

# USO DE ISOTRETINOÍNA E DEPRESSÃO

## RELATIONSHIP OF ISOTRETINOIN USE AND DEPRESSION

BRUNA GONÇALVES DA SILVA<sup>1</sup>, CAROLINA ROCHA SOARES<sup>1</sup>, MELISSA ANDRADE MEIRA<sup>1</sup>, EDILSON GONÇALVES QUARESMA JÚNIOR<sup>2</sup>, GABRYELLA MIRANDA CAMPOS<sup>2</sup>, LETÍCIA SOARES DAMASCENO<sup>3</sup>, BERNARDO CARNEIRO DE SOUSA GUIMARÃES<sup>3</sup>, RONAN MARRA BORGES<sup>4</sup>

1. Acadêmico do curso de graduação em Medicina da Universidade José do Rosário Vellano; 2. Acadêmico do curso de graduação em Medicina da Faculdade Estácio Alagoinha; 3. Acadêmico do curso de graduação em Medicina da Faculdade de Minas (FAMINASBH); 4. Médico, graduado no curso de Medicina do Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos Porto ITPAC – Porto Nacional.

\* Faculdade de Minas (FAMINASBH) - Avenida Cristiano Machado, 12001, Vila Cloris, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31744-007. [bernardocsg1@gmail.com.br](mailto:bernardocsg1@gmail.com.br)

Recebido em 09/07/2019. Aceito para publicação em 12/08/2019

### RESUMO

**Introdução:** a acne é uma afecção inflamatória dos folículos pilosebáceos e tem como opção de tratamento o uso de Isotretinoína visando diminuir cicatrizes. A droga atrofia a glândula sebácea e tem ação anti-inflamatória. Contudo, apresenta alguns efeitos adversos e entre esses está a depressão. **Objetivo:** verificar se o uso de isotretinoína está associado ao desenvolvimento de quadros de depressão. **Métodos:** revisão bibliográfica de artigos publicados entre os anos de 2001 a 2018 nos idiomas português, inglês e espanhol, encontrados no PUBMED e Scielo. 16 artigos foram selecionados, dentre eles, sete revisões da literatura, um relato de caso e quatro estudos transversais. **Conclusão:** associação entre a isotretinoína e a depressão não pôde ser confirmada, entretanto os médicos devem estar alerta para sintomas depressivos em pacientes que utilizam esse medicamento.

**PALAVRAS-CHAVE:** Isotretinoína, depressão, desordem depressiva.

### ABSTRACT

**Introduction:** Acne is an inflammatory disease of the pilosebaceous follicles, as a treatment option is the use of Isotretinoin order to reduce scarring. The drug causes gland sebaceous atrophy and has anti-inflammatory action. However, it has some adverse effects among these, depression. **Objective:** To determine whether the use of Isotretinoin is associated with the development of depression. **Methods:** A bibliographic review of articles published between 2001 and 2018 in Portuguese, English and Spanish, found in the PubMed and Scielo. 16 articles were selected, including seven reviews of the literature, one case report and four cross-sectional studies. **Conclusion:** The association between isotretinoin and depression could not be confirmed and therefore- physicians should be alert to depressive symptoms in patients using this drug.

**KEYWORDS:** Isotretinoin, depression, depressive disorder.

### 1. INTRODUÇÃO

A isotretinoína é conhecida quimicamente como ácido-13-cisretinóico e faz parte do grupo de compostos relacionados à vitamina A. É empregada particularmente no tratamento da acne nódulo-cística e

conglobata, (graus III e IV), e como inibidor da proliferação de células neoplásicas, por exercer efeito regulador sobre a diferenciação celular<sup>1,2,3-5</sup>. Esse medicamento foi introduzido no mercado como Accutane, por Hoffman-La Roche, em 1982, essencialmente, numa tentativa de melhorar a atividade biológica e minimizar os efeitos colaterais de compostos de vitamina A que foram utilizados como um tratamento eficaz da acne antes do desenvolvimento da isotretinoína<sup>3</sup>.

Essa droga tem sido usada por aproximadamente 12 milhões de pessoas em todo o mundo desde a sua introdução no mercado, incluindo 5 milhões de pessoas nos Estados Unidos.<sup>2</sup> Desde então foram relatados casos de depressão após o uso desse medicamento.

