

Relação causal entre administração de isotretinoína e surgimento de sintomas neuropsicológicos: estudo dos eventos de depressão e ideação suicida

A acne vulgar é uma afeção cutânea crónica e inflamatória da unidade pilosebácea sendo que, a nível nacional, calcula-se que mais de 80% dos adolescentes e jovens adultos apresentem esta condição de saúde. A isotretinoína constitui a abordagem terapêutica para os casos mais severos e pode ser responsável pelo surgimento de efeitos adversos muito diversos, incluindo reações do foro psiquiátrico como depressão e ideação suicida.

Neste sentido, a Circular Informativa n.º 052/CD/550.20.001 de 27 de março de 2018, publicada pelo INFARMED, I.P., vem advertir para a inclusão do risco de distúrbios do foro psiquiátrico associados à toma de retinoides na informação destes medicamentos, sublinhando o facto de esta associação apresentar evidência limitada e até algumas contradições, uma vez que estes problemas são muitas vezes exponenciados pelo aparecimento/evolução da própria doença de pele. A necessidade de reunir maior evidência e mais atualizada acerca desta associação, constituiu o mote para a questão de investigação desenvolvida no presente estudo.

O primeiro caso relacionando este fármaco com a possível indução de sintomas depressivos foi notificado em 1983, tendo a Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos, em 1998, publicado um aviso sobre uma possível associação. Desde então, foram realizados diversos estudos, cujos resultados não têm sido completamente conclusivos. De acordo com a FDA, a isotretinoína posiciona-se no quarto lugar dos dez fármacos mais relacionados com o aparecimento de sintomas depressivos, sendo por isso necessário dar continuidade à investigação daquela associação.

Em março de 2018, também a Agência Europeia do Medicamento (EMA) estabeleceu a necessidade de inclusão nas guidelines de prescrição para os retinoides orais, de um alerta para a possibilidade de patologia neuropsiquiátrica, nomeadamente depressão, ansiedade e alterações de humor.

Revisão Sistemática da Literatura

Efetou-se uma revisão sistemática da literatura, cuja questão de investigação foi: Qual a relação entre o tratamento com isotretinoína em doentes diagnosticados com acne vulgar e o aparecimento de condições patológicas como a depressão e/ou a ideação suicida?

Da aplicação da expressão de pesquisa na base de dados PubMed, obtiveram-se 206 registos, dos quais 35 artigos/estudos foram incluídos na revisão, após a aplicação dos critérios de seleção.

Da análise da informação contida nos artigos/estudos que integraram a revisão, pôde observar-se que em nenhum dos casos foram obtidos resultados conclusivos relativamente à relação entre a toma de isotretinoína e o surgimento de depressão e/ou ideação suicida. A maioria dos estudos incluídos analisaram esta relação com recurso a questionários direcionados aos doentes no decurso do tratamento, o que pode representar uma elevada subjetividade e risco de viés.

FICHA TÉCNICA

Diretora: Márcia Silva

Editor (Coordenador): Rui Pombal

Corpo Redatorial: Adriana Gamboa, Ana Severiano, Ana Sofia Martins, Cristina Mousinho, Fátima Bragança, Fátima Hergy, Magda Pedro, Márcia Silva, Patrícia Catalão, João Paulo Fernandes, Luís Vítor Silva.

Colaboração na Edição: Inocência Pinto

Conselho Consultivo: Conselho Diretivo do INFARMED, I.P.
INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
Parque de Saúde de Lisboa, Av. do Brasil, N.º 53, 1749-004 Lisboa

Telefone: +351 217 987 100

Correio eletrónico: farmacovigilancia@infarmed.pt

Paginação: Letras & Sinais, Comunicação e Imagem, Lda.

ISSN: 0873-7118

Alertas e Novidades nas páginas do Infarmed



Para novidades e publicações,
bastam trinta segundos do seu tempo:
registre-se aqui!

Para além disso, são poucos os estudos que analisam a perspetiva biológica desta potencial associação, o que torna difícil prever os mecanismos responsáveis pelo surgimento dos sintomas.

De forma a poder realizar uma discussão mais fundamentada dos resultados obtidos, solicitou-se uma consulta dos dados gerais relativos a notificações de reações adversas na base do Uppsala Monitoring Centre (UMC) da Organização Mundial de Saúde (OMS). A pesquisa de notificações relativas aos pares fármaco-RAM (reações adversas a medicamentos), efetuou-se com recurso à denominação comum internacional da substância ativa e ao Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), na base Vigilyze a nível de Portugal e a nível global.

De forma a analisar a relação entre a isotretinoína, a ideação suicida e a depressão, escolheu-se o **HLT, Suicidal and self-injurious behaviour e o HLT Depressed Mood Disorders and Disturbance**. As medidas de desproporcionalidade das relações fármaco-reação encontram-se no Quadro seguinte.

