

ALTERAÇÕES HEPÁTICAS E LIPÍDICAS EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRATAMENTO COM ROACUTAN.

LIVER AND LIPID CHANGES IN PATIENTS UNDERGOING ROACUTAN TREATMENT

Ana Laura de Oliveira Vieira¹⁸
Júlia Lemes da Silva Estefanny¹⁹
Marcella de Melo Martins²⁰
Andriely Lima e Silva Lucas²¹

RESUMO

O uso da isotretinoína oral (Roacutan), é amplamente administrado por via sistêmica no tratamento de acne, no entanto, essa forma terapêutica expõe um potencial teratogênico com diversos efeitos colaterais mucocutâneos e com grau de toxicidade. Nesse sentido, o presente estudo objetiva analisar as possíveis alterações da função hepática e da função lipídica, por meio de exames laboratoriais de pacientes que fazem uso da isotretinoína, para o tratamento de acnes. Com autorização expressa dos 8 pacientes envolvidos no estudo, os quais optaram pelo anonimato, foi concedido o acesso aos exames de rotina que avaliaram a atividade de algumas enzimas hepáticas (AST, ALT, Gama-GT, fosfatase) e a atividade lipídica (Colesterol total, triglicerídeos, HDL), dos referidos pacientes, enquanto estavam sob o uso do medicamento. A coleta de dados deu-se no período de fevereiro de 2020 a setembro de 2021, respeitando os cuidados necessários para a realização dos exames, como o jejum de 12 horas, veto à prática de atividade física vigorosa, 24 horas antes da coleta e o consumo de bebidas alcoólicas nas 72 horas que antecederam a coleta do sangue, visto que esses são fatores pré-analíticos externos que interferem nas análises bioquímicas. Dentre os 8 pacientes assitidos, 3 apresentaram resultados fora dos valores de referência nos marcadores hepáticos e apenas 1 apresentou valor superior ao de referência dos níveis lipídicos analisados, os outros 4 pacientes não demonstraram quaisquer alterações hepáticas ou lipídicas. Dessa forma, por meio da avaliação dos resultados obtidos, foi possível compreender a ação dos fármacos no tratamento da acne.

Palavras-chave: Acne, Isotretinoína, Lipidograma, Marcadores Hepáticos, Roacutan.

ABSTRACT

The use of oral isotretinoin (Roaccutane), is widely systemic administered in the treatment of acne, however, this therapeutic form exposes a teratogenic potential with several mucocutaneous side effects and degree of toxicity. In this sense, the present study aims to analyze the possible changes in liver and lipid function through laboratory tests of patients who use isotretinoin for acne treatment. With express authorization of the 8 patients involved in the study, who opted for anonymity, it was granted access to routine tests that evaluated the activity of some liver enzymes (AST, ALT, Gamma-GT, phosphatase) and lipid activity (Total cholesterol, triglycerides, HDL) while under medication. The data collected were conducted from February 2020 to September 2021 with the necessary care to perform the examinations, such as 12-hour fasting, prior veto to the practice of vigorous physical activity for 24 hours to the collection and consumption of alcoholic beverages in the 72 hours to blood collection, since these are external pre-analysis factors that interfere with biochemical analysis. Among the 8 patients, 3 presented results out of the reference values in the hepatic markers and only 1 presented superior values to the reference values of the lipid levels analyzed, the other 4 patients did not demonstrate any hepatic and lipid alterations. Thus, by evaluating the results obtained, it was possible to understand the action of drugs in the acne treatment.

Key-words: Acne, Isotretinoin, Lipidogram, Liver Markers, Roaccutane.

¹⁸ Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Quirinópolis. E-mail: analauravieira0312@gmail.com

¹⁹ Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Quirinópolis. E-mail: juestefanny@gmail.com

²⁰ Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Quirinópolis. E-mail: martinsdemelomarcella@gmail.com

²¹ (Orientadora) Professora do Curso de Biomedicina da Faculdade de Quirinópolis. E-mail: drica_llucas@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O uso da isotretinoína oral, conhecida popularmente como Roacutan (nome comercial no Brasil, distribuído pela empresa farmacêutica Roche e, quimicamente, como ácido-13-cis-retinóico), é amplamente administrado por via sistêmica no tratamento da acne. O Roacutan é um retinóide sintético, derivado da vitamina A (retinol) e do isômetro da tretinoína. Foi introduzido em 1979 nos tratamentos para acne e aprovado para utilização em 1982, pelo órgão responsável pela fiscalização da segurança na fabricação e na distribuição de alimentos e de remédios dos Estados Unidos, o FDA (Food and Drug Administration). A ação dos retinóides tem o intuito de eliminar os comedões já existentes e impedir que novos comedões se formem (DINIZ et al, 2002).

O advento da isotretinoína mudou completamente a forma de tratamento da acne, revolucionando a história dos medicamentos dermatológicos, assim como a penicilina e os corticóides em outros tratamentos. Pacientes de acne grave, que antes não tinham escapatória às cicatrizes e aos tratamentos paliativos, passaram a ter uma chance mais palpável de alcançar uma cura verdadeira (ROCHA, et al., 2015).

Entretanto, o tratamento com isotretinoína possui grande potencial teratogênico e muitos efeitos colaterais mucocutâneos e tóxicos sistêmicos que o tornam contraindicado em diversas situações e fazem o seu uso ser muito restrito, sendo indicado apenas para acnes mais graves, tais como a acne nódulo-cística (grau III), conglobata (grau IV) e acne pustulosa (grau II). Entre os efeitos mucocutâneos estão a secura do tecido epitelial e das mucosas, sendo esses os sintomas mais comuns, porém, quando se está sob a utilização do fármaco, quanto aos efeitos tóxicos sistêmicos, esses consistem em formas mais raras e dependem da suscetibilidade pessoal de cada paciente. Tais efeitos incluem: exarcebação da acne, hiperostose, distúrbios sensoriais, alterações sanguíneas e metabólicas, mialgia, artralgia, distúrbios hepáticos e biliares, entre outros (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

As alterações das enzimas hepáticas geralmente são leves e reversíveis após a interrupção da medicação. O aumento das transaminases hepáticas ocorre no primeiro mês de medicação e não costuma ser alterado depois dos dois primeiros meses. Ainda não se sabe como a isotretinoína causa alteração nas enzimas hepáticas,

porém teoriza-se que os retinóides livres afetam a síntese de glicoproteínas ou sua expressão e lesionam a membrana celular dos hepatócitos (BORGES et al., 2011).