Devido a essa possível associação o objetivo dessa revisão bibliográfica foi verificar se o uso de isotretinoína está associado ao desenvolvimento de quadros depressivos. Acne é uma enfermidade inflamatória dos folículos pilosebáceos da face, das costas e tórax cuja expressão clínica é dependente de vários fatores, tais como a idade, sexo e histórico familiar.<sup>1</sup> Essa enfermidade afeta um número estimado de 17 milhões de pessoas nos Estados Unidos, tornando-a a mais prevalente doença de pele. Ela ocorre geralmente em indivíduos de 12 a 49 anos de idade, sendo que 85 a 90% são adolescentes e adultos jovens entre as idades de 12 e 24 anos<sup>2</sup>.

Do ponto de vista clínico, a intensidade da acne varia em cinco graus, sendo eles:

Acne não inflamatória

Grau I: acne comedônica, composta por comedões (“cravos” abertos ou fechados)

Acne inflamatória.

Grau II: acne pápulo-pustulosa, apresentando lesões dolorosas, avermelhadas e elevadas, podendo ter pus no seu interior.

Grau III: acne nódulo-cística, mostrando lesões nodulares, podendo também ter no seu interior a presença de material purulento e fétido.

Grau IV: acne conglobata, com lesões que se intercomunicam por fístulas, drenando material amarelado e com odor desagradável. Neste caso, ocorre

grande tendência a cicatrizes inestéticas, devendo, por isso, ser introduzido tratamento adequado o mais precocemente possível.

Grau V: acne fulminante, de início abrupto, com grande componente inflamatório, febre e flutuante, fraqueza, perda de apetite e de peso, grande tendência cicatricial; pode ser desencadeada pelo uso de testosterona com finalidade de ganho de massa muscular.

O principal objetivo do tratamento da acne é evitar cicatrizes através da limitação do número de lesões e sua duração, minimizando assim o impacto psicológico que essa doença pode causar. Diante disso, tem sido cada vez maior o número de pessoas utilizando a isotretinoína, chegando a milhões de usuários no mundo<sup>2</sup>.

A melhora clínica da acne grave pela isotretinoína está associada à supressão da atividade e diminuição do tamanho das glândulas produtoras de sebo; diminuição da queratose folicular e da comedogênese; aparentemente, inibição da formação e número de comedões; expulsão de comedões maduros (abertos/fechados); inibição da formação de novos comedões (tratamento de manutenção); diminuição do número de *Propionibacterium acnes*, microrganismo envolvido no processo inflamatório da pele; atenuando o processo inflamatório cutâneo e diminuindo a migração de polimorfonucleares e monócitos. O tempo médio de início de ação farmacológica com repercussão clínica é variável, mas estimado entre 8-16 semanas<sup>6</sup>.

Dentre os efeitos colaterais da isotretinoína os principais são relacionados à pele e membranas mucosas, sistema nervoso, músculoesquelético, hematopoiético, linfático, gastrointestinal, cardiorespiratório e geniturinário. Os sintomas mais frequentes (que acometem 10% dos usuários) são: xerose, queilite, epistaxe, rouquidão, conjuntivite, opacidade da córnea e intolerância a lentes de contato. Além disso, pode ser encontrado (em menos de 10% dos usuários) artralgia, osteoporose, pancitopenia, leve surto de acne, erupção cutânea, descamação da pele, alopecia, fotossensibilidade, hiperlipidemia, dentre outros<sup>1,3,5,7</sup>.

Logo após seu lançamento no mercado, o uso da isotretinoína foi associado com efeitos colaterais psiquiátricos, como depressão, ideação suicida e psicose. O primeiro relato de efeitos colaterais psiquiátricos veio em 1982 por Meyskens, que utilizou a isotretinoína para pacientes com câncer avançado e observou que 25% de seus pacientes desenvolveram sintomatologia depressiva e suicídio. Em 1983, Hazen et al. relataram depressão em seis de 110 doentes tratados para a acne. Em seguida, um grande número de relatos de casos, alguns estudos retrospectivos e prospectivos foram publicados ligando isotretinoína com depressão e, principalmente, suicídio ou até mesmo sintomas psicóticos<sup>3</sup>. Em 1998, nos Estados Unidos, foi emitido pela *Food and Drug Administration* (órgão governamental responsável pelo controle de medicamentos) um aviso de uma possível associação da droga com a depressão, psicose, ideação suicida,

suicídio e o seu uso é recomendado após ciência dos efeitos adversos<sup>7</sup>.

