

# ISOTRETINOÍNA DURANTE A GESTAÇÃO E MALFORMAÇÕES FETAIS ASSOCIADAS

## ISOTRETINOIN DURING PREGNANCY AND ASSOCIATED FETAL MALFORMATIONS

## ISOTRETINOÍNA DURANTE EL EMBARAZO Y MALFORMACIONES FETALES ASOCIADAS

Letícia Segóvia\*, Ana Paula Girol\*\*

### Resumo

**Introdução:** A isotretinoína (13-cis-ácido retinóico) é a substância ativa do medicamento Roacutan®, retinoide de ação antisseborreica específico para tratamento oral de acne grave. Contudo, o uso indiscriminado deste medicamento para tratamento de acne, sem o conhecimento dos efeitos causados ao feto, contribui para ocorrência de malformações irreversíveis na criança. **Objetivo:** Relatar os impactos induzidos pelo uso da isotretinoína (Roacutan®) na gestação. **Método:** Os dados foram coletados, após aprovação pelo CEP/UNIFIPA, por meio de questionários distribuídos *on-line* para mulheres previamente contatadas via internet em *sites* sobre o tema gestação e Roacutan® e convidadas a participar do estudo por meio de plataforma específica. Doze mulheres com idades entre 27 e 37 anos responderam o questionário, residentes nos estados de São Paulo, Minas Gerais, Bahia, Rio de Janeiro, Paraná e Rio Grande do Sul, sendo três profissionais da área de saúde, três das áreas de humanas e exatas e seis de outras áreas. **Resultados:** As participantes relataram o uso do medicamento entre os anos de 2012 e 2018, por questões estéticas, quando estavam com idade entre 22 e 35 anos, por períodos menores que 20 dias (20%), de um mês a três meses (50%), seis meses (20%) e dez meses (10%), na dosagem de 20 mg, com ingestão de um (80%) a dois comprimidos por dia. Todas usaram o medicamento após prescrição médica e foram alertadas para fazerem uso de anticoncepcional. Contudo, duas mulheres engravidaram antes do início do tratamento (20%), oito durante o uso do medicamento (80%), sendo que maioria das mulheres usou o medicamento durante o primeiro mês de gestação (70%), uma até o segundo mês (10%) e duas até o terceiro mês (20%). A maioria informou que foi a primeira gestação (67%) e nenhuma delas teve outro filho depois. Ao saberem da gravidez com o uso concomitante do medicamento todas as mães relataram receio de malformações, especialmente relacionadas a defeitos neurológicos e cardíacos. Após o nascimento, oito bebês (80%) ficaram internados na UTI por períodos de dois a 25 dias e um deles veio a óbito. Com exceção de uma criança que não apresentou malformação, todas as outras apresentaram malformações como microtia e anotia uni ou bilateral, fenda palatina, paralisia facial uni ou bilateral e cardiopatia, na maioria dos casos em associação. Duas das crianças afetadas (20%) passaram por procedimentos cirúrgicos. Atualmente, todas as crianças estão bem de saúde, de forma geral. Nenhuma das participantes fez novo uso da isotretinoína e a maioria (90%) alerta outras mulheres sobre os riscos do medicamento em uma possível gestação. Uma das participantes alerta também os homens que fazem uso de isotretinoína. A única mulher que não informa sobre os efeitos teratogênicos do medicamento, coincidentemente, é de quem a criança não apresentou malformações congênitas. **Conclusão:** Embora esteja bem estabelecido o caráter teratogênico da isotretinoína na gestação e o medicamento seja usado mediante prescrição médica e com indicação de não engravidar, ainda os casos de gestação durante o tratamento são comuns. Dessa forma, é importante que campanhas de conscientização sobre esse assunto sejam realizadas de maneira continuada.

