



PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Volume I

Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Atenção à Saúde



PROTOS COLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Volume I

Série A. Normas e Manuais Técnicos

Brasília - DF
2010

2010. MINISTÉRIO DA SAÚDE.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

SÉRIE A. NORMAS E MANUAIS TÉCNICOS

TIRAGEM: 2ª EDIÇÃO - 15.000 EXEMPLARES

JOSÉ GOMES TEMPORÃO

Ministro de Estado da Saúde

ALBERTO BELTRAME

Secretário de Atenção à Saúde/Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, 9º andar

CEP:70058-900

Brasília - DF

Tel.: (61) 3315.2626

Fax: (61) 3226.3674

e-mail: dae@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sas

HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ

Unidade de Sustentabilidade Social

R. Javari, 182, B. Mooca

São Paulo - SP

Tel.: (11) 2081.6400

e-mail: livroprotocolos@haoc.com.br

Home Page: www.hospitalalemao.org.br

EDITORES

PAULO DORNELLES PICON

MARIA INEZ PORDEUS GADELHA

ALBERTO BELTRAME

EQUIPE DA COORDENAÇÃO EXECUTIVA

BÁRBARA CORRÊA KRUG

INDARA CARMANIM SACCILOTTO

ISABEL CRISTINA ANASTÁCIO MACEDO

KARINE MEDEIROS AMARAL

LILIANA RODRIGUES DO AMARAL

MÁRCIA GALDINO DA SILVA

MAURO MEDEIROS BORGES

SANDRA MARIA SCHMAEDECKE

VANESSA DE FARIA SANTOS KUSSLER

GRÁFICA EDITORA PALLOTTI

Estrada Ivo Afonso Dias, 297. B.Fazenda São Borja

CEP: 93032-550

São Leopoldo - RS

Tel.: (51) 3081.0801

CNPJ: 95.602.942/0016-32

www.graficapallotti.com.br

Normalização: Scibooks/Scientific

Revisão: Officium-Assessoria,
Seleção e Habilitação Ltda.

Produção Eletrônica: Kromak Images

Projeto Gráfico: Vanessa Fick

Diagramação: Jurandir Martins

Acne Grave

Portaria SAS/MS nº 143, de 31 de março de 2010.



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

A busca na literatura foi realizada através da avaliação de artigos publicados entre 1980 e setembro de 2009, com as palavras-chave *acne vulgaris* e *therapeutics* (Mesh), incluindo-se ensaios clínicos, metanálise ou diretrizes terapêuticas conduzidos com humanos e escritos na língua inglesa. Foram utilizadas as bases de dados Medline/Pubmed, Cochrane e Scielo. A busca gerou 292 artigos, sendo que a grande maioria era de estudos com terapias tópicas, hormonais e *laser*, entre outros. Quando a pesquisa foi restringida ao tema de interesse do protocolo, utilizando-se os termos *acne vulgaris* e *isotretinoin* (Mesh), foram encontrados 40 artigos. Foram excluídos da análise estudos sobre o uso da isotretinoína para outros fins terapêuticos, tratamentos com fórmula de isotretinoína não disponível no Brasil (micronizada), tratamentos para acne que não incluíam isotretinoína e estudos que somente avaliavam aspectos específicos dos efeitos adversos laboratoriais e moleculares do tratamento com isotretinoína. Desta seleção, foram analisados 11 ensaios clínicos randomizados (ECR) e 2 diretrizes terapêuticas utilizados neste protocolo. No banco de dados Cochrane, foram encontradas 4 revisões sistemáticas, mas apenas uma foi avaliada, visto que as demais eram referentes a tratamentos diversos para acne que não incluíam isotretinoína. Foram utilizados também estudos não indexados pertinentes ao tema.

2 INTRODUÇÃO

Acne é uma dermatose extremamente comum na prática médica. Em recente levantamento epidemiológico realizado pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, acne foi a causa mais frequente de consultas ao dermatologista, correspondendo a 14% de todos os atendimentos¹. Outros estudos epidemiológicos mostram que 80% dos adolescentes e adultos jovens entre 11-30 anos de idade irão sofrer de acne². Seu tratamento justifica-se pela possibilidade de evitar tanto lesões cutâneas permanentes quanto aparecimento ou agravamento de transtornos psicológicos oriundos do abalo à autoestima ocasionado pelas lesões³⁻⁵.

Os principais fatores etiopatogênicos relacionados à acne são: 1) produção de andrógenos pelo corpo, 2) produção excessiva de sebo, 3) alteração na descamação do epitélio do ducto da glândula sebácea, 4) proliferação de *Propionibacterium acnes*, e 5) respostas inflamatórias e imunológicas do indivíduo⁶.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DAS DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- L70.0 Acne vulgar
- L70.1 Acne conglobata
- L70.8 Outras formas de acne

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de acne é clínico e caracterizado por lesões cutâneas variadas, como comedos abertos e fechados, pápulas inflamatórias, pústulas, nódulos, cistos, lesões conglobatas e cicatrizes. As lesões envolvem principalmente a face e o dorso, mas podem estender-se para a região superior dos braços e do tórax anterior.

Consultores: Gabriela Maldonado, Ana Maria Costa Pinheiro Sampaio, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

A acne pode ser classificada, quanto a sua gravidade – o que se torna muito importante para a tomada de decisões terapêuticas⁶ –, em:

- acne não inflamatória
 - acne comedônica (grau I) – presença de comedos abertos
- acne inflamatória:
 - papulopustulosa (grau II) – pápulas inflamatórias ou pústulas associadas aos comedos abertos;
 - nodulocística (grau III) – lesões císticas e nodulares associadas a qualquer das lesões anteriores;
 - conglobata (grau IV) – presença das lesões anteriores associadas a nódulos purulentos, numerosos e grandes, formando abscessos e fístulas que drenam material purulento.

