

PORTARIA Nº 143, DE 31 DE MARÇO DE 2010

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecer parâmetros sobre a acne grave no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade, precisão de indicação e posologia;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS/MS Nº 10, de 07 de dezembro de 2009;

Considerando a Portaria SAS/MS Nº 375, de 10 de novembro de 2009, que aprova o roteiro a ser utilizado na elaboração de PCDT, no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde - SAS; e

Considerando a avaliação do Departamento de Atenção Especializada - Secretaria de Atenção à Saúde, resolve:

Art. 1º Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – ACNE GRAVE.

§ 1º O Protocolo, objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da acne grave, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes;

§ 2º É obrigatória a observância desse Protocolo para fins de dispensação do medicamento nele previsto;

§ 3º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento preconizado para o tratamento da acne grave, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme o modelo integrante do Protocolo.

§ 4º Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 3º Fica revogada a Portaria SAS/MS Nº 389, de 19 de setembro de 2001, publicada no Diário Oficial da União - DOU de 21 de setembro de 2001, seção 1, página 84.

ALBERTO BELTRAME

ANEXO
PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
ACNE GRAVE

1. METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

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

2. INTRODUÇÃO

A acne é uma dermatose extremamente comum na prática médica. Em recente levantamento epidemiológico realizado pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, a acne foi a causa mais frequente de consultas ao dermatologista, correspondendo a 14% de todos os atendimentos(1). Outros estudos epidemiológicos mostram que 80% dos adolescentes e adultos jovens entre 11 e 30 anos irão sofrer de acne(2). Seu tratamento justifica-se pela possibilidade de evitar tanto lesões cutâneas permanentes quanto o aparecimento ou agravamento de transtornos psicológicos, oriundos do abalo à auto-estima ocasionado pelas lesões(3-5).

Os principais fatores etiopatogênicos relacionados com a 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*, 5) respostas inflamatórias e imunológicas do indivíduo(6).

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

- L 70.0 Acne vulgar
- L 70.1 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 dorso, mas podem estender-se para região superior dos braços e tórax anterior.

A acne pode ser classificada quanto a sua gravidade, o que se torna muito importante para tomada de decisões terapêuticas (6).

- 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 fistulas que drenam material purulento.

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

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Devido ao seu potencial teratogênico e as 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 àqueles pacientes em que se espera ótima adesão aos cuidados necessários durante o tratamento.

Para ser incluído neste protocolo de tratamento o paciente deverá apresentar pelo menos um dos itens abaixo e necessariamente o quarto:

- 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 meses (6). Como exemplo de opção de antibiótico temos a doxiciclina na dose de 100mg /dia.
- Acne com recidivas freqüentes requerendo cursos repetidos e prolongados de antibiótico sistêmico (2,6-8).

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Gestação;
- 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 contra-indicado;
- Pacientes menores de 15 anos;
- Alterações no metabolismo de lipídios expressas pelo nível sérico de triglicerídeos acima de 500mg/dl ou nível sérico de colesterol acima de 300mg/dl (9-12). 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

7.1 GRAVIDEZ

Nas mulheres com potencial de gravidez o uso da isotretinoína está contra-indicada, exceto se preencherem todos os requisitos abaixo:

- apresentar acne nódulo-cística 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 riscos 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 dois métodos anticoncepcionais desde dois meses antes do tratamento até um 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 isotretinoína (13).

8. TRATAMENTO

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

Os ensaios clínicos randomizados que avaliam o uso da isotretinoína oral para o tratamento da acne foram analisados em uma revisão sistemática realizada em 1999 (14), a única realizada até o momento com este fim. Esta revisão sistemática buscou ensaios clínicos randomizados com a palavra-chave acne e avaliou publicações de todos os tipos de tratamento para todos os graus de acne. Foram selecionados 250 artigos através desta análise, destes, apenas 9 estudavam o uso da isotretinoína oral, e serão descritos brevemente a seguir.

Peck et al (15) realizou um dos primeiros estudos, comparando isotretinoína oral com placebo em pacientes com acne grave. Ele avaliou 33 pacientes randomizados nos dois 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 tem muitas limitações metodológicas, pois além de número pequeno de pacientes, cerca de metade daqueles no grupo placebo precisaram sair do estudo por piora clínica.

