

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

**Relação causal entre a administração de
isotretinoína e o surgimento de sintomas
psicológicos/nervosos:**
Estudo dos eventos de depressão e ideação suicida

Joana Margarida Martins Barradas

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**Trabalho efetuado sob a orientação de:
Professora Doutora Ana Margarida Molhinho Advinha**

2022

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

**Relação causal entre a administração de
isotretinoína e o surgimento de sintomas
psicológicos/nervosos:**
Estudo dos eventos de depressão e ideação suicida

Joana Margarida Martins Barradas

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**Trabalho efetuado sob a orientação de:
Professora Doutora Ana Margarida Molhinho Advinha**

2022

**Relação causal entre a administração de isotretinoína e o surgimento de
sintomas psicológicos/nervosos:**

Estudo dos eventos de depressão e ideação suicida

Declaração de Autoria de Trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

(Assinatura)

Março 2022

Copyright© Joana Margarida Martins Barradas

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho, através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

Primeiramente, quero agradecer à Professora Doutora Ana Margarida Molhinho Advinha por ter aceitado orientar-me na elaboração deste trabalho, por me ter acompanhado e apoiado nesta árdua tarefa que é escrever uma tese.

Ao *Uppsala Monitoring Centre* e ao INFARMED I.P agradeço pela cedência de todos os dados que possibilitaram a escrita deste trabalho.

À Universidade do Algarve e a todos os docentes com que me cruzei ao longo do meu percurso académico, agradeço por todo o conhecimento que me foi transmitido durante estes 5 anos, permitindo-me crescer tanto a nível profissional como a nível pessoal.

À equipa da Farmácia Maria Paula e à equipa dos serviços farmacêuticos do Hospital CUF Porto, um grande obrigada por me terem acolhido em estágio e ensinarem-me o que é realmente ser farmacêutico na prática, para lá da teoria.

Aos meus amigos da faculdade, obrigada por serem os meus companheiros de viagem. Vou recordar com saudades todas as horas passadas a estudar na biblioteca, os almoços na cantina, os cafés na FE, os passeios por Faro, as loucas saídas à noite. Levo-vos para a vida!

Aos meus amigos de Quarteira, obrigada pela vossa amizade e por me terem apoiado durante todo o meu percurso académico, desde o meu 1º ano, quando desesperava com TLQ, até ao último, de entrega da minha tese.

Por fim, mas não menos importante, agradeço à minha família e, sobretudo, aos meus pais e ao meu irmão, por serem o meu pilar, por sempre acreditarem em mim e nas minhas capacidades. Sem vocês, terminar este curso não teria sido possível!

Resumo

A acne vulgar é uma afeção dermatológica de carácter inflamatório da unidade pilosebácea, presente principalmente em adolescentes e jovens adultos. Esta caracteriza-se pelas lesões acneicas em diversas áreas do corpo, particularmente no rosto.

A isotretinoína é um fármaco da classe dos retinoides, utilizado para tratar os tipos mais graves de acne e apesar da eficácia, a sua relação de benefício-risco tem sido alvo de vigilância constante.

Têm sido relatados e notificados casos em que este fármaco parece estar ligado ao surgimento de sintomas do foro psiquiátrico, nomeadamente, a depressão e ideação suicida e, por esse mesmo motivo, esta possível relação tem sido mote de múltiplos estudos. É nestes casos em que a farmacovigilância, área das ciências farmacêuticas responsável pela identificação e análise dos efeitos adversos provenientes da administração de medicamentos, é essencial.

Posto isto, o objetivo desta dissertação foi investigar a possível relação de causalidade entre a administração de isotretinoína e o surgimento de sintomas do foro psiquiátrico, nomeadamente a depressão e a ideação suicida, elaborando-se uma revisão sistemática da literatura.

Globalmente, foram incluídos nesta revisão 35 estudos. No geral, os resultados, demonstraram a não existência de uma relação causal entre a isotretinoína e a depressão e/ou a ideação suicida. No entanto, muitos baseiam-se em questionários ao doente, tendo este método um grande risco de viés e subjetividade associado. Efetuou-se ainda uma análise de notificações contendo os pares fármaco-reação em estudo, com recurso às medidas de desproporcionalidade disponíveis, tendo estas demonstrado a existência de um possível sinal de segurança entre a isotretinoína e as reações adversas estudadas, o que mostra a importância da potencial geração de um sinal de segurança e aprofundamento desta temática.

Palavras-chave: *acne, depressão, isotretinoína, reações adversas a medicamentos, suicídio*

Abstract

Acne vulgaris is an inflammatory skin condition of the pilosebaceous unit, mainly present in adolescents and young adults. This is characterized by acne lesions in different areas of the body, particularly on the face.

Isotretinoin is a drug of the retinoid class, used to treat the most severe types of acne and despite its effectiveness, its benefit-risk relation has been the target of constant vigilance.

There have been cases reported and notified in which this drug seems to be linked to the appearance of psychiatric symptoms, namely depression and suicidal ideation and, for this reason, this possible relation has been the subject of multiple studies. In these cases, Pharmacovigilance, an area of pharmaceutical sciences responsible for the identification and analysis of adverse effects from drug administration, is essential.

Therefore, the objective of this dissertation was to investigate the possible causal relationship between the administration of isotretinoin and the appearance of psychiatric symptoms such as depression and suicidal ideation, through a systematic review of the literature.

Overall, thirty-five studies were included in this review. Regarding the results, in general, most showed no causal relationship between isotretinoin and depression and/or suicidal ideation. However, many are based on patient questionnaires, with this method having a high risk of bias and associated subjectivity. An analysis of reports containing the drug-reaction pairs under study was also carried out, using available disproportionality measures, which demonstrated the existence of a possible safety signal between the drug and the adverse reactions studied, which shows the importance of the potential generation of a security signal and deepening of this theme.

Keywords: *acne, depression, isotretinoin, adverse drug reactions, suicide*

Índice Geral

Agradecimentos	vii
Resumo	ix
Abstract	xi
Índice Geral	xiii
Índice de Figuras	xv
Índice de Tabelas	xvi
Abreviaturas e Convenções	xvii
1. Introdução	1
1.1. Objetivos	2
1.2. Estrutura da Tese	3
Capítulo I: Enquadramento Teórico	5
A. Acne Vulgar	5
1. Epidemiologia	5
2. Fisiopatologia	6
3. Classificação.....	7
4. Diagnóstico.....	8
5. Terapêutica da Acne	8
5.1. Terapêutica Farmacológica	8
5.2. Terapêutica Não Farmacológica.....	11
6. Impacto Psicossocial	11
B. Isotretinoína	12
1. Indicações Terapêuticas	12
2. Propriedades Farmacológicas.....	12
3. Posologia e Modo de Administração	13
4. Contraindicações	13
5. Precauções Especiais de Utilização e Efeitos Indesejáveis.....	14
C. Farmacovigilância	16

1. Monitorização Adicional.....	16
2. Gestão de Sinal.....	17
2.1. Notificação Espontânea.....	18
2.1.1. Métodos Qualitativos	18
2.1.2. Métodos Quantitativos	19
2.2. Plano de Gestão de Risco	20
2.3. Estudos de Segurança Pós-Autorização de Introdução no Mercado	20
Capítulo II: Revisão Sistemática da Literatura	22
A. Revisão Sistemática da Literatura.....	22
B. Método.....	22
1. Questão de Investigação.....	23
1.1. Geral.....	23
1.2. Estruturada	23
2. Critérios de Seleção.....	23
2.1. Critérios de Inclusão.....	23
2.2. Critérios de Exclusão	24
3. Pesquisa.....	24
3.1. Palavras-chave.....	24
3.2. Expressão de Pesquisa.....	24
3.3. Fontes de Informação	25
4. Processo de Seleção	25
5. Processo de Recolha de Dados.....	26
6. Apresentação e Discussão de Resultados	26
Capítulo III: Conclusões e Perspetivas Futuras	62
Referências Bibliográficas	63

Índice de Figuras

Figura 1- Estrutura geral da tese	3
Figura 1.1- Fisiopatologia da acne.....	7
Figura 1.2- Iconografia presente em medicamentos sujeitos a monitorização adicional.....	17
Figura 2.1- Fluxograma do processo de seleção dos registos para inclusão na RSL.....	27

Índice de Tabelas

Tabela 1.1- Tabela de contingência para aplicação de medida de desproporcionalidade.....	20
Tabela 2.1- Mapa Conceptual para a formulação da expressão de pesquisa.....	24
Tabela 2.2- Expressão de pesquisa aplicada na base de dados PubMed.....	25
Tabela 2.3- Identificação dos estudos incluídos na RSL.....	28
Tabela 2.4- Objetivos dos estudos incluídos na RSL.....	32
Tabela 2.5- Caracterização dos estudos incluídos na RSL.....	35
Tabela 2.6- Medidas de desproporcionalidade para o <i>HLT suicidal and self-injurious behaviour</i> , a nível nacional.....	61
Tabela 2.7- Medidas de desproporcionalidade para o <i>HLT suicidal and self-injurious behaviour</i> , ao nível internacional.....	61
Tabela 2.8- Medidas de desproporcionalidade para o <i>HLGT depressed mood disorders and disturbance</i> , ao nível nacional.....	62
Tabela 2.9- Medidas de desproporcionalidade para o <i>HLGT depressed mood disorders and disturbance</i> , ao nível internacional.....	62

Abreviaturas e Convenções

AIM- Autorização de Introdução no Mercado

APSEA- *Assessment of the Psychological and Social Effects of Acne*

AQLS- *The Acne Quality of Life Scale*

BDI- *Beck's Depression Inventory*

CADI- *Cardiff Acne Disability Index*

CES-D- *Center for Epidemiological Studies Depression Scale*

CSHD- *Canadian Saskatchewan Health Database*

DME- *Designated Medical Event*

EMA- *European Medicines Agency*

EUA- Estados Unidos da América

FDA- *Food and Drug Administration*

FTR- *Forward Tracking References*

GAGS- *Global Acne Grading System*

GBD- *Global Burden of Disease*

HAD-D- *Hospital Anxiety Depression Scale-Depression*

HADS- *Hospital Anxiety and Depression Scale*

HLGT- *High Level Group Term*

HLT- *High Level Term*

IC- *Information Component*

ICSR- *Individual Case Safety Report*

IMC- Índice de Massa Corporal

IME- *Important Medical Event*

INFARMED I.P- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

LLT- *Lowest Level Term*

LSAS- *Liebowitz Social Anxiety Scale*

MedDRA- *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

MOCQL- *Maudsley Obsessive-Compulsive Question List*

OMS- *Organização Mundial de Saúde*

P. Acnes- *Propionibacterium acnes*

PASS- *Post Authorisation Safety Studies*

PGR - *Plano de Gestão de Risco*

PMID- *PubMed Identification*

PPG- *Programa de Prevenção da Gravidez*

PRAC- *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*

PRISMA- *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

PRR- *Proportional Reporting Ratio*

PT- *Preferred Terms*

QoL- *Quality of Life*

RAM- *Reação Adversa Medicamentosa*

RCM- *Resumo das Características do Medicamento*

ROR- *Reporting Odds Ratio*

RPS- *Relatório Periódico de Segurança*

RSL- *Revisão Sistemática da Literatura*

SNF- *Sistema Nacional de Farmacovigilância*

SOC- *System Organ Class*

STAI- *State and Trait Anxiety Inventory*

UKGPRD- *United Kingdom General Practice Research Database*

UMC- *Uppsala Monitoring Centre*

1. Introdução

A acne vulgar é uma afeção cutânea crónica e inflamatória da unidade pilossebácea, sendo a oitava doença de pele mais comum, estimando-se que esteja presente em cerca de 9,4% da população global (1,2). A nível nacional, calcula-se que mais de 80% dos adolescentes e jovens adultos apresentem esta condição de saúde (3).

A abordagem terapêutica varia de acordo com o tipo de acne presente, com o seu nível de gravidade e de inflamação e, para casos mais severos e resistentes, apenas a isotretinoína possui um elevado nível de recomendação (1,4).

A isotretinoína, o ácido-13-cis-retinóico, é um fármaco derivado da vitamina A, pertencente à classe dos retinoides (5). Este encontra-se disponível desde 1982 nos Estados Unidos da América e, apesar de ser das substâncias ativas mais efetivas para o tratamento da acne, pode ser responsável pelo surgimento de efeitos adversos muito diversificados como reações mucocutâneas (mucosa oral, nasal, ocular e pele secas), cefaleias, mialgias, concentrações elevadas de colesterol, triglicéridos e enzimas hepáticas, além de maior propensão para doenças do foro psiquiátrico como depressão e, conseqüentemente, ideação suicida (1,6–9).

A associação causal entre a administração de isotretinoína e o desenvolvimento de depressão não se encontra estabelecida, sendo esta controversa. O primeiro caso relacionando este fármaco com a possível indução de sintomas depressivos foi reportado em 1983 e, mais tarde, em 1998, a *Food and Drug Administration* (FDA) publicou um aviso sobre a possível ligação da utilização de isotretinoína para o tratamento da acne com diversas reações como depressão, ideação suicida, suicídio e psicose (10,11).

Desde a publicação desse aviso até à atualidade foram realizados diversos estudos com o objetivo de obter uma resposta para esta questão, no entanto, os resultados alcançados são divergentes e incompletos. A isotretinoína, segundo a base de dados da FDA, é o quarto dos dez fármacos que estão mais relacionados com o aparecimento de sintomas depressivos, sendo por isso necessário dar continuidade à investigação desta possível associação e à análise de notificações espontâneas, ou seja, de casos reportados (10,12–14). Para além disso, a acne constitui por si só um fator de risco para o aumento de sintomas depressivos dado que pode originar lesões acneicas, mas também um aumento da carga emocional associada à perceção de si mesmo. Isto faz com que seja ainda mais complexo retirar conclusões acerca da relação entre a isotretinoína e a manifestação de depressão e de ideação suicida (4,15).

