

Artigo Original

Recidiva de acne após tratamento com isotretinoína oral: seguimento de cinco anos

Acne recurrence after treatment with oral isotretinoin: 5-year follow-up

Autores:

Carolina Ribas do Nascimento¹
Ana Luíza Grizzo Peres Martins²
Simone de Padua Milagres³
Ivander Bastazini Jr⁴

¹ Mestranda em Clínica Médica-Dermatologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) – Porto Alegre (RS), Brasil.

² Médica Residente de Dermatologia do Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL) – São Paulo (SP), Brasil.

³ Mestre em dermatologia pela Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Preceptor chefe da cirurgia dermatológica do Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL) – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para:

Carolina Ribas
Rodovia Comandante João Ribeiro de Barros, Km 225/226
17034-971 – Bauru - SP
Fone: (14) 3103-5900
E-mail: dra.carolribas@gmail.com

Recebido em: 10/05/2011

Aprovado em: 01/09/2011

Trabalho realizado no Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL) - Bauru (SP), Brasil.

Conflitos de Interesses: Nenhum
Suporte Financeiro: Nenhum

RESUMO

Introdução: A isotretinoína foi inicialmente utilizada no tratamento da acne inflamatória grave, sendo atualmente bem reconhecida como tratamento de sucesso para acne vulgar. Muitos são os fatores associados com a recorrência da doença, que varia entre 5,6% e 65,4%. Há muita controvérsia sobre a importância e a contribuição de cada um desses fatores.

Objetivos: Determinar a taxa de recidiva dos pacientes que receberam tratamento completo com isotretinoína oral (dose entre 120 e 150mg/kg) e fatores associados ao risco.

Métodos: Estudo retrospectivo a partir de dados de 276 pacientes tratados com isotretinoína. Após período mínimo de 30 meses a contar do término do tratamento realizou-se a análise. Considerou-se recidiva o surgimento de lesões ativas que necessitassem de retratamento.

Resultados: Houve 25,53% de recidiva nos pacientes que fizeram dose completa, e 81,03% nos que receberam dose incompleta. Os demais fatores estudados não demonstraram significância estatística.

Conclusão: A isotretinoína oral é tratamento efetivo em produzir redução significativa e de longa duração da acne. No entanto, deve ser reforçado o fato de que recidivas ocorrem com frequência significativa principalmente quando não se atingem as doses preconizadas.

Palavras-chave: acne vulgar; isotretinoína; recidiva.

ABSTRACT

Introduction: Isotretinoin was initially used to treat severe inflammatory acne and is now widely recognized as an effective therapy for acne vulgaris. Many factors are associated with the recurrence of this condition, which ranges from 5.6-65.4%. There is much controversy regarding the importance and contribution of each factor.

Objectives: To determine the recurrence rate in patients who underwent full treatment with oral isotretinoin (dose between 120 and 150 mg/kg) and risk factors.

Methods: Retrospective study of data from 276 patients treated with isotretinoin. The analysis was carried out after a minimum of 30 months after the end of the treatment. Recurrence was defined as the appearance of new active lesions that required retreatment.

Results: While the recurrence rate in patients who underwent the full dose was 25.53%, it reached 81.03% in those who received an incomplete dose. The other studied factors presented no statistical significance.

Conclusion: Oral isotretinoin therapy is effective in producing a significant and long-term reduction of acne. Nevertheless, it is important to note that recurrence can occur, especially when recommended doses are not reached.

Keywords: acne vulgaris; isotretinoin; recurrence.

INTRODUÇÃO

A acne está entre as doenças dermatológicas mais prevalentes,¹ podendo afetar a qualidade de vida dos pacientes e causar relevantes repercussões psicossociais.

A isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico) foi inicialmente utilizada no tratamento da acne inflamatória grave, em 1976 na Europa e em 1982 nos Estados Unidos. Seu emprego transformou a abordagem da terapêutica da acne grave e resistente, sendo atualmente bem reconhecida como tratamento de sucesso para acne vulgar.²⁻⁴

Sabe-se que esse retinoide tem diversos mecanismos de ação através da ligação a receptores específicos, incluindo: inibição da atividade da glândula sebácea, diminuição de seu tamanho e redução da produção lipídica; modulação da proliferação e da diferenciação epitelial; efeito imunológico e anti-inflamatório e diminuição da proliferação do *Propionibacterium acnes* no folículo.⁴⁻⁶

É considerado o tratamento mais efetivo para acne devido a sua capacidade de induzir remissão completa e prolongada em todos os graus da doença, sendo preconizadas doses diárias entre 0,5 e 2mg/kg, e dose acumulada total entre 120 e 150mg/kg.^{7,8} No entanto, recidivas são frequentes na literatura e na prática diária, apesar do tratamento completo. Muitos são os fatores associados com a recorrência da doença, que varia entre 5,6% e 65,4%.² Sugere-se que essa enorme variação esteja relacionada a diversos fatores e à interação entre eles, como dose média diária, dose cumulativa, duração do tratamento, assim como variações nas características individuais: sexo, idade, grau e localização da acne. Há muita controvérsia sobre a importância e a contribuição de cada um desses fatores nas taxas de recidiva.⁹

MÉTODOS

Com o objetivo de determinar a taxa de recidiva dos pacientes que receberam tratamento completo com isotretinoína oral (dose acumulada entre 120 e 150mg/kg) em serviço público de saúde (Instituto Lauro de Souza Lima/Bauru, SP, Brasil), e identificar possíveis fatores de risco relacionados à recidiva da acne, realizou-se estudo retrospectivo, a partir de dados coletados de prontuários de 1.167 pacientes atendidos com diagnóstico de acne entre 01/01/2005 e 31/12/2006 em ambulatório geral de dermatologia. Nesse período, 276 pacientes fizeram uso de isotretinoína, fornecida gratuitamente pelo programa de medicamentos excepcionais do Ministério da Saúde. Desse total, 188 terminaram o tratamento com dose completa, e 58 abandonaram o tratamento com dose incompleta, embora com no mínimo três meses de uso. O restante foi excluído por usar a medicação durante menos de três meses e/ou por impossibilidade de contato após período de seguimento.

Coletaram-se dados sobre: sexo, idade, grau da acne, local das lesões, dose total de isotretinoína (considerando tratamento completo dose acumulada entre 120 e 150mg/kg) e tempo de tratamento. Após período mínimo de 30 meses a contar do término da medicação, responderam a questionário através de contato telefônico, quanto à recidiva ou não da acne, utilização de tratamentos de manutenção e uso de contraceptivos orais nesse período. Foi considerada recidiva o surgimento de lesões ativas

que, na opinião do paciente, necessitassem de tratamento.

Este trabalho foi realizado seguindo-se as normas éticas da Declaração de Helsinki.

Na comparação estatística entre os diferentes fatores e a ocorrência de recidiva ou não foi empregado o teste Qui-Quadrado e o teste exato de Fisher, com nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Dos 188 pacientes que completaram o tratamento, 145 eram do sexo masculino (77,12%) e 43 do feminino (22,87%). A idade média no início do tratamento foi 18,1 anos, sendo 17,4 para os homens e 20,2 para as mulheres.

Em relação ao grau da acne, 22 pacientes (11,7%) foram diagnosticados como grau 2 (papulopustulosa), 146 (77,65%) como grau 3 (nódulo cística) e 20 (10,63%) como grau 4 (conglobata).

Quanto à localização, 29 pacientes (15,42%) tinham lesões apenas na face, e 159 na face e no tronco (84,57%), não tendo nenhum só apresentado lesões no tronco. Quando relacionamos localização com recidiva, encontramos que aqueles com acne só na face tiveram 13,79% de recidiva, enquanto os que apresentaram lesões na face e no dorso tiveram 27,67% (Tabela 1).

O tempo médio de uso de isotretinoína foi de 8,6 meses, sendo o tratamento mais curto de quatro meses, e o mais longo de 15 meses. Com relação à duração do tratamento, nos que terminaram entre quatro e oito meses, encontramos 23,16% de recidiva, e naqueles com tratamento superior a oito meses, 27,96% (Tabela 2).