Medidas de Desproporcionalidade	N _{observado}	N _{esperado}	N _{fármaco}	N _{reação}	IC ₀₂₅	IC
HLT Suicidal and Self-Injurious Behaviour (nacional)	3	0	69	248	0,3	2,4
HLT Suicidal and Self-Injurious Behavior (global)	3974	465	72 848	194 759	3,0	3,1
HLGT Depressed Mood Disorders and Disturbance (nacional)	10	0	69	547	2,6	3,6
HLGT Depressed Mood Disorders and Disturbance (global)	9228	760	72 848	318 442	3,6	3,6

Medidas de desproporcionalidade para o HLT Suicidal and Self-Injurious Behaviour, a nível nacional e HLT Depressed Mood Disorders and Disturbance, ao nível nacional e ao nível global.

Em conclusão, os resultados obtidos na revisão sistemática da literatura não traduzem a informação obtida através das medidas quantitativas, as quais apontam para a relação causal estudada, conforme descrito no Resumo das Características do Medicamento (RCM).

Desta forma, considera-se relevante o desenvolvimento de estudos de segurança especificamente desenhados com o objetivo de analisar com maior detalhe todas as dimensões potencialmente envolvidas na relação causal isotretinoína-depressão/ideação suicida, nomeadamente a dimensão biológica/bioquímica (sobretudo a mecanística e a farmacogenómica), a dimensão psicológica e a dimensão social. Salienta-se também a importância da sensibilização e vigilância da saúde mental dos doentes em tratamento com isotretinoína.

Bibliografia:

- Acta Med Port. 2016 Sep 30;29(9):507–13. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2016 May;74(5):945-973.e33.
- Cooper AJ, Harris VR. Modern management of acne. Med J Aust. 2017 Jan 16;206(1):41–5.
- Droitcourt C, Poizeau F, Kerbrat S, Balusson F, Drezen E, Happe A, et al. Isotretinoin and risk factors for suicide attempt: a population-based comprehensive case series and nested case–control study using 2010–2014 French Health Insurance Data. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2020 Jun 1;34(6):1293–301.
- European Medicines Agency; 2011. p. 1–2. Medicines Agency E. Retinoid-containing medicinal products [Internet]. [cited 2022 Jul 6]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/retinoid-containing-medicinal-products>
- INFARMED, I.P. (2018, março). Circular Informativa. Retinoides – novas recomendações sobre os riscos de teratogenicidade e do foro psiquiátrico. Disponível a partir de <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2409571/Retinoides+-+novas+recomenda%C3%A7%C3%B5es+sobre+os+riscos+de+teratogenicidade+e+do+for+o+psiqui%C3%A1trico/f580a293-610a-4452-95b1-fbee735b447c>
- Landis MN. Optimizing Isotretinoin Treatment of Acne: Update on Current Recommendations for Monitoring, Dosing, Safety, Adverse Effects, Compliance, and Outcomes. Am J Clin Dermatol. 2020 Jun 27;21(3):411–9. Questions and answers on Isotretinoin Ranbaxy (UK) Limited (isotretinoin 10 and 20 mg capsules).
- Semedo D, Ladeiro F, Ruivo M, D'Oliveira C, De Sousa F, Gayo M, et al. Adult Acne: Prevalence and Portrayal in Primary Healthcare Patients, in the Greater Porto Area, Portugal.

Materiais Educativos publicados na ficha do medicamento no Infomed

Clique nas hiperligações para consultar



DCI Medicamento	Público-alvo	Que materiais? Data de publicação <i>online</i>
Abrocitinib <i>Cibinqo</i>	Médicos: dermatologistas, Imunoalergologistas Farmacêuticos: hospitalares (diretores ou responsáveis pelo serviço) Doentes	Guia para o prescriptor Cartão do doente 04-04-2022
Acetonido de fluocinolona <i>Iluvien</i>	Médicos: oftalmologistas Doentes	Guia de administração Informação de segurança Áudio com informação de segurança 05-05-2022
Ácido Zoledrónico <i>Ácido Zoledrónico Zentiva, solução para perfusão</i>	Doentes	Cartão de segurança sobre osteonecrose da mandíbula 22-04-2022
Aflibercept <i>Eylea</i>	Médicos: oftalmologistas Doentes	Informação de segurança Procedimento de injeção intravítrea – vídeo Guias – perda de visão devida a: Edema macular diabético (EMD) Edema macular secundário a Oclusão de Ramo da Veia Retiniana (ORVR) ou Oclusão da Veia Central da Retina (OVCR) Neovascularização coroideia associada à miopia patológica (NVC miópica) Guia: degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) neovascular (húmida) 03-05-2022
Alemtuzumab <i>Lemtrada</i>	Médicos: neurologistas Doentes	Guia Lista de verificação para o prescriptor Guia Cartão de alerta 18-04-2022
Cladribina <i>Mavenclad</i>	Médicos: neurologistas Doentes	Guia do Prescriptor Guia 21-04-2022