A farmacovigilância define-se, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), como “*a ciência e atividades relacionadas com a deteção, avaliação, conhecimento e prevenção de efeitos adversos ou qualquer evento relacionado com medicamentos*”, tendo como propósito a prevenção de possíveis danos que possam ser provocados por reações adversas provenientes da administração de medicamentos e fornecer informação sobre a sua segurança a toda a população, em especial aos profissionais de saúde e doentes, promovendo a sua utilização de forma segura. Nesta área procuram detetar-se sinais, isto é, detetar informação que possa indiciar a relação de causalidade entre os fármacos e determinados eventos adversos (16).

Quando se pretende estudar um potencial sinal, mais concretamente entre a isotretinoína e a depressão e ideação suicida, pode recorrer-se a métodos quantitativos como as medidas de desproporcionalidade. Estas permitem a extração de uma grande quantidade de informação de bases de dados completas, possibilitando a comparação do número de notificações observadas com as esperadas e, como resultado, a sua determinação conduzirá à identificação de possíveis sinais (17).

Deste modo, este trabalho pretende esclarecer se existe uma ligação entre o tratamento com isotretinoína e o aparecimento de patologias como depressão e ideação suicida, em doentes diagnosticados com acne vulgar. Para isso é fundamental a análise da evidência presente na literatura e das notificações espontâneas, tendo em consideração os determinantes fisiológicos ligados à patologia que é a acne.

1.1. Objetivos

O objetivo principal deste trabalho visa estudar a possível relação causal entre a administração de isotretinoína e o surgimento de sintomas do foro psiquiátrico, nomeadamente de depressão e/ou ideação suicida.

Objetivo específico 1: efetuar uma Revisão Sistemática da Literatura (RSL) acerca dos eventos de depressão e ideação suicida possivelmente relacionados com a administração de isotretinoína no tratamento da acne vulgar;

Objetivo específico 2: será efetuar uma análise dos reportes de notificação espontânea contidos na *VigiLyze*, através da *VigiBase*, para Portugal e para o mundo;

Objetivo específico 3: realizar a discussão final acerca da possível relação entre a administração de isotretinoína e o surgimento de sintomas depressivos e nervosos.

1.2. Estrutura da Tese

Este trabalho é constituído por três capítulos principais. O **Capítulo I** engloba o Enquadramento teórico, o **Capítulo II** a Revisão Sistemática da Literatura, sendo que cada um destes é constituído por diversos tópicos e, por último, o **Capítulo III**, que constitui as Conclusões e Perspetivas Futuras.

A estrutura geral da tese encontra-se representada na **Figura 1**.

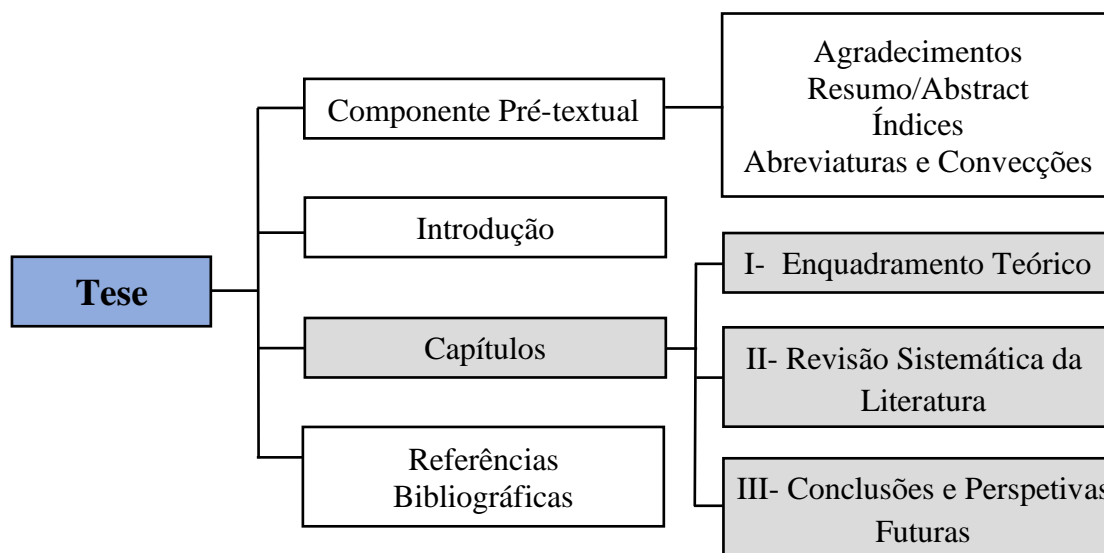


Figura 1: ESTRUTURA GERAL DA TESE.

Capítulo I: Enquadramento Teórico

Neste capítulo efetua-se uma contextualização geral do tema, abordando três tópicos principais:

A- Acne Vulgar, **B-** Isotretinoína e **C-** Farmacovigilância.

- No tópico **A**, faz-se uma contextualização da fisiopatologia da acne, da sua classificação, terapêutica e do impacto psicossocial da mesma no doente;
- No tópico **B**, uma caracterização da isotretinoína relativamente às suas propriedades farmacológicas e indicações terapêuticas, como também dos seus efeitos indesejáveis e contraindicações;

- No tópico C, faz-se uma abordagem à área da farmacovigilância, qual o propósito desta área das ciências farmacêuticas, à importância da gestão de sinal e da notificação espontânea e dos métodos utilizados para estudar a relação do benefício-risco dos medicamentos.

Capítulo II: Revisão Sistemática da Literatura

Este capítulo é destinado à realização da RSL, com a seleção de estudos obtidos através da expressão de pesquisa, para responder à questão de investigação. No final deste capítulo apresentam-se e discutem os resultados obtidos.

Capítulo III: Conclusões e Perspetivas Futuras

Neste capítulo apresenta-se uma conclusão global sobre a tese, de acordo com os resultados obtidos no capítulo anterior, bem como as perspetivas futuras sobre o tema de investigação.

Capítulo I: Enquadramento Teórico

A. Acne Vulgar

1. Epidemiologia

A acne vulgar é uma condição de pele muito comum e com uma prevalência estimada de 9,4%, segundo o *Global Burden of Disease (GBD) Project*, um estudo epidemiológico observacional realizado à escala global, que examina informação sobre a tendência da morbilidade e mortalidade de um grande número de doenças ao longo do tempo em mais 204 países. Segundo o estudo realizado em 2010 pelo GBD, esta era a oitava doença mais prevalente ao nível global (2,18,19).

Existe um número limitado de estudos sobre a epidemiologia da acne na Europa e em Portugal, sendo que estes apontam para taxas de prevalência entre 60 a 80% aproximadamente, entre adolescentes e jovens adultos, demonstrando que esta é mais elevada nas faixas etárias mais jovens, sobretudo, nos adolescentes com idades compreendidas entre os 15 e 17 anos, e vai diminuindo à medida que esta aumenta (20).

São diversos os aspetos que podem influenciar e induzir o aparecimento da acne e o seu nível de gravidade, desde fatores demográficos a fatores hormonais, genéticos e relacionados com o estilo de vida de cada indivíduo. Relativamente aos fatores demográficos, o sexo feminino parece apresentar uma maior prevalência desta doença, tanto em faixas etárias mais jovens como na fase adulta. É também importante frisar que os homens têm maior probabilidade de desenvolver formas mais severas de acne do que as mulheres (2,21).

Os fatores genéticos e hormonais relacionados com o surgimento da acne e o seu nível de gravidade são, principalmente, o indivíduo apresentar história familiar desta patologia e o seu tipo de pele, visto que peles mistas a oleosas apresentam maior predisposição para concentrações aumentadas de sebo, o que aumenta a probabilidade do aparecimento de acne (20,21). Para além dos fatores acima apresentados, também existem outros que podem contribuir para o surgimento de acne como um índice de massa corporal (IMC) elevado, isto é, um IMC igual ou superior a 23 kg/m², porque indivíduos com esta característica tendem a apresentar maiores concentrações de sebo na sua pele, uma vez que apresentam níveis de androgénios e glicémicos elevados, o que promove o aparecimento de acne; em adição, é possível que o consumo de leite e laticínios possa induzir a manifestação desta patologia, uma vez que estes contêm açúcares e hormonas esteroides presentes na sua própria composição (21).

2. Fisiopatologia

A acne é uma doença inflamatória, multifatorial e pode desenvolver-se através de diversos processos fisiopatológicos (4,6).

Em primeiro lugar, o local onde se inicia todo o mecanismo é na unidade pilosebácea, constituída pelo próprio pelo, por um folículo capilar, uma glândula sebácea e pelo músculo eretor do pelo (22). Neste local pode ocorrer hiperqueratinização folicular, isto é, a proliferação aumentada das células cutâneas, e oclusão do próprio ducto da unidade pilosebácea; hiperseborreia, ou seja, a produção de sebo em excesso pelas glândulas sebáceas devido ao aumento de androgénios, e uma alteração na composição dos ácidos gordos presentes no sebo; a colonização da bactéria *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*); e, por fim, a inflamação e a indução da imunidade inata e adaptativa (1,4,6,23). Pensa-se que a glândula sebácea é que tem um papel fundamental em toda a patogénese da acne visto que é quem produz o sebo em excesso e este é o fator essencial para que o restante processo fisiopatológico ocorra. Por sua vez, o *P. acnes* encontra nesse local boas condições para se desenvolver e proliferar, produzindo lípases, que vão transformar o sebo em diversas moléculas de ácidos gordos, conduzindo a um processo inflamatório do próprio folículo e à ativação do sistema imunitário (23).

A partir desse momento, a unidade pilosebácea transforma-se progressivamente em lesões acneicas: no comedão, que poderá ser aberto (comedão com “ponto negro”) ou fechado (comedão com “ponto branco”), em pápulas, pústulas e nódulos (4) (**Figura 1.1**).

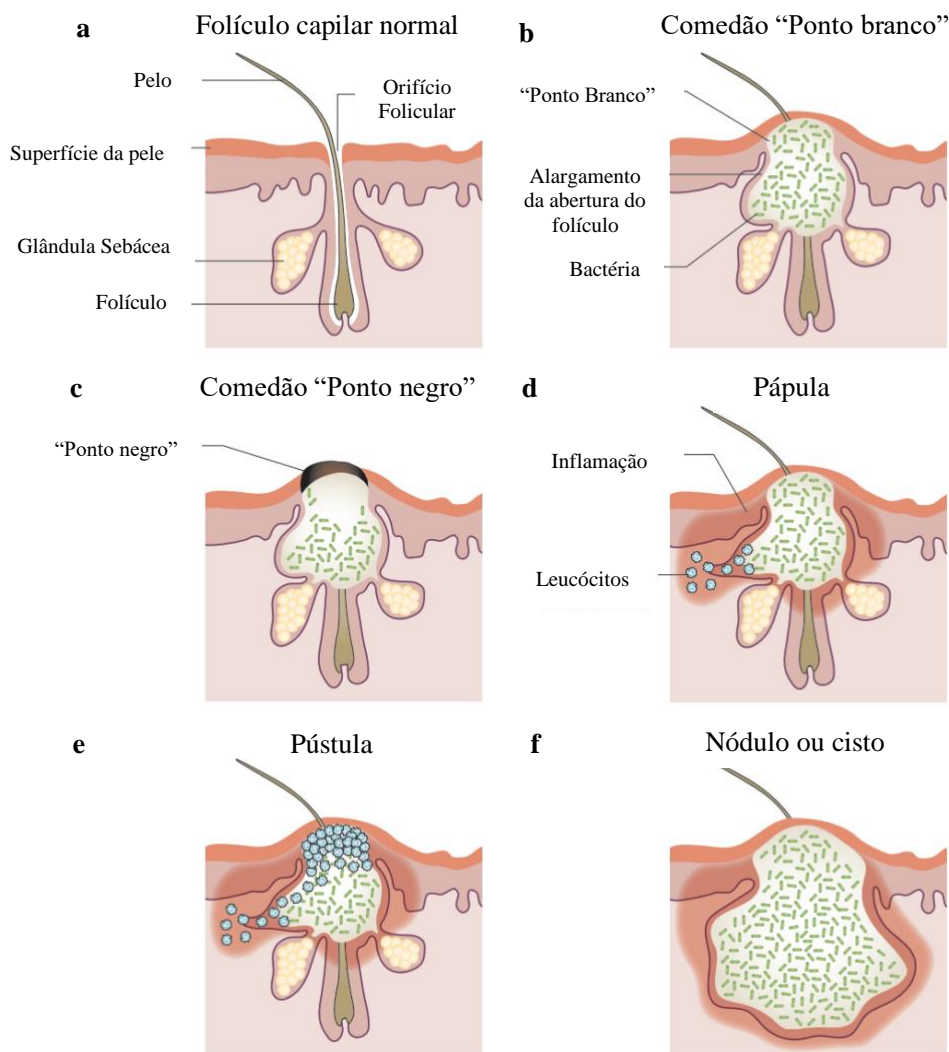


Figura 1.1: FISIOPATOLOGIA DA ACNE. ADAPTADO DE (4).

3. Classificação

A classificação da acne não segue nenhum sistema de classificação universal. Existem diversos sistemas que a categorizam tendo em conta diversos fatores como a gravidade, o tipo de acne, a extensão da área afetada, a idade em que esta doença surgiu, entre outros. No entanto, é importante que esta seja categorizada de forma a determinar qual é a melhor opção de tratamento para o doente (1,4).

Assim sendo, esta, de uma forma genérica, pode ser clinicamente classificada em acne comedonal, com gravidade reduzida; em acne pápulopustular, com gravidade reduzida a moderada; em acne nodular, com gravidade moderada; e por fim, em acne nodular e conglobata, com uma maior gravidade (1,4,24).

A acne comedonal caracteriza-se principalmente pela presença de comedões abertos e fechados não inflamados; a acne pápulo-pustular apresenta-se como um conjunto de lesões inflamatórias, pápulas e pústulas que podem progredir para nódulos, mas também de lesões não inflamatórias, os comedões abertos e fechados; a acne nodular, que abrange todos os tipos de lesões, incluindo os nódulos, que são lesões inflamadas, extensas e que são dolorosas e exsudativas; por último, a acne conglobata, que para além de nódulos, inclui ainda cistos (4,24).

