Efeitos adversos gastrointestinais associados ao uso de isotretinoína no manejo da acne vulgar

https://doi.org/10.56238/levv15n39-110

Camille Gomes Zucco
Acadêmica de medicina do Centro Universitário de Pato Branco (UNIDEP)
E-mail: camizucco4@gmail.com
ORCID: 0009-0008-4343-3339

Marina Rosan Costa
Médica, pela Universidade de Araraquara (UNIARA)
E-mail: marinarosan@outlook.com
ORCID: 0009-0007-1464-0286

Isabelle Santiago Silva
Médica graduada pela Faculdade União das Faculdadades dos Grandes Lagos (UNILAGO)
E-mail: isabellesantiago05@hotmail.com
ORCID: 0009-0009-7363-9554

Layla Nayse de Oliveira
Acadêmica de Medicina da Faculdade Ceres (FACERES).
E-mail: layla_nayse@hotmail.com
ORCID: 0009-0005-0010-5130

Geovana Carla de Godoy Costa
Médica graduada pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro
E-mail: geovanacgodoy@gmail.com
ORCID: 0009-0008-9012-5486

Henrique Zanella dos Santos
Médico pela Universidade do Contestado.
E-mail: henriquezanedsantos@gmail.com
ORCID: 0009-0000-6481-8192

Tales Pádua Jesuino de Almeida
Médico pela UNINASSAU-CACOAL
E-mail: tales.padua@gmail.com
ORCID: 0009-0003-2729-4176

Isadora Pertinhes Macerou
Médica pela Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal (Uniderp)
E-mail: isadoramacerou@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1374-4837

Rafael Lopes Mendes Silveira
Médico pelo Centro Universitário Barão de Mauá
E-mail: rafael.silveira@gmail.com
ORCID: 0009-0009-1032-8361

RESUMO

Introdução: A isotretinoína é amplamente utilizada no tratamento da acne vulgar moderada a grave devido à sua eficácia comprovada. No entanto, o uso deste medicamento está associado a diversos efeitos adversos, incluindo sintomas gastrointestinais. A possível associação com doenças inflamatórias intestinais (DII) como a doença de Crohn e a colite ulcerativa continua sendo objeto de debate. Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados PubMed, Embase e Cochrane Library, abrangendo estudos publicados de 2000 a 2024. Os critérios de inclusão consideraram ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, caso-controle e revisões sistemáticas que relataram efeitos adversos gastrointestinais relacionados ao uso de isotretinoína. A avaliação da qualidade metodológica foi realizada por meio do sistema GRADE, e os dados foram extraídos de forma independente por dois revisores. Resultados: A revisão identificou que efeitos gastrointestinais leves, como dor abdominal, náusea e dispepsia, são relativamente comuns durante o tratamento com isotretinoína e tendem a ser transitórios e manejáveis. A associação com doenças inflamatórias intestinais permanece incerta, com alguns estudos indicando um risco aumentado, enquanto outros não encontraram correlação significativa. Fatores de risco como dose elevada, duração prolongada do tratamento e histórico de doenças gastrointestinais prévias foram associados a um aumento na probabilidade de efeitos adversos. Conclusão: Embora a isotretinoína continue a ser um tratamento eficaz para a acne vulgar, seu uso deve ser acompanhado de monitoramento rigoroso, especialmente em pacientes com fatores de risco identificados. Uma abordagem personalizada é essencial para maximizar os benefícios e minimizar os riscos. Pesquisas futuras devem focar na identificação de fatores preditivos de risco para otimizar a segurança do tratamento.

Palavras-chave: Isotretinoína, Efeitos gastrointestinais, Acne vulgar.

1 INTRODUÇÃO

A isotretinoína é amplamente reconhecida como um dos tratamentos mais eficazes para acne vulgar moderada a grave, especialmente em casos que não respondem a terapias convencionais. No entanto, seu uso está frequentemente associado a uma série de efeitos adversos, incluindo aqueles que afetam o sistema gastrointestinal. A isotretinoína, um derivado do retinol, atua reduzindo a produção de sebo e normalizando a diferenciação das células da pele, o que contribui significativamente para o controle da acne.

Contudo, devido à sua natureza sistêmica e ao seu metabolismo no fígado, pode provocar uma gama de reações adversas gastrointestinais, variando de sintomas leves, como náusea e dor abdominal, a condições mais graves, como doença inflamatória intestinal (Landis, 2020; Vallerand et al., 2018).

Estudos indicam que, embora a incidência de efeitos gastrointestinais graves seja rara, há evidências de uma possível associação entre o uso de isotretinoína e o desenvolvimento de condições inflamatórias intestinais, como a doença de Crohn e a colite ulcerativa (Wright et al., 2021; Taylor et al., 2023).