Outras informações clínicas que determinam a gravidade da acne são a extensão das lesões e a presença de cicatrizes.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Devido ao seu potencial teratogênico e às várias reações adversas possíveis, o tratamento com isotretinoína oral para acne deve ser restrito aos casos mais graves e refratários a outras medidas terapêuticas, bem como aos pacientes dos quais se espera ótima adesão aos cuidados necessários durante o tratamento.

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem pelo menos uma das condições abaixo e necessariamente a quarta:

- acne nodulocística grave;
- acne conglobata;
- outras variantes graves de acne;
- ausência de resposta satisfatória ao tratamento convencional, incluindo antibióticos sistêmicos administrados por um período de pelo menos 2 meses⁶ (doxiciclina na dose de 100 mg /dia é um exemplo de opção terapêutica);
- acne com recidivas frequentes, requerendo cursos repetidos e prolongados de antibiótico sistêmico^{2,6-8}.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem uma das condições abaixo:

- gravidez;
- amamentação;
- hipersensibilidade à isotretinoína, à vitamina A ou aos componentes da fórmula.

Seu uso deve ser evitado ou realizado com cuidado nos casos de:

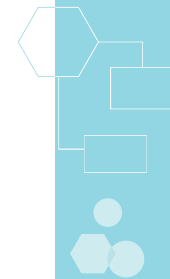
- insuficiência hepática – não há descrição na literatura de valores alterados de transaminases hepáticas que tornem o uso de isotretinoína contraindicado;
- pacientes com menos de 15 anos;
- alterações no metabolismo de lipídios expressas pelo nível sérico de triglicerídios > 500 mg/dl ou nível sérico de colesterol > 300 mg/dl⁹⁻¹². Os pacientes excluídos por alteração no metabolismo dos lipídios poderão ser incluídos neste protocolo após correção da dislipidemia por tratamento específico;
- ausência de condições de compreender e executar as orientações médicas.

7 CASOS ESPECIAIS

Nas mulheres com potencial de gravidez, o uso de isotretinoína está contraindicado, exceto se preencherem todos os requisitos abaixo:

- apresentar acne nodulocística grave refratária à terapia usual;
- mostrar-se confiável para compreender e executar as orientações dadas;
- ter recebido orientações verbais e por escrito sobre os riscos do uso de isotretinoína durante a gestação e de possíveis falhas dos métodos contraceptivos utilizados;
- iniciar o tratamento no segundo ou terceiro dia do ciclo menstrual regular.

Em mulheres com possibilidade de engravidar e que preencham as condições acima, recomenda-se o uso de 2 métodos anticoncepcionais desde 2 meses antes do tratamento até 1 mês após seu final. O teste sorológico de gravidez deve ser negativo antes do início e realizado mensalmente até 5 semanas após a última administração da isotretinoína¹³.



8 TRATAMENTO

A escolha do tratamento para acne compreende uma série de opções que irão variar de acordo com a gravidade do quadro. Estas opções incluem o uso de substâncias de limpeza de pele, retinoides e fármacos antibacterianos tópicos para os casos mais leves até o uso de antibióticos sistêmicos, terapias hormonais e o uso de isotretinoína para os casos mais graves e resistentes.

Os ECRs que avaliam o uso da isotretinoína oral para o tratamento da acne foram analisados em uma revisão sistemática realizada em 1999¹⁴, a única feita até o momento com esse fim. A revisão sistemática buscou ECRs com a palavra-chave acne e avaliou publicações de todos os tipos de tratamento para todos os graus de acne. Foram selecionados 250 artigos; destes, apenas 9 estudaram o uso de isotretinoína oral.

Peck e cols.¹⁵ realizaram um dos primeiros estudos comparando isotretinoína oral com placebo em pacientes com acne grave. Foram avaliados 33 pacientes randomizados nos 2 grupos, sendo que aqueles que receberam isotretinoína o fizeram em uma dose média de 0,65 mg/kg/dia por 16 semanas. Os resultados clínicos favoráveis ao uso da isotretinoína foram estatisticamente significativos, mas o estudo teve muitas limitações metodológicas, pois, além do número pequeno de pacientes, cerca de metade dos do grupo placebo apresentou piora clínica, necessitando abandonar o estudo.

Estudos comparando isotretinoína oral com outras terapias sistêmicas foram feitos por Prendiville e cols.¹⁶ e Lester e cols.¹⁷ com dapsona e tetraciclina, respectivamente. O primeiro foi realizado com 40 pacientes com acne grave randomizados para receber isotretinoína (40 mg/dia) ou dapsona (100 mg/dia), acompanhados por 16 semanas. Ambos os grupos apresentaram melhora clínica significativa, porém, no grupo dapsona, a melhora foi mais tardia. Na comparação entre os grupos, o que recebeu isotretinoína apresentou melhora mais significativa, mas a análise estatística não é descrita para todas as variáveis. Lester e cols. avaliaram 30 pacientes randomizados para receber isotretinoína (1 mg/kg/dia) ou tetraciclina (1.000 mg/dia). Não houve diferença significativa entre os grupos na semana 12, porém, no seguimento pós-terapia, os pacientes que usaram isotretinoína tiveram melhora significativa quanto ao número e ao tamanho dos cistos, assim como com relação à contagem de comedos e pústulas.

No início da década de 1980, vários trabalhos foram desenvolvidos para avaliar a resposta clínica da acne a doses variadas de isotretinoína.

