

Tratamento da acne vulgar moderada a grave com isotretinoína oral similar ao produto referência

Treatment of moderate to severe acne vulgaris with an oral isotretinoin similar to the reference product

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201682814>

RESUMO

Introdução: Acne vulgar é doença inflamatória crônica dos folículos pilosebáceos. O tratamento deve ser precoce e efetivo para evitar cicatrizes e repercussões psicossociais, sendo a isotretinoína droga de escolha para casos moderados ou graves.

Objetivos: Avaliar eficácia, segurança e tolerabilidade de uma isotretinoína similar ao produto referência.

Métodos: Estudo bicêntrico, de intervenção terapêutica, incluindo 50 participantes, de 13 a 35 anos de idade, com acne moderada ou grave, usando isotretinoína 0,5mg/kg/dia, até 120mg/kg. A eficácia foi avaliada por meio da contagem de lesões, escala de avaliação global do investigador (IGA), satisfação do paciente e aplicação do questionário de qualidade de vida específico para acne (Acne QoL). Segurança e tolerabilidade foram avaliadas pela análise de eventos adversos e por exames laboratoriais.

Resultados: A idade média foi 20 anos, sendo 70% homens, com redução de 99% das lesões ao final do tratamento e remissão total das lesões em 91,5% dos participantes. A escala IGA reduziu 98% no escore ao final do tratamento. Todos os pacientes se declararam satisfeitos, com significativa melhora na qualidade de vida. Os eventos adversos foram semelhantes aos descritos na literatura.

Conclusões: A isotretinoína avaliada mostrou-se igualmente eficaz, segura e bem tolerada quando comparada aos dados publicados referentes ao produto-padrão.

Palavras-chave: acne vulgar; resultado de tratamento; isotretinoína

ABSTRACT

Introduction: Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous follicles. Treatment should be early and effective to prevent scarring and psychosocial effects, and isotretinoin is the drug of choice for moderate or severe cases.

Objective: To assess efficacy, safety and tolerability of an isotretinoin similar to the reference product.

Methods: A bicentric study, with therapeutic intervention was conducted, including 50 participants aged 13 to 35 years, with moderate to severe acne, using isotretinoin 0.5 mg/kg/day up to 120 mg/kg. Efficacy was assessed through lesions counting, the investigator's global assessment (IGA) scale, patient satisfaction and application of the quality of life questionnaire specific for Acne (Acne QoL). Safety and tolerability were assessed by analysis of adverse events and laboratory tests.

Results: Mean age was 20 years, 70% of participants were men, with a reduction of 99% of lesions after treatment and complete remission of lesions in 91.5% of participants. IGA scale reduced 98% in the score after treatment. Also, 100% of participants declared to be satisfied, with significant improvement in quality of life. Adverse events were similar to those described in the literature.

Conclusion: The assessed isotretinoin was equally effective, safe and well-tolerated when compared with published data of the standard product.

Keywords: acne vulgaris; treatment outcome; isotretinoin

Artigo Original

Autores:

Fabiola Rosa Picosse¹
Danielle Cristine Bonatto²
Karime Marques Hassun³
Sérgio Talarico Filho⁴
David Rubem Azulay⁵
Ediléia Bagatin⁶

¹ Pós-graduada em dermatologia. Médica dermatologista da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

² Pós-graduada em dermatologia. Médica dermatologista – Cascavel (PR), Brasil.

³ Mestre em dermatologia. Médica dermatologista da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Mestre em dermatologia. Professor adjunto do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Mestre em dermatologia. Chefe do Instituto de Dermatologia Prof. Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Professor titular do curso de dermatologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio); professor adjunto da Faculdade de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques; professor-assistente da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁶ Doutora em dermatologia. Professora adjunta do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para:

Ediléia Bagatin
Endereço: Rua Alameda Iraé, 184, apto 111 – Indianópolis
04075-000 – São Paulo – SP
Email: ebagatin@yahoo.com.br

Data de recebimento: 25/04/2016
Data de aprovação: 27/05/2016

Trabalho realizado na Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP) e Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Suporte Financeiro: Germed Pharma Ltda.