As alterações lipídicas são variações laboratoriais, mais comuns em pacientes que estão sob o uso de isotretinoína, especificamente, e as elevações nos níveis de colesterol total, ocorrem em cerca de 20% dos pacientes. Uma vez alterado o colesterol total, os níveis de triglicérides e de LDL também tendem a aumentar, enquanto os de HDL tendem a diminuir durante o uso do fármaco. (BORGES et al, 2011, p. 399).

1 REVISÃO DE LITERATURA

A Isotretinoína é uma substância química derivada da vitamina A, à qual pertence a um grupo de medicamentos classificados como retinoides, sendo quimicamente denominada de ácido-13-cisretinóico; suas características farmacocinéticas são semelhantes às da vitamina A. Encontra-se na lista C2 de Substâncias Retinoicas, da Portaria 344/1998, por meio da qual sua utilização depende da prescrição médica, portanto, necessita estar em Receituário de Controle Especial, em duas vias, e a receita deverá ser retida no ato da compra, pois, pacientes que fazem uso da isotretinoína podem apresentar algumas alterações laboratoriais, como citado anteriormente, tais como: “elevação do triglicérides, do colesterol total, da creatinoquinase, das plaquetas, diminuição dos leucócitos ou hemácias, dos marcadores hepáticos e de cálcio”. Outros efeitos adversos também podem estar relacionados a alterações em sistemas como o cardiorrespiratório, gastrointestinal, geniturinário, além de causar teratogenicidade em pacientes gestantes, portanto, pacientes do sexo feminino, especialmente, devem ser orientadas e estarem conscientes de que não podem engravidar durante o tratamento com essa medicação, uma vez que existem muitos casos de má formação congênita, de parto prematuro e de abortos espontâneos (SAMPAIO; et al., 2009).

Valentic, Elias e Weinstein (1983) descreveram a ocorrência de hipercalcemia em um paciente jovem com 19 anos, que fazia uso de isotretinoína, com doses médias a altas por períodos extensos. Antes de iniciar a terapia, as concentrações de cálcio e de triglicérides, bem como a contagem das células sanguíneas para avaliar a função hepática, estavam dentro do limite de normalidade; e a reversibilidade da hipercalcemia em 36 horas após cessar a terapia, favorece a hipótese de que a droga era responsável pela hipercalcemia (OLIVEIRA, 2009, p. 42).

É possível que essas alterações sejam causadas por diversos motivos, como pelo aumento de absorção de gordura que encadeia a elevação dos quilomícrons, que também podem sofrer alterações em sua eliminação, aumento na síntese ou diminuição metabólica do LDL ou aumento na síntese de colesterol e triglicerídeos no fígado. Em caso de elevado valor do perfil lipídico, é necessário que seja prescrita uma dieta para controlar os níveis de colesterol e suas frações e alguns pesquisadores ainda discutem sobre os riscos cardiovasculares oferecidos por esse tratamento. Quando esse aumento ocorre, os níveis lipídicos dos pacientes apenas voltam a normalidade com o encerramento da medicação, cerca de 2 a 4 semanas após o fim do tratamento (BORGES et al., 2011).

No ano de 1931, foi definida a estrutura química da vitamina A por Paul Karrer e seus colaboradores, os quais a denominaram de axeroftol, tendo como base sua ação preventiva contra a doença xeroftalmia, uma infecção que se caracterizava pelo ressecamento e pelo espessamento da conjuntiva. Em 1934, Wald isolou uma substância obtida da retina de um animal, cujo nome proposto foi retinina. Entretanto, em 1944, Morton confirmou em seus estudos que esse composto era um aldeído da vitamina A e o denominou de retinaldeído ou retinal (DINIZ, et al., 2002).

Em 1955 foi sintetizada a isotretinoína ou ácido 13-cis-retinoico. Sua utilização no tratamento da acne inflamatória grave, dos tipos cística e conglobata, iniciaram-se em 1976 na Europa e em 1980 nos Estados Unidos (SAMPAIO, BAGATIN, 2008, p.362).

Revista Científica da Faculdade Quirinópolis

As vitaminas são compostos orgânicos requeridos pelo nosso corpo em quantidades reduzidas para realizar diversas atividades celulares específicas, portanto, as vitaminas podem ser classificadas de acordo com sua solubilidade e suas funções no metabolismo. As vitaminas do grupo B e C são hidrossolúveis e estão envolvidas em reações de manutenção no metabolismo energético e armazenadas no organismo em grande quantidade. As vitaminas A, D, E e K são lipossolúveis, portanto, são liberadas, absorvidas e transportadas com a gordura da dieta. A vitamina A apresenta uma infinidade de efeitos em diversos processos biológicos. As características farmacocinéticas da isotretinoína são análogas as da vitamina A, a qual, após sua administração oral, as concentrações plasmáticas máximas da isotretinoína são atingidas em torno de duas a quatro horas (CHAMPE et al., 2000).