Em 1980, Farrel e cols.¹⁸ publicaram um ECR com 14 pacientes divididos em 3 grupos para uso de isotretinoína nas doses de 1,0, 0,5 e 0,1 mg/kg/dia por 12 semanas, tendo mostrado diferença significativa em todos os pacientes em comparação ao estado basal, mas sem diferença entre os grupos. Em 1982, King e cols.¹⁹ avaliaram, por 16 semanas, 28 pacientes randomizados em 3 grupos com as mesmas doses do estudo anterior e mostraram resultados semelhantes tanto na resposta clínica como na taxa de redução de sebo, sem diferença entre os grupos. Jones e cols.²⁰, em 1983, e Stewart e cols.²¹, no mesmo ano, publicaram trabalhos com metodologia similar e mostraram que num grupo de 76 e 22 pacientes, respectivamente, a taxa de excreção de sebo foi significativamente menor no grupo que recebeu 1 mg/kg/dia de isotretinoína comparado aos outros grupos, mas a avaliação clínica da acne não mostrou diferença entre eles. Em todos estes trabalhos, especialmente no de Jones e cols.²⁰, que seguiu os pacientes por 16 semanas após o término do tratamento, houve tendência a menos relapsos nos grupos com doses maiores de isotretinoína, mas os dados não apresentaram análise estatística.

Van der Meeren e cols.²², em 1983, mostraram, através de ECR com 58 homens com acne conglobata, que não houve diferença significativa na avaliação clínica da acne entre grupos que recebiam 0,5 ou 1 mg/kg de isotretinoína por via oral. O resultado foi avaliado após 12 semanas e mostrou que os efeitos adversos clínicos foram mais frequentes e mais graves nos pacientes que receberam dose maior do medicamento.

Em 1984, foi publicado por Strauss e cols.²³ o maior ECR comparando doses de isotretinoína: 150 pacientes alocados em caráter multicêntrico. Foi o primeiro trabalho a mostrar diferença significativa na avaliação do grau de acne entre os grupos que receberam 1 e 0,1 mg/kg/dia já a partir da quarta semana após o término do tratamento. O estudo mostrou também que apenas 10% dos pacientes que receberam a dose maior de isotretinoína necessitaram de retratamento contra 42% dos que receberam a dose menor.



Com base nestes estudos, surgiram as considerações do uso de dose maior de isotretinoína com vistas à resposta clínica sustentada. Ainda que os efeitos adversos sejam mais frequentes, geralmente são de pouca gravidade e reversíveis ao término da terapia.

Em 1993, com o objetivo de avaliar recidivas e necessidade de retratamentos, Layton e cols.²⁴ publicaram estudo observacional com 88 pacientes após 10 anos de uso de isotretinoína nas doses de 0,5-1 mg/kg/dia por 16 semanas ou até 85% de melhora clínica. Os achados revelaram que 61% estavam sem lesões, 16% necessitaram de terapia complementar com antibióticos e 23% realizaram retratamento com isotretinoína.

Em 2001, Gollnick e cols.²⁵ realizaram um ECR aberto com 85 pacientes do sexo masculino com acne grave (grau IV). Foram randomizados 50 pacientes para receber minociclina (100 mg/dia + ácido azelaico a 20% em gel tópico) e 35 para receber isotretinoína em doses regressivas iniciando com 0,8 mg/kg/dia e indo até 0,5 mg/kg/dia. Os pacientes receberam os respectivos tratamentos por 6 meses e depois foram seguidos por mais 3 meses, sendo que o grupo minociclina seguiu recebendo ácido azelaico tópico, e o grupo da isotretinoína, não. Ambos os tratamentos foram eficazes, porém a isotretinoína foi superior. Os efeitos adversos foram leves em ambos os grupos.

Kaymak e cols.²⁶, em 2006, avaliaram, em estudo observacional, 100 pacientes em tratamento para acne com isotretinoína na dose de 100 mg/kg/dose total com doses diárias de 0,5 a 1 mg/kg/dia. Os desfechos foram melhora clínica e efeitos adversos: 91% dos pacientes tiveram cura das lesões e 9% melhora parcial. Apenas efeitos adversos mucocutâneos foram relatados, sendo que 100% dos pacientes apresentaram queilite.

Akman e cols.²⁷, em 2007, realizaram ECR para testar doses intermitentes de isotretinoína e compará-las com a dose-padrão contínua. Sessenta e seis pacientes com acne moderada a grave foram divididos em três grupos para receber isotretinoína na dose de 0,5 mg/kg/dia: nos primeiros 10 dias do mês por 6 meses (grupo 1), todos os dias do primeiro mês e depois nos 10 primeiros dias de cada mês por 5 meses (grupo 2) ou diariamente por 6 meses (grupo 3). Todos os esquemas de tratamento foram eficazes ($p < 0,001$). A isotretinoína em dose-padrão (grupo 3) foi superior à intermitente do grupo 1 nos casos de acne grave ($p = 0,013$). Este foi o primeiro estudo randomizado considerando doses intermitentes. Embora os resultados tenham sido interessantes, foi um estudo pequeno, com cerca de 20 pacientes em cada grupo. Além disso, não há informações sobre taxas de recidiva dos esquemas alternativos, e é importante ressaltar que nos pacientes mais graves, nos quais está focado este protocolo, o esquema contínuo foi superior.

Em 2007, um ECR de Oprica e cols.²⁸ comparou a eficácia clínica e microbiológica de isotretinoína (1 mg/kg/dia) com tetraciclina (500 mg/dia por via oral + adapaleno a 0,1% em gel tópico) para tratamento de acne moderada a grave em 52 pacientes. Houve superioridade significativa da eficácia clínica no grupo da isotretinoína, assim como redução total de *Propionibacterium acnes*. Não houve diferença entre os grupos quanto à presença de bactérias resistentes.

Há poucos trabalhos comparativos avaliando o tratamento de acne com isotretinoína porque as tentativas nos estudos iniciais já mostraram resultados nunca antes obtidos com terapias convencionais. Nenhum outro tratamento leva à cura das lesões em porcentagem tão alta de resposta como isotretinoína, e seu uso acabou consagrado.

8.1 FÁRMACO

- Isotretinoína: cápsulas de 10 e 20 mg

8.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

A dose varia de 0,5-2 mg/kg/dia, em 1 ou 2 tomadas diárias, ingerido(s) com os alimentos junto às refeições. A dose preconizada é de 0,5-1,0 mg/kg/dia, mas pacientes com lesões muito avançadas ou preponderantemente no tronco podem receber até 2 mg/kg/dia. A dose pode ser ajustada conforme a resposta clínica e a ocorrência de efeitos adversos.