Do total de 58 mulheres que usaram isotretinoína, apenas 43 atingiram dose completa, fazendo parte desta análise; 17 destas mantiveram o uso de anticoncepcional oral após término do tratamento. Nesse grupo, a taxa de recidiva foi de 29,41%, enquanto a das que não usaram anticoncepcional pós-tratamento foi de 15,38% (Tabela 3).

Apenas 26 pacientes (13,82%) fizeram uso de tratamentos tópicos durante o período de observação. Destes, 11 tiveram recidiva (42,31 %); dos 162 que não utilizaram, 37 recidivaram (22,8%) (Tabela 4).

Tabela 1: Local da acne X recidiva

local	c/recid.	%	s/recid.	%	total	%
face	4	13,79	25	86,21	29	100
face e dorso	44	27,67	115	72,33	159	100
total	48	25,53	140	74,47	188	100

Tabela 2: Tempo de tratamento X recidiva

duração	c/recid.	%	s/recid.	%	total	%
4-8 meses	22	23,26	73	76,84	95	100
> 8 meses	26	27,96	67	72,04	93	100
total	48	25,53	140	74,47	188	100

Tabela 3: Uso de anticoncepcional X recidiva

anticoncepcional	c/recid.	%	s/recid.	%	total	%
com uso	5	29,41	12	70,59	17	100
sem uso	4	15,38	22	84,62	26	100
total	9	20,93	34	79,07	43	100

Entre pacientes do sexo feminino houve nove casos de recidiva (20,93%), e entre os do sexo masculino, 39 (26,89%).

Após avaliação estatística dessas variáveis quanto à ocorrência de recidiva ou não, nenhuma delas se mostrou estatisticamente significativa.

Por outro lado, quando comparamos o uso de dose completa com o de dose incompleta de isotretinoína, houve diferença estatisticamente significativa quanto à recidiva. Nos pacientes que fizeram dose completa, encontramos 48 casos de recidiva (25,53%). Dos 58 pacientes que não atingiram dose completa, mas usaram a medicação durante mais de três meses, 47 (81,03%) recidivaram (Tabela 5).

DISCUSSÃO

Ao longo de mais de 30 anos de uso da isotretinoína, diversos autores encontraram taxas de recidivas muito variáveis. Isso se deve a diferentes critérios de inclusão dos pacientes, definição de recidiva, diferenças na dose diária e, principalmente, na dose cumulativa, além da duração do tempo de seguimento. Taxas que variam de 23,2% até 65,3%¹⁰⁻¹² ilustram essa dificuldade. Neste estudo a taxa de recidiva com tratamento completo foi de 25,53%.

Confirmando achados da literatura, nossa taxa de recidiva em pacientes que receberam dose inferior a 120mg/kg foi de 81,03%. Isso demonstra que atingir a dose mínima recomendada é o principal fator relacionado à manutenção prolongada dos efeitos do tratamento.

Com relação a fatores individuais, como sexo, idade de início do tratamento, grau de intensidade da acne e localização das lesões, não conseguimos demonstrar relação significativa deles com o risco total de recidiva. Também não há consenso na literatura, visto que alguns autores encontraram recidivas mais frequentes nos pacientes que apresentavam apenas lesões na face, outros, naqueles com lesões no dorso. Alguns ainda encontraram maior recidiva em mulheres com mais de 25 anos, e outros em homens mais jovens.³ Esses achados podem ser devidos a diferenças nas populações focalizadas.

O número de homens que usou isotretinoína no período estudado foi muito superior ao de mulheres, infere-se que pelo risco teratogênico e pelo fato de que muitas mulheres podem apresentar melhora significativa apenas com o uso de anticon-

Tabela 4: Uso de tópicos X recidiva

tópicos	c/recid.	%	s/recid.	%	total	%
com uso	11	42,31	15	57,69	26	100
sem uso	37	22,84	125	77,16	162	100
total	48	25,53	140	74,47	188	100

Tabela 5: Recidiva c/dose completa X Recidiva c/dose incompleta

dose	c/recid.	%	s/recid.	%	total	%
completa	48	25,53	140	74,47	188	100
incompleta	47	81,03	11	18,97	58	100
total	95	38,62	151	61,38	246	100

cepcionais. Além disso, a idade média de início da medicação nos homens foi de 17,4 anos e nas mulheres, 20,2. Isto talvez decorra do fato de ter-se tentado outras medicações por mais tempo em função de igual receio.