No paciente em jejum, a biodisponibilidade da droga oral é estimada em cerca de 20%, aumentando significativamente para 40% o grau de absorção gastrointestinal quando existe a presença de alimento, ocorrendo o retardado esvaziamento gástrico e elevando o tempo de permanência da droga, bem como a sua solubilização e a estimulação da bile (DINIZ, LIMA, FILHO, 2002; FOX; MERK; BICKERS, 2006; apud VALADARES, RIBEIRO, BERNARDES, 2012, p. 23).

Retinoides são importantes reguladores da diferenciação e da proliferação epidérmica. Como moléculas lipofílicas, essas substâncias se difundem através das membranas celulares, ligando-se a receptores nucleares e modulando a expressão de genes responsáveis pela diferenciação celular, o que normaliza e estabiliza a queratinização folicular e os sinais pró-inflamatórios na unidade pilossebácea. Assim sendo, derivados sintéticos da vitamina A (retinol), apresentam papel fundamental no tratamento da acne, porque agem na lesão primária, o microcomedão, além de seu importante papel pela atividade supressiva das glândulas sebáceas (JAIN, S. 2004).

1.1 Caracterização Da Acne

Segundo Neto et al (2015), nota-se que a acne é uma das dermatoses que mais acarreta incômodo social em todas as faixas etárias e sexo. Calcula-se que aproximadamente 40 a 50 milhões de pessoas vivenciam esta condição inflamatória, a qual caracteriza a desordem cutânea mais vista por dermatologistas, como sendo uma doença genético-hormonal, autolimitada, de colocação pilossebácea, com desenvolvimento de comedões, pápulas e cistos, e que, em seu avanço, agrega um processo inflamatório de maior veemência, estendendo à formação de pústulas e abscessos. A pele é o maior órgão do corpo humano e sua função envolve sensação, secreção, termorregulação e proteção, é um envoltório elástico que preserva o homem do meio ambiente em combate a passagem de agentes químicos e físicos, e interdita a eliminação excessiva de água e de eletrólitos (BIESKI, 2016).

Segundo Silva; Costa; Moreira (2014) a patogênese da acne pode ser dividida em quatro fatores primários, sendo eles:

- Hiperplasia, que ocorre nas glândulas sebáceas e a produção demasiada de sebo;
- Hiperqueratinização folicular;
- Proliferação do folículo piloso pelo *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*);

- Inflamação acentuada e resposta imunológica.

A hiperplasia das glândulas sebáceas e a hiperqueratinização folicular são responsáveis pelas lesões iniciais da acne. Essas lesões podem ser fechadas, em que não conseguimos visualizar o poro, chamado de comedão branco, ou abertas, chamadas de comedão negro. É exatamente no comedão que ocorre o processo inflamatório da acne que origina os níveis de gravidade, a depender do tamanho dessa lesão inflamatória (FIGUEIREDO et al., 2011).

A acne pode ser dividida e classificada em 4 graus de intensidade de acordo com a gravidade e a localização, sendo assim:

- Grau I: presente na face com presença de comedões, oleosidade da pele e poros dilatados;

- Grau II: presente na face com presença de pápulas e pústulas;

- Grau III: presente na face com presença de nódulos e cistos;

- Grau IV: presente na face, colo e dorso com presença de nódulos e cistos.

Embora a severidade do quadro clínico possa evoluir do grau I para o grau IV, alguns quadros ainda são caracterizados com dois ou mais graus em somente um caso (CARVALHO LEITE, 2005).

1.1 Ação farmacológica

O fígado é o órgão central no metabolismo dos fármacos e xenobióticos transformando-os em metabólitos mais polares e que podem ser eliminados pela urina ou pela bile. Em geral, a metabolização ocorre em duas fases, I e II. A fase I envolve reação de oxidação, redução e hidrólise, e os produtos originários desta reação são, em geral, mais reativos e tóxicos do que a droga original ou com potencial carcinogênico. As enzimas do citocromo P450 (CYP1, CYP2, CYP3) codificam as enzimas que participam da biotransformação na fase I. A CYP3A4 é responsável pela metabolização da maioria dos fármacos (ARMENIO, et al., 2021.)

Uma série de fatores pode contribuir para uma menor capacidade de metabolização de uma determinada droga ou xenobiótico, a saber, fatores genéticos (acetiladores lentos, produção deficiente ou em excesso de citocromo P450), diferença de gênero, uso de contraceptivos orais, uso concomitante de drogas indutoras do citocromo; faixa etária – os recém-nascidos e idosos apresentam menor capacidade de

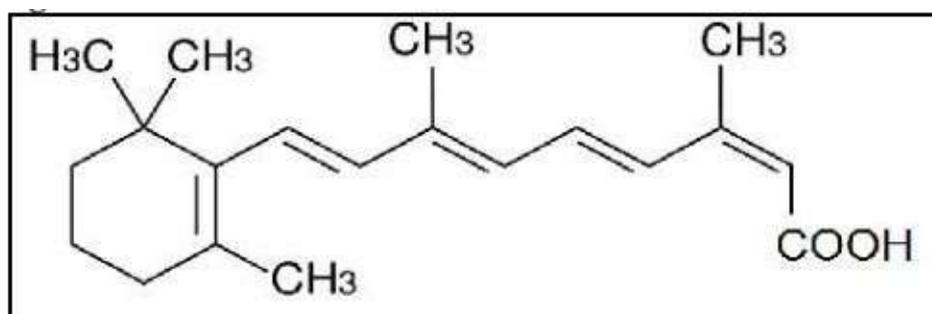
metabolização; estado nutricional, estados patológicos; inibição ou competição enzimática, quando uma ou mais droga compete pelo mesmo sítio ativo; o uso de álcool e de fumo podem interferir na metabolização (ARMENIO, et al., 2021).