Conflito de Interesses: Estudo patrocinado pela Germed Pharma Ltda, porém toda metodologia, execução e análise dos resultados obtidos foram realizadas pelos investigadores de pesquisa das instituições envolvidas, sem qualquer interferência da indústria farmacêutica.

INTRODUÇÃO

A acne vulgar é dermatose inflamatória crônica dos folículos pilosebáceos, bastante comum, afetando percentual que varia de 79% a 95% da população de adolescentes nas sociedades ocidentais. A doença foi reportada também em 8% dos adultos entre 25 e 34 anos e em 3% daqueles entre 35 e 44 anos.^{1,2}

Sua patogênese é multifatorial e resulta na oclusão dos folículos sebáceos devido à quantidade excessiva de sebo produzida pelas glândulas sebáceas, cujo estímulo é mediado por hormônios andrógenos, combinado à hiperqueratinização e ao excesso de descamação das células epiteliais nas paredes dos folículos. Essa oclusão leva à formação de um microcomedão, considerado a lesão primária da acne, que pode tornar-se um comedão ou uma lesão inflamatória. A proliferação da bactéria *Propionibacterium acnes* também é um dos fatores que contribuem para a patogênese da acne e é favorecida pelo ambiente criado pela mistura de sebo e células foliculares. Além disso, essa bactéria é responsável pela liberação de fatores quimiotáticos, como citocinas e fator de necrose tumoral (TNF), que atraem inicialmente neutrófilos e mastócitos que levam à inflamação.³⁻⁵ O *P. acnes* modula a expressão do receptor *toll-like 2* (TLR 2), ativando diversas vias nucleares, como a NFκB, com produção de outras citocinas pró-inflamatórias e a via AP-1 que determina a produção das enzimas metaloproteinasas, implicadas no desenvolvimento das cicatrizes da acne. Alterações qualitativas na secreção sebácea também estão envolvidas na inflamação que tem sido considerada evento central na acne, presente mesmo antes do aparecimento de lesões clínicas inflamatórias, como pápulas, pústulas e nódulos.^{6,7} Além desses mecanismos, fatores genéticos, estresse, entre outros influem no desenvolvimento e na gravidade da acne.

Clinicamente, é classificada em não inflamatória ou comedoniana (presença de comedões abertos e fechados) e inflamatória, caracterizada por pápulas, pústulas, nódulos, cistos e abscessos. A acne inflamatória é dividida em leve, moderada e grave. Todas as lesões podem deixar cicatrizes de vários tipos.⁸

O tratamento da acne é de extrema importância para reduzir sua gravidade, seu potencial para recorrência, formação de cicatrizes e repercussão psicossociais, contribuindo para melhora da qualidade de vida. Tratamentos tópicos (retinoides, peróxido de benzoíla, antibióticos, ácido azelaico) são recomendados para acne comedoniana e inflamatória leve a moderada. Para os casos moderados a graves, o tratamento deve ser feito com combinação de drogas tópicas e/ou sistêmicas (antibióticos, hormônios), já que a doença é multifatorial.⁹⁻¹¹ A isotretinoína, retinoide derivado da vitamina A, é amplamente utilizada para o tratamento da acne em monoterapia, posto ser a única capaz de controlar todos os fatores etiopatogênicos.¹² Os retinoides atuam no crescimento e diferenciação das células epidérmicas, e a isotretinoína interfere na atividade da glândula sebácea, possui propriedades imunomoduladora e anti-inflamatória, modulando a atividade do TLR 2. Ocorrem diminuição da comedogênese, redução do tamanho da glândula sebácea em mais de 90% por diminuição da proliferação dos sebócitos basais, supressão da produção do sebo e inibição da diferenciação do sebócito terminal. Embora não afete diretamente o *Propionibacterium acnes*, a redução da

secreção sebácea altera o microambiente folicular, diminuindo a quantidade de bactérias e reduzindo sua capacidade de causar inflamação. Já foi demonstrado que a isotretinoína oral reduz significativamente a população de *P. acnes* resistentes a três antibióticos: eritromicina, clindamicina e tetraciclina.^{13,14}