A isotretinoína foi um dos cinco medicamentos mais citados em relatos de transtorno depressivo no Reino Unido no período de 1998 a 2011, sendo acompanhado em 1º e 2º lugar da Vareniclina e Bupropiona respectivamente, em 3º lugar, a Paroxetina, em 4º a Isotretinoína e em 5º o Rimonaban<sup>6</sup>.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define depressão como um transtorno mental comum, caracterizado por tristeza, perda de interesse, ausência de prazer, oscilações entre sentimentos de culpa e baixa autoestima, presente em duas semanas, além de distúrbios do sono ou do apetite. Este transtorno acomete mais de 350 milhões de pessoas no mundo<sup>8</sup>.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Para revisão bibliográfica da literatura utilizaram-se as seguintes palavras chaves: isotretinoína. Depressão e transtorno depressivo. As bases de dados consultadas foram PUBMED e Scielo. A revisão foi realizada durante o período de Agosto a Novembro de 2015 e os artigos utilizados foram publicados entre os anos de 2001 e 2018. Os tipos de estudos incluídos foram: revisões sistemáticas, estudos transversais e relato de caso. Os critérios de inclusão foram estudos científicos dos tipos: relato de caso, transversal e revisão da literatura; pessoas que utilizaram a isotretinoína e não tinham depressão prévia e estudos publicados em inglês, espanhol e português. Os critérios de exclusão foram: pessoas com depressão antes do uso de isotretinoína, estudos realizados em animais e estudos publicados em idiomas que não o inglês, espanhol e português. Foram encontrados 160 artigos. Após a utilização do filtro Free Full Text, isto é, texto completo disponível, foram disponibilizados 29 artigos, dos quais após a exclusão de dois repetidos e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, restaram oito. Além disso, foram incluídos quatro estudos encontrados em referências previamente selecionadas, totalizando 16 artigos. O site da Organização Mundial da Saúde também foi consultado nessa revisão bibliográfica.

## 3. DESENVOLVIMENTO

O risco de depressão associado ao uso de isotretinoína em pacientes com acne tem sido uma grande preocupação há muito tempo no contexto médico. Dados anteriores mostraram resultados conflitantes e inconsistentes. Estudos de meta-análise avaliou a associação entre o uso de isotretinoína e o risco de depressão. Uma pesquisa abrangente de banco de dados de coortes em todo o mundo foi realizada, registrando um grande número de participantes. A qualidade dos estudos incluídos foi em grande parte moderada a alta. A maioria dos estudos incluídos foi projetada prospectivamente. A associação foi investigada sob vários aspectos. A heterogeneidade foi explorada por análises de sensibilidade, subgrupo e meta-regressão. Nossos achados mostraram que a isotretinoína melhorou nos sintomas depressivos em

pacientes com acne. O benefício permaneceu marcado para estudos usando HADS-D e CES-D. Na avaliação de risco, mostrou que o uso de isotretinoína estava associado a um risco aumentado de depressão em pacientes com acne ao agrupar estudos retrospectivos, enquanto essa diferença significativa não foi observada em estudos prospectivos combinados<sup>9</sup>.

Duas revisões sistemáticas anteriores sobre este tema foram identificadas<sup>8,9</sup>. Eles mostraram resultados conflitantes e, portanto, a associação entre o uso de isotretinoína e a depressão permaneceu controversa. Além disso, embora tenham sido apresentados cenários abrangentes, a síntese de dados para obter resultados agrupados não pôde ser realizada. Uma outra revisão sistemática com base em 11 ensaios para avaliar a eficácia e segurança da isotretinoína oral para acne. Isotretinoína oral reduziu significativamente a contagem de lesões de acne, mas aumentou a frequência de eventos adversos psiquiátricos (humor deprimido, fadiga, alucinação, insônia e letargia; 32 vs 19). No entanto, este estudo não forneceu o resultado por síntese de dados.<sup>7,9,10</sup> Além disso, Huang *e cols.* conduziram uma metanálise baseada em 31 estudos e sugeriram que o uso de isotretinoína não afetou a incidência de depressão. Além disso, eles mostraram que o tratamento da acne poderia melhorar os sintomas depressivos. No entanto, o estudo resumiu os resultados investigados usando a ferramenta de avaliação da depressão. Se essas relações diferiam de acordo com a região, o desenho do estudo, o tamanho da amostra e a porcentagem feminina, não foi ilustrado. Portanto, o presente estudo foi conduzido para avaliar qualquer impacto potencial do uso de isotretinoína na incidência de depressão e mudança no escore de depressão<sup>10</sup>.