**Palavras-chave:** Roacutan®. Isotretinoína. Malformações congênitas. Teratógenos.

### Abstract

**Introduction:** Isotretinoin (13-cis retinoic acid) is the active substance in Roacutan®, a specific anti-seborrheic retinoid for oral severe acne treatment. However, the indiscriminate use of this medicine for acne treatment, without knowledge of the effects caused to the fetus, contributes to the occurrence of irreversible malformations in children. **Objectives:** Report the impacts induced by the use of isotretinoin (Roacutan®) during pregnancy. **Method:** Data were collected, after approval by CEP/UNIFIPA, through questionnaires distributed online to women previously contacted via the Internet on pregnancy and Roacutan® websites and invited to participate to the study through a specific platform. Twelve women aged between 27 and 37 years old answered the questionnaire, they live in São Paulo, Minas Gerais, Bahia, Rio de Janeiro, Paraná and Rio Grande do Sul states. Three of them are health professionals, three are from the humanities and six from other fields. **Results:** Participants reported the use of the drug between 2012 and 2018, for aesthetic reasons, when they were aged 22 to 35 years old. The reported periods were shorter than 20 days (20%), from one month to three months (50%), six months (20%) and ten months (10%), at a dosage of 20mg, with the ingestion of one (80%) to two tablets per day. All used the drug after prescription and were warned to use contraceptive. However, two women became pregnant before treatment (20%) and eight during medication use (80%). Most women used the drug during the first month of pregnancy (70%), one until the second month. (10%) and two until the third month (20%). Most reported that it was their first pregnancy (67%) and none of them had another child afterwards. Upon knowing about pregnancy with concomitant use of the drug all mothers reported fear of malformations, especially related to neurological and cardiac defects. After birth, eight babies (80%) were admitted to the ICU (Intensive Care Unit) for periods of two to 25 days and one of them died. Except for one child who had no malformation, all the others presented malformations such as unilateral and bilateral microtia and anotia, cleft palate, unilateral or bilateral facial paralysis and heart disease, in most cases in association. Two of the affected children (20%) underwent surgical procedures. Today all children are in good health overall. None of the participants made new use of isotretinoin and most of them (90%) warn other women about the risks of the drug in a possible pregnancy. One of the participants also warns men who use isotretinoin. Conclusion: The only woman who does not report about the teratogenic effects of the drug, coincidentally, is whose child did not have congenital malformations. Although the teratogenic character of isotretinoin in pregnancy is well established and the drug is used under medical prescription and doctors indicate contraceptive use, pregnancy is still common during treatment. Therefore, it is important that awareness campaigns on this subject be carried out on a continuous basis.

**Keywords:** Roacutan®. Isotretinoin. Congenital malformations. Teratogens.

### Resumen

**Introducción:** La isotretinoína (ácido 13-cis retinoico) es el principio activo de Roacutan®, un retinoide antiseborreico específico para el tratamiento oral del acné severo. Sin embargo, el uso indiscriminado de este medicamento para el tratamiento del acné, sin conocer los efectos causados al feto, contribuye a la aparición de malformaciones irreversibles en los niños. **Objetivo:** Informar los impactos inducidos por el uso de isotretinoína (Roacutan®) durante el embarazo. **Método:** Los datos se recopilieron, después de la aprobación del CEP/UNIFIPA, a través de cuestionarios distribuidos en línea a mujeres previamente contactadas a través de Internet sobre sitios de embarazo y Roacutan® e invitadas a participar en el estudio a través de una plataforma específica. Doce mujeres de 27 a 37 años respondieron el cuestionario, que residen en los estados de São Paulo, Minas Gerais, Bahía, Río de Janeiro, Paraná y Río Grande do Sul, siendo tres profesionales de la salud, tres de los humanos y y seis de otras áreas. **Resultado:** Los participantes informaron el uso de la droga entre 2012 y 2018, por razones estéticas, cuando tenían entre 22 y 35 años, por períodos de menos de 20 días (20%), de un mes a tres meses (50%), seis meses (20%) y diez meses (10%), a una dosis de 20 mg, con la ingestión de una (80%) a dos tabletas por día. Todos usaron el medicamento después de la prescripción y se les advirtió que usarán anticonceptivos. Sin embargo, dos mujeres quedaron embarazadas antes del inicio del tratamiento (20%), ocho durante el uso de medicamentos (80%), y la mayoría de las mujeres usaron el medicamento durante el primer mes de embarazo (70%), una hasta el segundo mes. (10%) y dos hasta el tercer mes (20%). La mayoría informó que era su primer embarazo (67%) y ninguno de ellos tuvo otro hijo después. Al enterarse del embarazo con el uso concomitante de la droga, todas las madres informaron temor a malformaciones, especialmente relacionadas con defectos neurológicos y cardíacos. Después del nacimiento, ocho bebês (80%) fueron ingresados en la UCI por períodos de dos a 25 días y uno de ellos murió. A excepción de un niño que no tenía malformación, todos los demás tenían malformaciones como microthay y anotación unilateral y bilateral, paladar hendido, parálisis facial unilateral o bilateral y enfermedad cardíaca, en la mayoría de los casos en combinación. Dos de los niños afectados (20%) se sometieron a procedimientos quirúrgicos. Hoy todos los niños gozan de buena salud en general. Ninguno de los participantes hizo un nuevo uso de isotretinoína y la mayoría (90%) advierte a otras mujeres sobre los riesgos del medicamento en un posible embarazo. Uno de los participantes también advierte a los hombres que usan isotretinoína. La única mujer que no informa sobre los efectos teratogénicos de la droga, casualmente, es cuyo hijo no tuvo malformaciones congénitas. **Conclusión:** Aunque el carácter teratogénico de la isotretinoína en el embarazo está bien establecido y el medicamento se usa con receta médica y con una indicación de no quedar embarazada, el embarazo sigue siendo común durante el tratamiento. Por lo tanto, es importante que las campañas de sensibilización sobre este tema se lleven a cabo de manera continua.

**Palabras clave:** Roacutan®. Isotretinoína. Malformaciones congénitas. Teratógenos.

\*Acadêmica do curso de Biomedicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP.