A isotretinoína oral foi sintetizada em 1955, mas só em 1973 iniciaram-se os estudos sobre seu uso clínico em psoríase e, em seguida, em outros distúrbios da queratinização.¹⁵ Por volta de 1976, começou a ser testada, na Europa, no tratamento da acne, até que o primeiro estudo em 1978, demonstrou seu excelente efeito na acne nódulo-cística, com remissão completa e prolongada.¹⁶ No ano seguinte, foram relatados os resultados positivos em 14 pacientes tratados com a dose de 2mg/kg/dia, durante quatro meses.¹⁷ Em 1980, resultados semelhantes foram obtidos com a dose diária de 0,1 a 1mg/kg, durante quatro meses.¹⁸ Só em 1982, no entanto, foi publicado o primeiro estudo clínico duplo-cego e randomizado que efetivamente demonstrou a eficácia da isotretinoína oral, na dose diária máxima de 1,2mg/kg, durante quatro meses, em 33 pacientes com formas graves de acne.¹⁹

As indicações aprovadas para a isotretinoína oral são: acne nódulo-cística e acne pápulo-pustulosa resistente aos outros tratamentos ou com melhora e recidivas frequentes.²⁰⁻²² A dose diária é calculada de acordo com o peso do paciente e varia de 0,5 a 1mg/kg.^{23,24} Para prevenir as recidivas, é recomendada dose total entre 120 e 150mg/kg.

As reações adversas à isotretinoína podem ser divididas em dois tipos: a) efeitos farmacológicos indesejáveis, previsíveis e controláveis (cutâneo-mucosos) e b) efeitos tóxicos, envolvendo órgãos e sistemas em que não se espera nenhum efeito terapêutico, principalmente alterações na função hepática e nos lípides séricos.²⁵⁻²⁸ É importante orientar o paciente sobre os efeitos cutâneo-mucosos, prevenir e tratar precocemente, com o uso de lubrificante labial e hidratação da pele, as mucosas nasal e conjuntival, e usar proteção solar diária para evitar que esses eventos adversos se tornem causa de abandono desnecessário do tratamento. Do mesmo modo, é necessário o monitoramento laboratorial. A teratogenicidade é o risco mais grave, sendo obrigatório aguardar a menstruação para iniciar o tratamento e orientar a contracepção, com dois métodos seguros, durante e até um mês após completar o tratamento.²⁹⁻³¹

Várias indústrias farmacêuticas produzem esse medicamento, sendo uma dúvida frequente dos pacientes, e mesmo dos médicos dermatologistas, se a isotretinoína similar tem a mesma eficácia e segurança do produto-padrão.

Assim o objetivo deste estudo foi verificar a eficácia, segurança e tolerabilidade de uma isotretinoína similar em relação à isotretinoína-padrão.

MÉTODOS

Estudo bicêntrico, de intervenção terapêutica, aberto e não controlado, para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da isotretinoína oral, cápsulas em gel, Acnova®, produzida pelo laboratório farmacêutico Germed Pharma Ltda (Campinas, SP, Brasil), em pacientes com acne vulgar moderada a grave.

Após aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa (07527912.7.1001.5505), todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Verificados os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 50 pacientes, 25 em cada centro, de ambos os sexos, na faixa etária entre 13 e 35 anos, com diagnóstico clínico de acne moderada a grave da face, que utilizaram o medicamento em estudo por via oral (cápsulas em gel), uma ou duas vezes ao dia, com ajuste de dose individual (~0,5mg/kg peso/dia) até a dose total de 120mg/kg, durante até 12 meses.

Os pacientes foram acompanhados em oito consultas, com avaliações clínicas, laboratoriais e fotográficas.

Foi avaliado o impacto do tratamento na qualidade de vida, por meio do questionário específico para acne, Acne Qol, antes e ao final do tratamento. A eficácia foi avaliada pela contagem de lesões (totais, inflamatórias e não inflamatórias), alteração da intensidade/gravidade da acne de acordo com a Escala de Avaliação Global do Investigador para Acne Vulgar ou *Investigator Global Assessment* (IGA) (Quadro 1) e satisfação do paciente. Os resultados foram analisados pelo método de regressão binomial negativa para dados de painel (dados longitudinais) utilizando o procedimento xtbreg do Stata/SE 13.1 (StataCorp, College Station, Texas), além da comparação dos escores do Acne Qol antes e após o tratamento, por meio da análise de regressão linear para dados de painel utilizando o procedimento xtreg (StataCorp). Segurança e tolerabilidade foram avaliadas pela observação e pelo relato de efeitos adversos durante o acompanhamento e por exames laboratoriais, por meio da análise de regressão linear para dados de

painel utilizando o procedimento xtreg (StataCorp). Os resultados estão apresentados como razões de risco (RR) e *oddsratio* (OR).