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

No início da década de 80 uma série de trabalhos foram feitos para avaliar a resposta clínica da acne a doses variadas de isotretinoína.

Em 1980 Farrel et al (18) publicou um ensaio clínico randomizado (ECR) com 14 pacientes divididos em 3 grupos para uso de isotretinoína 1,0; 0,5 e 0,1 mg/kg/dia por 12 semanas e mostrou diferença significativa em todos os pacientes em comparação ao estado basal, mas sem diferença entre os grupos. Logo após em 1982 King et al (19) avaliou por 16 semanas 28 pacientes randomizados em 3

grupos com as mesmas doses do estudo anterior e mostrou resultados semelhantes tanto na resposta clínica como na taxa de redução de sebo, sem diferença entre os grupos. Jones et al (20) em 1983 e Stewart et al (21) no mesmo ano, publicaram trabalho com metodologia similar e mostrou 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 de Jones et al (20), que seguiu os pacientes por 16 semanas após término do tratamento, houve tendência a menos relapsos nos grupos com doses maiores de isotretinoína, mas estes dados não apresentaram análise estatística.

Van der Meerer et al (22) em 1983 mostrou através de ensaio clínico randomizado 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 via oral. Este resultado foi avaliado após 12 semanas e mostrou que os efeitos adversos clínicos foram mais freqüentes e mais graves nos pacientes que receberam dose maior do medicamento.

Em 1984 foi publicado por Strauss et al (23) o maior ensaio clínico randomizado comparando doses de isotretinoína. Foram 150 pacientes alocados em caráter multicêntrico.

Este foi o primeiro trabalho a mostrar diferença significativa na avaliação do grau de acne entre os grupos de 1 e 0,1 mg/kg/d já a partir da 4 semana após o término do tratamento. Mostrou também que apenas 10% dos pacientes que receberam a dose maior de isotretinoína necessitaram de re-tratamento, contra 42% dos que receberam a dose menor.

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

Em 1993, com o objetivo de avaliar recidivas e necessidade de retratamentos, Layton et al (24) publicou estudo observacional com 88 pacientes após 10 anos de uso de isotretinoína 0,5 a 1mg/kg/dia por 16 semanas ou até 85% de melhora clínica. Os achados foram que 61% estavam sem lesões, 16% necessitaram terapia complementar com antibióticos e 23% realizaram re-tratamento com isotretinoína.

Em 2001, Gollnick et al (25) realizou um ECR aberto com 85 pacientes do sexo masculino com acne grave (grau 4). Foram randomizados 50 pacientes para receber minociclina 100mg/dia + ácido azeláico 20% gel tópico e 35 pacientes para receber isotretinoína em doses regressivas iniciando com 0,8mg/kg/dia até 0,5mg/kg/dia.

Os pacientes receberam os respectivos tratamentos por 6 meses e depois foram seguidos por mais 3 meses, sendo que o grupo da minociclina seguiu recebendo ácido azeláico 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 et al (26) em 2006 avaliou em estudo observacional 100 pacientes em tratamento para acne com isotretinoína na dose de 100mg/kg/dose total com doses diárias de 0,5 a 1mg/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 apresentou queilite.

Akman et al (27), em 2007, realizou 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 3 grupos para receber isotretinoína 0,5mg/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 e, embora os resultados tenham sido interessantes, foi um estudo pequeno com cerca de 20 pacientes em cada grupo. Além disso, não há descrição de informações sobre taxas de recidiva dos

esquemas alternativos e é importante ressaltar que nos pacientes mais graves para os quais está focado este protocolo, o esquema contínuo foi superior.

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

Há poucos estudos comparativos avaliando 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 a isotretinoína e seu uso acabou consagrado.

8.1 FÁRMACO

- Isotretinoína: cápsulas de 10 e 20mg.

8.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

A dose varia de 0,5 a 2mg/kg/dia, em uma ou duas tomadas diárias, ingerida(s) com os alimentos durante a refeição. Dose preconizada: 0,5 a 1,0mg/kg/dia, mas pacientes com lesões muito avançadas ou preponderantemente no tronco podem receber doses de até 2mg/kg/dia. A dose pode ser ajustada conforme a resposta clínica e a ocorrência de efeitos adversos.