Materiais Educativos publicados na ficha do medicamento no **Infomed**

Clique nas hiperligações para consultar



DCI Medicamento	Público-alvo	Que materiais? Data de publicação <i>online</i>
Dimesilato de lisdexanfetamina <i>Elvanse</i>	Médicos: pedopsiquiatras, psiquiatras, neuropediatras e pediatras	Lista verificação antes da prescrição Lista de verificação para a monitorização contínua da terapêutica Tabela para a monitorização contínua da terapêutica 05-05-2022
Drospirenona + Estetrol <i>Drovelis</i>	Médicos: ginecologistas, obstetras e médicos de medicina geral e familiar que efetuam consultas de planeamento familiar	Lista de verificação para o prescritor 14-04-2022
Fentanilo <i>Fentanilo Sandoz, comprimidos sublinguais</i>	Médicos: das unidades de tratamento de dor, cuidados paliativos e serviços de oncologia Farmacêuticos: das farmácias comunitárias e hospitalares que tenham serviços de oncologia, dor ou cuidados paliativos	Guia Guia
	Doentes	Guia do doente e do cuidador 21-05-2022
Filgotinib <i>Jyseleca</i>	Médicos: reumatologistas Farmacêuticos: das farmácias hospitalares	Guia para profissionais de saúde
	Doentes	Cartão de alerta 01-04-2022
Fingolimod <i>Fingolimod Teva</i>	Médicos: neurologistas e neuropediatras	Lista de verificação do médico prescritor
	Doentes	Guia Cartão de alerta específico da gravidez 14-04-2022

Materiais Educacionais publicados na ficha do medicamento no **Infomed**

Clique nas hiperligações para consultar



DCI Medicamento	Público-alvo	Que materiais? Data de publicação <i>online</i>
Lenalidomida <i>Lenalidomida Grindeks</i>	Profissionais de saúde: hematologistas e serviços farmacêuticos hospitalares Doentes	Informação de segurança Lista de aconselhamento para doentes: Do sexo feminino com potencial para engravidar Do sexo feminino sem potencial para engravidar Do sexo masculino Formulários para notificação de: Evento adverso Gravidez Livro do doente: Do sexo feminino com potencial para engravidar Do sexo feminino sem potencial para engravidar Do sexo masculino 30-05-2022
Levonorgestrel <i>Levosert One</i>	Médicos: ginecologistas, obstetras e médicos de medicina geral e familiar que efetuem consultas de planeamento familiar	Guia 02-05-2022
Pomalidomida <i>Imnovid</i>	Profissionais de saúde: médicos hematologistas que tratam doentes com mieloma múltiplo e serviços farmacêuticos das mesmas instituições Doentes	Brochura para o profissional de saúde Formulário de monitorização de gravidez Formulário de notificação de RAM Brochura para doentes: Mulheres COM potencial para engravidar Mulheres SEM potencial para engravidar Género masculino 06-04-2022
Tocilizumab <i>Roactemra</i>	Médicos: internistas, reumatologistas, pediatras, hematologistas e oncologistas que prescrevem o medicamento, e respetivos diretores de serviço Enfermeiros: que procedem à administração do medicamento Doentes	Brochura Guia de administração Brochura Cartão de alerta 21-05-2022

Comunicações dirigidas aos profissionais de saúde publicadas na ficha do medicamento no Infomed

Clique nas hiperligações para consultar



DCI

Público-alvo

Que materiais?

Medicamento

Data de publicação *online*

Hormona paratiroideia

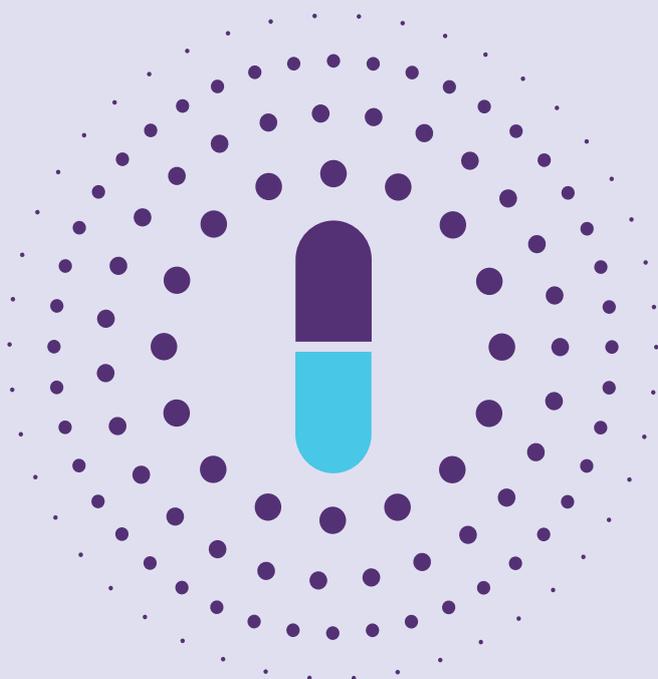
Médicos: prescritores

Ruptura prevista a partir de 30 de junho de 2022

Natpar

02-05-2022

Compilado por Patrícia Catalão



Portal **RAM**

Notificação de Reações Adversas a Medicamentos

Notifique reações adversas [aqui](#).