4. Diagnóstico

O diagnóstico da acne é efetuado através da observação direta das lesões acneicas e pela avaliação do seu impacto na qualidade de vida do doente. Também podem ser avaliados o desenvolvimento de cicatrizes, o nível de sebo do doente e até a presença da bactéria *P. acnes*, sendo estes métodos menos utilizados relativamente aos dois primeiros (24).

Não existe um método globalmente aceite para a avaliação desta doença e, deste modo, faz-se uso da classificação clínica, em acne com gravidade reduzida, moderada ou severa (4).

Para além desta avaliação clínica, realiza-se um diagnóstico diferencial entre a acne vulgar e os vários tipos de acne como também de outras doenças que podem ser perçecionadas como acne, por apresentarem aspetos físicos semelhantes. Por conseguinte, consideram-se as lesões observadas, a sua frequência, a idade em que começaram a manifestar-se e todo o histórico clínico do doente para a elaboração deste diagnóstico diferencial (4,25,26).

5. Terapêutica da Acne

5.1. Terapêutica Farmacológica

A terapêutica medicamentosa da acne é individualizada e os seus principais objetivos são controlar a doença, limitando os seus fatores impulsionantes, reduzindo as lesões características – tanto as inflamatórias como as não inflamatórias – e renovar o estado da pele, diminuindo a probabilidade de formação de cicatrizes, de modo a melhorar a sua aparência (6,27).

A escolha do tratamento necessita de cobrir as necessidades do doente, isto é, corresponder às características do seu próprio caso de acne, ser tolerável, com efeitos secundários mínimos, e de ir ao encontro das suas preferências, de modo a melhorar a adesão à terapêutica (27). Esta é

baseada na classificação clínica da acne, isto é, em acne com gravidade reduzida, moderada e elevada. Adicionalmente, terão de ser considerados os tipos de lesão presentes (24,25).

Existem diversos fármacos administrados provenientes de classes farmacológicas bastante distintas, sendo que as *guidelines* europeias criadas pelo subcomité do *European Dermatology Forum* classificam-nos segundo o seu grau de recomendação para cada tipo clínico de acne e respetivo nível de gravidade (24). Para além disso, muitos deles podem ser administrados concomitantemente visto que os seus mecanismos de ação se complementam, ao terem como alvo diferentes componentes fisiopatológicos da acne (28).

Em primeiro lugar, os retinoides de uso tópico, nomeadamente, a tretinoína, o adapaleno e o tazaroteno, são fármacos derivados da vitamina A que têm como principal característica a sua capacidade de eliminar comedões, ao reduzirem a queratinização aumentada no folículo e reprimindo a formação de microcomedões, que são os precursores de todos os tipos de lesões acneicas. Adicionalmente, este tipo de fármacos tem propriedades anti-inflamatórias e pode ser administrado concomitantemente com outros fármacos como o peróxido de benzoílo, antibióticos tópicos ou orais e com terapêuticas hormonais (6,24,28). Em geral, os retinoides de uso tópico são recomendados para casos de acne comedonal ou que apresentem alguma inflamação. É de salientar que estes poderão provocar irritação na pele e são contraindicados em mulheres grávidas ou que pretendam engravidar pois são fármacos teratogénicos, isto é, que são capazes de provocar malformações congénitas (4,6,29).

O peróxido de benzoílo é um agente antimicrobiano de uso tópico, pertencente ao grupo dos peróxidos, caracterizando-se o seu mecanismo de ação pela sua ação bactericida contra o *P. acnes* através dos seus radicais de oxigénio; em adição, tem alguma capacidade para eliminar comedões e ação anti-inflamatória (1,25,27). Este fármaco é utilizado principalmente na acne com um nível de gravidade reduzida e comedonal, podendo ser administrado em monoterapia ou em combinação com outros retinoides, tópicos ou orais; com antibióticos, tanto de uso tópico como administrados por via oral; e até com terapia hormonal. Os principais benefícios da escolha do peróxido de benzoílo em relação aos antibióticos de uso tópico prende-se com o facto deste não ser suscetível a resistência bacteriana, bem como com uma maior segurança na administração durante a gravidez (24–26). As suas desvantagens estão relacionadas com as suas reações adversas cutâneas como a irritação e secura da pele, que podem levar à não adesão pelo doente, e o facto deste fármaco poder manchar tanto o cabelo como os tecidos de roupa (25,27). No que concerne à antibioterapia na acne, existem opções terapêuticas, tanto de administração tópica, como de administração oral.

Relativamente à antibioterapia tópica, as opções disponíveis são a eritromicina e a clindamicina, sendo que a segunda é preferencial visto que a eritromicina tem a ela associada uma maior resistência, o que a torna menos efetiva (26,30). Estes são administrados em casos onde a acne é de gravidade reduzida a moderada, com comedões, pápulas e pústulas uma vez que os antibióticos de uso tópico se acumulam na unidade pilosebácea, possuindo ação anti-inflamatória e bactericida contra o *P. acnes* (1,24,25,31). O tratamento com antibióticos em monoterapia não é recomendado devido à crescente resistência que se verifica globalmente; portanto, em vez de se administrar apenas este tratamento tópico, é aconselhável a administração concomitante com outra opção tópica como um retinoide ou o peróxido de benzoílo, com o intuito de reduzir a probabilidade de resistência. Para além disso, a sua utilização não deve exceder um período de três meses, nem devem ser utilizados como tratamento de manutenção para a acne (26,27).

A recorrência a antibióticos orais faz-se apenas quando o doente apresenta acne de gravidade moderada a severa e onde já se verifica falta de eficácia dos tratamentos tópicos, sendo que estes, tanto possuem capacidade de combater o *P. acnes* como também poder anti-inflamatório. Existem diversos antibióticos orais utilizados para o tratamento desta doença, com fármacos da classe das tetraciclina em primeira linha como a doxiciclina e a minociclina, sendo que a recorrência à tetraciclina, hoje em dia, é rara; para além disso, nenhum dos fármacos anteriormente referidos podem ser administrados em grávidas, recorrendo-se, nesse caso, à eritromicina. Para além da anterior, também é utilizada a azitromicina, outro fármaco pertencente à classe dos macrólidos, sendo que se recorre a estes quando os fármacos de primeira linha são desaconselhados. Por último, existe também a opção da combinação de trimetoprim com sulfametoxazol, o cotrimoxazol, que só deve ser escolhida quando o doente não responde nem ao tratamento com tetraciclina nem com macrólidos (1,26,31).

A terapêutica hormonal é uma opção em casos específicos de acne, sobretudo em doentes do sexo feminino em idade fértil, nomeadamente quando a mulher necessita de tratar a acne, mas também de um método contraceptivo, em casos de acne de gravidade severa que não estão a regredir com a toma dos restantes tratamentos disponíveis, em casos de hiperandrogenismo, mais conhecido como hirsutismo, entre outros. Existem diversas combinações de estrogénios com progestagénios disponíveis e a sua administração pode ser acompanhada concomitantemente por outras opções terapêuticas. É de salientar que apenas se verificam melhorias a partir dos 6 meses de tratamento, aproximadamente (1,4,25).

Por fim, conta-se também com a isotretinoína, um fármaco pertencente à classe dos retinoides administrada por via oral, que se irá abordar mais adiante.

5.2. Terapêutica Não Farmacológica

Quanto às opções de tratamento não farmacológicas para a acne, existe parca evidência científica que comprove a sua eficácia. As terapêuticas comumente verificadas são a extração dos comedões, quando estes são resistentes aos outros tratamentos; *peelings* químicos, normalmente realizados com ácido glicólico ou ácido salicílico, que poderão auxiliar tipos de acne que sejam menos inflamatórios e na eliminação das cicatrizes características desta doença; existe também a terapia fotodinâmica que consiste essencialmente na eliminação de células na unidade pilossebácea, utilizando um composto fotossensibilizante e, de seguida, a exposição a uma fonte de luz como ao laser, à luz vermelha ou azul, entre outras; a microdermoabrasão, um procedimento onde se usam cristais para efetuar uma exfoliação da pele (1,4,25). Existem também procedimentos cirúrgicos aos quais se pode recorrer quando estão presentes cistos ou nódulos, como a injeção de triamcinolona, um esteroide, nas áreas onde se encontram as lesões (25).

Para além destes métodos, existem outros, no entanto estes são os recursos não farmacológicos mais abordados. Na literatura verifica-se a referência ao papel da dieta para atenuar a acne, nomeadamente, com a eliminação do consumo de laticínios ou a redução do consumo de alimentos com altos índices glicémicos. Todavia, os estudos são de reduzida qualidade e não se consegue afirmar que estas medidas sejam, de facto, benéficas (1,26).

6. Impacto Psicossocial

A acne pode ter um impacto psicossocial negativo e profundo. Os indivíduos com esta doença apresentam as típicas lesões que lhe são características e a sua presença faz com que os doentes fiquem com uma má perceção de si mesmos. Esta má perceção e consequente influência na autoestima, afetam, por sua vez, as mais variadas áreas da vida, desde o campo pessoal e social aos campos relacionados com a sua vida académica e profissional (4,32). Este impacto negativo ao nível psicossocial pode estar relacionado com o surgimento de ansiedade e depressão, sendo que a última é duas a três vezes mais prevalente em indivíduos que padecem de acne e, comparando ambos os sexos, é mais prevalente nas mulheres do que nos homens (4).

Desta forma, é imprescindível que os profissionais de saúde inquiram o doente sobre este tópico, mesmo que o próprio não aborde a questão. Para além disso, muitas das vezes, é difícil

constatar se a depressão e ansiedade surgiram devido à presença de acne ou se devido a outros problemas de saúde mental (25).

B. Isotretinoína

1. Indicações Terapêuticas

A isotretinoína, ou ácido 13-cis retinóico, é um fármaco da classe dos retinoides derivado da vitamina A, um estereoisômero do ácido all-trans-retinoico, a tretinoína. Este tem como indicações terapêuticas, o tratamento dos tipos mais graves de acne, como a acne conglobata/nodular, quando existe um risco acrescido de se formarem cicatrizes definitivas pelas lesões e, por fim, quando a doença já não é controlada com outras terapêuticas medicamentosas constituídas por medicamentos tópicos e antibioterapia oral (33).

2. Propriedades Farmacológicas

No que toca à farmacodinâmica da isotretinoína, o seu mecanismo de ação ainda não é conhecido detalhadamente. Sabe-se que esta atua por ligação aos recetores retinoides, que constituem um sistema conhecido por estar relacionado com a neurotransmissão na depressão (14,34). Este fármaco suprime o funcionamento das glândulas sebáceas, inibindo a proliferação dos sebócitos, provocando uma redução na produção de sebo, e diminuem o seu tamanho. Esta ação será benéfica pois o *P. acnes* encontra ambiente favorável para se desenvolver no sebo, logo, se há uma redução da sua produção, também será inibido o desenvolvimento desta bactéria na unidade pilosebácea (33). Adicionalmente, a isotretinoína reduz as próprias lesões e cicatrizes acneicas, possuindo ainda propriedades anti-inflamatórias na área da derme (1,33).

A respeito das suas propriedades farmacocinéticas, este fármaco é absorvido de forma variável ao longo do sistema gastrointestinal e apresenta uma biodisponibilidade sistémica diminuída, cerca de 25%. É de salientar que a sua biodisponibilidade é duas vezes maior quando administrada em conjunto com alimentos. Esta liga-se, de forma extensa, às proteínas plasmáticas, em especial, à albumina; para além disso, as suas concentrações são superiores na epiderme e na derme, quando comparadas com as concentrações plasmáticas.

Relativamente ao metabolismo da isotretinoína por via oral, esta dá origem principalmente a três metabolitos: a 4-oxo-isotretinoína, a tretinoína, isto é, ao ácido all-trans retinoico e à 4-oxo-tretinoína. Destes três metabolitos, a 4-oxo-isotretinoína é a responsável pela diminuição

da excreção de sebo e, por esse mesmo motivo, é a que atribui à isotretinoína as suas propriedades farmacológicas. Quando este metabolito atinge o plasma, apresenta uma concentração no equilíbrio 2,5 vezes maior que a concentração de isotretinoína administrada inicialmente. A farmacocinética deste fármaco poderá ser influenciada pela circulação entero-hepática, daí que a isotretinoína e o ácido all-trans retinoico sejam reversivelmente metabolizados e 20 a 30% de uma dose de isotretinoína administrada e metabolizada origine isómeros do fármaco.

No que toca à sua eliminação, o tempo de semivida da isotretinoína é de 19 horas, enquanto no caso da 4-oxo-isotretinoína é de 29 horas, em média. A isotretinoína e os seus metabolitos são eliminados tanto pela urina como pelas fezes, em proporções iguais (33,35).

3. Posologia e Modo de Administração

A isotretinoína deve ser iniciada com uma dose de 0,5 mg/kg/dia, que é adotada durante o primeiro mês de tratamento, e poderá ser ajustada até 1 mg/kg/dia, dependendo da resposta verificada, mas também dos efeitos adversos que surgirem. No caso deste fármaco, a dose total administrada vai influenciar as taxas de remissão que se verificam, sendo que doses cumulativas entre 120 a 150 mg/kg são o objetivo final (1,33). O tratamento com isotretinoína dura normalmente entre quatro a seis meses, o tempo estimado para alcançar o efeito pretendido. Se, porventura, houver ressurgimento da doença, pode voltar a repetir-se o tratamento do mesmo modo, com a mesma dose inicial até 1 mg/kg/dia, tendo em conta as doses cumulativas, de 120 a 150 mg/kg. É de salientar que doentes que apresentem casos de acne mais severos, necessitam, conseqüentemente, de doses cumulativas mais elevadas para alcançar os objetivos do tratamento (9,33).

Relativamente ao seu modo de administração, é conveniente que o medicamento seja administrado às refeições visto que a isotretinoína é um fármaco lipofílico (1).