\*\*Bióloga, mestre em Morfologia pela UNIFESP, doutora em Genética, área de concentração Biologia Celular e Molecular e pós-doutora em Imunomorfologia pela UNESP de São José do Rio Preto-SP. Coordenadora do curso de Biomedicina e docente (nível I) das disciplinas de Biologia Celular, Histologia e Embriologia do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP, e docente da Pós-Graduação em Genética, UNESP de São José do Rio Preto-SP. Contato: anapaulagirol@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

A isotretinoína (13-cis-ácido retinoico) é isômero sintético da tretinoína, com fórmula química C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>, sendo a substância ativa do medicamento Roacutan® (nome comercial no Brasil, distribuído pela empresa farmacêutica Roche), retinoide de ação antisseborreica específica para tratamento oral de acne grave, nódulo-cística e conglobata e quadros de acne resistentes a outras formas de tratamento<sup>1,2</sup>.

No Brasil, houve o início de pesquisas a partir do uso do medicamento em 1982. Suas propriedades farmacológicas descritas foram a diminuição do tamanho das glândulas sebáceas, consequentemente diminuindo a produção de sebo; a inibição da formação e números de comedões; o combate ao microrganismo *Propionibacterium acnes*, responsável pelo processo inflamatório cutâneo e pela estimulação da produção de anticorpos<sup>1-3</sup>.

Contudo, há necessidade de uso a longo prazo e vários efeitos adversos foram relatados, sendo a teratogenicidade o principal. Ainda assim, a isotretinoína oral é a escolha mais eficaz no tratamento da acne grave, sendo o mais amplamente prescrito medicamento teratogênico<sup>4</sup>. Na Arábia Saudita, uma observação importante foi que apenas 9,6% das mulheres entrevistadas sobre o uso da isotretinoína estavam preocupadas com defeitos congênitos<sup>5</sup>, o que deve alertar os médicos para fornecer informação adequada sobre os efeitos teratogênicos ao prescrever este medicamento para mulheres em idade fértil. Outra investigação apontou que as taxas de gravidez durante o tratamento com isotretinoína permaneceram constantes entre 1996 e 2011, indicando que a adesão ao programa de prevenção da gravidez com uso de isotretinoína no Canadá foi pobre durante o período de 15 anos abrangido pelo estudo<sup>6</sup>. Uma revisão mostrou que a falha contraceptiva é uma das principais razões para gravidez durante o tratamento com isotretinoína nos Estados Unidos e Canadá e que, apesar de familiarizadas com os riscos de isotretinoína para o feto, 59% das mulheres que tomam a droga não usam qualquer forma de contracepção, e até 80% das mulheres não usam dois métodos de controle de natalidade em paralelo, como recomendado<sup>7</sup>.

O uso indiscriminado da isotretinoína para tratamento de acne, no caso de ocorrer fecundação durante o período do tratamento ou logo após o término deste, causa malformações irreversíveis ao bebê como: anormalidades de sistema nervoso central (hidrocefalia,

malformação/anormalidade cerebelar, microcefalia); dismorfismo facial; fenda palatina; anormalidades no ouvido externo (microtia/anotia, canais auditivos externos pequenos ou ausentes); anormalidades oculares (microftalmia); anormalidades cardiovasculares (malformações como tetralogia de Fallot, transposição de grandes vasos sanguíneos, defeitos septais); anormalidades no timo e glândulas paratireoidais<sup>8-12</sup>. Malformações podem ocorrer mesmo com curtos períodos de utilização de isotretinoína, portanto nenhuma dose de isotretinoína sistêmica é considerada segura durante a gestação<sup>9</sup>. Já em 1985, Lammer et al.<sup>13</sup> definiram o espectro de defeitos estruturais de 21 crianças afetadas, onde 17 apresentavam defeitos craniofaciais, 12 defeitos cardíacos, 18 possuíam anormalidade morfogênica do sistema nervoso central e sete mostraram anomalias do desenvolvimento tímico. Além disso, alguns autores acreditam que, pela tendência da isotretinoína em se acumular na gordura corporal, a gravidez deve ser evitada por pelo menos três meses após a conclusão do tratamento<sup>14</sup>.

Diante da importância do conhecimento dos efeitos adversos do uso da isotretinoína na gestação, este trabalho tem como finalidade avaliar os impactos causados pela isotretinoína, por meio de questionário aplicado a mães que engravidaram concomitante ao uso do medicamento, bem como, difundir, conscientizar e orientar sobre os danos causados pelo uso do medicamento durante a gravidez.

## MATERIAL E MÉTODO

Os dados foram coletados, para análises comparativas e estatísticas, por meio de questionários que foram distribuídos *on-line* por meio da plataforma *google docs*<sup>\*</sup> para mulheres previamente contatadas via internet em *sites* sobre o tema gestação e Roacutan® e convidadas a participar do estudo. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Padre Albino (CEP/UNIFIPA) sob o parecer nº 3238.070.