O mecanismo exato pelo qual a isotretinoína causa elevação nas enzimas hepáticas é desconhecido. Acredita-se que os ácidos retinoides livres alteram a síntese de glicoproteínas ou a expressão genômica e produzam lesão na membrana celular dos hepatócitos. Avaliações laboratoriais antes do início do tratamento devem incluir, além da dosagem dos lipídios séricos e das enzimas hepáticas, hemograma completo, glicemia de jejum e tempo de protrombina (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

Em decorrência do processo de oxidação, ocorre a metabolização da isotretinoína pelas enzimas do citocromo P450 na parede estomacal, dando origem aos metabólitos 4-oxo-isotretinoína, tretinoína e 4-oxo-tretinoína, em que o principal metabólito é o 4-oxo-isotretinoína, que se acumula no sangue a partir de administrações consecutivas. É excretada pela bile, após ser conjugada com o ácido glicurônico. Porém, os outros metabólitos são lentamente depositados no plasma, apresentando meia-vida de eliminação média de 25 horas. Entretanto, a meia-vida da isotretinoína é de 7 a 39 horas, estabelecendo-se, através de administrações repetidas, sendo o estado de equilíbrio dinâmico em cinco a sete dias (DINIZ et al., 2010).

Durante esta pesquisa foi feito o estudo clínico com 8 (oito) pessoas que fizeram o tratamento e que foram submetidas a esse acompanhamento e fizeram as avaliações durante seis meses até o tratamento ser finalizado.

Figura 1. Estrutura molecular da isotretinoína.



Fonte: ROBERTSON et al, 2003; apud VALADARES, RIBEIRO, BERNARDES, 2012.

Ao citar sobre problemas com acnes lembramos sempre da eficácia do tratamento com o Roacutan, que é um grande aliado para as pessoas que sofrem com esse problema, desse modo, para dar início ao tratamento, é necessário passar por avaliações

clínicas e laboratoriais, além de continuar com acompanhamento durante o uso do medicamento, pois podem surgir quadros de intercorrências durante a medicação, em especial, o aumento de enzimas hepáticas (COSTA IV et al., 2018).

2 TEORIA GERAL

Durante o tratamento do roacutan os efeitos vão se manifestando no decorrer do tempo, sendo, assim, podemos perceber e ir estudando sobre os diversos efeitos que ocorrem em pessoas diferentes. Baseado em algum esquema, foi comprovado que o uso da isotretinoína é um tratamento seguro, desde que seja feito de maneira certa. É bom lembrar que existem algumas alterações mais predominantes que outras, embora não sejam necessariamente preocupantes, pois elas ainda estão no limitado que se pode considerar normal, na maioria dos pacientes (ROCHA, et al., 2015).

Há muito tempo, o uso do Roacutan vem ajudando e satisfazendo muitos pacientes, principalmente aqueles que apresentam acnes severas, ou para quem o tratamento convencional não foi suficiente.

O uso da isotretinoína durante a gestação, ou até um mês anterior a ela, é extremamente perigoso, pois dentre os riscos incluem-se anomalias no sistema nervoso central, no crânio facial, anomalias cardíacas, entre outras. O risco de má formação dos fetos, em mulheres que foram expostas à substância, é superior a 30%. Por isso, é sempre necessário fazer vários exames sanguíneos a fim de se analisar o funcionamento de todo nosso sistema orgânico, antes de iniciar o tratamento, como citado anteriormente (PIETROBELI, 2007).

Nesse sentido, no presente estudo, foram solicitados alguns exames aos pacientes que participaram da pesquisa, entre eles: o Lipidograma, os Triglicérides, o HDL e VLDL, os quais têm por função medir o nível de gordura no sangue. O TGO, conhecido como transaminase oxalacética ou AST (aspartato aminotransferase) e o TGP conhecido como transaminase pirúvica ou ALT (alanina aminotransferase), são enzimas que podem ser dosadas no sangue e refletem o status de funcionamento do fígado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021.) A transaminase oxalacética ou aspartato aminotransferase encontra-se elevada, quando a lesão do fígado é mais crônica, já que está localizada mais internamente nos hepatócitos. No entanto, essa enzima também pode estar presente no coração, podendo ser utilizada como marcador cardíaco, indicando infarto ou isquemia (YONEDA, et al., 2016).

Gama-glutamilttransferase (GGT) – é a enzima mais relacionada aos fenômenos colestáticos, sejam intra e/ou extra-hepáticos. Em geral, há aumento nos níveis da GGT em icterícias obstrutivas, hepatopatias alcoólicas, hepatites tóxico- medicamentosas, tumores hepáticos. Ocorre elevação discreta nas hepatites virais, exceto nas formas colestáticas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021.)

A fosfatase alcalina (FA) é uma enzima que está presente em diferentes tecidos humanos e apresenta 4 subtipos de acordo com sua localização (intestinal, placentária, células germinativas e fígado/osso/rim). Suas funções são pouco conhecidas e seus níveis no sangue variam com a idade, sendo mais altos nas crianças (crescimento ósseo) do que nos adultos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

3 MATERIAIS E METODOLOGIA

No presente estudo de caso, acompanhado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), foi permitido o acesso aos exames de rotina de 8 pacientes que cooperaram para o estudo, de ambos os sexos, sendo 5 femininos e 3 masculinos. Serão avaliadas, nos exames, as alterações hepáticas (AST, ALT, Gama-GT, FA) e algumas frações lipídicas (Colesterol Total, Triglicerídeos, HDL E VLDL) de cada paciente, enquanto faziam a utilização da isotretinoína. Todos os contribuintes tiveram a identidade preservada, como estabelecido no acordo que possibilitou a análise dos exames e permitiu que o estudo fosse realizado.