Por outro lado, outras pesquisas não identificaram um risco aumentado significativo quando comparado a outras terapias tópicas e sistêmicas para acne, sugerindo que essa associação pode depender de fatores individuais, como predisposição genética e presença de comorbidades preexistentes (Kridin & Ludwig, 2024; Lopez et al., 2022).

Considerando a crescente utilização da isotretinoína na dermatologia e o impacto potencial dos efeitos gastrointestinais adversos no tratamento a longo prazo, é fundamental entender melhor esses riscos para otimizar a segurança e eficácia do manejo da acne vulgar. Este artigo revisa as evidências disponíveis sobre os efeitos gastrointestinais da isotretinoína, com foco nos mecanismos subjacentes, incidência, fatores de risco e recomendações para a prática clínica.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Para avaliar os efeitos adversos gastrointestinais associados ao uso de isotretinoína no manejo da acne vulgar, foi realizada uma revisão sistemática da literatura utilizando as bases de dados PubMed, Embase e Cochrane Library. A busca foi conduzida para identificar estudos publicados entre 2000 e 2024 que investigaram os efeitos adversos gastrointestinais da isotretinoína. Os termos de busca incluíram "isotretinoin," "gastrointestinal side effects," "inflammatory bowel disease," e "acne vulgaris."

Critérios de inclusão foram definidos para selecionar artigos relevantes, incluindo estudos de coorte, estudos de caso-controle, ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises que relataram a ocorrência de efeitos adversos gastrointestinais em pacientes tratados com isotretinoína para acne vulgar. Estudos que não abordavam especificamente os efeitos gastrointestinais da

isotretinoína, estudos duplicados, e aqueles com dados insuficientes sobre o desfecho gastrointestinal foram excluídos.

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando o sistema GRADE, que classifica a qualidade da evidência de alta a muito baixa, e os dados foram extraídos de forma independente por dois revisores. As discordâncias foram resolvidas por consenso. As principais variáveis analisadas incluíram a incidência de efeitos gastrointestinais, como dor abdominal, náusea, diarreia e doença inflamatória intestinal, bem como fatores de risco associados, como a dose de isotretinoína, duração do tratamento, e histórico de doenças gastrointestinais.

Os resultados dos estudos selecionados foram então sintetizados e analisados para identificar padrões e tendências comuns, com especial atenção para possíveis associações entre o uso de isotretinoína e a ocorrência de condições gastrointestinais graves, como doença de Crohn e colite ulcerativa. O objetivo foi oferecer uma visão abrangente sobre os riscos gastrointestinais da isotretinoína e fornecer orientações para a prática clínica baseada em evidências.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados demonstram que a isotretinoína, embora altamente eficaz para o manejo da acne grave, está associada a uma gama de efeitos adversos gastrointestinais, desde sintomas leves a condições potencialmente graves.

3.1 EFEITOS GASTROINTESTINAIS LEVES A MODERADOS

Os sintomas gastrointestinais mais comuns relatados incluem dor abdominal, náusea, diarreia, dispepsia e refluxo ácido. Esses efeitos adversos, encontrados em aproximadamente 10% a 30% dos pacientes, são tipicamente leves a moderados e frequentemente ocorrem durante os primeiros meses de tratamento. A maioria dos sintomas é transitória e tende a resolver espontaneamente ou com ajustes na dose ou intervenções dietéticas, conforme destacado em estudos de Landis (2020) e Reilly & Ritsema (2015). Esses achados sugerem que, enquanto os efeitos adversos gastrointestinais são relativamente comuns, eles são geralmente manejáveis e não levam à interrupção do tratamento em grande parte dos casos.

3.2 DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL (DII)

A possível ligação entre o uso de isotretinoína e o desenvolvimento de doenças inflamatórias intestinais, como a doença de Crohn e colite ulcerativa, permanece incerta e é um tema de controvérsia. Alguns estudos, como o de Wright et al. (2021), encontraram uma associação positiva entre o uso de isotretinoína e o risco aumentado de DII de início recente, especialmente entre pacientes jovens. Contudo, outros estudos, como os de Kridin & Ludwig (2024) e Taylor et al. (2023), não observaram

uma associação significativa, sugerindo que o risco pode depender de fatores individuais, como predisposição genética ou histórico de condições gastrointestinais pré-existentes.

3.3 FATORES DE RISCO IDENTIFICADOS

Os estudos indicam que doses cumulativas mais altas e a duração prolongada do tratamento com isotretinoína estão associados a um risco aumentado de efeitos gastrointestinais. Pacientes com histórico de doenças gastrointestinais, como síndrome do intestino irritável ou DII, demonstraram uma maior susceptibilidade a eventos adversos graves. Além disso, o uso concomitante de antibióticos orais foi identificado como um fator de risco adicional para distúrbios gastrointestinais, conforme observado por On & Zeichner (2013) e Prevost & English (2013).