Atingir uma dose total cumulativa de 120-150 mg/kg é recomendado para diminuir as recidivas^{29,30}.

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPTÃO

O tempo de tratamento irá depender da dose total diária e da dose total cumulativa. Na maioria dos casos, este tempo será de 4 a 6 meses. Um segundo período de tratamento pode ser iniciado 2 meses após a interrupção do tratamento anterior se as lesões persistirem ou houver recorrência de lesões graves.

São critérios de interrupção do tratamento triglicerídios > 800 mg/ml (risco de pancreatite)¹² e transaminases hepáticas > 2,5 vezes o valor normal.

Neste caso, deve-se interromper o tratamento e repetir os exames em 15 dias. Se o valor das transaminases tiver retornado ao normal, pode-se reintroduzir isotretinoína em dose mais baixa com controle estrito. Caso os exames se mantenham alterados, o paciente deve ser encaminhado para investigação de hepatopatia. Nos aumentos de transaminases hepáticas < 2,5 vezes o valor normal, deve-se reduzir a dose da isotretinoína e repetir os exames em 15 dias. Se os valores estiverem normais, deve-se manter o tratamento; caso contrário, deve-se interromper o tratamento e investigar hepatopatia²⁹.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

A resposta terapêutica geralmente não ocorre antes de 1-2 meses do início do tratamento; da mesma forma, os benefícios terapêuticos permanecem por alguns meses após o término da terapia. As pústulas tendem a melhorar antes das pápulas e dos nódulos, e as lesões de face tendem a responder mais rapidamente do que as de tronco².

Após usar a dose total cumulativa, cerca de 15% dos casos não terão remissão completa e, mesmo que as recomendações em termos do uso da dose ideal sejam cumpridas, ocorrerão recidivas em cerca de 20% dos pacientes³¹. Os fatores de risco relacionados à recidiva são uso de dose baixa de isotretinoína (0,1-0,5 mg/kg), acne grave, acne acometendo tronco e mulheres com mais de 25 anos ao início da terapia. Geralmente as recidivas ocorrem no primeiro ano após o tratamento e raramente após 3 anos.

9 MONITORIZAÇÃO

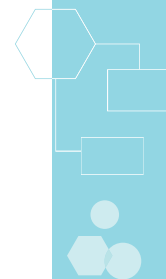
A alteração no perfil lipídico é um efeito colateral comum ao uso da isotretinoína. Estudo de coorte populacional mostrou que a elevação de triglicerídios ocorreu em 45% dos pacientes durante o tratamento e que aumento de colesterol total foi encontrado em 30% deles³². Geralmente as elevações são leves e não determinam a interrupção do tratamento.

No caso de alteração do perfil lipídico, os pacientes devem ser seguidos do ponto de vista clínico e laboratorial a cada 3 meses. Deve ser realizada orientação dietética, com redução do consumo de açúcares simples e bebida alcoólica para triglicerídios, e redução no consumo de alimentos ricos em gordura saturada para controle do colesterol. A redução da dose de isotretinoína dependerá do resultado dos exames subsequentes e da dieta²⁹. A incidência de elevação nos níveis de transaminases hepáticas é relativamente baixa (11%), e a maioria das elevações é leve (91%)²⁹. Deve-se dar atenção àqueles pacientes com maior risco de hepatotoxicidade: consumo de álcool, antecedente de hepatopatia e terapia medicamentosa concomitante^{29,32}.

Associação entre depressão/suicídio e tratamento com isotretinoína foi descrita em vários relatos de casos³³. No entanto, pequenos ensaios clínicos não confirmaram a associação^{34,35}, e uma revisão sistemática sobre o tema concluiu que as informações disponíveis atualmente são insuficientes para estabelecer uma relação causal entre o medicamento e o risco de depressão e suicídio³⁶. Sugere-se atenção para a possibilidade do surgimento desses sintomas nos pacientes em tratamento.

Devido aos possíveis efeitos adversos do fármaco, a relação entre risco e benefício deve ser avaliada nos pacientes com predisposição a desenvolver alterações nos seguintes órgãos ou sistemas:

- sistema nervoso central – fadiga, cefaleia, pseudotumor cerebral (hipertensão intracraniana), alterações visuais;
- pele e mucosas – ressecamento de pele e mucosas (xerose, conjuntivite, queilite, uretrite) e fotossensibilidade. Os efeitos mucocutâneos são os mais comuns relacionados à terapia e podem ocorrer em até 100% dos pacientes;
- trato gastrointestinal – boca seca, náuseas, vômitos, dor abdominal, doença inflamatória intestinal e sangramento intestinal;
- trato geniturinário – proteinúria, hematúria e perda da função renal;
- sistema musculoesquelético – artralgia, dor muscular e hiperostose;
- olhos – conjuntivite, opacidade corneana, fotofobia, intolerância a lentes de contato e diminuição da visão noturna;



- sistema hematopoiético – anemia, leucopenia, trombocitopenia e trombocitose;
- possibilidade de interações medicamentosas em usuários de: carbamazepina (diminuição de seu nível sérico); tetraciclina e minociclina (aumento da incidência de pseudotumor cerebral e papiledema); vitamina A (potencialização dos efeitos tóxicos da isotretinoína); álcool (reação semelhante à do dissulfiram, com náuseas, cefaleia, hipotensão e síncope).

O controle das enzimas hepáticas (AST e ALT), colesterol total e frações e triglicerídios deve ser realizado antes do início do tratamento e repetido após 30 dias e a cada 3 meses.

O teste de gravidez deve ser repetido 1 vez por mês durante todo o tratamento.