Somente participaram do estudo as mulheres que concordaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido, também disponibilizado pela plataforma acima, sendo resguardados os nomes e permitida a retirada do estudo se assim desejarem.

As questões apresentadas foram: 1) Qual sua data de nascimento? 2) Qual sua profissão? 3) Qual seu endereço? 4) Em que ano usou o Roacutan®? 5) Qual sua idade na época do uso do Roacutan®? 6) Por que você tomou o Roacutan®?

\*[https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLScvWF5n5eV9c8r4xVaG2GLxX7XpY-X7DvJEQaYjkq9x85UYg/viewform?usp=sf\\_link](https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLScvWF5n5eV9c8r4xVaG2GLxX7XpY-X7DvJEQaYjkq9x85UYg/viewform?usp=sf_link)

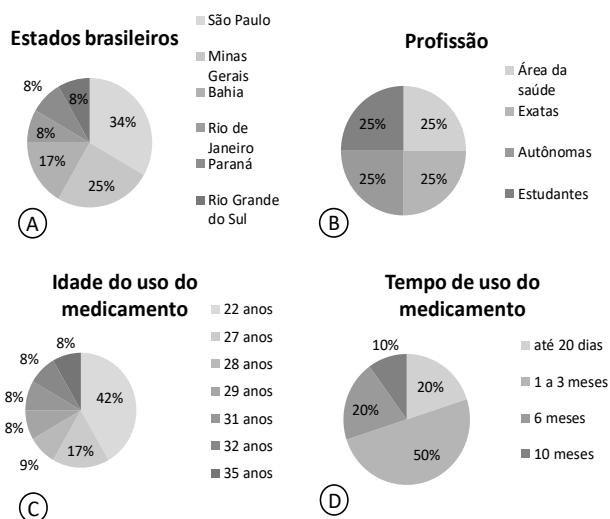
7) Quanto tempo tomou o Roacutan®? 8) Qual dosagem usou do Roacutan®? 9) Como foi o uso? 10) Você tomou Roacutan® com receita médica? 11) Você foi alertada pelo médico dermatologista sobre os riscos de uma gravidez com o uso do Roacutan®? 12) Você fazia uso de métodos contraceptivos? 13) Foi informada que deveria fazê-lo? 14) Você engravidou durante o uso do Roacutan®? 15) Qual o período da gravidez em que fez uso do medicamento? 16) Quantos ultrassons realizou durante a gestação? 17) Qual era seu maior medo em relação a saúde do seu filho(a)? 18) Quando ele (a) nasceu? 19) Como foi o nascimento do seu filho (a)? 20) Seu filho(a) apresentou malformação congênita? 21) Qual malformação seu filho(a) teve? 22) Houve necessidade de internação? Quanto tempo? 23) Seu filho(a) passou por procedimento cirúrgico? Quantos? Quais? 24) Como está a saúde do seu filho(a) hoje? 25) Foi o primeiro filho(a)? 26) Teve mais filhos(as) depois? Eles(as) apresentam alguma malformação? 27) Continuou o tratamento de acne com o Roacutan® depois da gravidez? 28) Você alerta outras mulheres sobre o Roacutan®?

## RESULTADOS

Doze mulheres, com idades entre 27 e 37 anos, das 25 contatadas, fizeram o preenchimento do TCLE e do formulário, a maioria proveniente dos estados de São Paulo e Minas Gerais, mas também da Bahia, do Rio de Janeiro, do Paraná e do Rio Grande do Sul (Figura 1A), exercendo profissões nas áreas de saúde e exatas, bem como autônomas e estudantes (Figura 1B).

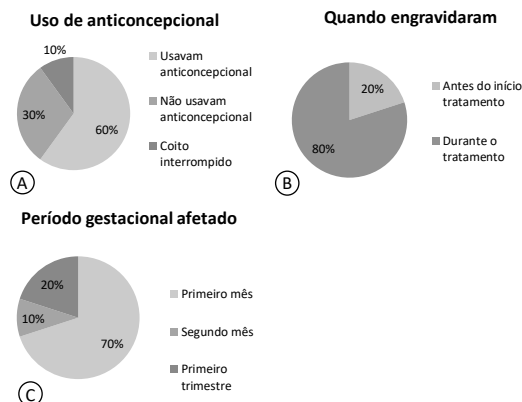
As participantes do estudo relataram o uso do medicamento entre os anos de 2012 e 2018, quando estavam com idade entre 22 e 35 anos (Figura 1C), sendo a maioria com idade menor que 30 anos. O uso do medicamento foi realizado por questões estéticas e apenas uma mulher indicou condição de acne severa. O tempo de uso informado foi de menos que 20 dias, um a três meses, seis meses e dez meses (Figura 1D), na dosagem de 20 mg, com ingestão de um (80%) a dois comprimidos por dia. Uma das participantes relatou que às vezes esquecia de tomar o medicamento e, por isso, chegou a tomar dois e até três comprimidos de uma só vez.