4. Contraindicações

A isotretinoína é um fármaco que requer cuidados no que respeita à sua utilização, sendo por isso sujeita a monitorização adicional, ou seja, ainda sob especial atenção relativamente à sua relação benefício-risco, uma vez que continua a existir uma procura de informação ativa, com vista a aumentar o conhecimento (16,33).

As principais contraindicações da isotretinoína estão associadas à sua teratogenicidade, sendo, por isso, contraindicada em mulheres grávidas, que pretendem ou têm possibilidade de engravidar e em mulheres que se encontram a amamentar. Se a doente cumprir todos os requisitos do Programa de Prevenção da Gravidez (PPG), ou seja, participar num programa de acompanhamento médico que previne a gravidez durante o tratamento com isotretinoína, poderá ser tratada com este fármaco (23,33).

Adicionalmente, o mesmo está contraindicado em doentes que são alérgicos ou são hipersensíveis a algum dos componentes presentes no medicamento, nomeadamente à própria isotretinoína ou aos excipientes (1,33). Para além disso, doentes hipersensíveis à vitamina A, que se encontram a ser tratados com outros retinoides, com tetraciclínas, com outros medicamentos que contenham vitamina A ou com hipervitaminose A, não devem optar por este fármaco porque pode aumentar a potencial toxicidade da isotretinoína. Por fim, a isotretinoína não deve ser administrada quando o indivíduo apresenta insuficiência hepática, hiperlipidémia, diabetes, anorexia nervosa, entre outras doenças (23,33).

5. Precauções Especiais de Utilização e Efeitos Indesejáveis

Como já referido anteriormente, a isotretinoína é um fármaco teratogénico e, por essa razão, é necessária maior precaução na sua utilização. Deste modo, implementa-se o PPG quando a mulher tem indicação para tratamento com isotretinoína devido à presença de uma forma grave de acne (nodular, conglobata, risco de cicatrizes definitivas) resistente às restantes terapias, nomeadamente antibioterapia sistémica e fármacos de aplicação tópica (9,33).

Primeiramente, efetua-se uma avaliação do risco gravidez da doente e, de acordo com esta, será necessário escolher um método contraceutivo altamente eficaz (um método que seja independente da utilizadora) ou dois métodos complementares, pela responsabilidade da utilizadora. Os métodos contraceutivos deverão ser iniciados um mês antes do começo do tratamento com isotretinoína e terão de ser implementados inclusive em doentes com amenorreia secundária, isto é, quando há ausência de menstruação durante um período de tempo anormal após a ocorrência da menarca (33,36).

Para além dos métodos contraceutivos, esta tem de efetuar testes de gravidez alguns dias antes de iniciar o tratamento, todos os meses durante o tratamento e um mês depois do seu término, sendo que estes testes deverão ser realizados com supervisão médica (9,33). Se eventualmente ocorrer uma gravidez durante ou até um mês após a doente terminar este tratamento, terá de ser

acompanhada por um profissional, pois o risco de efeito teratogénico prolonga-se até aproximadamente um mês após a cessação da toma do medicamento.

A prescrição da isotretinoína, no caso das mulheres incluídas no PPG, deverá estar limitada para um prazo de um mês, de forma a garantir que todos os requisitos do programa sejam cumpridos, nomeadamente a realização dos testes de gravidez mensais e a própria monitorização da doente. Para os doentes do sexo masculino, estes cuidados não se verificam, apesar de ser também essencial uma monitorização regular.

Em adição aos cuidados referidos anteriormente, existem outras precauções adicionais quando um indivíduo se encontra em tratamento com isotretinoína: os doentes não devem ceder este medicamento a outras pessoas nem devem doar sangue durante e até um mês após o seu término, visto que o sangue conterá ainda concentrações de isotretinoína e poderá ser eventualmente fornecido a doentes do sexo feminino que possam estar grávidas (33).

Como foram notificados casos de depressão, ideação suicida, ansiedade e psicose, é importante uma maior tomada de atenção para o eventual surgimento ou agravamento destes sintomas, caso o doente já tenha história de doenças do foro mental. Deste modo, é essencial que os doentes sejam avaliados para o surgimento deste tipo de sintomas e, caso estes surjam, fazer-se o devido encaminhamento para um psicólogo, com o intuito de realizar uma avaliação mais detalhada do caso. É de salientar, que até hoje, não se conseguiu comprovar com certeza que existe realmente uma relação causal entre o fármaco e este tipo de sintomas (32,33,37,38).

Adicionalmente aos sintomas associados ao sistema nervoso, podem ser também observadas outras afeções, resultantes deste tratamento, como é o caso de afeções em tecidos, tanto cutâneos como subcutâneos. Nestes casos, os doentes poderão verificar um agravamento da acne no início do tratamento, no entanto, isto ocorre habitualmente, e, por isso, deverão ser tomadas medidas de prevenção como a utilização de protetor solar, de creme e batom hidratante. É também importante frisar que os doentes deverão evitar a exposição solar, tratamentos mais agressivos para a acne, como tratamentos com laser ou dermoabrasão, bem como realizar depilação a cera, até seis meses após o término do tratamento (7,33). No que respeita a medicação concomitante, deverá ser evitada a administração de outros medicamentos tópicos de ação queratolítica ou exfoliante para a acne, pois estes poderão deixar a pele mais sensibilizada.

A isotretinoína é responsável, de igual forma, pela manifestação de sintomas oculares como a secura ocular, diminuição da visão noturna e queratite, no entanto, a primeira é a única que não exige uma descontinuação da administração do fármaco, sendo que poderá ser aplicada uma pomada oftálmica ou colírios para lubrificar a área. Podem ser enumeradas muitas mais afeções

provocadas por este fármaco: mialgia; aumento das concentrações de creatina-fosfoquinase; alterações ao nível ósseo; casos de hipertensão intracraniana benigna, verificados em associação com a toma concomitante de tetraciclina; afeções hepatobiliares, que exigem análise das enzimas hepáticas, nomeadamente das transaminases hepáticas, antes, durante e após o tratamento; também são verificados casos em que a isotretinoína altera os valores normais dos lípidos ao nível plasmático, sendo, por isso, importante a sua monitorização. Neste último caso, quando existem alterações, medidas ao nível da dieta poderão ser determinantes para manter os níveis séricos dentro dos intervalos de referência (7,9,33). A avaliação dos níveis lipídicos ou de glicémia deverá ser efetuada com maior regularidade nos doentes que estejam a ser tratados com este fármaco e que apresentam comorbilidades como a diabetes, alcoolismo ou obesidade (33). Por fim, já foram observadas doenças gastrointestinais associadas à administração de isotretinoína, sendo que, dependendo do caso, deverá ou não ser descontinuado o tratamento (1,7,33).

C. Farmacovigilância

A farmacovigilância é a ciência responsável pela identificação, avaliação e análise dos efeitos adversos derivados da administração de medicamentos. Todos eles são submetidos, antes de serem introduzidos no mercado, a um estudo e avaliação da sua segurança e eficácia, no entanto, como estes apenas são testados num número limitado de indivíduos durante um curto espaço de tempo, poderão existir certos aspetos e efeitos adversos que não foram detetados e que apenas serão possivelmente verificados quando administrados à população em geral, onde a variabilidade interindividual é exponencialmente maior. Por conseguinte, o seu principal foco é a prevenção de possíveis danos provenientes dessas mesmas reações adversas e a promoção do uso correto do medicamento. Desta forma, é possível afirmar que a farmacovigilância tem como principal objetivo a proteção da saúde dos indivíduos e da saúde pública (16,39).

Para realizar o estudo das reações adversas medicamentosas (RAM), são utilizados diferentes métodos, os quais se irão abordar em diante.

1. Monitorização Adicional

Os medicamentos sujeitos a monitorização adicional são medicamentos em que o seu processo de monitorização de segurança ainda está especialmente ativo, isto é, como o medicamento foi colocado recentemente no mercado ou ainda há falta de informação sobre o seu uso a longo

prazo, as autoridades encontram-se até ao momento a reunir dados para completar o seu perfil de segurança (40). Para identificar estes medicamentos, tanto o seu folheto informativo como o seu resumo das características do medicamento (RCM) contém uma menção “Este medicamento está sujeito a monitorização adicional” em conjunto com um triângulo preto invertido (16) (**Figura 1.2**).



Figura 1.2: ICONOGRAFIA PRESENTE EM MEDICAMENTOS SUJEITOS A MONITORIZAÇÃO ADICIONAL. FONTE DA IMAGEM (40).

Quando se está perante uma suspeita de RAM associada a um medicamento sujeito a monitorização adicional, é crucial a notificação da mesma através do Portal de notificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos, o PORTAL RAM, controlado pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF).

2. Gestão de Sinal

Em primeiro lugar, um sinal em farmacovigilância define-se como a probabilidade de um medicamento estar associado a uma reação adversa. A gestão de sinal é um processo que tem como principal objetivo garantir que os benefícios do uso dos medicamentos ultrapassam sempre os seus riscos. Este é constituído por três fases: deteção, validação e avaliação. A primeira fase, a deteção de sinal, é um processo de reconhecimento desta possível relação (16,41,42). Um sinal é, portanto, um potencial risco, que terá de ser confirmado (43).

Inicialmente, para se detetar um sinal, tem de haver uma procura de informação a partir de diversas fontes de dados disponíveis, sendo que os principais são constituídos pelos sistemas de notificação espontânea e pelos sistemas de farmacovigilância ativa, por exemplo, quando se efetua monitorização durante o tratamento de um doente com um certo medicamento, com o apoio de estudos já publicados. Estas fontes de informação podem ser um recurso, tanto na fase inicial de deteção do próprio sinal como também nas outras fases da gestão de sinal.

Após esta primeira fase, o sinal terá de ser validado, ou seja, deverão analisar-se todos os dados de forma a verificar se toda a informação disponível é ou não suficiente para demonstrar a possível relação causal. Se se verificar que há informação suficiente que justifique a continuação do processo de gestão de sinal, pode passar-se à fase seguinte, a avaliação de sinal,

sendo que, anteriormente, terá de se verificar se o sinal é prioritário ou não, ou seja, se tem de se dar atenção urgente ao seu processo de gestão, dependendo se este implica um risco potencial à saúde pública ou dos doentes, caso o seu perfil benefício-risco seja muito afetado.

Finalmente, na fase de avaliação, faz-se uma análise final do ponto de situação do sinal, consoante a informação disponível, e se se verificaram outros riscos associados ao fármaco ou ao medicamento. Para concluir, será possível o titular da autorização de introdução no mercado (AIM) ter de informar os prescritores e os doentes relativamente às novas informações sobre as reações adversas ao medicamento, quer através de documentos escritos, quer por guias de medicação, avisos nas embalagens dos medicamentos e pela modificação do RCM (16,17).

2.1. Notificação Espontânea

A notificação espontânea de reações adversas a medicamentos é o reporte de informação relativo a reações adversas a medicamentos voluntariamente, por um doente ou profissional de saúde ao titular da AIM ou ao SNF. Este é dos métodos de recolha de informação mais importantes para a deteção de sinais em farmacovigilância. Na Europa, cada país membro da União Europeia (UE) contém uma entidade responsável por reunir todos os dados reportados, sendo que estes serão submetidos como *Individual Case Safety Report (ICSR)* na base de dados da Eudravigilance, criada pela *European Medicines Agency (EMA)* (17,44).

Deste modo, é necessária uma análise de todos os dados reunidos pelos sistemas de notificação espontânea de forma a efetuar uma extração de informação pertinente e detetar sinais que relacionem as reações adversas aos medicamentos. Os principais métodos implementados serão descritos de seguida (17).

2.1.1. Métodos Qualitativos

Os métodos qualitativos utilizados para avaliar as notificações espontâneas são essencialmente a classificação da reação como uma *Important Medical Event (IME)* ou *Designated Medical Event (DME)* em que o tipo de reação não compromete diretamente a vida do indivíduo mas que pode colocá-lo em risco e necessitar de intervenção médica ou cirúrgica, independentemente das restantes informações apresentadas no ICSR (16,45). Adicionalmente também se analisam as populações em que a reação adversa surgiu, se o medicamento foi utilizado indevidamente, se a reação voltou a ocorrer após uma segunda administração do medicamento e se existiram casos fatais (16).

Este tipo de método não é o mais utilizado na detecção de sinal visto que a quantidade de informação presente numa base de dados é numerosa e a análise individual de cada caso acaba por se tornar morosa (17).

2.1.2. Métodos Quantitativos

Previamente à aplicação de métodos quantitativos, a *data mining* é necessária, isto é, a utilização de métodos que permitam extrair e reunir um grande volume de informação útil de uma base de dados. Só depois desta análise é que será possível detetar possíveis padrões de associação e, conseqüentemente, possíveis sinais (17,43).

Os métodos quantitativos são compostos por medidas de desproporcionalidade, capazes de comparar a frequência real de determinada notificação com a frequência esperada da mesma. Existem diversas medidas de desproporcionalidade como por exemplo o *proportional reporting ratio* (PRR), o *reporting odds ratio* (ROR), o *information component* (IC), entre outros (16).

A utilização do ROR baseia-se, em primeiro lugar, na construção de uma tabela de contingência com duas variáveis: surgimento de determinada reação adversa ou surgimento de outras reações adversas, com o fármaco F ou com outros fármacos (**Tabela 1.1**), onde “a” é o número de notificações do efeito adverso quando o fármaco F foi administrado, “b” o número de notificações dos restantes efeitos adversos quando o fármaco F foi administrado, “c” o número de notificações do efeito adverso quando são administrados os restantes fármacos excluindo o fármaco F e, por fim, “d” é o número de notificações dos restantes efeitos adversos quando os restantes fármacos excluindo o fármaco F são administrados.

O cálculo do ROR é efetuado através da fórmula $ROR = ad/bc$ (17).

Tabela 1.1: TABELA DE CONTINGÊNCIA PARA APLICAÇÃO DE MEDIDA DE DESPROPORCIONALIDADE. FONTE: DIAS ET AL. (2014) (17).