Atingir uma dose total cumulativa de 120 a 150mg/kg é recomendada para diminuir as recidivas. (29,30).

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO

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 dentro de dois meses após a interrupção do anterior se as lesões persistirem ou houver recorrência de lesões graves.

Critérios de interrupção do tratamento:

- triglicerídeos acima de 800mg/ml (risco de pancreatite) (31);
- transaminases hepáticas maiores que 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 a isotretinoína em dose mais baixa com controle estrito. Caso exames mantenham-se alterados encaminhar para investigação de hepatopatia. Nos aumentos de transaminases hepáticas menores que 2,5 vezes o normal, reduzir a dose da isotretinoína e repetir exames em 15 dias. Se os valores estiverem normais manter o tratamento, caso contrário interromper tratamento e investigar hepatopatia (29).

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

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

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 pacientes (32). 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, mulheres com mais de 25 anos ao início da terapia. Geralmente as recidivas ocorrem no primeiro ano após o tratamento, raramente após 3 anos.

9. MONITORIZAÇÃO

Alteração no perfil lipídico é efeito colateral comum ao uso da isotretinoína. Estudo de coorte populacional recente mostrou que a elevação de triglicerídeos ocorreu em 45% dos pacientes durante o tratamento, enquanto que aumento de colesterol total foi encontrado em 30% deles (33). Geralmente estas elevações são leves e não determinam a interrupção do tratamento.

No caso de alteração no perfil lipídico estes pacientes devem ser seguidos do ponto de vista clínico e laboratorial a cada 3 meses. Realizar orientação dietética com redução do consumo de açúcares simples e bebida alcoólica para redução de triglicerídeos e redução no consumo alimentos ricos em gordura saturada para controle do colesterol. Considerar redução da dose de isotretinoína conforme resultado dos exames subseqüentes e dieta (29). A incidência de elevação nos níveis de transaminases hepáticas é relativamente baixa (11%), e a maioria das elevações são leves (91%) (29). Deve-se ter atenção naqueles pacientes com maior risco de hepatotoxicidade: consumo álcool, antecedente de hepatopatia e terapia medicamentosa concomitante (29,33).

A associação de depressão/suicídio e o tratamento com isotretinoína foram descritos em vários relatos de casos (34). No entanto, pequenos ensaios clínicos não confirmaram esta associação (35,36) e uma revisão sistemática sobre o tema concluiu que as informações disponíveis atualmente são insuficientes para estabelecer uma relação causal entre o medicamento e risco de depressão e suicídio (37). Sugere-se manter-se atento sobre a possibilidade do surgimento destes sintomas nos pacientes em tratamento.

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

- Sistema nervoso central: fadiga, cefaléia, 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 de 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, cefaléia, hipotensão e síncope).

Controle das enzimas hepáticas (TGO/AST, TGP/ALT), colesterol total e frações, triglicerídios. Dosar antes do início do tratamento e repetir após 30 dias e a cada 3 meses de tratamento.

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 dose diária do medicamento. Em geral dura de seis a nove meses. Após o término do tratamento o medicamento permanece no organismo por 30 dias. Entretanto sugere-se que deve ser mantida a anticoncepção 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 interrompida a isotretinoína. Após 30 dias da suspensão do tratamento não é necessária monitorização laboratorial.

11 REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO:

Há de se observar os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas, e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento.

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

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

12 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(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: 983-991.
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: 672-676.
5. Cunliffe WJ. Acne and unemployment. *Br J Dermatol* 1986; 115: 386-6.
6. Sinclair W, Jordaan HF, Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Acne guideline 2005 update. *S Afr Med J*. 2005; 95:881-92.
7. Katsambas AD, Stefanaki C, Cunliffe WJ. Guidelines for treating acne. *Clin Dermatol* 2004;22:439-44.
8. Katsambas AD, Papakonstantinou A. Acne: systemic treatment. *Clin Dermatol* 2004; 22:412-18.
9. Marsden JR. Lipid metabolism and retinoid therapy. *Pharmac Ther* 1989; 40:55-65.
10. Marsden JR. Hyperlipidaemia due to isotretinoin and etretinate: possible mechanisms and consequences. *Br J Dermatol*, 1986; 114:401-7.
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; 36:859-62.
12. McCarter TL, Chen YK. Marked hyperlipidaemia and pancreatitis associated with isotretinoin therapy. *The American Journal of Gastroenterology* 1992; 87:1855-58.