**Figura 1** - Gráficos dos estados de origem das participantes (A); suas profissões (B); idade na época do uso do medicamento (C); tempo de uso do medicamento (D)



Todas usaram o medicamento com receita médica e foram alertadas para fazerem uso de anticoncepcional. Mas nenhuma informa recomendação do uso de anticoncepcional associado a um segundo método contraceptivo. Uma das participantes indica que a recomendação médica não teve a ênfase necessária e três disseram que, mesmo sendo informadas, não fizeram uso do anticoncepcional. Uma das participantes informa que se esquecia constantemente de tomar a pílula, enquanto outra usava como método anticoncepcional o coito interrompido (Figura 2A). Das doze participantes deste estudo, dez informaram que souberam da gravidez durante o período de tratamento com o Roacutan®, duas engravidaram antes do início do tratamento e oito após o início do tratamento (Figura 2B), sendo que maioria das mulheres usou o medicamento durante o primeiro mês de gestação, uma até o segundo mês e duas no primeiro trimestre (Figura 2C).

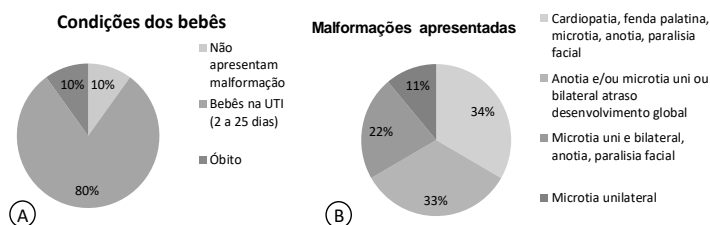
**Figura 2** - Gráficos sobre uso de anticoncepcional (A); momento da gravidez em relação ao uso do medicamento (B); período de exposição do embrião/feto à isotretinoína (C)



Ao saberem da gravidez com o uso concomitante do medicamento todas as mães relataram receio de malformações, especialmente relacionadas a defeitos neurológicos e cardíacos. Todas as mulheres fizeram acompanhamento pré-natal. Três das participantes relatam angústia e complicações na hora do parto, outra informa que a criança nasceu prematuramente e duas mães afirmam que só souberam das malformações dos seus filhos ao nascimento. Oito bebês ficaram internados na UTI por períodos de dois a 25 dias e um deles veio a óbito (Figura 3A).

Apenas uma criança não apresentou malformação congênita. Nas crianças afetadas foram encontradas malformações cardíacas como transposição dos grandes vasos, malformações de orelha (microtia e anotia uni ou bilateral), fenda palatina e paralisia facial uni ou bilateral e atraso do desenvolvimento global (Figura 3B). Na maioria dos casos as malformações estavam em associação (Tabela 1). Duas das crianças afetadas passaram por procedimentos cirúrgicos. Outras duas crianças, hoje com idades de 2 e 3 anos, apresentaram atraso do desenvolvimento global, possuem dificuldades em desempenhar ações básicas, dificuldade com a linguagem e interação social. Atualmente, todas as crianças estão bem de saúde, de forma geral.

**Figura 3** - Gráficos sobre condições dos bebês pós-parto (A) e das malformações apresentadas (B)

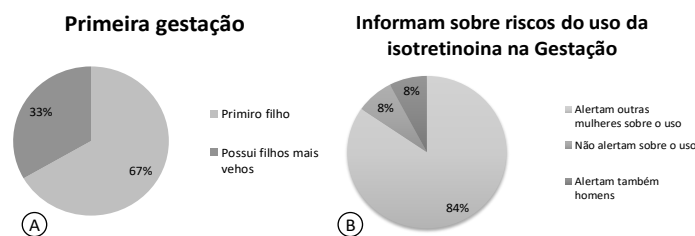


**Tabela 1** - Malformações congênicas e tempo de exposição à isotretinoína durante a gestação

Malformações	Tempo de uso do Roacutan®	Período gestacional afetado	Dosagem
Sem malformações	6 meses	1º mês	1cp 20mg/dia
Microtia unilateral	3 meses	1º trimestre	1cp 20mg/dia
Microtia bilateral, paralisia facial	2 meses	1º mês	1cp 20mg/dia
Microtia unilateral, atraso desenvolvimento global	10 meses	1º trimestre	1cp 20mg/dia
Microtia, anotia, paralisia facial	35 dias	1º mês	1cp 20mg/dia
Anotia bilateral, paralisia facial	20 dias	1º mês (7 dias)	1cp 20mg/dia
Anotia bilateral, paralisia facial, atraso desenvolvimento global	6 meses	1º mês	1cp 20mg/dia
Cardiopatia, fenda palatina, microtia, anotia, paralisia facial	17 dias	1º mês	1cp 20mg/dia
Cardiopatia, microtia, anotia, paralisia facial	1 mês	2º mês	1cp 20mg/dia
Cardiopatia, microtia, paralisia facial unilateral	1 mês	1º mês	1cp 20mg/dia

Oito das participantes informaram que o uso do medicamento ocorreu na primeira gestação (Figura 4A) e nenhuma delas teve outro filho depois, uma participante relatou aborto espontâneo. Também nenhuma das participantes fez novo uso do Roacutan® e a maioria alerta outras mulheres sobre os riscos do medicamento em uma possível gestação. Uma das participantes alerta também os homens que fazem uso de isotretinoína (Figura 4B). A única mulher que não informa sobre os efeitos teratogênicos do medicamento, coincidentemente, é a que a criança não apresentou malformações congênicas.