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O tempo de tratamento é definido pelo peso do paciente e pela dose diária do medicamento. Em geral, o tratamento dura de 6-9 meses. Após o término, o medicamento permanece no organismo por 30 dias^{37,38}. Entretanto, sugere-se que a anticoncepção seja mantida por 60 dias como medida de segurança, já que os ciclos menstruais das pacientes são variáveis bem como o período do mês em que será interrompido o uso de isotretinoína. Após 30 dias da suspensão do tratamento, não é necessária monitorização laboratorial.

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação do uso do medicamento e o acompanhamento pós-tratamento.

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

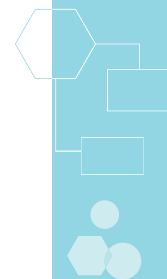
É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. *An Bras Dermatol.* 2006;81(6):549-58.
2. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of acne: a report from Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(1 Suppl):S1-37.
3. Picardi A, Abeni D, Melchi CF, Puddu P, Pasquini P. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized. *Br J Dermatol.* 2000;143(5):983-91.
4. Mallon E, Newton JN, Klassen A, Stewart-Brown SL, Ryan TJ, Finlay AY. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol.* 1999;140(4):672-6.
5. Cunliffe WJ. Acne and unemployment. *Br J Dermatol.* 1986;115(3):386.
6. Sinclair W, Jordaan HF; Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Acne guideline 2005 update. *S Afr Med J.* 2005;95(11 Pt 2):881-92. 7. Katsambas AD, Stefanaki C, Cunliffe WJ. Guidelines for treating acne. *Clin Dermatol.* 2004;22(5):439-44.
8. Katsambas AD, Papakonstantinou A. Acne: systemic treatment. *Clin Dermatol.* 2004;22(5):412-8.
9. Marsden JR. Lipid metabolism and retinoid therapy. *Pharmacol Ther.* 1989;40(1):55-65.
10. Marsden J. Hyperlipidaemia due to isotretinoin and etretinate: possible mechanisms and consequences. *Br J Dermatol.* 1986;114(4):401-7.
11. Lestringant GG, Frossard PM, Agarwal M, Galadar IH. Variations in lipid and lipoprotein levels during isotretinoin treatment for acne vulgaris with special emphasis on HDL-cholesterol. *Int J Dermatol.* 1997;36(11):859-62.
12. McCarter TL, Chen YK. Marked hyperlipidaemia and pancreatitis associated with isotretinoin therapy. *Am J Gastroenterol.* 1992;87(12):1855-8.
13. Goldsmith LA, Bolognia JL, Callen JP, Chen SC, Feldman SR, Lim HW, et al. American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(6):900-6.
14. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Management of acne. Summary, Evidence

Report/Technology Assessment: Number 17 [Internet]. Rockville (MD): AHRQ; [cited 2010 May 5]. Publication No. 01-E018; Mar 2001. Available from: <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/acnesum.htm>.

15. Peck GL, Olsen TG, Butkus D, Pandya M, Arnaud-Battandier J, Gross EG, et al. Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne. A randomized double-blind study. *J Am Acad Dermatol.* 1982;6(4 Pt 2 Suppl):735-45.
16. Prendiville JS, Logan RA, Russell-Jones R. A comparison of dapsone with 13-cis retinoic acid in the treatment of nodular cystic acne. *Clin Exp Dermatol.* 1988;13(2):67-71.
17. Lester RS, Schachter GD, Light MJ. Isotretinoin and tetracycline in the management of severe nodulocystic acne. *Int J Dermatol.* 1985;24(4):252-7.
18. Farrel LN, Strauss JS, Stranieri AM. The treatment of severe cystic acne with 13-cis-retinoic acid. Evaluation of sebum production and the clinical response in a multiple-dose trial. *Am Acad Dermatol.* 1980;3(6):602-11.
19. King K, Jones DH, Daltrey DC, Cunliffe WJ. A double-blind study of the effects of 13-cis-retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population. *Br J Dermatol.* 1982;107(5):583-90.
20. Jones DH, King K, Miller AJ, Cunliffe WJ. A dose-response study of 13-cis-retinoic acid in acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 1983;108(3):333-43.
21. Stewart ME, Benoit AM, Stranieri AM, Rapini RP, Strauss JS, Downing DT. Effect of oral 13-cis-retinoic acid at three dose levels on sustainable rates of sebum secretion and on acne. *J Am Acad Dermatol* 1983;8(4):532-8.
22. van der Meeren HL, van der Schroeff JG, Stijnen T, van Duren JA, van der Dries HA, van Voorst Vader PC. Dose-response relationship in isotretinoin therapy for conglobate acne. *Dermatologica.* 1983;167(6):299-303.
23. Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR, Konecky E, Pochi PE, Comite H, et al. Isotretinoin therapy for acne: results of a multicenter dose-response study. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10(3):490-6.
24. Layton AM, Knaggs H, Taylor J, Cunliffe WJ. Isotretinoin for acne vulgaris – 10 years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol.* 1993;129(3):292-6.
25. Gollnick HP, Graupe K, Zaumseil RP. Comparison of combined azelaic acid cream plus oral minocycline with oral isotretinoin in severe acne. *Eur J Dermatol.* 2001;11(6):538-44.
26. Kaymak Y, Ilter N. The results and side effects of systemic isotretinoin treatment in 100 patients with acne vulgaris. *Dermatol Nurs.* 2006;18(6):576-80.
27. Akman A, Durusoy C, Senturk M, Koc CK, Soyturk D, Alpsoy E. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study. *Arch Dermatol Res.* 2007;299(10):467-73.
28. Oprica C, Emtestam L, Hagströmer L, Nord CE. Clinical and microbiological comparisons of isotretinoin vs tetracycline in acne vulgaris. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(3):246-54.
29. Chivot M. Retinoid therapy for acne. A comparative review. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6(1):13-9.
30. Thielitz A, Krautheim A, Gollnick H. Update in retinoid therapy of acne. *Dermatol Ther.* 2006;19 (5):272-9.
31. Stainforth JM, Layton AM, Taylor JP, Cunliffe WJ. Isotretinoin for the treatment of acne vulgaris: which factors may predict the need for more than one course? *Br J Dermatol.* 1993;129(3):297-301.
32. Zane LT, Leyden WA, Marqueling BA, Manos MM. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol.* 2006;142(8):1016-22.
33. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(4):515-9.
34. Ferahbas A, Turan MT, Esel E, Utas S, Kutlugun C, Kilic CG. A pilot study evaluating anxiety and depressive scores in acne patients treated with isotretinoin. *J Dermatolog Treat.* 2004;15(3):153-7.
35. Bremner JD, Fani N, Ashraf A, Votaw JR, Brummer ME, Cummins T, et al. Functional brain imaging alterations in acne patients treated with isotretinoin. *Am J Psychiatry.* 2005;162(5):983-91.
36. Marqueling AL, Zane LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Semin Cutan Med Surg.* 2005;24(2):92-102.
37. Orfanos, CE, Zouboulis CC. Oral retinoids in the treatment of seborrhoea and acne. *Dermatology.* 1998;196(1):140-7.
38. Bérard A, Azoulay L, Koren G, Blais L, Perreault S, Oraichi D. Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63(2):196-205.



Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Isotretinoína

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **isotretinoína**, indicada para o tratamento de **acne grave**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer a seguinte melhora:

- melhora da pele.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

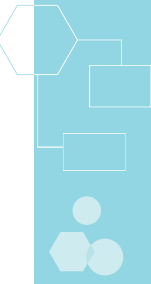
- contraindicado na gestação ou em mulheres que planejam engravidar;
- contraindicado em casos de alergia ao fármaco, à vitamina A e a seus derivados;
- efeitos adversos – pele e mucosas (boca, nariz, vagina) secas, coceiras na pele, rouquidão, ressecamento e problemas nos olhos (por exemplo, conjuntivite, catarata), queda de cabelo, pelos – aumento do crescimento dos pelos, dores musculares, dores nas articulações, dor de cabeça, zumbido no ouvido, náuseas, vômitos, diarreia, diminuição das células brancas e vermelhas do sangue, aumento ou diminuição das plaquetas (células da coagulação), aumento dos triglicerídios ou do colesterol, aumento do ácido úrico no sangue, aumento da possibilidade de infecções. Os efeitos mais raros incluem inflamação do pâncreas (pancreatite) e inflamação do fígado (hepatite);
- possibilidade de ocorrência de piora da acne nas primeiras semanas do tratamento;
- pacientes com problemas depressivos devem ser cuidadosamente acompanhados em caso de piora do quadro;
- recomenda-se a utilização de cremes com fator de proteção solar, visto que o sol pode provocar o aparecimento de reações na pele;
- o risco de ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

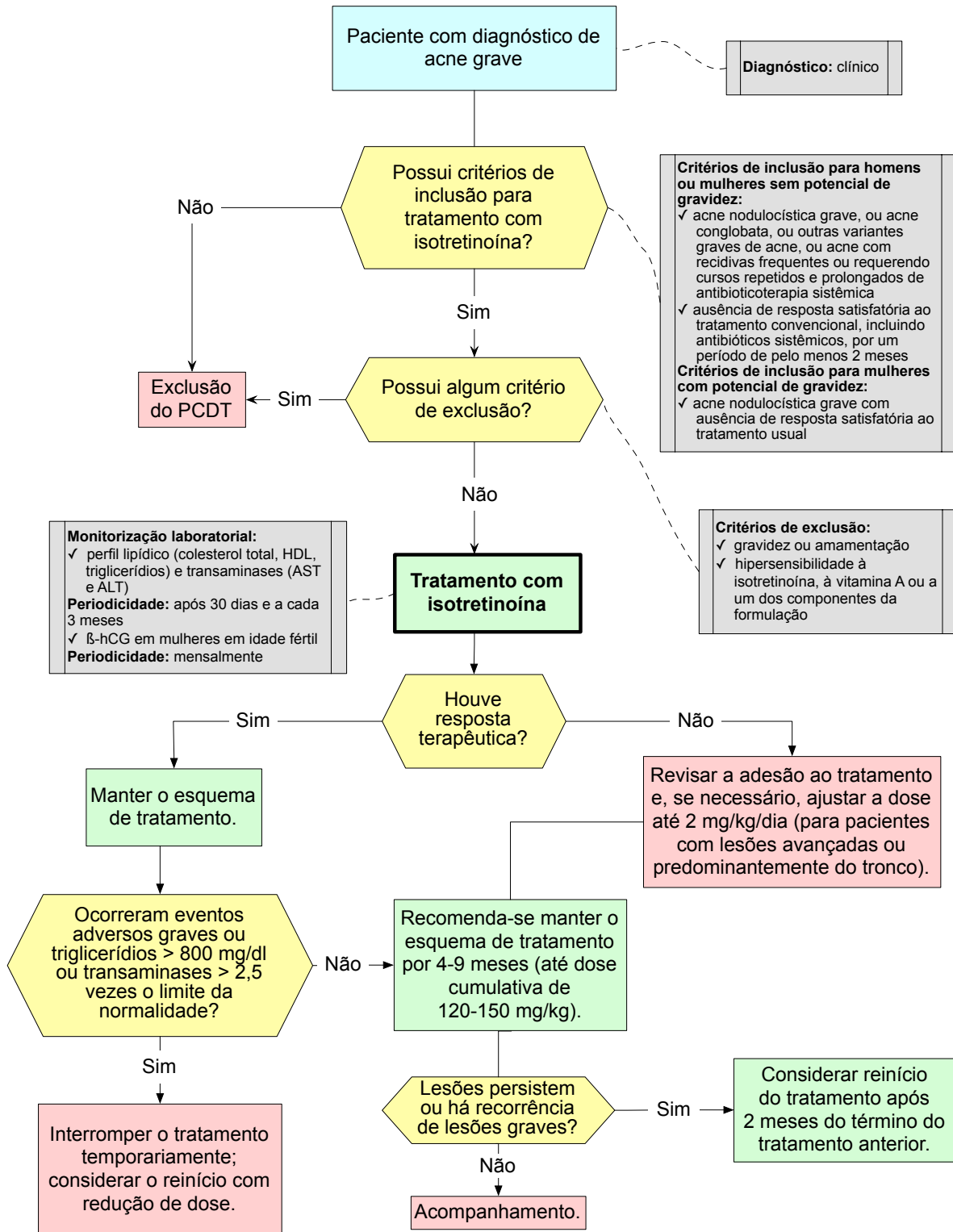
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