Quando os pacientes atingiram dose completa, apesar da taxa de recidiva um pouco maior naqueles com tempo mais longo, isso não foi significativo estatisticamente. Sugere-se que não há diferença em atingir a dose completa em curto espaço de tempo, com altas doses diárias, em vez do aumento gradativo da dose diária até que seja atingida a dose completa.

O uso de anticoncepcional oral após o término do tratamento completo não demonstrou reduzir as taxas de recidiva, contrariando as expectativas dos autores. Mesmo quando analisamos o grupo total de mulheres (dose completa e incompleta) não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao uso de anticoncepcionais. Isso pode ser devido ao pequeno tamanho da amostra de mulheres estudadas.

A elevada taxa de recidiva daqueles que usaram tópicos após o tratamento completo (42,31%) em relação aos que não o fizeram (22,84%) sugere um viés, visto que o grupo que começa a ter novas lesões tem mais chance de aderir a medicações tópicas. Além disso, o número de usuários de medicações tópicas foi muito pequeno. Mesmo assim, o uso ou não de tópicos após a alta não foi significativo com relação ao risco de recidiva.

CONCLUSÃO

A isotretinoína oral é tratamento efetivo em produzir redução relevante e de longa duração da acne. No entanto, deve ser reforçado o fato de que recidivas ocorrem com frequência significativa principalmente quando não se atingem as doses preconizadas. ●

REFERÊNCIAS

1. Rigopoulos D, Larios G, Katsambas AD. The role of isotretinoin in acne therapy: why not as first-line therapy? facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28(1):24-30.
2. Azoulay L, Oraichi O, Bérard A. Isotretinoin therapy and the incidence of acne relapse: a nested case-control study. *Br J Dermatol.* 2007;157(6):1240-8.
3. Stainforth JM, Layton AM, Taylor J.P, Cunfille WJ. Isotretinoin for treatment of acne vulgaris: which factors may predict the need for more than one course? *Br J Dermatol.* 1993;129(3): 297-301.
4. Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM, Stauss JS. Acne Vulgaris and Acneiform eruptions. In: Wolff K, Golsmith LA, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General medicine.* USA: The Mc Graw Hill Company; 2008. p. 690-8.
5. Ward A, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Isotretinoin. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and other skin disorders. *Drugs.* 1984;28(1):6-37.
6. Plewig G, Nikolowski J, Wolff HH. Action of isotretinoin in acne rosacea and gram-negative folliculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1982;6(4 pt 2 Suppl):766-85.
7. Layton AM, Knaggs H, Taylor J, Cunfille WJ. Isotretinoin for acne vulgaris-10 years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol.* 1993;129(3):292-6.
8. Sampaio SAP, Bagatin E. Experiência de 65 anos no tratamento da acne e de 26 anos com isotretinoína oral. *An Bras Dermatol.* 2008;83(4):361-7.
9. Liu A, Yang DJ, Gerhardstein PC, Hsu S. Relapse of acne following isotretinoin retreatment: a retrospective study of 405 patients. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(10):963-6.
10. White GM, Chen W, Yao J, Wolde-Tsadik G. Recurrence rates after the first course of isotretinoin. *Arch Dermatol.* 1998; 134(3): 376-8.
11. Haryati I, Jacinto SS. Profile of acne in patients in the Philippines requiring a second course of oral isotretinoin. *Int J Dermatol.* 2005;44(12):999-1001.
12. Ghalamkarpour F, Nasiri S. Isotretinoin in treatment of acne: its efficacy, side effects, and recurrence rates of disease. *Arch Iran Med.* 2006; 9(3):228-30.