetivos reduzir a queratinização folicular, diminuir a atividade das glândulas sebáceas e reduzir a população de *Propionibacterium acnes* no folículo. Dentre os produtos utilizados para tratamento da acne, encontram-se os retinóides tópicos e orais, os antimicrobianos tópicos, o ácido azelaico, o ácido salicílico, a nicotinamida, os antibióticos orais e as terapias hormonais (antiandrógenos) (HANSUN, 2000).

Entre 1960 e 1990, produtos tópicos eficazes foram sendo introduzidos no tratamento da acne vulgar, tais como peróxido de benzoila (1965), retinóides, representados pela tretinoína (1969), antibióticos, como a eritromicina e a



clindamicina (1983) e ácido azelaico (1985) (HANSUN, 2000).

Peck et al. (1982), realizaram um dos primeiros estudos comparando isotretinoína oral com placebo em pacientes com acne grave. Foram avaliados 33 pacientes randomizados nos 2 grupos, sendo que aqueles que receberam isotretinoína o fizeram em uma dose média de 0,65 mg /kg/dia por 16 semanas.

Os resultados clínicos favoráveis ao uso da isotretinoína foram estatisticamente significativos, mas o estudo teve muitas limitações metodológicas, pois, além do número pequeno de pacientes, cerca de metade dos do grupo placebo apresentou piora clínica, necessitando abandonar o estudo (PECK et al., 1982).

Todas as opções terapêuticas disponíveis, incluindo a isotretinoína oral, têm sido discutidas entre os especialistas em dermatologia no mundo todo. Aos tratamentos tópicos e/ou sistêmicos, associam-se outros recursos, como extração de comedões, esfoliações ou *peelings* químicos, infiltração intralesional com corticóide nos nódulos inflamatórios e nas cicatrizes hipertrofiadas, crioterapia com gás carbônico (CO<sub>2</sub>) ou nitrogênio líquido, drenagem cirúrgica de cistos e abscessos, entre outros (JACOBS; DEUTSCH; BREWER, 2001).

Quando a acne alcança os graus II e III uma das opções de tratamento pelos especialistas portanto é a isotretinoína, substância derivada da vitamina A. A isotretinoína consegue também eliminar as condições que propiciam o desenvolvimento de bactérias e a inflamação. Age ainda evitando a obstrução da abertura do folículo piloso e reduz a inflamação (SAMPAIO et al., 2008).

A Isotretinoína é o ácido 13-cis retinóico, medicação pertencente à família dos retinóides que tem ação queratolítica, esfoliante, sebonormalizadora e antibacteriana, sendo a medicação de eleição para o tratamento de acne de graus elevados (HANSUN, 2000).

A isotretinoína demonstra grande eficiência terapêutica relacionada à indução e controle da diferenciação epitelial, nos tecidos secretores de muco ou queratinizantes, à produção de prostaglandinas E<sub>2</sub>, de colágeno, de precursores da queratina, como os tonofilamentos e tonofibrilas, e ao controle da proliferação de *Propionibacterium acne* (DINIZ et al., 2002).

Segundo Hansun (2000), o principal mecanismo de ação da isotretinoína ocorre na glândula sebácea, através da ligação a receptores para retinóides específicos, reduzindo sua atividade, seu tamanho e a quantidade de sebo

produzida em 75% após quatro semanas de tratamento.

O perfil farmacocinético da isotretinoína é análogo ao da vitamina A. Após administração oral, o pico de concentração plasmática da isotretinoína é atingido em cerca de 2 a 4 horas. Aproximadamente 20% da isotretinoína são absorvidos quando administrada com estômago vazio, aumentando para 40% quando em presença de alimento (AL-KHAWAJAH, 1996).

A duração mínima do tratamento é de cinco meses. A dose inicial utilizada varia de um a 2mg/kg/dia, podendo ser reduzida após 45 a 60 dias, com dose diária mínima de 0,5mg/kg/dia, até atingir a dose total mínima de 120mg/kg (BALDWIN, 2002).