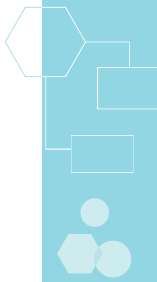
Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

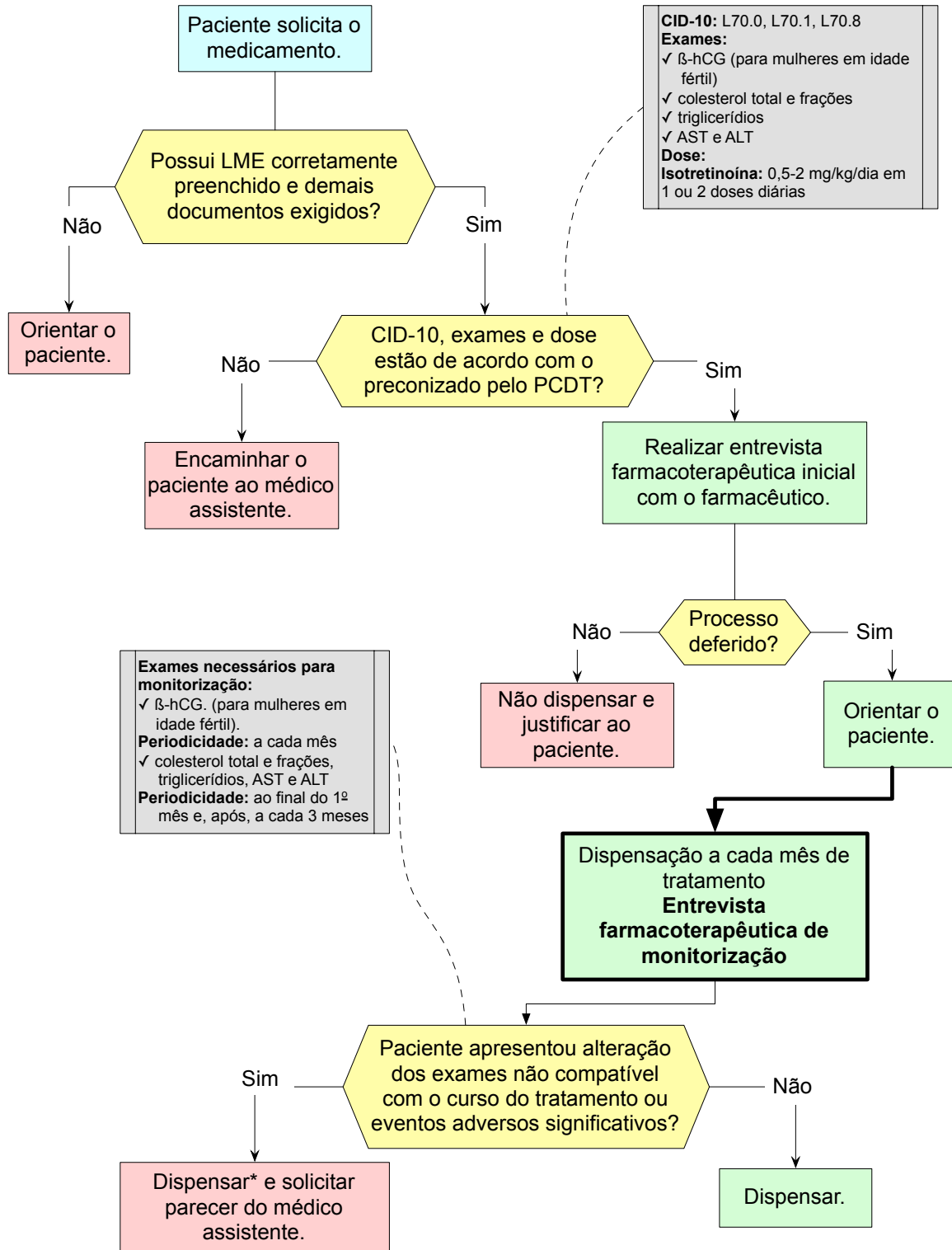


Fluxograma de Tratamento Acne Grave





Fluxograma de Dispensação de Isotretinoína Acne Grave



CID-10: L70.0, L70.1, L70.8
Exames:
 ✓ β-hCG (para mulheres em idade fértil)
 ✓ colesterol total e frações
 ✓ triglicerídios
 ✓ AST e ALT
Dose:
Isotretinoína: 0,5-2 mg/kg/dia em 1 ou 2 doses diárias

Exames necessários para monitorização:
 ✓ β-hCG. (para mulheres em idade fértil).
Periodicidade: a cada mês
 ✓ colesterol total e frações, triglicerídios, AST e ALT
Periodicidade: ao final do 1º mês e, após, a cada 3 meses

* **Observação:** se triglicerídios acima de 800mg/ml; transaminases hepáticas > 2,5 vezes o valor normal: **não dispensar.**



Ficha Farmacoterapêutica

Acne Grave

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

Sexo: Masculino Feminino DN: _____ / _____ / _____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Tem o paciente mais 15 anos de idade?

não → Não dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

sim → Dispensar

2.2 Qual o diagnóstico clínico? (coletar esta informação no LME)

Acne comedônica (grau I) → critério de exclusão para uso de isotretinoína. Reavaliar solicitação do medicamento