Os achados revelam uma diversidade de efeitos adversos gastrointestinais associados ao uso da isotretinoína no manejo da acne vulgar, variando de sintomas leves a condições potencialmente graves. Embora os efeitos mais comuns, como dor abdominal, náusea e diarreia, sejam frequentemente relatados durante o tratamento e sejam, na maioria dos casos, transitórios e manejáveis com ajustes de dose ou intervenções dietéticas (Landis, 2020; Reilly & Ritsema, 2015; Vallerand et al., 2018), o risco de efeitos mais graves, como doenças inflamatórias intestinais (DII), permanece controverso.

Estudos como os de Wright et al. (2021) e Brodell (2024) identificaram uma possível associação entre o uso de isotretinoína e o desenvolvimento de DII, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, especialmente em pacientes jovens. No entanto, outras pesquisas, como as de Kridin & Ludwig (2024) e Taylor et al. (2023), não encontraram evidências conclusivas para uma relação causal direta entre a isotretinoína e o aumento do risco de DII. Estes estudos sugerem que fatores como predisposição genética e histórico de condições gastrointestinais preexistentes podem ser mais determinantes na manifestação dessas doenças. Essa discrepância entre os resultados indica a necessidade de mais estudos longitudinais e de grande escala para determinar com clareza o risco real e os mecanismos subjacentes dessa associação (Prevost & English, 2013; On & Zeichner, 2013).

Fatores de risco identificados, como a dose cumulativa e a duração prolongada do tratamento, têm mostrado aumentar o risco de efeitos adversos gastrointestinais. Pacientes com histórico de doenças gastrointestinais, como síndrome do intestino irritável ou DII, demonstraram uma maior susceptibilidade a complicações mais graves (Landis, 2020; Hanson & Leachman, 2001). A presença de comorbidades e o uso concomitante de antibióticos orais foram associados a um aumento do risco de distúrbios gastrointestinais, sugerindo que uma abordagem de tratamento mais personalizada é essencial para minimizar esses riscos (Kridin & Ludwig, 2024; Lin & Yao, 2024).

Nota-se que, embora os efeitos gastrointestinais leves sejam comuns e geralmente gerenciáveis, a possível associação com condições graves como DII exige um monitoramento rigoroso, especialmente para aqueles com fatores de risco identificados (Mobacken et al., 2014; Lopez et al.,

2022). A isotretinoína, apesar de ser uma ferramenta crucial no manejo da acne vulgar, requer precaução e ajustes específicos para garantir a segurança dos pacientes a longo prazo (Bauer et al., 2016; Landis, 2020).

Em suma, os resultados sugerem que o uso da isotretinoína deve ser cuidadosamente monitorado, com uma avaliação individual dos riscos, levando em consideração o histórico médico do paciente e a presença de comorbidades. A identificação de biomarcadores e outros fatores preditivos para efeitos adversos gastrointestinais seria um avanço importante para otimizar a segurança e eficácia do tratamento com isotretinoína (Vallerand et al., 2018; Bauer et al., 2016). À medida que o uso deste medicamento se expande, é fundamental que as diretrizes clínicas sejam continuamente atualizadas com base em novas evidências para melhorar os resultados para os pacientes.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A isotretinoína é uma opção eficaz para o tratamento da acne vulgar, mas seu uso está associado a uma gama de efeitos gastrointestinais, que podem variar de leves a graves. A maioria desses efeitos é controlável com monitoramento adequado e ajustes no tratamento, mas a possível relação com doenças inflamatórias intestinais exige cautela, especialmente em pacientes com fatores de risco específicos. A adoção de uma abordagem personalizada e contínua avaliação clínica são essenciais para maximizar os benefícios e minimizar os riscos.

REFERÊNCIAS

Landis MN (2020). Otimizando o tratamento da acne com isotretinoína: atualização sobre as recomendações atuais para monitoramento, dosagem, segurança, efeitos adversos, conformidade e resultados. *American journal of clinical dermatology* , *21* (3), 411–419. https://doi.org/10.1007/s40257-020-00508-0

Vallerand, IA, Lewinson, RT, Farris, MS, Sibley, CD, Ramien, ML, Bulloch, AGM, & Patten, SB (2018). Eficácia e eventos adversos da isotretinoína oral para acne: uma revisão sistemática. *The British Journal of Dermatology* , *178* (1), 76–85. https://doi.org/10.1111/bjd.15668

Reilly, BK, & Ritsema, TS (2015). Gerenciando reações adversas não teratogênicas ao tratamento com isotretinoína para acne vulgar. *JAAPA: jornal oficial da Academia Americana de Assistentes Médicos* , *28* (7), 34–39. https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000459815.24908.02