Cerca de 2% dos casos são mais resistentes ao tratamento; em geral, são homens ou mulheres com problemas hormonais. Nesses casos pode ser necessário prolongar o uso da isotretinoína por mais um a três meses (ELLIS; KRACH, 2001).

Usualmente, percebe-se melhora da acne desde o início do tratamento com a isotretinoína, mas é possível ocorrer uma piora entre a segunda e a sexta semana. Depois, ocorre a evolução gradativa até se alcance o desaparecimento das lesões (ELLIS; KRACH, 2001).

#### 4.3 USO DA ISOTRETINOÍNA NA GESTAÇÃO

A isotretinoína é uma droga contra indicada em mulheres que estão ou possam engravidar durante o tratamento ou no mês seguinte ao término do uso da mesma, devido ao seu efeito teratogênico. Foi introduzida no mercado como Accutane, por Hoffman-La Roche, em 1982, principalmente na tentativa de melhorar a atividade biológica (BALDWIN, 2002).

O autor supracitado comenta que, por ser teratogênica a Isotretinoína pode ocasionar graves defeitos físicos ao feto, quando ocorrer gravidez durante o seu uso ou mesmo até um mês após sua interrupção.

O sangue do feto mistura-se com da mãe através do cordão umbilical. Neste momento a barreira placentária pode não ser suficiente para protegê-lo da toxicidade de determinadas drogas como a Isotretinoína (Sampaio et al., 2008). Na figura 1 é possível ver a interação do sangue materno com o sangue fetal.

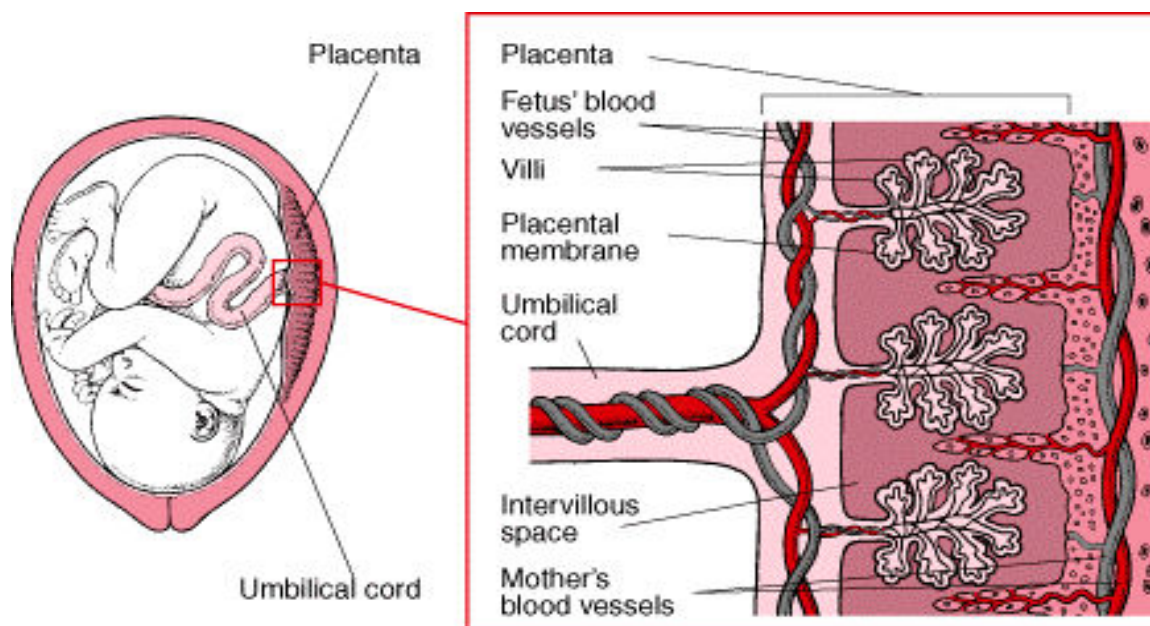


Figura 1 - Teratogenicidade e uso de medicamentos na Gravidez e Amamentação

Fonte: (GOMES et al., 1999)

Um medicamento teratogêno é um agente capaz de causar defeitos de nascimento ou "malformação congênita". Muitos efeitos teratogênicos são funcionais e comportamentais e não se tornam evidentes até que a criança tenha a idade no qual essas funções ou comportamentos normalmente se desenvolvem. Um termo mais abrangente para defeitos de nascimento que leva em conta defeitos funcionais ou comportamentais é "anomalias congênitas" (GOMES; REIS, 2003).