O estudo foi realizado com 8 pacientes, sendo o paciente número 1, do sexo masculino, 17 anos, possui acne de grau III, caracterizada pela presença de cravos, espinhas pequenas, grandes lesões, profundas, dolorosas, avermelhadas e bastante inflamadas. Essas lesões são chamadas de nódulos e cistos e nomeia este grau de acne também como nódulo-cístico. O paciente 2, também do sexo masculino, 18 anos, está igualmente em situação de acne de grau III. A terceira paciente, do sexo feminino, 21 anos, possui acne de grau II, na qual há presença de comedões, pápulas avermelhadas e pústulas. A inflamação é intensa, mas as lesões variam de quantidade, podendo ser numerosas ou não. A acne de grau II também é chamada de pustulosa ou pápulo-pustulosa, por causa da grande presença de pápulas e pústulas (SAMPAIO, 2007). Todos eles ingerem a mesma quantidade de medicação diária (40mg por dia).

A acne de grau II, como apresentada pela paciente 3, é a acne mais branda, a qual é recomendado receitar a isotretinoína, porém não são todos os casos desse tipo de acne

que são encaminhados ao uso do fármaco. A acne pustulosa (grau II) só é tratada com Roacutan quando ela é persistente e resiste ao tratamento convencional, não demonstrando melhora sem um medicamento mais agressivo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002). Na acne de grau III, presente em outros dois pacientes, os quais apresentaram alterações nos exames, no entanto, o tratamento com isotretinoína é muito mais comum.

A prescrição de isotretinoína deve respeitar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, estabelecidos pelo Ministério da Saúde (Portaria Nº 389, das 19 de setembro de 2001. DO 182-E, de 21/09/01). No SUS – Sistema Único de Saúde – o fármaco só é liberado gratuitamente para pacientes que estejam no grau 3 ou 4 (BRITO et al., 2010). Nessa situação, a paciente de número 2, que apresenta acne mais leve (grau II), não se encaixaria nos pré-requisitos para garantir o benefício de receber o remédio pelo sistema público. Apesar disso, o uso do Roacutan por pacientes com esse grau de acne não é contraindicado, pelo contrário, é bastante comum. O caso leva em consideração a resistência da acne em relação ao tratamento convencional, e não a gravidade das suas lesões (JUNIOR et al., 2009).

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Após uma criteriosa análise dos resultados apresentados, ficou constatado que 2 dos 3 pacientes observados apresentaram alterações nos exames. O dano ao fígado, oriundo da medicação, pode ser hepatocelular, alterando biomarcadores como aspartato amino transferase (AST) e alanina amino transferase (ALT), ou hepatobiliar, o que leva ao aumento de bilirrubina (direta), enzimas fosfatase alcalina e gama glutamil transferase (gama-GT) (BERTOLAMI, 2005). Além dos biomarcadores hepáticos, também foram analisados os resultados acerca do perfil lipídico de cada um dos pacientes.

Tabela 1: Média de Exames Solicitados

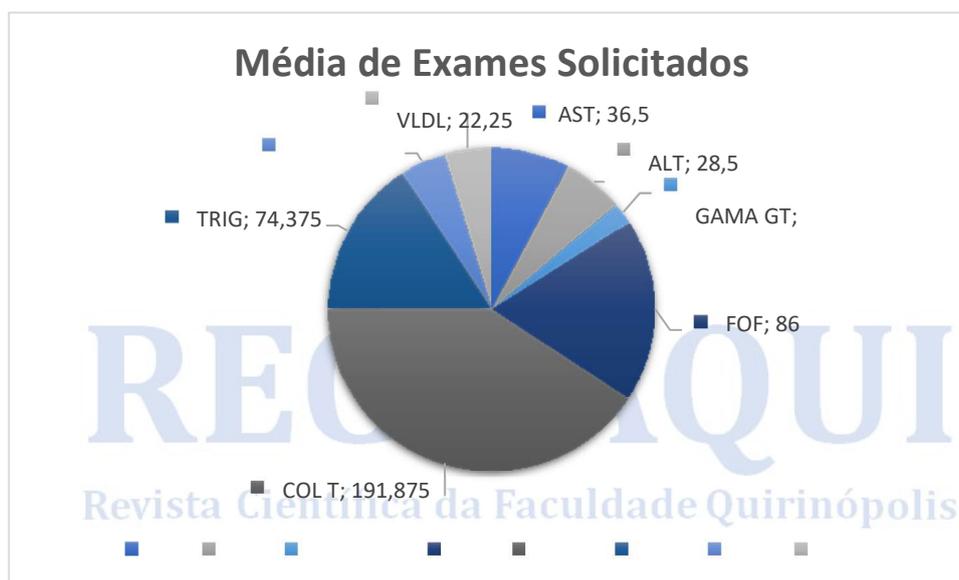
PACIENTE S	AST	ALT	GAMA GT	FOSF ALC	COL TOT	TRIGL	HDL	VLDL
1	42	40	29	117	208	302	33	60
2	117	79	16	173	143	108	40	21,6
3	26	31	0	0	237	108	40	81
4	22	13	36	40	153	77	57	15,4

5	23	20	0	83	176	0	0	0
6	20	13	0	86	189	0	0	0
7	24	16	0	68	200	0	0	0
8	18	16	0	121	229	0	0	0
Media	39,25	28,75	10,13	86,0	191,87	74,37	21,25	22,25

Fonte: Arquivo Próprio, 2021.

Durante o estudo clínico foram solicitados alguns exames para alguns pacientes e para outros não, exames que o médico acha necessários dentro do tratamento clínico. Tal critério foi escolhido pelo médico durante o tratamento.

Gráfico 1: Média de Exames Solicitados



Fonte: Arquivo Próprio, 2021.

Apenas 4 pacientes apresentaram alterações, tanto nos biomarcadores hepáticos quanto no nível lipídico. Em relação aos marcadores hepáticos, a fosfatase alcalina, que reflete o dano das células ducto-biliares (MOTTA, 2009), alcançou a marca de 117u/L, quando o valor referencial encontra-se entre 32 e 92 u/L. O TGP chegou ao valor limite de 40 u/L, sendo a faixa referencial de 10 a 40u/L. Já o TGO apresentou apenas uma pequena elevação de 42u/L, ultrapassando o valor máximo de 10 a 40u/L. Isso indica que o excesso dessas enzimas já está sendo derramado no sangue (MARCHESE, 2018).