	Efeito Adverso	Todos os outros Efeitos Adversos	Total
Fármaco F	a	b	a+b
Outros fármacos	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

2.2. Plano de Gestão de Risco

O plano de gestão de risco (PGR) é um plano onde se encontra descrito o perfil de segurança de determinado medicamento e as atividades de farmacovigilância necessárias para continuar a manter o seu perfil de segurança atualizado. O PGR tem, deste modo, como principal objetivo a gestão do risco de determinado medicamento, tendo de ser atualizado ao longo do tempo com novos riscos associados ao medicamento, e eliminando ou mudando outros que se concluíram não estar associados ao mesmo (16).

Os titulares de AIM são os principais responsáveis pela segurança dos medicamentos das quais são titulares. Quando estes submetem um pedido de AIM, são obrigados a submeter com o pedido, o PGR desse mesmo medicamento. Para além disso, é da responsabilidade dos titulares de AIM a submissão do Relatório Periódico de Segurança (RPS) (16,46).

O RPS é um documento que providencia um resumo de informação de segurança atualizada para determinado medicamento presente no mercado, sendo estes obrigatoriamente difundidos em determinados períodos de tempo. As principais diferenças entre o PGR e o RPS é que o primeiro inclui as conclusões retiradas no RPS, ou seja, o RPS possui uma abordagem retrospectiva e avalia o benefício-risco do medicamento após este ser lançado no mercado e o PGR é prospetivo, gerindo o nível de benefício-risco antes e após a AIM (16,42).

2.3. Estudos de Segurança Pós-Autorização de Introdução no Mercado

Os estudos de segurança pós-autorização ou *Post Authorisation Safety Studies* (PASS) são estudos farmacoepidemiológicos ou clínicos realizados com o intuito de identificar e avaliar determinado risco de segurança de um medicamento já com AIM (46).

Estes estudos são realizados por diversos motivos, entre os quais se destacam incertezas relativas à segurança de medicamentos, a necessidade de quantificação de eventos adversos e

os seus fatores de risco, avaliar a incidência de determinado evento adverso na população e verificar se medidas de minimização do risco incluídas no PGR de determinado medicamento estão a ser efetivas. O titular de AIM é o responsável por dirigir os PASS (16,46).

Os PASS podem ser categorizados em dois tipos de estudos, nomeadamente em ensaios clínicos e em estudos não intervencionais, isto é, estudos realizados em circunstâncias onde o medicamento é prescrito de acordo com os termos da AIM, de acordo com práticas atuais, onde a prescrição do medicamento é independente da inclusão ou não do doente no estudo, em que este não é submetido a processos de diagnóstico ou monitorização adicionais e em que a análise de dados obtidos seja realizada através de métodos epidemiológicos. Adicionalmente, os PASS podem ser de cariz obrigatório ou realizados voluntariamente pelos titulares de AIM. Os estudos obrigatórios estão relacionados com alguma exigência específica associada ao medicamento aquando da sua introdução no mercado em circunstâncias excecionais ou porque a *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC), pertencente à EMA, assim o exigiu. Já os realizados voluntariamente são estudos patrocinados ou efetuados por serem necessários no PGR de determinado medicamento (47).

Capítulo II: Revisão Sistemática da Literatura

A. Revisão Sistemática da Literatura

A RSL representa um tipo de estudo secundário que utiliza um método estruturado, bem definido, explícito e reproduzível. A RSL, através de um método previamente estabelecido, reúne a evidência publicada sobre uma determinada questão de investigação, sendo que as unidades de análise (artigos/estudos) são criteriosamente selecionados antes da sua informação ser incluída nos resultados. Para além disso, a RSL é útil na medida em que consegue identificar se existem lacunas sobre o assunto a investigar, se existe escassez de publicações acerca do tópico de pesquisa e se as limitações dos estudos já publicados são determinantes para a validade dos resultados reportados, o que permite reconsiderar opções metodológicas ou abrir linhas de investigação futuras (48,49).

O *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) consiste num conjunto de pontos metodológicos a ter em consideração para apresentação de uma RSL clara e estruturada. O PRISMA apresenta-se na forma de lista de verificação, especialmente criada para a normalização dos passos a seguir neste tipo de estudos (50).

Em primeiro lugar, deve ser formulada uma questão de investigação geral. Esta servirá de base à questão de investigação estruturada a partir do acrónimo PICO, onde P remete para a população em estudo, I para a intervenção, C para a comparação e O para *outcome*, isto é, para o resultado. Dependendo da RSL, podem ser utilizadas versões alternativas do acrónimo original para auxiliar a estruturação da questão de investigação, nomeadamente o acrónimo PEO, onde P remete para a população, E para a exposição e O para *outcome*. Seguidamente, são definidos os critérios de seleção (inclusão e exclusão), o mapa conceptual contendo as palavras-chave, termos correspondentes e terminologia indexada e ainda, o formulário de extração e análise de dados. A elaboração de um protocolo é importante na medida em que garante a transparência e consistência da RSL (48,49,51).

B. Método

A elaboração desta RSL tem como objetivo principal identificar uma possível relação de causalidade entre a administração de isotretinoína no tratamento da acne vulgar e o surgimento de sintomas depressivos e ideação suicida e, por conseguinte, alertar para a importância da monitorização ativa desta possível associação.

1. Questão de Investigação

De modo a estudar a potencial relação de causalidade entre a isotretinoína e o consequente aparecimento de sintomas depressivos e ideação suicida, a formulação de uma questão de investigação geral e de uma questão de investigação estruturada foi fundamental.

1.1. Geral

Estará o tratamento com isotretinoína em doentes diagnosticados com acne vulgar relacionado com o aparecimento de condições patológicas como a depressão e/ou a ideação suicida?

1.2. Estruturada

A questão de investigação estruturada seguiu o acrónimo PEO:

- i) **P** (População): Doentes com diagnóstico de acne;
- ii) **E** (Exposição): Tratamento com isotretinoína;
- iii) **O** (*Outcome*): (O1) depressão e (O2) ideação suicida.

2. Critérios de Seleção

Efetuiu-se a pesquisa com base em critérios de seleção (inclusão e exclusão) previamente estabelecidos, de forma a responder à questão de investigação.

2.1. Critérios de Inclusão

- i) **Língua:** Artigos científicos na língua portuguesa e inglesa;
- ii) **Tipo de estudos:** Estudos primários, especificamente experimentais, observacionais;
- iii) **Tipo de participantes:** Participantes com diagnóstico de acne *vulgaris* e a realizar tratamento com isotretinoína;
- iv) **Tipo de resultados:** avaliação da relação de causalidade e influência da administração de isotretinoína relativamente ao surgimento de sintomas depressivos e/ou ideação suicida.

2.2. Critérios de Exclusão

- i) **(1) Língua:** Artigos em outras línguas que não a língua portuguesa ou inglesa;
- ii) **(2) Tipo de publicação:** Cartas ao editor, *guidelines*, teses, livros e comentários;
- iii) **(3) Tipo de estudos:** Estudos secundários e estudos qualitativos;
- iv) **(4) Tipo de participantes:** Estudos que não incluem doentes com diagnóstico de acne vulgar tratados com isotretinoína.
- v) **(5) Tipo de resultados:** Resultados referentes a outros fármacos ou objetivos de estudo que não estejam relacionados com a possível correlação entre a administração de isotretinoína e o surgimento de sintomas depressivos e/ou ideação suicida.

3. Pesquisa

A pesquisa foi elaborada tendo em vista a questão de investigação proposta, estruturada através do acrónimo PEO, e os critérios de seleção com o objetivo de melhor selecionar os artigos que poderão conter informação necessária para responder à mesma.

3.1. Palavras-chave

Para formular a expressão de pesquisa foi construído um mapa conceptual (**Tabela 2.1**), tendo em consideração a questão de investigação estruturada e os critérios de seleção. Salienta-se que, tanto as pesquisas de teste como a pesquisa final foram operacionalizadas na língua inglesa.

Tabela 2.1: MAPA CONCEPTUAL PARA A FORMULAÇÃO DA EXPRESSÃO DE PESQUISA.

Questão estruturada	Palavras-chave/Termos correspondentes	MeSH
P	Acne, “acne vulgaris”	“Acne vulgaris”
E	Isotretinoína, retinoides	“Isotretinoin”, “retinoids”
O	Depressão, suicídio	“Depression”, “suicide”

3.2. Expressão de Pesquisa

A expressão de pesquisa foi desenvolvida de acordo com o mapa conceptual (**Tabela 2.2**). Em cada um dos membros da questão de investigação estruturada foram aplicados os operadores

booleanos (AND e OR) e as truncaturas (“” e *), de forma a refinar a expressão de pesquisa. (52).

Tabela 2.2: EXPRESSÃO DE PESQUISA APLICADA NA BASE DE DADOS *PUBMED*.

Expressão de Pesquisa
((acne) OR ("acne vulgaris")) AND ((treatment) OR (therap*)) AND ((isotretinoin) OR (retinoid*)) AND ((depress*) OR (suicid*))
206 Resultados

3.3. Fontes de Informação

A pesquisa para esta RSL foi realizada aplicando a expressão criada anteriormente na base de dados bibliográfica *PubMed*.

4. Processo de Seleção

A seleção de estudos para RSL começou, primeiramente, pela extração dos resultados da pesquisa através do gestor de referências bibliográficas, *Mendeley*[®]. De seguida, os registos obtidos foram organizados com recurso ao programa *Microsoft Office™ Excel*, permitindo uma melhor triagem dos mesmos.

Já com os registos organizados, verificou-se a existência de duplicados e procedeu-se à sua seleção, tendo esta ocorrido nas três etapas sequenciais abaixo listadas, onde foram aplicados os critérios pré-definidos:

- i) **Triagem dos registos pela leitura do título e *abstract***, efetuando-se uma leitura do título e, caso este não fosse esclarecedor, do *abstract*;
- ii) **Triagem dos registos pela análise do texto integral**, quando o título e *abstract* não forneciam informação suficiente para seleção do artigo/estudo;
- iii) **Revisão das referências bibliográficas dos artigos incluídos na RSL – *forward tracking references (FTR)*** – para detetar artigos/estudos que não tenham sido abrangidos pela expressão de pesquisa.

5. Processo de Recolha de Dados

A recolha de dados baseou-se numa listagem organizada num documento *Microsoft Office™ Excel*, considerando-se os seguintes itens:

- i) *PubMed Identification* (PMID);
- ii) Referência bibliográfica completa;
- iii) Autoria do estudo;
- iv) Ano de publicação do estudo;
- v) Critério de exclusão (quando fosse identificado).

6. Apresentação e Discussão de Resultados

O processo de seleção dos resultados resultou na construção do fluxograma apresentado na **Figura 2.1**, onde se encontram descritos o número de registos selecionados em cada fase e o motivo de exclusão, de acordo com a numeração árabe presente nos critérios de exclusão apresentados anteriormente.

Da expressão de pesquisa aplicada na base de dados *PubMed*, obteve-se um total de 206 registos, verificando-se a existência de um duplicado, resultando assim em 205 registos para o processo de seleção. Foram selecionados, em cada fase do processo de triagem, os seguintes registos:

- i) Triagem dos resultados pela leitura do título e *abstract* – 45 registos potencialmente elegíveis;
- ii) Triagem dos resultados pela análise do texto integral – 35 registos incluídos;
- iii) Revisão das referências bibliográficas dos resultados obtidos na segunda etapa (FTR) – nenhum registo incluído adicionalmente, perfazendo um total de 35 registos.

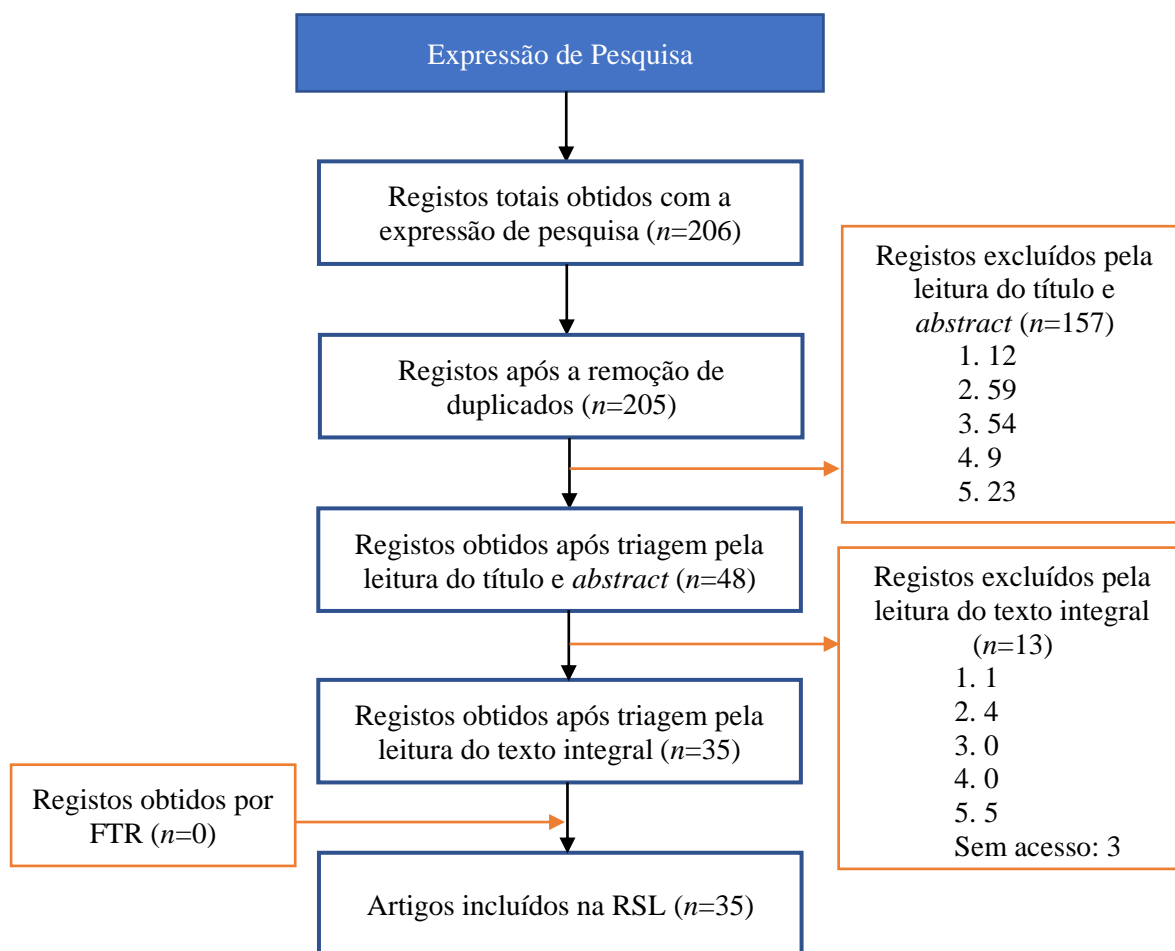


Figura 2.1: FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DOS REGISTOS PARA INCLUSÃO NA RSL.