Conforme estudos realizados em outros países, o autor acima relata que, a incidência de importantes anormalidades estruturais em fetos varia de 2- 4%. Se malformações menores, tais como dedos extras forem incluídos, isto poderia aumentar até cerca de 10%. Cerca de 25% destas anormalidades são devidas provavelmente a predisposição genética, enquanto 2-3% são induzidas por medicamentos (YOUNG, 2011).

Gomes e Reis (2003) reforçam que, teratógenos podem causar aborto espontâneo, anormalidades congênitas, retardo do crescimento intrauterino, retardo mental, carcinogênese, e mutatógenese.

Se a exposição ocorre nos primeiros 12-15 dias após a concepção, quando as células estão em seu potencial total, se uma célula for atingida ou morta outra pode assumir sua função. O feto pode não ser danificado. Portanto os primeiros 3 meses são o mais críticos em termos de malformações. Assim, defeitos funcionais e

comportamentais têm sido associados com exposição a drogas em fases posteriores da gestação (YOUNG, 2001).

Focando a Isotretinoína, um estudo realizado no Brasil em 2011, descobriu um caso de gestação onde a mãe utilizou o medicamento e com 14 semanas de gestação a ecografia mostrou alteração no sistema nervoso central, coração e orelhas, não confirmadas por morfometria fetal (GRESSELE et al., 2011).

Portanto, qualquer fármaco administrado em dose adequada à gestante é capaz de atravessar a placenta em alguma extensão, a menos que seja biotransformado durante a passagem ou seu peso molecular e baixa solubilidade em lipídios limite a transferência transplacentária. Quando a gestante se medica, deve ter em mente que, o feto é potencial receptor do mesmo (WHO, 2006).

#### **4.3.1 Principais Efeitos Teratogênicos da Isotretinoína no Feto**

O principal metabólito sanguíneo da isotretinoína é o 4-oxi-iso-tretinoína, que se forma rapidamente após a administração oral da droga (ASSIS; BARRETO, 2002).

A isotretinoína é aparentemente eliminada quase que exclusivamente através do metabolismo hepático e excreção biliar. A função hepática deve ser examinada antes e um mês após o início do tratamento e, subsequentemente, em intervalos trimestrais (ASSIS; BARRETO, 2002).

Malformações podem ocorrer mesmo com curtos períodos de utilização de Isotretinoína. Portanto, nenhuma dose de isotretinoína sistêmica é considerada segura durante a gravidez. O uso da Isotretinoína em mulheres em idade fértil é uma questão de saúde pública devido aos riscos de abortos espontâneos e eletivos, nascimento de crianças com malformações que requerem tratamentos e serviços de saúde contínua (WHO, 2006).

Diante da geração de defeitos permanentes no feto, a medicação Isotretinoína deve ser rigorosamente contra - indicada. Por isso, o uso de isotretinoína é proibido em gestantes e é imprescindível que as mulheres realizem teste de gravidez antes de iniciar o tratamento. As mulheres que têm vida sexual ativa devem usar dois métodos anticoncepcionais concomitantes durante o tratamento e por pelo menos dois meses após o final do tratamento (YOUNG, 2001).

No Brasil, o Instituto Brasileiro de Defesa do Consumidor (IDEC) constatou que a negligência por parte do governo, dos médicos e dos fabricantes com a prescrição da isotretinoína pode causar defeitos congênitos tão graves quanto os causados pela talidomida nos anos 50. Esse estudo foi feito com 61,2% dos dermatologistas registrados no Conselho Regional de Medicina do Distrito Federal (WHO, 2006).