**Figura 4** - Gráficos do uso do medicamento e primeira gestação (A) e sobre hábito de informação sobre a interação isotretinoína/gestação (B)



**DISCUSSÃO**

A acne vulgar, uma doença inflamatória crônica, está entre as condições dermatológicas mais comuns em todo o mundo, sendo a isotretinoína, um retinoide comprovadamente teratogênico, comumente usada como tratamento<sup>4</sup>. A isotretinoína é administrada não somente em casos de acne severa, o que seria sua indicação de uso, mas também no tratamento da acne leve e, em alguns casos, mesmo sem receita médica<sup>15</sup>. Estudos mostram um padrão aumentado no uso de isotretinoína<sup>4</sup>, o que causa preocupação sobre a possibilidade de uso do medicamento imediatamente antes ou durante a gestação, com indução de malformações no feto.

Embora um número pequeno de mulheres tenha efetivamente participado do estudo, elas são provenientes de diferentes estados brasileiros, o que mostra sua abrangência. A média de idade foi de 27 anos na época do uso, semelhante ao encontrado em outra investigação<sup>16</sup>. O uso da isotretinoína ocorreu nos anos de 2012 a 2018, com prescrição médica. Contudo, com exceção de uma participante, a indicação do medicamento ocorreu para tratamento de acne leve, o que corrobora com dados de outras pesquisas<sup>15</sup> sobre o uso indiscriminado da isotretinoína.

O uso do medicamento de forma continuada, na maioria dos casos com a dosagem de 20 mg uma vez ao dia, foi de cerca de 20 dias até dez meses, sendo que o período de seis meses foi o mais comum. Embora alertadas pelos médicos sobre o uso do anticoncepcional, dez participantes indicaram que engravidaram durante o uso do medicamento. Essas mulheres indicam que a recomendação médica de uso de contraceptivos não foi feita de maneira enfática e nem houve indicação de mais de uma forma de prevenção da gravidez. A ausência de se enfatizar as implicações para o feto, relacionadas às malformações induzidas pelo medicamento, associada a indicação de anticoncepção durante o tratamento de forma não incisiva, podem ter levado as participantes a uma menor preocupação em relação à concepção durante o tratamento. Estudos conduzidos na Arábia Saudita indicaram que apenas 9,6% de 56 pacientes em tratamento com isotretinoína estavam preocupadas com defeitos congênitos, o que deveria alertar os médicos a se concentrarem mais nos pacientes<sup>5</sup>.

O tempo de exposição dos embriões e fetos à isotretinoína durante a gestação encontrado na nossa investigação foi de 7 dias a 3 meses, com a maioria das mulheres tendo usado o medicamento durante o primeiro mês. Das nove crianças nascidas dessas gestações, apenas uma, que foi exposta à isotretinoína no primeiro mês gestacional, não apresentou malformações. Todas as crianças afetadas apresentaram defeitos relacionados ao desenvolvimento de orelha, como microtia e anotia uni ou bilaterais. Outras malformações observadas foram paralisia facial uni ou bilateral, fenda de palato, atraso do desenvolvimento global e anormalidades cardíacas com transposição dos grandes vasos. Houve necessidade de permanência na UTI por períodos de dois a 25 dias em oito dos casos e duas das crianças foram submetidas a processos cirúrgicos. Um bebê veio a óbito após três dias de vida. Os relatos das participantes desse estudo são similares a vários outros encontrados na literatura, que indicam

deforquididades auriculares, faciais, cardíacas e do sistema nervoso central, em crianças expostas nos períodos iniciais da gestação, abrangendo do primeiro até o quarto mês gestacional<sup>8,10-12,16</sup>. Assim como nesta investigação, nos relatos de literatura são descritas grande variabilidade nas malformações encontradas, em associação ou não, bem como na gravidade das condições clínicas.

Malformações podem ocorrer mesmo com curtos períodos de uso. Portanto, nenhuma dose sistêmica de isotretinoína é considerada segura durante a gravidez<sup>17</sup>. Em humanos, a dose diária teratogênica de isotretinoína é inferior a 1 mg/kg/dia, que é menor que a dose teratogênica mínima em outros animais. As razões para essa variação de espécie são em grande parte devidas a diferenças na toxicocinética, transferência placentária e metabolismo<sup>18,19</sup>. O tempo durante a embriogênese em que o feto é exposto a determinado agente teratogênico determina o risco. O embrião humano em estágio inicial (2 semanas de gestação humana) é relativamente insensível aos agentes teratogênicos. Por outro lado, no período de organogênese (da semana 3 à semana 8 da gestação humana) é bastante sensível aos agentes teratogênicos e há um declínio progressivo da sensibilidade teratogênica ao período fetal (do final da semana 8 até o parto)<sup>13,20</sup>. As malformações humanas relacionadas aos retinoides parecem ser induzidas por distúrbios das células da crista neural e outras populações celulares migratórias. As células da crista neural craniana são as primeiras responsáveis por anormalidades craniofaciais, tímicas e cardiovasculares<sup>21</sup>.