Em toda análise foi adotado nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$), ou seja, foram considerados significantes os resultados que apresentaram p-valor inferior a 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

A idade dos 50 participantes variava de 13 a 35 anos, com média de 20 anos; e 70% deles eram do sexo masculino.

Ocorreram três desistências prematuras por motivos pessoais, não por eventos adversos. Assim, 47 completaram o tratamento, tendo 41 (87,2%) ficado muito satisfeitos com o resultado, e seis (12,8%) satisfeitos.

Para efeito de análise foram consideradas três visitas, denominadas inicial, do meio e final. O tempo médio decorrido entre as visitas inicial e do meio foi de 118 dias ou aproximadamente quatro meses (desvio-padrão = 14 dias). O tempo médio decorrido entre as visitas inicial e a final foi de 249 dias ou aproximadamente oito meses (desvio padrão = 51 dias).

Quanto à contagem de lesões, em relação à visita inicial, houve: redução média do número total de lesões estimada em 83% na visita do meio e 99% na visita final ($p < 0,001$). Para as lesões inflamatórias, a redução foi de 85% e 99% e para as não inflamatórias, 82% e 99%, respectivamente ($p < 0,001$), conforme ilustrado na gráfico 1.

A remissão total das lesões foi observada em 91,5% dos participantes, conforme ilustrado nas figuras 1 e 2.

QUADRO 1: Escala de Avaliação Global do Investigador para Acne vulgar (IGA)

| | | |
|---|--------------|--|
| 0 | Curado | Hiperpigmentação residual e eritema podem estar presentes |
| 1 | Quase curado | Alguns comedões espalhados e algumas pequenas pápulas |
| 2 | Leve | Alguns comedões e algumas pápulas e pústulas. Não há nódulos presentes |
| 3 | Moderado | Muitos comedões, pápulas e pústulas. Um nódulo pode estar presente |
| 4 | Grave | Coberto com comedões, numerosas pápulas e pústulas e alguns nódulos e cistos podem estar presentes |
| 5 | Muito grave | Acne altamente inflamatória cobrindo o rosto, com nódulos e cistos presentes |

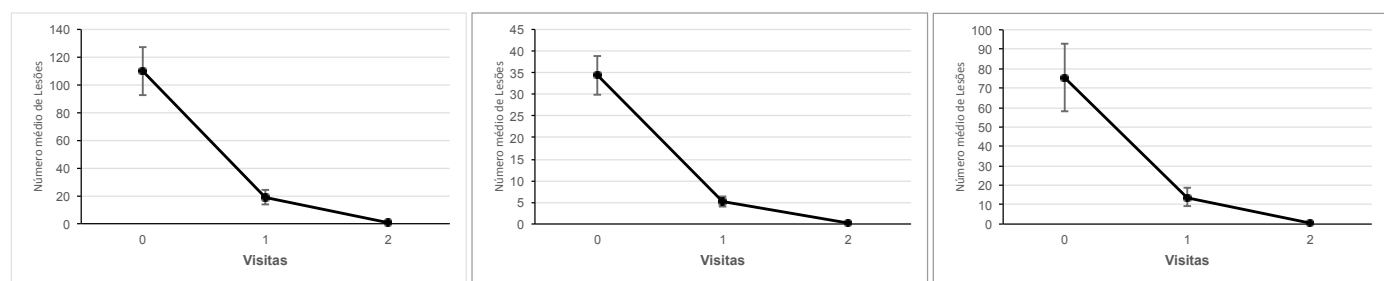


GRÁFICO 1: Número de lesões estimado pelo modelo de regressão binomial negativa em cada um dos momentos de avaliação e respectivos intervalos de confiança de 95%. A: Número de lesões totais, B: Número de lesões inflamatórias, C: Número de lesões não inflamatórias