Em relação ao perfil lipídico do paciente, é possível observar que o soro encontra-se ligeiramente turvo, o que significa que a amostra está levemente lipêmica, ou seja, com um aumento de lipídios totais. Os níveis de colesterol total também apresentaram uma pequena alteração com 208mg/dL, valor esse acima do referencial de 200mg/dL. Em relação aos triglicerídeos, o mesmo ultrapassou o valor referencial de

(150mg/dL), chegando a 302mg/dL. O HDL, conhecido também como colesterol bom, por outro lado, revela um índice menor do que o mínimo, que é 40. O colesterol VLDL, que aumenta o risco de obstrução de vasos e de problemas cardíacos, demonstra uma quantidade muito acima do referencial de 30mg/dL, chegando a 60mg/dL.

O paciente número 2 realizou os exames em fevereiro de 2020, também em jejum de 12 horas. Como podemos observar no quadro abaixo, os parâmetros desse paciente apresentaram uma pequena alteração em duas enzimas hepáticas, TGO e TGP, resultados que diferem dos parâmetros analisados anteriormente; as elevações apresentadas sugerem um pequeno dano ao fígado (MOTTA,2003).

A fosfatase alcalina, assim como as enzimas transaminases, apresentou um aumento em relação ao valor referencial. A quantidade deveria estar na faixa de 32 a 92u/L em paciente a partir dos 15 anos de idade e a do paciente atinge a marca de 173u/L com 18 anos. Isso representa um grande dano às células ducto-biliares, pois a diferença entre o referencial máximo e o valor obtido é significativa. Em relação ao perfil lipídico, o paciente não apresentou alterações consideráveis. Todos os valores encontram-se em nível normal, com exceção apenas do HDL que se encontra no limite do valor ideal.

Gráfico 2: Média de Resultados Alterados



Fonte: Arquivo Próprio, 2021.

Para pacientes com elevação isolada da GGT, mudanças dos hábitos de vida, particularmente abstinência alcoólica, causam grande impacto na redução da GGT. Nos pacientes com GGT elevada, devido à doença hepática gordurosa nãoalcoólica, deve-se recomendar prática regular de atividade física, alimentação equilibrada, balanceada

com fibras, proteínas e redução de gorduras e açúcares (carboidratos) industrializados e moderação ou suspensão do consumo de álcool e de tabagismo. Consultar um hepatologista é relevante para melhor afastar as causas de doenças hepáticas e de outros órgãos e para a orientação de uma vida mais saudável (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Os resultados obtidos nos exames dos pacientes observados foram muito divergentes entre si. Poucos pacientes apresentaram alterações em quase todos os marcadores avaliados, e os demais não apresentaram modificações nas funções hepáticas e lipídicas. Sendo assim, supõem-se que as causas para tamanha diferença sejam desencadeadas pela interferência de agentes externos, como a dieta ou os hábitos pessoais. Diante dos fatos expostos, faz-se necessário um tratamento e acompanhamento adequado, com a participação de uma equipe multidisciplinar e inclusão relevante do farmacêutico, já que ele é quem conhece a farmacologia do medicamento, seus efeitos adversos e suas interações.

Segundo o estudo realizado em 2010 por (BRITO et al. 2010.), 150 pacientes que foram submetidos ao tratamento com isotretinoína oral, para o tratamento de acne não apresentaram alterações significativas nos níveis de colesterol, de triglicerídeos, de transaminases hepáticas e de fosfatase alcalina antes ou durante o tratamento. Esses pacientes realizavam consultas periodicamente, a cada três meses, para verificar os níveis séricos. A distribuição quanto à faixa etária concentra-se em pessoas de 15 a 32 anos, sendo a maioria entre 18 e 25 anos.

AHMAD (2021) realizou uma pesquisa, assim como no estudo realizado por Brito e colaboradores (2010), em que os pacientes participantes foram avaliados realizando exames laboratoriais antes de iniciarem o tratamento e periodicamente a cada três meses, no entanto, os pacientes do estudo realizado por Ahmad tiveram alterações significativas nas transaminases hepáticas, na maioria, entre os 58 pacientes participantes.

Já em 2014 (SILVA, et al., 2014) analisaram o caso de apenas um paciente de 20 anos que realizou um acompanhamento farmacoterapêutico com isotretinoína, também para o tratamento da acne grave, e durante o período de tratamento, seus exames bioquímicos, como colesterol total, HDL, LDL, VLDL e triglicerídeos foram avaliados por cinco vezes. O HDL e o VLDL, assim como os triglicerídeos, tiveram discreta alteração a partir da segunda avaliação, no entanto as transaminases

hepáticas, TGP e TGO tiveram alterações notáveis a partir da segunda avaliação, até o final da quinta avaliação.

No estudo realizado em 2019 por (ANDRADE et al., 2019), os colaboradores eram mulheres em idade reprodutiva fértil, utilizando isotretinoína como farmacoterapia, as quais foram avaliadas com o objetivo de destacar as reações mais prevalentes causadas pela medicação. Quanto às alterações laboratoriais, foi observado o aumento significativo das transaminases hepáticas, sendo elas AST e ALT.

Apesar das inúmeras reações adversas relatadas, a isotretinoína apresenta-se como alternativa favorável ao tratamento de patologias relacionadas com a regulação da diferenciação epitelial, mesmo mediante as limitações ao seu uso, devido a sua elevada toxicidade, ao grande potencial teratogênico e à baixa estabilidade química (DINIZ, 2008).