Uma das participantes, que usou isotretinoína na dosagem de 20 mg/dia por seis meses, relata microtia em seu filho. Contudo, a gestação ocorreu quatro anos após a ingestão do medicamento. Na literatura são descritos casos de malformações associadas ao uso da isotretinoína, dentro de 30 dias<sup>9,14,16</sup>, seis semanas<sup>10</sup> e três meses<sup>8</sup>.

Nulman et al.<sup>22</sup> relataram uma meia-vida de eliminação anormalmente longa para a isotretinoína e seu metabólito 4-oxo. Como a isotretinoína tende a se acumular na gordura corporal, investigadores sugerem que a gravidez deve ser evitada por pelo menos três meses<sup>9,14</sup> e até seis meses<sup>5,15</sup> após a conclusão do tratamento.

Segundo Shirazi et al.<sup>14</sup>, os testes de gravidez devem ser conduzidos antes do tratamento medicamentoso, e a rotulagem adequada, aconselhando a necessidade de métodos contraceptivos eficazes durante e logo após o tratamento. Também indicam que os fabricantes deveriam produzir um teste para detectar vestígios de isotretinoína e seu metabólito antes da gravidez.



Nenhuma das participantes deste estudo voltou a fazer uso do medicamento novamente e, com exceção de uma cuja criança não apresentou malformações, as demais alertam outras mulheres e até homens sobre os riscos do medicamento associado à gestação. Com relações aos homens, embora a isotretinoína possa melhorar os parâmetros de fertilidade no sexo masculino, não foram identificados estudos que demonstrem segurança em relação à teratogenicidade após exposição paterna. Além disso, com base na vigilância pós-comercialização, foram registrados quatro casos de anomalias fetais após a exposição paterna. Embora os fabricantes relatem que a quantidade de isotretinoína administrada via sêmen é 1.000.000 vezes menor do que com uma dose oral, continuam recomendando métodos contraceptivos de barreira para homens que mantêm relações sexuais com mulheres que estão ou podem engravidar<sup>23</sup>.

Devido à teratogenicidade da isotretinoína, desde o início da sua comercialização, foram implantados programas de gerenciamento de risco dessa substância na Austrália, Europa, Cingapura, Nova Zelândia e Estados Unidos da América<sup>6,24-26</sup>, e na Coreia e Arábia Saudita existem indicações para implementação de ferramentas com objetivo de aprimorar o uso seguro da isotretinoína<sup>15,16</sup>. No Brasil não são conhecidas políticas nesse sentido, o que motivou o desenvolvimento deste estudo.

No entanto, nenhum deles teve sucesso na prevenção completa de gestações associadas à isotretinoína<sup>2,6,24</sup> e novas abordagens para diminuir a exposição fetal devem ser discutidas<sup>26</sup>. Um estudo realizado no nordeste da Etiópia para avaliar o conhecimento de farmacêuticos sobre o risco de uso de medicamentos durante a gravidez<sup>27</sup> apontou a necessidade de estratégias educacionais, econômicas, gerenciais e regulatórias pelo governo, universidades e associações farmacêuticas para melhorar o papel dos profissionais de farmácia no sistema de saúde, fornecendo-lhes conhecimento contínuo e atualizado.

Um programa bem-sucedido deve priorizar a educação sobre contracepção eficaz<sup>24</sup>, de modo que os médicos prescritores garantam que as mulheres em idade reprodutiva que tomam isotretinoína compreendam os riscos fetais desse medicamento e usem métodos contraceptivos eficazes<sup>7</sup>.

## CONCLUSÕES

Embora esteja bem estabelecido o caráter teratogênico da isotretinoína na gestação e o medicamento seja usado

mediante receita médica e com indicação de não engravidar, ainda os casos de gestação durante o tratamento são comuns. Dessa forma, é importante que campanhas de conscientização sobre esse assunto sejam realizadas de maneira continuada.