13. Goldsmith LA, Bolognia JL, Callen JP, Chen SC et al. American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:900-6.
14. Management of Acne. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 17. AHRQ Publication No. 01-E018, March 2001. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/acnesum.htm>.
15. Peck GL, Olsen TG, Butkus D. Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne. A randomized double-blind study. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6:735-45.
16. Prendiville JS, Logan RA, Russel R. A comparison of dapsone with 13-cis retinoic acid in the treatment of nodular cystic acne. *Clin Exp Dermatol* 1988;13:67-71.
17. Lester RS, Schachter GD, Light MJ. Isotretinoin and tetracycline in the management of severe nodulocystic acne. *Int J Dermatol* 1985;24:252-7.
18. Farrel LN, Strauss JS, Stranieri BS. The treatment of severe cystic acne with 13-cis-retinoic acid. *Am Acad Dermatol* 1980; 3: 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; 107:583-90.
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; 108:333-43.
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; 8:532-8.
22. van de Meeren HL, van der Schroeff JG, van Duren JA, van der Dries HA, van Voorst Vader PC. Dose-response relationship in isotretinoin therapy for conglobate acne. *Dermatologica* 1983;167:299-303.
23. Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR, Konecky E, Pochi PE, Comite H, Exner Jh. Isotretinoin therapy for acne: results of a multicenter dose-response study. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:490-6.
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;129:292-96.
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: 538-44.
26. Kaymak Y, Ilter N. The results and side effects of systemic isotretinoin treatment in 100 patients with acne vulgaris. *Dermatol Nursing* 2006;18:576-80.
27. Akman A, Durusoy C, Senturk M, Soytek D, Alpsoy E. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study. *Arch Dermatol Res* 2007; 299:467-73.
28. Oprica C, Emtestam L, Hagströmer L, Nord CE. Clinical and microbiological comparisons of isotretinoin vs tetracycline in acne vulgaris. *Acta Derm Venereol* 2007;87:246-54.
29. Chivot M. Retinoid therapy for acne: a comparative review. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:13-9.
30. Thielitz A, Krautheim A, Gollnick H. Update in retinoid therapy of acne. *Dermatol Ther* 2006; 19:272-9.

31. McCarter, TL, Chen, YK. Marked hyperlipidemia and pancreatitis associated with isotretinoin therapy. Am J Gastroenterol 1992; 87:1855.

32. 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; 129:297-301.

33. Zane LT, Leyden WA, Marqueling BA, Manos M. A population-based analysis of Laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. Arch Dermatol 2006; 142:1016-22.

34. Wysowski DK; Pitts M; Beitz J. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. J Am Acad Dermatol 2001 Oct;45(4):515-9.

35. Ferahbas, A, Turan, MT, Esel, E, et al. A pilot study evaluating anxiety and depressive scores in acne patients treated with isotretinoin. J Dermatolog Treat 2004; 15:153.

36. Bremner, JD, Fani, N, Ashraf, A, et al. Functional brain imaging alterations in acne patients treated with isotretinoin. Am J Psychiatry 2005; 162:983.

37. Marqueling, AL, Zane, LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. Semin Cutan Med Surg 2005; 24:92.

38. Orfanos, CE, Zouboulis ChC. Oral Retinoids in the treatment of seborrhoea and acne. Dermatology 1998; 196:140-7

39. 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 os benefícios, riscos, contra-indicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento isotretinoína, indicado para o tratamento da acne grave.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas 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 melhoria:

- melhora da pele;

Fui também claramente informado a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- medicamento contra-indicado na gestação ou em mulheres planejando engravidar;

- medicamento contra-indicado em casos de alergia ao fármaco, à vitamina A e seus derivados;

- os efeitos adversos incluem pele e mucosas (boca, nariz, vagina) secas, coceiras na pele, rouquidão, ressecamento e problemas nos olhos (por ex. conjuntivite, catarata), queda ou aumento do

crescimento dos cabelos, dores musculares, dores nas articulações, dores 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 triglicerídeos ou 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).

- pode ocorrer uma 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 ser atendido, inclusive em caso de eu desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer 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 da Assistência Farmacêutica e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.