Acne papulopustulosa (grau II) → critério de exclusão para uso de isotretinoína. Reavaliar solicitação do medicamento

Acne nodulocística grave

Acne conglobata

Outras variantes graves de acne → Quais? _____

2.3 Já usou antibióticos por pelo menos 2 meses?

não → critério de exclusão para uso de isotretinoína. Primeira opção de tratamento deve ser com antibióticos sistêmicos

sim → Quais? _____

2.4 Apresentou teste de gravidez (β -hCG) negativo?

não → Não dispensar e encaminhar a paciente ao médico assistente

sim → Dispensar

2.5 Faz uso de métodos anticoncepcionais?

não → Não dispensar temporariamente e encaminhar a paciente ao atendimento ginecológico

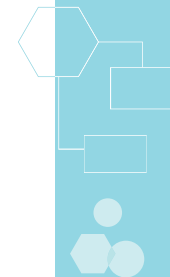
sim → Dispensar. Quais? _____

2.6 Possui outras doenças diagnosticadas?

não

sim → Quais? _____

(Se dislipidemia (colesterol > 300 mg/dl e triglicerídios > 500 mg/dl), não dispensar e encaminhar o paciente para tratamento prévio. Se insuficiência hepática, não dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente)

2.7 Faz uso de outros medicamentos*? não sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim

* Risco de interação da isotretinoína com tetraciclina, minociclina e carbamazepina; o uso de vitamina A potencializa os efeitos tóxicos da isotretinoína → orientar o paciente quanto ao risco do uso de complexos vitamínicos que contenham a vitamina.

2.8 Faz uso de bebidas alcoólicas?

 não sim → Com que frequência? _____

(Desaconselhar o uso durante o tratamento – efeito dissulfiram)

2.9 Faz uso de lentes de contato?

 não sim → Desaconselhar o uso durante o tratamento

(Informar sobre risco de ressecamento de mucosas)

2.10 Apresentou reações alérgicas a medicamentos?

 não sim → Quais? A que medicamentos? _____**3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO****Exames Laboratoriais**

	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data prevista							
Data							
Colesterol			XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX
HDL			XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX
LDL			XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX
Triglicerídios			XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX
AST			XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX
ALT			XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX
β-hCG							

3.1 Apresentou exames com valores alterados?

não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

sim → Dispensar

3.2 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher a Tabela Registro de Eventos Adversos)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.3

3.3 Necessita de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente



TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

Data da entrevista	Evento adverso	*Intensidade	♣Conduta

Principais reações adversas já relatadas: pele e mucosas (boca, nariz, vagina) secas, prurido na pele, rouquidão, ressecamento e problemas nos olhos (por exemplo, conjuntivite, catarata), queda de cabelo ou aumento do crescimento dos pelos, mialgias, artralgias, cefaleia, zumbido no ouvido, náuseas, vômitos, diarreia, icterícia, infecções

* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

♣ **Conduta:** (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)

TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

Guia de Orientação ao Paciente Isotretinoína

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS. SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **ACNE GRAVE**.

1 DOENÇA

- A acne é classificada como grave quando as “espinhas” ocorrem em grande extensão (rosto e/ ou tronco), com secreção de inflamação, podendo deixar lesões na pele.
- A acne grave pode trazer transtornos psicológicos se não for tratada adequadamente, pois pode abalar a autoestima, principalmente dos adolescentes.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento melhora a aparência da pele e, conseqüentemente, a autoestima e a qualidade de vida.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve as cápsulas na embalagem original, bem fechada.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

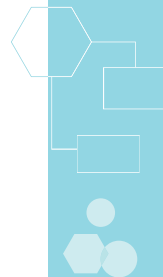
- Tome as cápsulas inteiras (sem mastigar ou triturar) junto às refeições, para garantir melhor ação do medicamento.
- Tome o número exato de cápsulas prescrito pelo médico e procure tomá-las sempre no horário estabelecido no início do tratamento.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Se faltar pouco tempo para a próxima dose, aguarde e tome somente a quantidade do próximo horário. Não tome a dose em dobro.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como pele e mucosas (boca, nariz, vagina) secas, coceiras na pele, rouquidão, ressecamento e problemas nos olhos, queda de cabelos, aumento do crescimento dos pelos, dores musculares, dores nas articulações, dor de cabeça, zumbido no ouvido, náuseas, vômitos, diarreia.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Mais informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 MÉTODOS SEGUROS PARA EVITAR A GRAVIDEZ

- Este medicamento pode trazer problemas muito graves ao feto, podendo nascer um bebê com defeitos físicos e mentais. Por isso, é muito importante que você tome cuidado para não engravidar.
- A gravidez deve ser evitada até 60 dias após ter terminado o tratamento, pois o medicamento ainda estará presente no seu organismo.
- Em caso de gravidez durante o tratamento, procure o médico imediatamente.



7 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- A resposta ao tratamento geralmente ocorre 1-2 meses após o início do uso do medicamento. Da mesma forma, os benefícios permanecem por alguns meses após o final do tratamento.
- Em alguns casos, a acne grave pode voltar, e um novo tratamento pode ser necessário.
- Durante o tratamento, use cremes com fator de proteção solar (FPS) 15 no mínimo, pois o sol pode provocar o aparecimento de reações na pele. Evite exposição ao sol entre 10-16 horas.

8 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.
- Evite o uso de polivitamínicos contendo vitamina A, pois pode ocorrer um aumento dos efeitos tóxicos da isotretinoína.

9 REALIZAÇÃO DE EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre a ação do medicamento no seu organismo. Em alguns casos, pode ser necessário ajustar a dose ou até suspender o tratamento.

10 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - Exames: colesterol total e frações, triglicerídios, ALT e AST ao final do 1º mês e, após, de 3 em 3 meses. Para mulheres, β -hCG a cada mês

11 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação do médico ou farmacêutico do SUS.

12 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.