FIGURA 1: Paciente antes do tratamento e oito meses após uso de medicação



FIGURA 2: Paciente antes do tratamento e oito meses após uso de medicação

TABELA 1: Análise descritiva da IGA de acordo com a visita

| | Visita inicial | Visita do meio | Visita final |
|-----------------|----------------|----------------|--------------|
| IGA | | | |
| Mediana [Q1-Q3] | 4 [3 - 4] | 2 [1 - 2] | 0 [0 - 0] |
| Mínimo - Máximo | 3 - 5 | 1 - 3 | 0 - 1 |

Q1 - Q3: primeiro e terceiro quartis que correspondem aos percentis P25% e P75%, respectivamente

Analisando a intensidade/gravidade da acne de acordo com a escala IGA verificou-se, em relação à visita inicial, redução média do escore na visita do meio estimada em 50% (IC 95%: 45%; 56%) e na final, 98% (IC 95%: 94%; 99%), sendo $p < 0,001$, conforme apresentado na tabela 1.

Analisando o impacto do tratamento na qualidade de vida dos participantes, observou-se que a média dos escores do questionário Acne Qol antes do tratamento foi de $39,5 \pm 19,4$ e ao final foi de $105,1 \pm 10$. Através do modelo de regressão para dados de painel verificou-se que esse acréscimo foi significativo ($p < 0,001$) e pode ser estimado em 65,5 pontos (IC 95%: 59,5; 71,7), indicando melhora significativa na qualidade de vida (Gráfico 2).

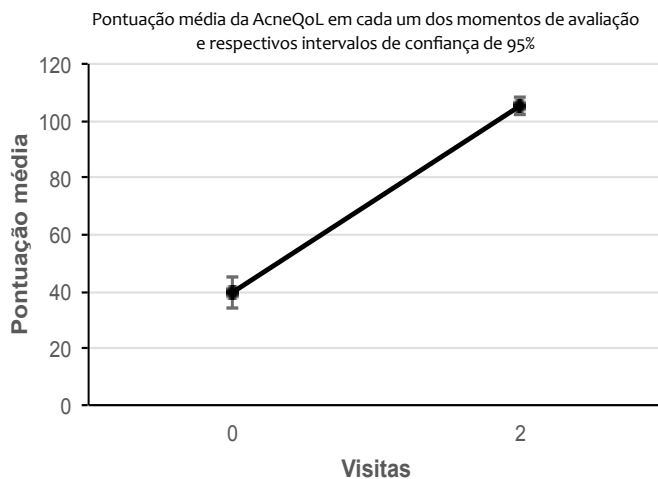


GRÁFICO 2: Análise da pontuação do AcneQol

TABELA 2: Distribuição de eritema, descamação e ressecamento de acordo com as visitas do meio e final

| | Visita do meio | | Visita final | |
|---------------------|----------------|----|--------------|------|
| | N | % | N | % |
| Eritema | | | | |
| Ausente | 29 | 58 | 27 | 57,4 |
| Leve | 19 | 38 | 18 | 38,3 |
| Moderado | 2 | 4 | 2 | 4,3 |
| Descamação | | | | |
| Ausente | 17 | 34 | 22 | 46,8 |
| Leve | 29 | 58 | 16 | 34 |
| Moderada | 4 | 8 | 9 | 19,2 |
| Ressecamento | | | | |
| Ausente | 17 | 34 | 24 | 51,1 |
| Leve | 30 | 60 | 22 | 46,8 |
| Moderado | 3 | 6 | 1 | 2,1 |

Segurança e tolerabilidade foram avaliadas, nas visitas do meio e final, por meio da presença de eritema, descamação e ressecamento cutâneo. A tabela 2 apresenta a distribuição dessas ocorrências, observando-se que na visita do meio, 42% dos pacientes apresentavam eritema, 66% descamação, e 66% ressecamento. Na visita final, 42,6% apresentavam eritema, 53,2% descamação, e 48,9% ressecamento.

Durante toda a avaliação os pacientes foram questionados sobre a presença de outras ocorrências adversas. A tabela 3 apresenta a distribuição dessas ocorrências adversas que se apresentaram ao menos uma vez, em qualquer momento, durante o estudo. Não foi observada nenhuma ocorrência adversa séria.