A preocupação com o humor negativo surgiu de uma série de estudos experimentais. A isotretinoína oral suprimiu significativamente a divisão celular no hipocampo e interrompeu severamente a capacidade de aprendizado dos camundongos. Bremner *et al.* (2008)<sup>15</sup> descobriram que o uso de isotretinoína, não antibióticos, estava associado à diminuição do metabolismo cerebral no córtex orbitofrontal, que era conhecido por mediar sintomas de depressão. Outros estudos provaram que a isotretinoína alterou o nível de serotonina intracelular e aumentou os níveis de transportador do receptor 5-HT1A e da recaptção de serotonina *in vitro*<sup>10</sup>. Assim, teoricamente, a própria isotretinoína pode causar transtornos depressivos. No entanto, o risco potencialmente aumentado de depressão pode ser compensado pelos efeitos benéficos da isotretinoína em pacientes com acne. A maioria dos pacientes com acne estava preocupada com suas aparições, o que pode levar a uma série de distúrbios psicológicos. Inferiu-se que a melhora dos sintomas de depressão após o uso da isotretinoína pode ser atribuída ao sucesso do tratamento. Além disso, a isotretinoína teve um efeito gradual no humor ao longo do tempo, o que não foi evidenciado em um evento agudo<sup>8,9,11</sup>.

Desse modo, nota-se que a controvérsia sobre este tópico existe por vários fatores psicossociais e clínicos

confusos. Estudos têm demonstrado duas abordagens antagônicas quanto à relação da isotretinoína e o desenvolvimento de psicopatologias. A literatura psiquiátrica sugere umnexo de causalidade entre a isotretinoína e depressão, enquanto a dermatológica sugere que a acne é um fator de risco independente para a depressão<sup>2</sup> e a isotretinoína poderia ser usada para melhorar este transtorno psiquiátrico através de uma melhora da autoimagem<sup>11</sup>.

Grande parte dos pacientes dermatológicos já apresentam sintomas psicológicos e outros fatores de risco para quadros depressivos que podem contribuir para uma falsa correlação entre o medicamento e a depressão.<sup>10</sup> Além disso, deve também ser notado que, embora a terapia antidepressiva seja o padrão de tratamento para a depressão, se apenas o uso de antidepressivos for um parâmetro para indicar depressão esse possível diagnóstico poderá ser superestimado.<sup>12</sup> Sabe-se que esses medicamentos são utilizados em outras ocasiões, tais como enxaqueca e ansiedade, e que pacientes com sintomas depressivos podem receber outras terapias, como a psicoterapia, ou até mesmo não receber nenhum tratamento. Consequentemente, falsas relações podem existir nas pesquisas que relacionam o uso da isotretinoína com a depressão<sup>2,9,12</sup>.

Entre 1982 e 2000, a *Food and Drug Administration* (FDA) - órgão governamental dos Estados Unidos da América responsável pelo controle dos alimentos, suplementos alimentares, medicamentos, cosméticos, equipamentos médicos, materiais biológicos e produtos derivados do sangue humano- recebeu cerca de 400 notificações de depressão e 37 de suicídio em pacientes que usaram a isotretinoína para tratar acne<sup>11,5,13</sup>.

Em 2005, Bremner *et al.*, estudaram a influência da isotretinoína no metabolismo cerebral. Eles demonstraram uma redução significativa no metabolismo do córtex orbitofrontal uma região do cérebro associada com a emoção, após quatro meses de tratamento com a isotretinoína. A hipótese de uma desregulação na função do hipocampo-órbita-frontal causada pela isotretinoína poderia explicar como ela contribui para o desenvolvimento da depressão<sup>12,14</sup>.

Em abril de 2008, Azoulay *et al.* publicaram um estudo de caso-controle, no qual foram analisados pacientes que receberam isotretinoína durante 19 anos. Os autores descobriram que o risco relativo ajustado para “Depressão Induzida por Drogas” (DID) com isotretinoína foi de 2,68 (valor de referência de associação significativa >1,5). Baseado nesses dados, concluíram haver fortes evidências ligando isotretinoína e DID<sup>15,16</sup>.