Sabendo-se do evidente potencial teratogênico da isotretinoína, os autores citam em relação às alterações ósseas que, as implicações desse fármaco, resultam na interferência do delicado processo de ossificação endocondral, dificultando a formação regular dos ossos (ASSIS; BARRETO, 2002).

Para o autor supracitado, as múltiplas publicações a cerca da relação entre a isotretinoína e o sistema esquelético sempre relataram os aspectos negativos dessa interação, principalmente no que diz respeito à exacerbação da dosagem da droga e sua utilização em fases críticas como o período gestacional e a idade infantil, onde está ocorrendo a formação óssea (ASSIS; BARRETO, 2002).

Quanto às alterações oculares podem ocorrer a microftalmia e a anoftalmia que são termos que descrevem a presença de um globo ocular de tamanho menor do normal, ou a ausência dele (anoftalmia). Na microftalmia, o diâmetro da córnea é geralmente menor que 10 mm e o diâmetro ântero-posterior do globo é menor que 20 mm (GOMES; REIS, 2003).

Conforme Borelli (2003), a alteração de Sistema Nervoso central também pode ocorrer, e um dos eventos pode ser a Hidrocefalia que, é definida como o aumento do volume do crânio devido ao aumento do volume das cavidades cerebrais, pelo acúmulo de liquor em seu interior. A hidrocefalia congênita pode iniciar ainda durante a gravidez, podendo ser detectada pelo ultrassom de controle.

Na alteração cardíaca causada pela droga acontece a chamada de Tetralogia de Fallot, onde há redução do fluxo pulmonar na criança, pela mistura do sangue venoso com o arterial na aorta e conseqüente redução no conteúdo de oxigênio do sangue que vai para os órgãos, causando quadros de dispnéia, hipotensão postural entre outros. Na história clínica tem importância a relação da doença com a duração da cianose. Se ela estiver presente desde o nascimento, é devido à doença cardíaca congênita (ELLIS; KRACH, 2001).

A conseqüência para o feto pode também estar relacionada à formação renal, onde surge a agenesia renal, que corresponde à ausência congênita de um rim (agenesia unilateral) ou dos dois rins (agenesia bilateral). A situação é incompatível

com a vida, de forma que costuma provocar a morte antes do nascimento ou pouco tempo depois (CASTRO, 1998).

No pulmão pode ocorrer a agenesia pulmonar, considerada incompatível com o nascimento a termo e a hipoplasia pulmonar que é definida como o desenvolvimento incompleto de um ou ambos os pulmões, resultando na redução do número de dicotomizações da árvore brônquica e seus alvéolos associados. A consequência dessa deformidade é a redução no volume do pulmão acometido (ADELK et al., 2003).

Na formação do Sistema Gastro Intestinal os autores citam a agenesia ou aplasia das glândulas salivares, que pode afetar uma glândula ou grupo de glândulas, uni ou bilateralmente, em decorrência deste fato, pode haver xerostomia até graus severos em que há alteração da dentição com sua destruição precoce.

Em gestantes, a droga causa, além de inflamações de pele em vários graus, a morte do feto além das malformações graves, em alguns casos associadas com defeitos nos vasos sanguíneos (YOUNG, 2001).

(Piper et al., 1987), ressaltam que, na gestação, os medicamentos só devem ser utilizados quanto houver um benefício muito claro para a mãe e o produto estiver sendo comercializado há um tempo suficiente para ser considerado seguro em relação ao aparecimento de efeitos adversos na população exposta.

No Brasil, trabalhos consultados demonstram que a medicalização da gestante também é um fato. Observou-se em um estudo realizado em uma determinada cidade do Estado de São Paulo que, 94,6% de gestantes tomaram pelo menos um medicamento durante a gestação, com uma mediana de três medicamentos por mulher, sendo que, do total de medicamentos, 21,5% foram usados no primeiro trimestre e 88,8% desses medicamentos foram prescritos por médicos (CARMO, 2004).