## REFERÊNCIAS

- Hassun KM. Acne: etiopatogenia. *An Bras Dermatol.* 2000; 75(5):7-15.
- Bauer LB, Elston DM, Ornelas JN, Alikhan A. Isotretinoin: controversies, facts, and recommendations. *Epub: Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016; 9(11):1435-42.
- Diniz DGA, Lima EM, Antoniosi Filho, NR. Isotretinoína: perfis farmacológico, farmacocinético e analítico. *Rev Bras Ciênc Farmacêuticas.* 2002; 38(4):415-29.
- Khiali S, Gharekhani A, Entezari-Mal eki T. Isotretinoin: a review on the utilization pattern in pregnancy. *Adv Pharm Bull.* 2018; 8(3):377-82.
- Al-Harbi M. Concerns and awareness of acne patients about isotretinoin in Qassim region of Saudi Arabia. *Int J Health Sci (Qassim).* 2010 Jan; 4(1):47-51.
- Henry D, Dormuth C, Winquist B, Carney G, Bugden S, Teare G, et al. Occurrence of pregnancy and pregnancy outcomes during isotretinoin therapy. CNODES (Canadian Network for Observational Drug Effect Studies) Investigators. 2016; 188(10):723-30.
- Choi S, Koren G, Nulman I. Pregnancy and isotretinoin therapy. *CMAJ.* 2013; 185(5):411-3.
- Lima G, Jubé M, Feres C, Watanabe L, Souza AM. Embriopatia do ácido retinóico: relato de dois casos associados ao uso da isotretinoína. *Acta Fisiátrica.* 2008; 15(1):59-62.
- Lee SM, Kim HM, Lee JS, Yoon CS, Park MS, Park KI, et al. A case of suspected isotretinoin-induced malformation in a baby of a mother who became pregnant one month after discontinuation of the drug. *Yonsei Med J.* 2009; 50(3):445-7.
- Ordoñez A, Pachajoa H. Embriopatia por isotretinoína con microtia-anotia y cardiopatía. Presentación de un caso Isotretinoin embryopathy with microtia-anotia and congenital heart disease. *Arch Argent Pediatr.* 2012; 110(3):e47-9.
- Patraquim C, Silva A, Pereira A, Rocha MG, Fernandes J, Pereira A. Isotretinoin embryopathy: report of one case. *JPNIM.* 2016; 5(1):e050108.
- Farhidnia N, Memarian A. Congenital anomalies following use of isotretinoin: emphasis on its legal aspects. *Med Leg J.* 2016; 85(1):33-4.
- Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agniss ND, Benke PJ, Braun JT, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med.* 1985; 313(14):837-41.
- Shirazi M, Abbariki E, Pirjani R, Akhavan S, Dastgerdy E. Congenital microtia in a neonate due to maternal isotretinoin exposure 1 month before pregnancy: case report. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015; 41(6):975-8.
- Younis NS, Al-Harbi NY. Public understanding and awareness of isotretinoin use and safety in Al Ahsa, Eastern Saudi Arabia. *Ther Innov Regul Sci.* 2019; 53(5):618-22.
- Kim NR, Yoon SR, Choi JS, Ahn HK, Lee SY, Hong DS, et al. Isotretinoin exposure in pregnant women in Korea. *Obstet Gynecol Sci.* 2018; 61(6):649-54.
- Suutarla S, Rautio J, Ritvanen A, Ala-Mello S, Jero J, Klockars, T. Microtia in Finland: comparison of characteristics in different populations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007; 71:1211-7.
- Nau H. Teratogenicity of isotretinoin revisited: species variation and the role of all trans-retinoic acid. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45:5183-7.
- Troncoso M, Rojas C, Bravo E. Embriopatia por isotretinoína: un daño evitable. *Rev Méd Chile.* 2008; 136:763-6.
- Collins MD, Mao GE. Teratology of retinoids. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 1999; 39:399-430.
- Webster WS, Johnston MC, Lammer EJ, Sulik KK. Isotretinoin embryopathy and the cranial neural crest: an in vivo and in vitro study. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1986; 6:211-22.
- Nulman I, Berkovitch M, Klein J. Steady-state pharmacokinetics of isotretinoin and its 4-oxo metabolite: Implications for fetal safety. *J Clin Pharmacol.* 1998; 38:926-30.
- Zakhem GA, Motosko CC, Mu EW, Ho RS. Infertility and teratogenicity after paternal exposure to systemic dermatologic medications: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 80(4):957-9.
- Kovitwanichkanont T, Driscoll T. A comparative review of the isotretinoin pregnancy risk management programs across four continents. *Int J Dermatol.* 2018; 57(9):1035-46.
- Macdonald SC, Cohen JM, Panchaud A, Mclath TF, Huybrechts KF, Hernández-Díaz S. Identifying pregnancies in insurance claims data: Methods and application to retinoid teratogenic surveillance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019; 28(9):1211-21.
- Tkachenko E, Singer S, Sharma P, Bariere, J, Mostaghimi A. US Food and Drug Administration Reports of pregnancy and pregnancy-related adverse events associated with isotretinoin. *JAMA Dermatol.* 2019; 155(10):1175-79.
- Tuha A, Gurbie Y, Hailu HG. Research article evaluation of knowledge and practice of pharmacy professionals regarding the risk of medication use during pregnancy in Dessie Town, Northeast Ethiopia: a cross-sectional study. *J Pregnancy.* 2019; (7):1-8.

Envio: 26/03/2019

Aceite: 12/06/2019