A apresentação dos estudos incluídos nesta RSL encontra-se na **Tabela 2.3**, onde estão elementos identificativos de cada um, como sejam o título, os autores, o ano de publicação, o país de origem e o PMID. Para além destes elementos, foi ainda atribuída numeração árabe sequencial a cada estudo de forma a simplificar a sua menção.

Os estudos incluídos na RSL foram publicados entre 1987 e 2022, em diversos países, apresentando a Turquia o maior número de estudos publicados ($n=8$), seguida pelos Estados Unidos da América (EUA) ($n=6$).

Tabela 2.3: IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA RSL.

Numeração	PMID	Título	Autores	Ano	País de origem	Referência
1	2956296	Reduced anxiety and depression in cystic acne patients after successful treatment with oral isotretinoin	Rubinow DR, Peck GL, Squillace KM, Gantt GG.	1987	EUA	(53)
2	11030769	Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide	Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C.	2000	Canadá, Reino unido	(54)
3	12423432	Prospective study of depressive symptoms and quality of life in acne vulgaris patients treated with isotretinoin compared to antibiotic and topical therapy	Ng CH, Tam MM, Celi E, Tate B, Schweitzer I.	2002	Austrália	(55)
4	12963905	Isotretinoin and antidepressant pharmacotherapy: a prescription sequence symmetry analysis	Hersom K, Neary MP, Levieux HP, Klaskala W, Strauss JS.	2003	EUA	(56)
5	15204147	A pilot study evaluating anxiety and depressive scores in acne patients treated with isotretinoin	Ferahbas A, Turan MT, Esel E, Utas S, Kutlugun C, Kilic CG.	2004	Turquia	(57)
6	15897376	Isotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne: a cohort study	Chia CY, Lane W, Chibnall J, Allen A, Siegfried E.	2005	EUA	(58)
7	15863802	Functional brain imaging alterations in acne patients treated with isotretinoin	Bremner JD, Fani N, Ashraf A, Votaw JR, Brummer ME, Cummins T, Vaccarino V, Goodman MM, Reed L, Siddiq S, Nemeroff CB.	2005	EUA	(59)
8	17305209	Incidence of depression related to isotretinoin treatment in 100 acne vulgaris patients	Kaymak Y, Kalay M, Ilter N, Taner E.	2006	Turquia	(60)
9	16406201	Increased use of mental health services related to isotretinoin treatment: a 5-year analysis	Friedman T, Wohl Y, Knobler HY, Lubin G, Brenner S, Levi Y, Barak Y.	2006	Israel	(61)
10	17556790	No association found between patients receiving isotretinoin for acne and the development of depression in a Canadian prospective cohort	Cohen J, Adams S, Patten S.	2007	Canadá	(62)
11	19126049	Comparison of depression, anxiety and life quality in acne vulgaris patients who were treated with either isotretinoin or topical agents	Kaymak Y, Taner E, Taner Y.	2009	Palestina	(63)

12	20120397	Psychological impact of isotretinoin treatment in patients with moderate and severe acne	Simić D, Situm M, Letica E, Penavić JZ, Zivković MV, Tomić T.	2009	Bósnia-Herzegovina	(64)
13	19382995	Changes of psychiatric parameters and their relationships by oral isotretinoin in acne patients	Hahm BJ, Min SU, Yoon MY, Shin YW, Kim JS, Jung JY, Suh DH.	2009	Coreia do Sul	(65)
14	19522777	Depressive symptoms and suicidal ideation during isotretinoin treatment: a 12-week follow-up study of male Finnish military conscripts	Rehn LM, Meririnne E, Höök-Nikanne J, Isometsä E, Henriksson M.	2009	Finlândia	(34)
15	19701845	Evaluation of depressive symptoms in acne patients treated with isotretinoin	Bozdağ KE, Gülseren S, Güven F, Cam B.	2009	Turquia	(66)
16	21071484	Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: retrospective Swedish cohort study	Sundström A, Alfredsson L, Sjölin-Forsberg G, Gerdén B, Bergman U, Jokinen J.	2010	Suécia	(67)
17	21137117	A prospective trial of the effects of isotretinoin on quality of life and depressive symptoms	McGrath EJ, Lovell CR, Gillison F, Darvay A, Hickey JR, Skevington SM.	2010	Reino Unido	(68)
18	21815780	Effects of isotretinoin on obsessive compulsive symptoms, depression, and anxiety in patients with acne vulgaris	Yesilova Y, Bez Y, Ari M, Kaya MC, Alpak G.	2012	Turquia	(69)
19	21545542	Isotretinoin has no negative effect on attention, executive function and mood	Ergun T, Seckin D, Ozaydin N, Bakar Ö, Comert A, Atsu N, Demircay Z, Yoney H, Zaimoglu S.	2012	Turquia	(70)
20	23347302	Mood changes, depression and suicide risk during isotretinoin treatment: a prospective study	Nevoralová Z, Dvořáková D.	2013	República Checa	(71)
21	23782583	The effect of genetic polymorphisms of RARA gene on the adverse effects profile of isotretinoin-treated acne patients	Alzoubi KH, Khabour OF, Hassan RE, Qarqaz F, Al-Azzam S, Mhaidat N.	2013	Jordânia	(72)
22	25792992	The effect of isotretinoin (roaccutane) therapy on depression and quality of life of patients with severe acne	Fakour Y, Noormohammadpour P, Ameri H, Ehsani AH, Mokhtari L, Khosrovanmehr N, Hoseini Nezhad SZ.	2014	Irão	(73)

23	26538692	Decrease in “Hamilton Rating Scale for Depression” Following Isotretinoin Therapy in Acne: An Open-Label Prospective Study	Gnanaraj P, Karthikeyan S, Narasimhan M, Rajagopalan V.	2015	Índia	(74)
24	27014604	Isotretinoin was not associated with depression or anxiety: A twelve-week study	Suarez B, Serrano A, Cova Y, Baptista T.	2016	Venezuela	(75)
25	28492216	Psychological Status and Quality of Life in Acne Patients Treated with Oral Isotretinoin	Šimić D, Penavić JZ, Babić D, Gunarić A.	2017	Bósnia-Herzegovina	(76)
26	30515924	Does isotretinoin cause depression and anxiety in acne patients?	Metekoglu S, Oral E, Ucar C, Akalin M.	2019	Turquia	(77)
27	31175639	Comparison of Quality of Life, Depression, Anxiety, Suicide, Social Anxiety and Obsessive-Compulsive Symptoms Between Adolescents with Acne Receiving Isotretinoin and Antibiotics: A Prospective, Non-randomised, Open-Label Study	Erdoğan Y, Erturan İ, Aktepe E, Akyıldız A.	2019	Turquia	(78)
28	30717601	Is there an association between isotretinoin therapy and adverse mood changes? A prospective study in a cohort of acne patients	Bray AP, Kravvas G, Skevington SM, Lovell CR.	2019	Reino Unido	(79)
29	31098637	Risk of suicide attempt associated with isotretinoin: a nationwide cohort and nested case-time-control study	Droitcourt C, Nowak E, Rault C, Happe A, Le Nautout B, Kerbrat S, Balusson F, Poizeau F, Travers D, Saponi JM, Lagarde E, Rey G, Guillot B, Oger E, Dupuy A.	2019	França	(80)
30	31268488	Psychiatric Adverse Events in Patients Taking Isotretinoin as Reported in a Food and Drug Administration Database From 1997 to 2017	Singer S, Tkachenko E, Sharma P, Barbieri JS, Mostaghimi A.	2019	EUA	(81)
31	33364137	Evaluating Depression Among Acne Vulgaris Patients Treated With Isotretinoin	Algamdi BN, Aldahlan HW, ALALhareth H, Alghamdi R, Alkhouzaie MT, Alahmari N, Alhudaifi A, Alkasih Y, Elyahia W, Alghamdi K.	2020	Arábia Saudita	(82)

32	30985218	The effects of isotretinoin on affective and cognitive functions are disparate in adolescent acne vulgaris patients	Botsali A, Kocyigit P Professor, Uran P.	2020	Turquia	(83)
33	33833906	Isotretinoin Use and Risk of Depression in Acne Vulgaris Patients in Riyadh, Saudi Arabia	AlGhofaili FA.	2021	Arábia Saudita	(84)
34	33727021	Psychiatric disorders and suicidal behavior in patients with acne prescribed oral antibiotics versus isotretinoin: Analysis of a large commercial insurance claims database	Ugonabo N, Love E, Wong PW, Rieder EA, Orlow SJ, Kim RH, Nagler AR.	2021	EUA	(85)
35	34628248	Risk of psychiatric disorders in patients taking isotretinoin: A nationwide, population-based, cohort study in Taiwan	Chen YH, Wang WM, Chung CH, Tsao CH, Chien WC, Hung CT.	2022	Taiwan	(86)

Na **Tabela 2.4** encontram-se especificados os objetivos de cada estudo.

Tabela 2.4: OBJETIVOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA RSL.

Numeração	PMID	Objetivos
1	2956296	Investigar os efeitos da isotretinoína via oral em doentes com acne conglobata na morbidade psiquiátrica, antes e após o tratamento, e se este traria melhorias no humor e autoestima.
2	11030769	Investigar a suposta associação entre o tratamento com isotretinoína e o risco de depressão, psicoses, suicídio e tentativas de suicídio.
3	12423432	Avaliar a presença de sintomas depressivos e a qualidade de vida em doentes com acne vulgar tratados com isotretinoína por via oral em comparação com doentes tratados com antibióticos e/ou tratamentos tópicos.
4	12963905	Investigar a existência de associação entre o tratamento com isotretinoína e o surgimento de depressão.
5	15204147	Estudar a existência da associação entre a terapêutica com isotretinoína e a ansiedade, depressão e ideação suicida.
6	15897376	Determinar se doentes com acne de média a alta gravidade tratados com isotretinoína experienciaram aumentos significativos de sintomas depressivos em comparação com outros tipos de tratamento para a acne, durante um período de 3 a 4 meses.
7	15863802	Avaliar os efeitos da isotretinoína ao nível do funcionamento cerebral em doentes com acne.
8	17305209	Investigar a alteração de <i>scores</i> de depressão medidos pela <i>Hamilton Depression Rating Scale</i> em doentes com acne, que se encontravam em tratamento com isotretinoína, e se a incidência de depressão poderá ser um resultado do tratamento com esse fármaco.
9	16406201	Avaliar retrospectivamente o padrão de utilização dos serviços de saúde mental nas Forças de Defesa de Israel durante um período de 5 anos em todos os indivíduos tratados com isotretinoína, comparando-os com um grupo controlo composto por indivíduos com psoríase.
10	17556790	Investigar o impacto do uso de isotretinoína em doentes com acne no seu humor para avaliar se existe associação entre o fármaco e o desenvolvimento de depressão, excluindo a associação entre sintomas depressivos e a gravidade da acne.
11	19126049	Determinar se doentes com acne tratados com recurso a isotretinoína oral obtiveram aumento significativo de sintomas psiquiátricos em comparação com doentes que receberam terapêutica tópica.

12	20120397	Determinar o impacto emocional da acne e o efeito do tratamento com isotretinoína.
13	19382995	Estudar a existência de sintomas psiquiátricos e a <i>acne-related quality of life</i> , em doentes recentemente tratados com isotretinoína.
14	19522777	Investigar a suposta associação entre o tratamento com isotretinoína e sintomas depressivos e ideação suicida entre militares finlandeses do sexo masculino.
15	19701845	Avaliar a existência de associação entre a terapêutica com isotretinoína e o surgimento de depressão.
16	21071484	Avaliar o risco de tentativa de suicídio antes, durante e após tratamento com isotretinoína em casos de acne de alta gravidade.
17	21137117	Examinar os efeitos da isotretinoína na <i>acne-related quality of life</i> e na depressão.
18	21815780	Examinar os efeitos do tratamento com isotretinoína nos sintomas obsessivo-compulsivos, na depressão e ansiedade em doentes com acne vulgar.
19	21545542	Avaliar se o tratamento com isotretinoína afeta as funções cognitivas, causa depressão e ansiedade ou se este altera o nível ou expressão da raiva.
20	23347302	Avaliar possíveis alterações de humor e o surgimento de ideação suicida em doentes tratados com isotretinoína.
21	23782583	Examinar a associação entre os polimorfismos genéticos rs9303285, rs2715554 e rs4890109 presentes no recetor alfa do ácido retinoico, um dos alvos da isotretinoína, e os efeitos adversos da terapêutica com este fármaco.
22	25792992	Analisar o efeito da isotretinoína na depressão e na qualidade de vida num grupo de doentes, antes e após a realização do tratamento.
23	26538692	Determinar se a isotretinoína administrada por via oral aumenta o risco de depressão em doentes com acne de gravidade moderada a alta.
24	27014604	Investigar a frequência e gravidade da depressão e ansiedade em indivíduos tratados com isotretinoína em comparação com um grupo controlo.
25	28492216	Determinar o estado psicológico e a qualidade de vida de doentes com acne, durante e após o tratamento com isotretinoína via oral.
26	30515924	Avaliar o efeito do tratamento com isotretinoína na depressão num grupo de doentes com acne vulgar.
27	31175639	Avaliar a qualidade de vida, a depressão, ansiedade, suicídio e sintomas obsessivo-compulsivos em adolescentes tratados com isotretinoína em comparação com grupo tratado com antibióticos, durante 3 meses.