Além da orientação exhaustiva e da assinatura do Termo de Consentimento Informado pelas mulheres em idade fértil, sugere-se a realização de dosagem de Hormônio de Gonadotrofina Coriônica (HCG) prévio à prescrição inicial de Isotretinoína, que deve 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, para se evitar de toda forma os efeitos drásticos ao feto causados pela droga (ANVISA, 2012).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os autores selecionados para o estudo, os mesmos deixaram evidente a gravidade do uso de medicamentos durante o período gestacional. Os autores relatam que, esta fase é delicada para a mulher, o surgimento ou aumento da acne pode ocorrer pelas alterações hormonais, mas deve ser cuidada de forma criteriosa.

A acne pode estar presente nas mulheres predisponentes a ela, porém o uso da droga Isotretinoína não é de forma alguma recomendada no período de gestação.

O uso da Isotretinoína é prejudicial para a mãe e para o feto durante a sua formação. Os achados na literatura apontaram os diversos eventos na formação do feto que podem afetar gravemente a formação neurológica, óssea, ocular, renal, pulmonar, cardíaca e do sistema gastro intestinal, impedindo muitas vezes o nascimento da criança e se o nascimento acontece pode trazer consequências traumáticas a nível físico e mental da criança com sequelas irreversíveis.

Considerando-se os resultados obtidos, sugere-se a existência de um padrão de prescrição na gestação que merece ser discutido visando à minimização de riscos e eventos adversos desnecessários, que pode comprometer a formação fetal.

Deve haver mais orientações para a gestante aliados a cuidados e critérios rigorosos para a prescrição de qualquer droga, principalmente o Isotretinoína.



## REFERÊNCIAS

ADEL K. et al. Pulmonary resection in infants for congenital pulmonary malformation, **Chest**. Kuwait, v.124, [s.n] p.98-101, Jul. 2003.

AL-KHAWAJAH, M. M. Isotretinoin for acne vulgaris. **Int. J. Dermatol.**, Philadelphia, v.35, n. 3, p. 212-215, 1996.

ANVISA. Centro de Vigilância Sanitária. Disponível em:<[http://www.cvs.saude.sp.gov.br/at\\_06\\_03.asp](http://www.cvs.saude.sp.gov.br/at_06_03.asp) - 2012> Acessado em: 18 out. 2013.

ASSIS, A.M.O; BARETO, M.L. Suplementação em vitamina A. impacto na morbidade e efeitos adversos. **Rev Bras Epidemiol**. Bahia, v. 5, n.1, p.84-92, Nov. 2002.

BALDWIN H.E. The interaction between acne vulgaris and the psyche. **Cutis**. New York. v.70, [s.n] p.133-9, Ago. 2002.

BARROS, J.A.C. Pensando o processo saúde doença: a que responde o modelo biomédico?. **Saud Soc**. São Paulo. v. 11, [s.n], p.67-84, Jan./Jul. 2002.

BERGLUND F, et al. Drug use during pregnancy and breast-feeding. **Acta Obstet Gynecologic**. [s.l], v.126, [s.n], p.1-55,1984.

BORELLI, C., et al., In vivo porphyrin production by P. acnes in untreated acne patients and its modulation by acne treatment. **Acta Derm Venereol**. Munich, Germany. v 4 [s.n] p. 316-319. 2003.

BODEN G, SHULMAN GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes defining their role in the development of insulin resistance and betacell dysfunction. **Eur J Clin Inv**. Philadelphia. v.32, [s.n], p.14-23, Jun. 2002.

CASTRO,C.G.S.O. Estudos farmacoepidemiológicos: perspectiva para a racionalidade terapêutica pediátrica e perinatal. **Boletim da Sobravime**, Rio de Janeiro. v. 30, n. 7 p.13-5, 1998.

CARMO, T.A; NITRINI, S.M.O.O.Prescrições de medicamentos para gestantes: Um estudo farmacoepidemiológico. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.20, n.4, p.1004-1013, jul-ago, 2004.