A tabela 4 apresenta a análise dos exames laboratoriais. Verificou-se que TGO, TGP, gama GT, colesterol total, LDL e triglicérides apresentaram variação ao longo das visitas. Apesar dessa variação, os valores médios não se encontravam fora dos valores de referência. Não houve necessidade de interromper o tratamento devido a alterações laboratoriais. Hemograma, fosfatase alcalina, glicemia e HDL não tiveram variações significativas.

DISCUSSÃO

A eficácia da isotretinoína oral no tratamento da acne vulgar tem sido demonstrada em inúmeras publicações, desde os anos 80, com redução de mais de 90% das lesões inflamatórias. Neste estudo foi observada redução de 99% das lesões inflamatórias e não inflamatórias, com satisfação de 100% dos participantes e significativa melhora da qualidade de vida.³¹

O tempo de tratamento, ao redor de seis meses, é relatado como suficiente para remissão da acne em 99% dos pacientes. Neste estudo, o tempo médio de tratamento foi de oito meses.³²

Como regra, entre duas e quatro semanas depois do início do tratamento, espera-se redução de 50% das pústulas. Observamos redução de 85% das lesões inflamatórias no quarto mês de tratamento, e, como relatado na literatura, as lesões inflamatórias melhoram mais rapidamente do que os comedões. As pústulas regrediram antes das pápulas e nódulos.^{31,32}

Existe vasta literatura sobre ocorrências adversas decorrentes do uso da isotretinoína. Os efeitos colaterais cutâneo-mucosos, cujo mecanismo de ação é o mesmo da ação terapêutica, são previsíveis, comuns, de apresentação precoce (em dias), rapidamente reversíveis com a redução da dose ou descontinuidade do tratamento quando incontroláveis. Não deixam sequelas e têm intensidade dose-dependente. Na literatura, a queilite é a manifestação mais comum, presente em percentual que varia de 96 a 100% dos casos, assim como neste estudo, em que foi observada em 100%.^{25,26,31-33}

Os efeitos tóxicos, comuns aos retinoides orais, são imprevisíveis, raros, aparecem nas primeiras semanas, sendo reversíveis lentamente com a descontinuidade do tratamento, dependentes da susceptibilidade individual e de fatores predisponentes e com intensidade que parece ser função da dose.^{27,28}

A tabela 5 mostra a comparação dos achados de efeitos colaterais deste estudo com os da literatura.^{25-28; 31-33}

TABELA 3: Distribuição de ocorrências adversas em qualquer uma das avaliações, ao menos um relato

| OCORRÊNCIAS ADVERSAS | % |
|------------------------------|-----|
| Queilite | 100 |
| Ressecamento da pele | 82 |
| Ressecamento da mucosa nasal | 70 |
| Epistaxe | 52 |
| Ressecamento ocular | 50 |
| Alteração do humor | 30 |
| Epigastralgia | 20 |
| Dor muscular | 14 |
| Náusea | 12 |
| Unhas frágeis | 10 |
| Artralgia | 10 |
| Depressão | 4 |
| Queda de cabelo | 4 |
| Diarreia | 2 |
| Vômito | 2 |
| Conjuntivite | 2 |
| Paroníquia | - |

TABELA 5: Efeitos colaterais e suas incidências: Comparação entre os achados deste estudo e os encontrados na literatura (%)

| EVENTOS ADVERSOS | ESTUDO ATUAL | LITERATURA |
|---------------------------|--------------|--------------|
| Queilite | 100 | 96-100 |
| Ressecamento ocular | 50 | 25 |
| Conjuntivite | 2 | 43-80 |
| Epistaxe | 52 | 25 |
| Ressecamento mucosa nasal | 70 | 20-50 |
| Ressecamento da pele | 82 | 25-50 |
| Unhas frágeis | 10 | desconhecida |
| Paroníquia | - | rara |
| Queda de cabelos | 4 | 10-20 |
| Epigastralgia | 20 | |
| Náusea | 12 | |
| Vômito | 2 | |
| Diarreia | 2 | |
| Dor muscular | 14 | 15-35 |
| Artralgia | 10 | 15-35 |
| Alteração do humor | 30 | |
| Depressão | 4 | inferior a 1 |