On, SC, & Zeichner, J. (2013). Atualizações de isotretinoína. *Terapia dermatológica* , *26* (5), 377–389. https://doi.org/10.1111/dth.12084

Prevost, N., & English, JC (2013). Isotretinoína: atualização sobre questões controversas. *Journal of pediatric and adolescent gynecology* , *26* (5), 290–293. https://doi.org/10.1016/j.jpag.2013.05.007

Bauer, LB, Ornelas, JN, Elston, DM, & Alikhan, A. (2016). Isotretinoína: controvérsias, fatos e recomendações. *Revisão especializada de farmacologia clínica* , *9* (11), 1435–1442. https://doi.org/10.1080/17512433.2016.1213629

Hanson, N., & Leachman, S. (2001). Questões de segurança na terapia com isotretinoína. *Seminários em medicina e cirurgia cutânea* , *20* (3), 166–183. https://doi.org/10.1053/sder.2001.28209

Landis MN (2020). Otimizando o tratamento da acne com isotretinoína: atualização sobre as recomendações atuais para monitoramento, dosagem, segurança, efeitos adversos, conformidade e resultados. *American journal of clinical dermatology* , *21* (3), 411–419. https://doi.org/10.1007/s40257-020-00508-0

Vallerand, IA, Lewinson, RT, Farris, MS, Sibley, CD, Ramien, ML, Bulloch, AGM, & Patten, SB (2018). Eficácia e eventos adversos da isotretinoína oral para acne: uma revisão sistemática. *The British Journal of Dermatology* , *178* (1), 76–85. https://doi.org/10.1111/bjd.15668

Bauer, LB, Ornelas, JN, Elston, DM, & Alikhan, A. (2016). Isotretinoína: controvérsias, fatos e recomendações. *Revisão especializada de farmacologia clínica* , *9* (11), 1435–1442. https://doi.org/10.1080/17512433.2016.1213629

Wright, S., Strunk, A., & Garg, A. (2021). Risco de doença inflamatória intestinal de início recente entre pacientes com acne vulgar expostos à isotretinoína. *Journal of the American Academy of Dermatology* , *84* (1), 41–45. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.07.042

Taylor, MT, Margolis, DJ, Kwatra, SG e Barbieri, JS (2023). Um estudo de coorte com pontuação de propensão correspondente identificando uma associação de acne, mas não uso de antibióticos orais ou isotretinoína, com risco de doença inflamatória intestinal incidente. *Journal of the American Academy of Dermatology* , *88* (4), 841–847. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.01.014

Mobacken, H., Sundström, A. e Vahlquist, A. (2014). 30 anos com isotretinoína. "Mirakelmedicin" foi usado para acne com muitos anos de experiência [30 anos com isotretinoína. "Remédio milagroso" contra acne com muitos efeitos colaterais]. *Lakartidningen* , *111* (3-4), 93–96.

Kridin, K., & Ludwig, RJ (2024). A isotretinoína não está associada à doença inflamatória intestinal, mesmo quando comparada a antibióticos tópicos e retinoides tópicos. *Journal of the American Academy of Dermatology* , *90* (4), e137–e138. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.11.004

Brodell RT (2024). JAAD Game Changer: Risco de doença inflamatória intestinal de início recente entre pacientes com acne vulgar expostos à isotretinoína. *Journal of the American Academy of Dermatology* , *91* (1), 90. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.09.042

Kvarme, H., Fjellanger, R., Bondevik, C., Astor, MC, Barrett, T., Haugen, O., Storebråten, G., Karliczek, A., Vaagbø, G., Sande Leikanger, I., Tveit, KS, Engjom, T. e von Volkmann, HL (2020). Um jovem do sexo masculino com epiteliólise no intestino delgado e cólon. *Jornal Escandinavo de Gastroenterologia* , *55* (5), 631–633. https://doi.org/10.1080/00365521.2020.1760344

Lopez, CG, Kwak, R., McCormack, L., Zhou, G., & Charrow, A. (2022). Impacto da isotretinoína no surto de doença inflamatória intestinal em pacientes com diagnóstico preexistente de doença inflamatória intestinal: um estudo transversal. *Journal of the American Academy of Dermatology* , *87* (6), 1399–1400. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.05.024

Lin, CY, & Yao, CA (2024). Antibióticos usados para tratar acne podem estar associados à doença inflamatória intestinal: Resposta a Kridin et al "Isotretinoína e o risco de doença inflamatória intestinal e síndrome do intestino irritável: Um estudo global em larga escala". *Journal of the American Academy of Dermatology* , *90* (4), e135–e136. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.09.088