O tratamento da acne pode ser feito por via oral ou por via tópica. Na atualidade, o tratamento mais comum para a acne de grau moderado a grave é feito com a isotretinoína oral. O tratamento da acne visa controlar os diferentes fatores que levam ao seu surgimento. Diante disso, é possível identificar os objetivos principais da farmacoterapia dessa patologia, tratando-se de controlar a hiperqueratose de retenção, reduzir a produção de sebo, diminuir a população bacteriana e eliminar a inflamação (KOLBE, 2017).

CONCLUSÃO

De acordo com os níveis apresentados nos exames descritos acima, podemos concluir que a isotretinoína (Roacutan) pode levar o paciente a diversas alterações hepáticas e lipídicas. Grande parte das alterações pode ser causada pela genética, pelos hábitos alimentares e até mesmo por dietas. Constituída, assim, de forma segura e eficaz, a terapia por meio da isotretinoína é utilizada em diversos países, sendo feita de forma segura e dentro dos protocolos vigente, é possível obter-se resultados satisfatórios.

A isotretinoína é considerada uma droga segura, desde que o tratamento siga todos os protocolos e recomendações, mantendo-se um hábito de vida saudável para que não haja efeitos colaterais durante o tratamento. De fato, em alguns pacientes vai haver alterações em marcadores hepáticos e lipídicos, mas isso está relacionado ao fármaco e degradado pelo metabolismo de cada um. Como observado nos exames dos pacientes analisados, o nível de variação dos biomarcadores que indicam lesão hepática e

desregulação lipídica diferencia-se de paciente para paciente, pois é influenciado pelos hábitos alimentares, pela hidratação e por outros cuidados que são necessários para concluir a terapia com isotretinoína da melhor forma possível.

O paciente que utiliza o fármaco tem uma chance real de cura, livrando-se da acne, das lesões e evitando cicatrizes mais graves, o que, conseqüentemente, eleva a sua autoestima e sua qualidade de vida. As alterações, de maneira geral, não são prejudiciais do ponto de vista fisiopatológico, pois não excedem a normalidade na grande maioria dos pacientes que a utilizam (BORGES, 2011).

A inserção do Roacutan no tratamento de acne vulgar foi revolucionária e, até hoje, continua sendo um dos métodos mais eficazes e seguros para lidar com essa doença dermatológica. Quanto aos riscos que acompanham a medicação, é necessário que seja feito um acompanhamento cuidadoso dos pacientes, pois apesar de pequenas, existem chances de ser necessária a interrupção do tratamento (JUNIOR et al., 2009).

REFERÊNCIAS

BERTOLAMI, M. C. **Mechanisms of hepatotoxicity**. Arquivos brasileiros de cardiologia, v. 85, p. 25-27, 2005.

BORGES, M. B. et al. Avaliação laboratorial do perfil lipídico e testes de lesão hepatocelular em pacientes com acne vulgar sob uso de isotretinoína oral. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**. São Paulo; 2011. p. 397-402.

BRASIL. Ministério da Saude. Secretaria de Assistência à Saúde. Departamento de sistemas e redes assistenciais. **Protocolos clínicos e Diretrizes terapêuticas**.

Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

BRITO. M. de F. de M. et al. Avaliação dos efeitos adversos clínicos e alterações laboratoriais em pacientes com acne vulgar tratados com isotretinoína oral. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. 2010, 85 (3). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962010000300006>. Acesso em: 15 de nov de 2021.

CAJUEIRO, E. S.; LIMA, L. B. R.; PARTATA, A. K. **Isotretinoína e suas propriedades farmacológicas**. Revista Científica do ITPAC, v. 7, n. 1, p. 1-16, ja, 2014.

CARVALHO LEITE, A.; CARVALHO LEITE, A. **Benefícios da isotretinoína no tratamentoda acne nódulo-cística em pacientes hiperandrogênicas devido à síndrome dos ovários policísticos**. Medicina Cutânea Ibero-latino-americana, v. 33, n. 5, p. 211-218, 2005. Disponível em: [https://www.medigraphic.com/cgi-](https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=5458)

[bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=5458](https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=5458). Acesso em: 14 set. 2021.

CHIVOT, M. Retinoid therapy for acne. **A comparative review**. American Journal of Clinical Dermatology, 6:9-13, 2005.

DINIZ, Danielle Guimarães Almeida. **Obtenção, caracterização e avaliação da citotoxicidade sobre células neoplásicas da isotretinoína encapsulada em**

lipossomas e nanocápsulas poliméricas. 177f. (Dissertação em Pós-Graduação em Ciências da Saúde). Brasília, UNB-UFG-UFMS, 2008. Disponível em:

<http://repositorio.bce.unb.br/bitstream/10482/2099/1/2008_DanielleGuimaraesADini z.pdf. Acesso em: 17 Nov. 2021.

DINIZ, Danielle Guimarães Almeida. **Obtenção, caracterização e avaliação da citotoxicidade sobre células neoplásicas da isotretinoína encapsulada em lipossomas e nanocápsulas poliméricas.** 177f. (Dissertação em Pós-Graduação em Ciências da Saúde). Brasília, UNB-UFG-UFMS, 2008. Disponível em: . Acesso em: 15 nov. 2021.

DINIZ, Danielle Guimarães Almeida; LIMA, Eliana Martins; FILHO, Nelson Roberto Antoniosi. **Isotretinoína: perfis farmacológico, farmacocinético e analítico.**

Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. Goiânia. v. 38, n. 4, 2002. Disponível em: Acesso em: 16 nov. 2021.

FIGUEIREDO, A. et al. **Avaliação e tratamento do doente com acne - parte I: epidemiologia, etiopatogenia, clínica, classificação, impacto psicossocial, mitos e realidades, diagnóstico diferencial e estudos complementares.** Revista Portuguesa de Clínica Geral, v. 27, p. 59-65,2011. Disponível em: <https://repositorio.chporto.pt/bitstream/10400.16/1504/1/Avalia%C3%A7%C3%A3o%20e%20tratamento%20do%20doente%20com%20acne.pdf>. Acesso em: 08 set.