TABELA 4: Análise descritiva dos exames laboratoriais de acordo com a visita

| | Visita inicial | Visita do meio | Visita final | p |
|------|--------------------|--------------------|--------------------|--------|
| HBV | 14,5 ± 1,3 | 14,5 ± 1,1 | 14,5 ± 1,4 | 0,914 |
| GBRV | 7183,6 ± 1716,5 | 6815,8 ± 2873,3 | 6818,4 ± 1702,5 | 0,087 |
| PLAQ | 251380,0 ± 45034,2 | 264085,1 ± 61876,0 | 251163,3 ± 70267,9 | 0,084 |
| TGO | 18,4 ± 4,4 | 23,7 ± 7,7 | 24,0 ± 9,3 | <0,001 |
| TGP | 15,3 ± 8,6 | 17,8 ± 10,4 | 18,8 ± 10,5 | <0,001 |
| FAV | 107,1 ± 61,7 | 99,6 ± 52,4 | 98,3 ± 50,1 | 0,371 |
| GGT | 19,6 ± 8,3 | 25,1 ± 14,8 | 26,0 ± 13,2 | <0,001 |
| GLI | 85,9 ± 7,8 | 86,1 ± 7,6 | 87,2 ± 8,7 | 0,371 |
| CT | 147,5 ± 27,6 | 168,0 ± 30,0 | 167,0 ± 32,8 | <0,001 |
| LDL | 86,2 ± 22,5 | 105,4 ± 24,5 | 100,3 ± 28,1 | <0,001 |
| HDL | 48,4 ± 11,1 | 45,1 ± 9,8 | 46,7 ± 14,0 | 0,098 |
| TRIG | 70,3 ± 32,6 | 91,3 ± 42,0 | 96,8 ± 60,4 | <0,001 |

Em relação às alterações laboratoriais há grande variabilidade entre os estudos dependendo da dose utilizada. As mais encontradas na literatura são elevação das enzimas hepáticas (20%), aumento dos triglicerídeos (20-40%), aumento do colesterol sérico com elevação da fração LDL e diminuição da HDL (10-30%), tal como observado neste estudo, ainda que a média desses valores tenha permanecido dentro dos valores de referência do laboratório utilizado. Há relatos de reações hepatotóxicas em menos de 1% dos casos, não observado neste estudo.^{31,32}

Assim, podemos afirmar que a isotretinoína similar estudada determinou resultados, quanto à eficácia, segurança e tolerabilidade, semelhantes aos dados da literatura relativos à isotretinoína-padrão.

Este estudo é de grande aplicabilidade prática na vida diária do dermatologista, pois é dúvida frequente tanto dos pacientes como dos próprios dermatologistas se uma isotretinoína similar é igualmente segura e eficaz quanto à isotretinoína-padrão.

As limitações do estudo compreendem: o pequeno número de participantes e delineamento, ou seja, estudo aberto, não controlado ou comparativo e não randomizado.

CONCLUSÃO

Apesar das limitações deste estudo, foi possível concluir que a isotretinoína similar avaliada foi igualmente eficaz, segura e bem tolerada em comparação aos dados da literatura referentes ao produto-padrão, agregando grande valor à rotina do dermatologista. ●