#### 4. CONCLUSÃO

Há um grande número de relatos que sugerem uma ligação entre o uso de isotretinoína e depressão. Entretanto a ausência de estudos duplo-cegos controlados por placebo, algumas falhas na metodologia como a seleção de pessoas diagnosticadas com depressão apenas pelo fato de utilizarem um antidepressivo e a não averiguação da existência de

fatores de riscos para depressão antes do início do tratamento com a isotretinoína, parecem ser as principais razões para a falta de um nexo de causalidade estabelecido entre o uso da droga e os sintomas psiquiátricos. Sendo assim, são necessários novos estudos que não apresentem os vieses encontrados na literatura atual. Apesar da não confirmação da associação entre a isotretinoína e a depressão, os médicos devem estar alerta para sintomas depressivos em pacientes que utilizam esse medicamento. Os doentes (e os pais/ encarregados de educação, se apropriado) devem ser encorajados a relatar imediatamente oscilações de humor e sintomas sugestivos de depressão, como tristeza e choro fácil, perda de apetite, fadiga incomum e incapacidade de se concentrar, de modo que os pacientes possam ser prontamente avaliados para tratamento adequado, incluindo a consideração de descontinuação da droga e encaminhamento para tratamento psiquiátrico.

## REFERÊNCIAS

- [1] Diniz DGA, Lima EM, Antoniosi Filho NR. Isotretinoína: perfis farmacológico, farmacocinético e analítico. *Rev. Bras. Cienc. Farm.* 2002Dec;38(4):415-30
- [2] Hersom k, Neary MP, Levoux HP, Klaskala W, Strauss JS. Isotretinoin and antidepressant pharmacotherapy: A prescription sequence symmetry analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology.*2003Sep;49(3); 424–32
- [3] Kontaxakis VP, Skourides D, Ferentinos P, Havaki-Kontaxaki BJ, Papadimitriou GN. Isotretinoin and psychopathology: a review. *Ann Gen Psychiatry.* 2009Jan;8(2):1-8
- [4] Poblete AC, Herskovic MV, Eva CP. Panic attacks in a patient treated with isotretinoin for acne: Report of one case. *Rev. méd. Chile .*2006Dec;134(12):1565-67.
- [5] Wysowski DI, Marilyn P, Beitz J. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *Journal of the American Academy of Dermatology.*2001Oct;45(4);515–19
- [6] Thomas KH, Martin RM, Potokar J, Pirmohamed M, Gunnell D. Reporting of drug induced depression and fatal and non-fatal suicidal. *BMC Pharmacology and Toxicology.*2014;15(54):1-11
- [7] Hodgkiss-Harlow CJ, Eichenfield LF, Dohil MA. Effective monitoring of isotretinoin safety in a pediatric dermatology population: A novel “patient symptom survey” approach. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2011;65(3):517–24.
- [8] World Health Organization. Depression Fact sheet N°369. 2015. Acesso em: 22out 2015, Disponível em<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>>
- [9] Kontaxakis VP, Skourides D, Ferentinos P, *et al.* Isotretinoína e psicopatologia: uma revisão. *Ann Gen Psychiatry* 2009;8: 2 10.1186 / 1744-859X-8-2
- [10] Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS, *et al.* Eficácia e eventos adversos da isotretinoína oral para acne: uma revisão sistemática. *Br J Dermatol*2018;178: 76-85.10.1111 / bjd.15668
- [11] Hansen TJ, Lucking S, Miller JJ, *et al.* Monitoramento laboratorial padronizado com uso de isotretinoína na acne. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75 : 323-8.10.1016 / j.jaad.2016.03.019
- [12] Ludot M, Mouchabac S, Ferreri F. Inter-relationships between isotretinoin treatment and psychiatric disorders: Depression, bipolar disorder, anxiety, psychosis and suicide risks. *World J Psychiatry.* 2015 Jun22;5(2):222-7.
- [13] Huang YC, Cheng YC. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:1068–76. 10.1016/j.jaad.2016.12.028
- [14] Jacobs DG, Deutsch LN, Brewer M. Suicide, depression, and isotretinoin: Is there a causal link?. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2001 Nov 45(5);168-75
- [15] Bremner JD, McCaffery P. The Neurobiology of Retinoic Acid in Affective Disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* 2008;32(2):315–31.
- [16] Rogers D, Pies R. General Medical Drugs Associated with Depression. *Psychiatry (Edgmont).* 2008; 5(12): 28–41.