28	30717601	Estudar e avaliar os efeitos do tratamento com isotretinoína no humor de doentes com acne vulgar.
29	31098637	Avaliar o risco de tentativa de suicídio antes, durante e após o tratamento com isotretinoína e detetar um potencial efeito desencadeante com o início deste tratamento.
30	31268488	Analisar relatos de eventos adversos de foro psiquiátrico associados ao uso de isotretinoína submetidos à FDA entre dia 1 de janeiro de 1997 e 31 de dezembro de 2017.
31	33364137	Avaliar a depressão entre doentes com acne tratados com isotretinoína e doentes tratados com doxiciclina entre dezembro de 2019 e março de 2020.
32	30985218	Avaliar o impacto da isotretinoína nas funções neurocognitivas de adolescentes com acne vulgar e analisar o surgimento de efeitos de foro psiquiátrico.
33	33833906	Estimar a prevalência de depressão entre doentes com acne vulgar antes e após a terapêutica com isotretinoína em Riad (Arábia Saudita).
34	33727021	Investigar a propensão de transtornos psiquiátricos ou de comportamentos suicidas em doentes com acne tratados com isotretinoína ou antibióticos.
35	34628248	Avaliar o risco de surgimento de transtornos psiquiátricos em doentes com acne em tratamento com isotretinoína.

Na **Tabela 2.5** os estudos incluídos na RSL estão descritos com mais detalhe, apresentando características concretas de cada um, nomeadamente o tipo de estudo, as características da amostra e os principais resultados.

Tabela 2.5: CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA RSL.

Numeração	PMID	Tipo de Estudo	Unidades de Análise			Principais Resultados
			Amostra	Caracterização		
				Sexo	Idade	
1	2956296	Estudo clínico	Doentes com acne conglobata não responsivo ($n=72$)	Ambos (♀=11%)	21,1 ($\pm 4,7$) anos	<ul style="list-style-type: none"> • Redução significativa em vários <i>scores</i> psicológicos, relacionados com depressão e ansiedade, após o tratamento com isotretinoína; • Isotretinoína oral é um tratamento efetivo para acne conglobata e melhora sintomas psicológicos/nervosos após a terapêutica.
2	11030769	Estudo de coorte	<p><i>Canadian Saskatchewan Health Database (CSHD):</i> doentes tratados com isotretinoína ($n=7195$) e doentes tratados com antibiótico oral ($n=13700$);</p> <p><i>United Kingdom General Practice Research Database (UKGPRD):</i> doentes tratados com isotretinoína ($n=340$) e doentes tratados com antibiótico oral ($n=676$).</p>	<p><i>CSHD</i> Ambos (♀=47%) tratados com isotretinoína (♀=57%) tratados com antibiótico oral;</p> <p><i>UKGPRD</i> Ambos (♀=42%) tratados com isotretinoína (♀=41%) tratados com antibiótico oral).</p>	<p><i>CSHD:</i> doentes tratados com isotretinoína (79% [10-29 anos]); doentes tratados com antibióticos orais (75% [10-29 anos]);</p> <p><i>UKGPRD:</i> doentes tratados com isotretinoína (78% [10-29 anos]); doentes tratados com antibióticos orais (78% [10-29 anos]).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • O risco relativo do tratamento com isotretinoína e com antibióticos orais é aproximadamente 1,0, quando comparados com a não exposição a qualquer fármaco para a depressão ou psicose; • O risco relativo é de 1,0, tanto antes como depois do tratamento com isotretinoína; • O risco relativo estimado para suicídio e risco de suicídio foi de 0,9 (com intervalo de confiança de 95% [0,3-2,4]);

						<ul style="list-style-type: none"> • O uso de isotretinoína não demonstrou aumentar o risco de depressão, suicídio ou de outras doenças psiquiátricas.
3	12423432	Estudo piloto prospectivo não-randomizado	Doentes com acne vulgar de média a alta gravidade: Tratamento com isotretinoína ($n=174$); Tratamento com antibiótico/agentes tópicos ($n=41$).	Tratamento com isotretinoína: ambos ($\varphi=41,4\%$); Tratamento com antibiótico/agentes tópicos: ($\varphi=58,5\%$).	[15-50 anos]	<ul style="list-style-type: none"> • As diferenças nos scores de depressão médios não variaram significativamente entre os dois grupos de tratamento; • A incidência de sintomas depressivos nos doentes tratados com isotretinoína permaneceu similar antes e depois da realização do tratamento; • Não foi verificada correlação entre a dose de isotretinoína e os <i>scores</i> de depressão; • Em 5 dos doentes tratados com isotretinoína houve agravamento do estado de humor, sendo que não foi estabelecida qualquer relação com o tratamento; • Este estudo não comprova a associação direta entre a depressão e o tratamento com isotretinoína.
4	12963905	Estudo de coorte retrospectivo	Doentes com prescrição de isotretinoína ($n=2821$) e	Tratamento com isotretinoína: ambos ($\varphi=65\%$);	[12-49 anos]	<ul style="list-style-type: none"> • Os rácios de dispensa de isotretinoína e antidepressivos em comparação com o

			doentes com prescrição de minociclina ($n=7360$)	Tratamento com minociclina ($\varphi=73,3\%$).		<p>rácio de dispensa de minociclina e antidepressivos são similares;</p> <ul style="list-style-type: none"> Os resultados não demonstram uma associação entre o tratamento com isotretinoína e o surgimento de depressão.
5	15204147	Estudo clínico	Doentes com acne vulgar ($n_1=45; n_2=23$)	Ambos ($\varphi=43,5\%$)	20,26 ($\pm 2,9$) anos	<ul style="list-style-type: none"> Verificou-se uma diminuição estatisticamente significativa nos <i>scores</i> de ansiedade; os <i>scores</i> de depressão também diminuíram, mas este decréscimo não teve significado estatístico; Nenhum doente cometeu suicídio ou houve casos de tentativa de suicídio; Este estudo não detetou uma associação entre a terapêutica com isotretinoína e um risco aumentado para ansiedade, depressão ou ideação suicida.
6	15897376	Estudo de coorte prospetivo	Doentes com acne vulgar de média a alta gravidade ($n=132$)	Ambos ($\varphi=25,4\%$)	[12-19 anos]	<ul style="list-style-type: none"> Comparando os doentes tratados com isotretinoína e os doentes tratados com uma terapêutica conservadora, isto é, com recurso a antibióticos/retinóides tópicos e antibiótico oral, o <i>score Center for Epidemiological Studies Depression</i>

						<p><i>Scale</i> (CES-D) demonstrou que sintomas de depressão não foram mais prevalentes no grupo tratado com isotretinoína do que nos doentes tratados com terapêutica conservadora;</p> <ul style="list-style-type: none"> • O surgimento de sintomas depressivos significativos não foi diferente entre os dois grupos de doentes; • O tratamento com recurso a isotretinoína em adolescentes com acne de média a alta gravidade não provocou um aumento nos sintomas de depressão, sendo que o tratamento tanto com isotretinoína como com terapêutica conservadora esteve ligada a uma diminuição dos sintomas depressivos.
7	15863802	Estudo clínico não randomizado	Doentes com acne vulgar: Tratamento com isotretinoína ($n=13$); Tratamento com antibiótico ($n=15$).	Tratamento com isotretinoína: ambos ($\varphi=69\%$); Tratamento com antibiótico oral ($\varphi=80\%$).	[18-50 anos]	<ul style="list-style-type: none"> • O tratamento com isotretinoína provocou uma diminuição do metabolismo cerebral no córtex orbitofrontal (área cerebral conhecida por mediar sintomas depressivos) em cerca de 21%, enquanto o tratamento com antibióticos orais apenas provocou diminuição de 2%; • Não se verificaram diferenças na gravidade de sintomas depressivos antes

						<p>e depois do tratamento em ambos os grupos;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Este estudo sugere que a terapêutica com isotretinoína está associada a uma alteração no funcionamento cerebral.
8	17305209	Estudo de coorte prospectivo	Doentes com acne de gravidade moderada, nodular ou conglobata ($n=100$)	Ambos ($\varphi=58\%$)	[19-34 anos]	<ul style="list-style-type: none"> • O <i>score Hamilton Depression Rating Scale</i> aumentou ligeiramente no terceiro mês do estudo, permanecendo num nível subclínico da depressão, mas no sexto mês a média deste <i>score</i> demonstrou ficar mais abaixo do que ficou no terceiro mês; • Este estudo defende a necessidade de avaliação psicológica e vigilância dos doentes para o possível surgimento de sintomas depressivos.
9	16406201	Estudo de coorte retrospectivo	Soldados com acne tratados com isotretinoína ($n=1419$); Soldados com diagnóstico de psoríase ($n=1102$).	Ambos ($\varphi=33\%$)	[18-22 anos]	<ul style="list-style-type: none"> • A ocorrência aos serviços de saúde mental foi maior no grupo de soldados tratados com isotretinoína (17,2%) do que no grupo com diagnóstico de psoríase (12,5%), sendo estas diferenças estatisticamente significativas; • Este estudo sugere a importância de uma avaliação psiquiátrica regular antes do

						início de tratamento com isotretinoína, assim como durante o mesmo.
10	17556790	Estudo de coorte prospetivo	200 doentes com acne vulgar: Tratamento com isotretinoína ($n=100$); Tratamento tópico ($n=59$); Tratamento com antibiótico oral ($n= 41$).	Ambos ($\varphi=67\%$)	Mediana de 22 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Não houve correlação entre a terapêutica com isotretinoína e o desenvolvimento de depressão de acordo com <i>The Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale</i>; • Segundo este estudo, a isotretinoína não parece estar associada ao desenvolvimento de depressão.
11	19126049	Estudo controlado prospetivo não randomizado	Doentes com acne vulgar: Tratamento com isotretinoína ($n_i=37$; $n_f=36$); Tratamento tópico ($n_i=41$; $n_f=29$)	Tratamento com isotretinoína: ambos ($\varphi=69\%$) Tratamento tópico: ambos ($\varphi=69\%$)	20,61 ($\pm 1,87$) anos	<ul style="list-style-type: none"> • Os dois grupos de tratamento obtiveram <i>scores</i> semelhantes nos vários questionários aplicados ao iniciar o estudo, tal como no final do mesmo; • No fim do quarto mês, a qualidade de vida e todos os <i>scores</i> de testes psicológicos aumentaram mais no grupo tratado com isotretinoína do que no grupo com terapêutica tópica, com significado estatístico ($p<0,05$); • Os resultados deste estudo demonstraram não se verificar um aumento dos sintomas depressivos e de ansiedade, quando comparados o grupo

						tratado com isotretinoína com o grupo com terapêutica tópica.
12	20120397	Estudo clínico	<p>85 doentes com acne vulgar: Doentes com acne de gravidade moderada tratados com isotretinoína ($n=20$); Doentes com acne de gravidade moderada no grupo controlo ($n=26$); Doentes com acne de alta gravidade tratados com isotretinoína ($n=21$); Doentes com acne de alta gravidade no grupo controlo ($n=18$).</p>	Ambos (♀=34,2%)	[13-25 anos]	<ul style="list-style-type: none"> • No grupo de doentes com acne de gravidade moderada não se verificou qualquer diferença estatisticamente significativa de <i>scores</i> nos testes psicológicos entre os dois grupos de tratamento (isotretinoína vs. controlo); • Não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de tratamento de doentes com acne de alta gravidade (isotretinoína vs. controlo); • Nenhum doente (nos dois grupos tratados com isotretinoína) demonstrou sintomas de depressão ou de ansiedade clinicamente relevantes no final da oitava semana de tratamento; • No final do tratamento, todos os doentes mostraram uma melhoria no seu estado psicológico, isto é, baixos níveis de ansiedade e de sintomas depressivos; • Este estudo não encontrou qualquer correlação significativa entre a terapêutica com isotretinoína e o

						surgimento de sintomas depressivos e ansiedade.
13	19382995	Estudo de coorte prospectivo	Doentes com acne vulgar (n=38)	Ambos (♀=71,1%)	[18-31 anos]	<ul style="list-style-type: none"> • O grau de gravidade da acne diminuiu e o <i>score Assessment of the Psychological and Social Effects of Acne (APSEA)</i> melhorou ao longo do tratamento, sendo que os <i>scores</i> de depressão diminuíram após duas semanas de tratamento; • Foi encontrada uma correlação entre os <i>scores</i> do <i>Beck's depression inventory (BDI)</i> e do APSEA, mas nenhuma correlação significativa entre o BDI e entre o grau de gravidade da acne; • Estes resultados demonstram que a isotretinoína permite que haja uma melhoria dos sintomas depressivos.
14	19522777	Estudo de coorte prospectivo	Doentes com acne vulgar (n _i = 165; n _f =126)	Masculino (♀=0%)	20,0 (±0,88 anos)	<ul style="list-style-type: none"> • O <i>score BDI</i> foi baixo no início do estudo e diminuiu significativamente ($p<0,001$) de 3,0 (±3,95) para 1,8 (±3,78) entre os doentes tratados com isotretinoína; • A proporção de doentes com sintomas depressivos clinicamente significativos (BDI ≥10) diminuiu de 7,1% para 3,2%;