REFERÊNCIAS

1. Cardain LG, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne Vulgaris - A disease of western civilization. *Arch Dermatol.* 2002;138(12):1584-90.
2. Dréno B, Khammari A. Acne – inflammatory affection of pilosebaceous follicle: the most frequent cutaneous illness of moderne time. In: *European Pharmacotherapy 2003 – September 2003.* London: Business briefing Ltd; 2003. p.130
3. Gollnick H. Current Concepts of Pathogenesis of Acne - Implications for Drug Treatment . *Drugs.* 2003;63(15):1579-96.
4. Harper JC, Thiboutot DM. Pathogenesis of acne: recent research advances. *Adv Dermatol.* 2003;19:1-10.
5. Koreck A, Pivarcsi A, Dobozy A, Kemény L. The role of innate immunity in the pathogenesis of acne. *Dermatology.* 2003;206(2):96-105.
6. McInturff JE, Modlin RL, Kim J. The role of toll-like receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease. *J Invest Dermatol.* 2005; 125(1):1-8.
7. Rocha MA, Costa CS, Bagatin E. Acne vulgaris: an inflammatory disease even before the onset of clinical lesions. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2014; 13(3):162-7.
8. Pochi PE, Shalita AR, Strauss JS, Webster SB, Cunliffe WJ, Katz HI, et al. Report of the consensus conference on Acne classification. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 24(3):495-500.
9. Gollnick H, Cunliffe WJ, Berson D, Dréno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of acne: a report from a global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49(1 suppl) :S1-38.
10. 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.
11. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56(4):651-63.
12. Hassun KM. Etiopatogenia da acne. *An Bras Dermatol.* 2000; 75(1):7-15.
13. 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.
14. Coates P, Adams CA, Cunliffe WJ, McGinley KT, Eady EA, Leyden JJ, et al. Does oral isotretinoin prevent Propionibacterium acnes resistance? *Dermatology.* 1997; 195(Suppl 1):4-9.
15. Ginsberg H, Rubenstein A, Brown WV. Medical complications of isotretinoin. *Clin Dermatol.* 1986; 4(1):183-9.
16. Peck GL, Yoder FW, Olsen TG, Pandya MD, Butkus D. Treatment of Darier's disease, lamellar ichthyosis, pityriasis rubra pilaris, cystic acne and basal cell carcinoma with oral 13 cis retinoic acid. *Dermatologica.* 1978; 137 (Suppl 1):11-2.
17. Peck GL, Olsen TG, Yoder FW, Strauss JS, Downing DT, Pandya M, et al. Prolonged remission of cystic acne and conglobate acne with 13 cis retinoic acid. *N Engl J Med.* 1979; 300(7):329-33.
18. Jones H, Blanc D, Cunliffe WJ. 13-cis retinoic acid and acne. *Lancet.* 1980; 2(8203):1048-9.
19. Peck GL, Olsen TG, Butkus D, Pandya M, Arnaud-Battandier J, Gross EG, et al. Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acné. A randomized double-blind study. *J Am Acad Dermatol.* 1982; 6(4 Pt 2 Suppl):735-45.
20. Leyden JJ. Oral isotretinoin. How can we treat difficult acne patients? *Dermatology.* 1997; 195(Suppl 1):29-33.
21. Farrell 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-dosis trial. *J Am Acad Dermatol.* 1980; 3(6):602-11.
22. Herane Herane MI. Nuevas pautas de uso de isotretinoína oral en acné. *Dermatología (Santiago de Chile).* 1994; 10:138-9.
23. Corlin R, Maas B, Mack HA. Oral administration of low dosis of 13-cis-retinoic acid in papulopustular acne. Results of a multicenter study. *Hautarzt.* 1984; 35(12):623-9.
24. Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR, Konecky E, Pochi PE, Comite H, et al. Isotretinoin therapy for acné: results of a multicenter dosis-response study. *J Am Acad Dermatol.* 1984; 10(3):490-6
25. Saurat JH. Side effects of systemic retinoids and their clinical management. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 27(6 pt 2):523-8.
26. Charakida A, Mouser PE, Chu AC. Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin. *Expert Opin Drug Saf.* 2004; 3(2):119-29
27. Almeida ADT, Santos FLF, Santana DP. Isotretinoína e seus efeitos clínicos tóxicos. *Rev Farm Bioquim Univ São Paulo.* 1998; 34(2):41-6.
28. Koistinen HA, Remitz A, Gylling H, Miettinen TA, Koivisto VA, Ebeling P. Dyslipidemia and a reversible decrease in insulin sensitivite induced by therapy with 13-cis-retinoic acid. *Diabetes Metab Res Ver.* 2001; 17(5):391-5
29. Chan A, Hanna M, Abbott M, Keane RJ. Oral retinoids and pregnancy. *Med J Aust.* 1996; 165(3):164-7.
30. Thiboutot D, Gollnick H. New insights into management of acne: an update from the Global Alliance to improve outcomes in acne group. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60(5 Suppl):S1-50.
31. McLane J. Analysis of common side effects of isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45(5):S188-94.
32. Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45(5):S150-7.
33. Goulden V, Layton AM, Cunliffe WJ. Long-term safety of isotretinoin as a treatment for acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 1994; 131(3):360-3.