CARMO T.A, Medicamentos e gravidez. **Saúde REV**. Piracicaba, v.5, n.10, p. 55-61, 2003.

ELLIS C.N, KRACH K.J. Uses and complications of isotretinoin therapy. **J Am Acad**

**Dermatol.** Michigan. v.45, n. 5, p150-7, Nov. 2001.

GIACHETTI, A. Acne Conceptos actuales. **Conexion pediátrica**, Buenos Aires, v.1, n.2, p.1-6, mar. 2008.

GOMES, et al. Prevalência do uso de medicamentos na gravidez e relações com as características maternas. **Rev. Saúde Pública**. São Paulo. v.33, n. 3, p. 246-54, Jun. 1999.

GOMES, M.J.V.M, REIS A.M.M. **Ciências farmacêuticas: Uma abordagem em farmácia hospitalar**. 1º ed. São Paulo: Atheneu, 2003.

GRESELE et al. Uso de Roacutan® (Isotretinoína) durante o primeiro trimestre de gravidez: Um relato de caso. **Anais do IV Congresso Sul Brasileiro de Fonoaudiologia** 2011.

HASSUN K.M. Acne: Etiopatogenia. **An Bras Dermatol**. [s.l]. v.75, n.5, p.7-15, jan./fev. 2000.

JACOBS DG, DEUTSCH NL, BREWER M. SUICIDE, depression, and isotretinoin: is there a causal link? **J Am Acad Dermatol**. Oregon. v.45, n.5, p.168-75, Mai. 2001.

DINIZ, D.G.A.; LIMA, E.M.; FILHO, N.R.A. Isotretinoína: Perfis farmacológico, farmacocinético e analítico. **Rev Bras de Ciências Farmacêuticas**. Goiás. v. 38, n.4, p. 415-429, Dez. 2002.

MENDES K.D.S, SILVEIRA R.C.C.P, GALVÃO C.M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto contexto - enferm**. Florianópolis. v. 17, n.4, p.758-64, Out./Dez. 2008.

PECK GL, et al. Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne. A randomized double-blind study. **J Am Acad Dermatol**. Oregon. v.6, n.4, p.735-45, 1982.

PICARDI A, et al. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized. **Br J Dermatol**. Roma. v.143, n.5, p.983-91, Nov. 2000.

PIPER JM, et al. Prescription drug use before and during pregnancy in a Medicaid population. **Am J Obstet Gynecol** . [s.l]. v.157, p.148- 56 Jul. 1987.

PIMENTEL, A. S. **Peeling, máscara e acne: seus tipos e passo a passo do tratamento estético**. São Paulo: LMP; 336p, 2008.

RATHKE, A., et al. Contracepção hormonal contendo apenas progesterona. **Adolescência Latinoamericana**. Canoá. v. 2, n. 2, p 90-96, 2001.

SAMPAIO, S. A; RIVITTI , E. A. **Dermatologia**. Porto Alegre: Artes Médicas, 2001.

SINCLAIR W, JORDAAN HF; Guidelines for treating acne. **Clin Dermatol**. [s.l], v.22, n.5. p.439-44, 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. **An Bras Dermatol**. Brasília. v.81, n.6, p.549-58, 2006.

YOUNG, V. Teratogenicity and drugs in Breast Milk. **Applied Therapeutics-The Clinical use of drugs**, Lippincott, 7a edição, 2000.

YARAK S, et al. Hiperandrogenismo e pele: síndrome do ovário policístico e resistência periférica à insulina. **An Bras Dermatol**. Brasília. v. 80, n. 4, p.395-410, 2005.

WELLS, B. et al. Pregnancy and therapeutic considerations. **Pharmacotherapy Handbook**. Appleton & Lange, 2ª edição, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Model Formulary 2006. Disponível em:<[apps.who.int/medicinedocs/documents/s14209e/s14209e.pdf](http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14209e/s14209e.pdf)> Acessado em: 10 Out. 2013.