2021.

FIGUEIREDO, Américo. Et al. Avaliação e tratamento do doente com acne – Parte I: Epidemiologia, etiopatogenia, clínica, classificação, impacto psicossocial, mitos e realidades, diagnóstico diferencial e estudos complementares. **Revista Portuguesa de Clínica Geral.** Lisboa, v.27, n.1, 2011^a. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/pdf/rpcg/v27n1/v27n1a11.pdf>. Acesso em: 22 de Abril de 2019.

JAIN, S. **Tropical tretinoin or adapalene in acne vulgaris: an overview.** Journal or Dermatological Treatment, 15:200-207, 2004.

JUNIOR, E. D. da S. et al. Isotretinoína no tratamento da acne: riscos x benefícios.

Rev. Bras. Farm., 90(3): 186-189, 2009.

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. Salvador, v. 16, n. 1, p. 101-105, jan./ Acesso em 18 dez. 2021.

MARCHESE, G. M. et al. Acta Médica - Ligas Acadêmicas. **Transaminases elevadas em um paciente assintomático:** o que fazer? Vol. 39, n. 1 (2018).

MOTTA V. T. **Bioquímica clínica para o Laboratório:** princípios e interpretações. 4. ed. Porto Alegre: Médica Missau; 2003.

NAPPO, S.; CARLINE, E.A. & RODRIGUES, E. Centro Brasileiro de informação sobre drogas psicotrópicas/CEBRID. Sistema de Psicofarmacovigilância.

Isotretinoína, Depressão e Suicídio. Disponível on-line. Acessado em 13 de novembro de 2021. URL: <http://cebrid.epm.br>.

NETO, Edilson Martins Rodrigues. Et al. **Abordagem terapêutica da acne na clínica farmacêutica**. Boletim Informativo Geum. Ceará, v 6, n 3, 2015. Disponível em: <file:///E:/acne%20vulgar%20artigos/3885-17346-2-PB.pdf>. Acesso em: 19 de nov 2021.

OLIVEIRA, A. Z. de; TORQUETTI, C. B.; NASCIMENTO, L. P. R. do. O tratamento da acne associado à limpeza de pele. **Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde**. 2020; 2(3):60-6.

OLIVEIRA, Henrique Telles Ramos de. **Efeito da isotretinoína no reparo de defeitos ósseos em calota craniana - estudo em ratos**. (Tese de Doutorado em Odontologia área de concentração em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial). Porto Alegre, Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2009. Disponível em: http://tede.pucrs.br/tde_busca/arquivo.php 18 nov. 2021.

PIETROBELI, J. L. F. Isotretinoína oral e gravidez.série de casos no Brasil, **Revista HCPA** 2007:27.

PIQUERO J. **Isotretinoína: su uso en el acne del adolescent**. *Dermatol Pediatr Lat* 2004;2(1):74-76.

PONTES, L. de B. de ., & LOBO, L. C. . (2021). **TRATAMENTO DE ACNE VULGAR COM O USO DE ISOTRETINOINA**. *Revista Ibero-Americana De Humanidades, Ciências E Educação*, 7(10), 1460-1477. <https://doi.org/10.51891/rease.v7i10.2674>

ROCHA AAO, et al. **Efeito modulador do Roacutan® (isotretinoína) sobre a carcinogenicidade da doxorubicina, avaliado por meio do teste para detecção de clones de tumores epiteliais em Drosophila melanogaster**. *Revista Perquirere*, 2015;12(2): 201-212. *Científica da Faculdade Quirinópolis*

SAMPAIO, Rivitti EA. **Foliculoses**. São Paulo: Artes Médicas; 2007. p. 383-91.

SAMPAIO, S.A.P.; BAGATIN, E. **Experiência de 65 anos no tratamento da acne e de 26 anos com isotretinoína oral**. *Anais Bras. Dermatol.*, v.83, n. 4, p. 361-367, 2008. doi: 10.1590/S0365-05962008000400012.

SAMPAIO, Sebastião de Almeida Prado; BAGATIN, Edileia. **Experiência de 65 anos no tratamento da acne e de 26 anos com isotretinoína oral**. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. São Paulo. v.4, n. 83, 2008. Disponível em: <http://repositorio.bce.unb.br/bitstream/10482/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

SAÚDE, Ministério da, **Hepatites Virais**. Acesso em 15 de dez. 2021 Disponível em: <http://www.saude.gov.br/bvs>.

SEGÓVIA; GIROL. **Isotretinoína Durante A GestaçãO E Malformações Fetais Associadas** Acesso em: 18 de Dez. 2021. Disponível em: <http://www.webfipa.net/facfipa/ner/sumarios/cuidarte/2019v2/93.pdf>.

GOULART, Andréa Costa. **Effect of Roaccutane® (isotretinoin) on the reproductive system of adult rats Wistar**. 2013. 83 f. Dissertação (Mestrado em Biologia e Manejo animal) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2013.

SILVA, A. M. F. DA; COSTA, F. P. DA; MOREIRA, M. **Acne vulgar: diagnóstico e manejo pelo médico de família e comunidade.** Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, v. 9, n. 30, p. 54–63, 2014. Disponível em:

<https://rbmfc.org.br/rbmfc/article/view/754>. Acesso em: 06 set. 2021.

YONEDA, Giane S. **Dosar simultaneamente aminotransferases ALT e AST é necessário?** Trabalho de aprimoramento profissional, 2016. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Enviado em: 05/11/2022.

Aceito em: pré-aprovado em banca FAQUI 2022/1

RECIFAQUI
Revista Científica da Faculdade Quirinópolis