						<ul style="list-style-type: none"> • A ideação suicida foi inicialmente reportada por 17 doentes (13,5%) e no final apenas por 9 (7,1%); • Este estudo demonstrou que a isotretinoína não parece estar ligada ao surgimento de depressão ou ideação suicida, no entanto não poderá ser excluída a possibilidade de reações idiossincráticas individuais.
15	19701845	Estudo clínico	Doentes com acne de média a alta gravidade ($n=50$); Voluntários sem acne ou doenças psiquiátricas ($n=30$).	Grupo com acne: Ambos ($\varphi=52\%$) Grupo controlo: Ambos ($\varphi=50\%$)	Grupo com acne: 20,4 ($\pm 3,7$) anos Grupo controlo: 23,1 ($\pm 3,8$) anos	<ul style="list-style-type: none"> • Verificou-se uma melhoria significativa nos <i>scores</i> do BDI e do <i>State and Trait Anxiety Inventory</i> (STAI) no grupo em tratamento com isotretinoína; • Também se verificaram melhorias nos sintomas de ansiedade e melhoria dos sintomas depressivos estatisticamente significativos entre o primeiro e segundo <i>follow-up</i>.
16	21071484	Estudo de coorte retrospectivo	Doentes com acne de gravidade elevada com prescrição de isotretinoína ($n=5756$)	Ambos ($\varphi=37\%$)	[15-49 anos]	<ul style="list-style-type: none"> • O rácio para tentativa de suicídio (incluindo tentativas repetidas) aumentou de 1,57 (com intervalo de confiança de 0,86 a 2,53) para 1,78 (com intervalo de confiança de 1,04 para 2,85), comparando o ano anterior ao tratamento

						<p>em relação ao verificado durante e seis meses depois do tratamento;</p> <ul style="list-style-type: none"> • O rácio para primeiras tentativas de suicídio aumentou de 1,36 (com intervalo de confiança de 0,65 a 2,50) para 1,93 (com intervalo de confiança de 1,08 a 3,18), comparando o ano anterior ao tratamento em relação ao verificado durante e seis meses depois do tratamento; • Verificou-se um risco aumentado de ideação suicida até seis meses após o término do tratamento com isotretinoína, no entanto, em alguns casos o risco já estaria aumentado antes deste e por isso não se pode estabelecer relação causal entre o fármaco e um risco acrescido devido ao tratamento.
17	21137117	Ensaio prospectivo	Doentes com acne vulgar: Tratamento com isotretinoína ($n=65$); Tratamento com antibiótico e retinoide tópico ($n=31$);	Tratamento com isotretinoína: ambos ($\varphi=31\%$); Tratamento com antibiótico e retinoide tópico ($\varphi=48\%$);	Doentes tratados com isotretinoína: [14,4-32 anos]; Doentes tratados com antibiótico e retinoide tópico: [13,4-27,2 anos];	<ul style="list-style-type: none"> • A depressão demonstrou estar inversamente correlacionada com o <i>score</i> de <i>Quality of Life</i> (QoL) ($p<0,001$); • A melhoria do <i>score</i> de QoL social foi maior no grupo tratado com isotretinoína;

			Indivíduos da comunidade (grupo controlo, sem tratamento) ($n=94$).	Grupo controlo ($\varphi=47\%$).	Grupo controlo: [13,2-32,0 anos].	<ul style="list-style-type: none"> Doentes com maiores <i>scores</i> de sintomas depressivos no início do estudo demonstraram melhorias em todos os parâmetros de QoL; O tratamento da acne melhora a QoL e mais ainda nos doentes que já demonstravam sintomas depressivos no início do tratamento.
18	21815780	Estudo clínico	Doentes com acne vulgar ($n_i=43$; $n_f=33$)	Ambos ($\varphi=64\%$)	[15-31 anos]	<ul style="list-style-type: none"> A depressão, ansiedade e sintomas obsessivos melhoraram significativamente depois do tratamento com isotretinoína; O tratamento bem-sucedido com isotretinoína aparenta estar relacionado com a melhoria de sintomas depressivos, de ansiedade e obsessivos em doentes com acne vulgar.
19	21545542	Estudo multicêntrico prospetivo	Doentes com acne vulgar de alta gravidade ou resistente ($n=63$)	Ambos ($\varphi=73\%$)	Sexo masculino: 19,3 ($\pm 3,9$) anos Sexo feminino: 22,6 ($\pm 4,3$) anos	<ul style="list-style-type: none"> No total, 16 doentes reportaram sintomas de raiva e depressão durante o tratamento, sendo que 11 melhoraram espontaneamente; Não se verificaram efeitos prejudiciais derivados do tratamento com isotretinoína no humor, sendo que

						diversos parâmetros funcionais e sintomas de raiva melhoraram.
20	23347302	Estudo prospectivo	Doentes com acne vulgar (n=100)	Ambos (♀=29%)	[12-41 anos]	<ul style="list-style-type: none"> • Antes do tratamento 6% dos doentes demonstraram indícios de sintomas depressivos; • Durante o tratamento não se verificou qualquer agravamento nos sintomas destes doentes; • Pelo contrário, na maioria dos doentes, estes sintomas depressivos desapareceram; • Dois doentes demonstraram sofrer de sintomas depressivos, no entanto, estes sintomas derivam de fatores externos ao tratamento; • Não se verificou qualquer indício de ideação suicida.
21	23782583	Estudo transversal	Doentes com acne vulgar em tratamento com isotretinoína oral (n=300)	Ambos (♀=82,7%)	[14-65 anos]	<ul style="list-style-type: none"> • O alelo T do haplótipo rs9303285 demonstrou ser um fator protetor contra o desenvolvimento de depressão em doentes tratados com isotretinoína.
22	25792992	Estudo prospectivo	Doentes com acne de gravidade severa (n=98)	Ambos (♀=61%)	[14-38 anos]	<ul style="list-style-type: none"> • Os <i>scores</i> de BDI antes e após o tratamento com isotretinoína

						<p>demonstraram um aumento dos mesmos ($p<0,05$);</p> <ul style="list-style-type: none"> • O tratamento da acne aumentou os <i>scores</i> de QoL em ambos os sexos; • Este estudo demonstrou que o tratamento com isotretinoína melhora a qualidade de vida dos doentes com acne, no entanto, verificaram-se indícios de sintomas depressivos nos doentes após tratamento.
23	26538692	Estudo prospectivo	Doentes com acne vulgar ($n_i=150$; $n_f=143$)	Ambos ($\varphi=34\%$)	[15-37 anos]	<ul style="list-style-type: none"> • O <i>score</i> de depressão diminuiu significativamente de 3,89 ($\pm 4,9$) para 0,45 ($\pm 1,12$) ($p<0,001$) ao fim de três meses; • Este estudo provou que a isotretinoína via oral reduziu os <i>scores</i> de depressão e não está associada a um aumento da incidência de depressão ou de ideação suicida.
24	27014604	Estudo naturalista, longitudinal, aberto	Doentes com acne vulgar: Tratamento com isotretinoína ($n=36$) Tratamento com antibiótico tópico/oral e peróxido de benzoílo tópico ($n=24$)	Tratamento com isotretinoína: Ambos ($\varphi=44,4\%$) Tratamento com antibiótico tópico/oral e peróxido de benzoílo	Tratamento com isotretinoína: sexo feminino (23,0 ($\pm 3,2$) anos) / sexo masculino (20,3 ($\pm 2,9$) anos)	<ul style="list-style-type: none"> • A frequência de depressão, segundo a escala de Zung, e de ansiedade, foi semelhante tanto no grupo tratado com isotretinoína como no grupo de tratamento com antibiótico oral ou tópico e peróxido de benzoílo;

				tópico: Ambos (♀=45,8%)	Tratamento com antibiótico tópico/oral e peróxido de benzoílo tópico: sexo feminino (22,9 (±3,8) anos) /sexo masculino (23,4 (±4,4) anos)	<ul style="list-style-type: none"> • Os <i>scores</i> nas duas escalas (de medição de depressão e de ansiedade) não variaram entre os dois grupos de tratamento ($p > 0,05$); • Cerca de cinco doentes tratados com isotretinoína e dois do grupo de tratamento alternativo, desenvolveram ansiedade e/ou depressão, no entanto, esta não é estatisticamente significativa ($p > 0,05$); • Este estudo confirmou a segurança do tratamento com isotretinoína no que respeita a efeitos do foro psiquiátrico, no entanto, é possível o surgimento de doentes mais suscetíveis a tais efeitos, necessitando de maior avaliação desses casos.
25	28492216	Estudo prospetivo	Doentes com acne de gravidade média a alta ($n=127$)	Ambos (♀=44,9%)	[13-25 anos]	<ul style="list-style-type: none"> • A qualidade de vida melhorou significativamente após o tratamento com isotretinoína; • Não se verificaram aumentos nos sintomas depressivos e de ansiedade nos doentes tratados com isotretinoína por via oral;

						<ul style="list-style-type: none"> • Este estudo demonstrou não se verificar um maior risco de desenvolvimento de depressão e ansiedade nos doentes tratados com isotretinoína.
26	30515924	Estudo prospetivo	Doentes com acne vulgar nodular e conglobata (n=112)	Ambos (♀=44,9%)	[16-44 anos]	<ul style="list-style-type: none"> • Observou-se uma diminuição significativa nos <i>scores</i> do <i>Hospital Anxiety Depression Scale – Depression</i> (HAD-D), do <i>Global Acne Grading System</i> (GAGS) e do <i>Cardiff Acne Disability Index</i> (CADI) no final da terapêutica; • Não se verificou uma associação estatisticamente significativa entre o historial de depressão dos doentes e os <i>scores</i> do HAD-D no final do tratamento; • Os resultados deste estudo demonstraram não haver associação entre o tratamento com isotretinoína e a depressão nos doentes com acne.
27	31175639	Estudo prospetivo, não randomizado e aberto	Doentes com acne vulgar: Tratamento com isotretinoína (n=60)	Tratamento com isotretinoína: Ambos (♀=60,0%)	[15-18 anos]	<ul style="list-style-type: none"> • Verificou-se uma diminuição significativa nos <i>scores</i> GAGS, <i>The Acne Quality of Life Scale</i> (AQLS), <i>Liebowitz Social Anxiety Scale</i> (LSAS),

						<p>e Maudsley Obsessive-Compulsive Question List (MOCQL) no final do tratamento, em ambos os grupos de tratamento (isotretinoína e antibióticos);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não se verificaram diferenças significativas nos <i>scores</i> do <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> (HADS) antes e após o tratamento, em ambos os grupos.
28	30717601	Estudo prospectivo	Doentes com acne de gravidade severa e persistente ($n=56$)	Ambos (♀=53,6%)	[16-30 anos]	<ul style="list-style-type: none"> • Os parâmetros medidos melhoraram durante e após o tratamento com isotretinoína; • Cerca de três doentes desenvolveram sintomas depressivos mais graves, sendo que dois deles experienciaram também efeitos adversos de nível físico; • Este estudo mostra que a isotretinoína contribuiu para uma melhoria no bem-estar psicológico, até mesmo em doentes com historial de doença mental estável. É de realçar que se encontrou uma minoria de doentes que foram suscetíveis a mudanças de humor e efeitos adversos físicos.

29	31098637	Estudo de caso-controlo anichado em coorte	Doentes em tratamento com isotretinoína ($n=443\ 814$)	Ambos ($\varphi=45\%$)	[17-27 anos]	<ul style="list-style-type: none"> • A ocorrência de tentativas de suicídio em doentes em tratamento com isotretinoína é mais baixa em relação ao observado na população francesa em geral, com um rácio de incidência de 0,6 (intervalo de confiança (95%) [0,53-0,67]), tanto antes como depois do tratamento; • Na análise caso-controlo, entre os casos de tentativa de suicídio, 108 e 127 doentes iniciaram tratamento com o fármaco, no período de risco (0-2 meses antes da tentativa de suicídio) e no período de controlo (2-4 meses antes da tentativa de suicídio, respetivamente. Quando comparados os anteriores ao grupo controlo, nesse grupo 1199 e 1253 doentes iniciaram a medicação no período de risco e de controlo, respetivamente, o que resulta num <i>odds ratio</i> de 0,89 (IC (95%) [0,68-1,16]). • Este estudo verificou que existe um risco baixo de tentativas de suicídio entre doentes em tratamento com isotretinoína, em comparação com a população em geral.
----	----------	--	--	--------------------------	--------------	--

30	31268488	Estudo retrospectivo	Notificações de eventos adversos de foro psiquiátrico ligadas à isotretinoína ($n=17\ 829$)	Ambos (♀=46,9%)	22.1 ($\pm 8,6$) anos (das 13553 notificações que continham a informação da idade)	<ul style="list-style-type: none"> • A depressão, ansiedade e instabilidade emocional são os eventos adversos mais reportados; • A maioria dos eventos reportados ocorreu entre indivíduos dos 10 aos 19 anos de idade; • Os suicídios foram mais frequentes no sexo masculino; • As taxas de suicídio foram 8,4 e 5,6 por 100 000 doentes inscritos no iPLEDGE em 2009 e 2010, respetivamente.
31	33364137	Estudo de coorte prospetivo	Doentes com acne vulgar ($n_i=29$; $n_f=18$): Tratamento com isotretinoína ($n=12$); Tratamento com doxiciclina ($n=6$).	Ambos (♀=50%)	[18-30 anos]	<ul style="list-style-type: none"> • O <i>score</i> de depressão diminuiu tanto no grupo em tratamento com isotretinoína como no grupo em tratamento com doxiciclina, sendo que no primeiro esta descida não apresentou significado estatístico ($p=0,19$); • Não se verificou uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de tratamento no que respeita aos <i>scores</i> de depressão após as 8 semanas do início do tratamento.

32	30985218	Estudo prospectivo	Doentes com acne vulgar: Tratamento com isotretinoína (n=38) Tratamento com antibiótico via oral (n=17)	Tratamento com isotretinoína: Ambos (♀=44,4%) Tratamento com antibiótico: Ambos (♀=45,8%)	[12-18 anos]	<ul style="list-style-type: none"> • Todos os <i>scores</i> dos testes realizados melhoraram no grupo em tratamento com isotretinoína, sendo que o grupo em tratamento com antibiótico também apresentou <i>scores</i> estáveis; • Os <i>scores</i> do <i>Children Depression Scale</i> aumentaram no sexto mês, em relação ao início do tratamento, sendo que nenhum dos doentes foi diagnosticado com depressão.
33	33833906	Estudo prospectivo	Doentes com acne vulgar: Tratamento com isotretinoína (n=119) Outros tratamentos (n=60)	Tratamento com isotretinoína: Ambos (♀=50,42%) Outros tratamentos: Ambos (♀=85%)	21.35 (±2,96) anos	<ul style="list-style-type: none"> • A média do BDI, no início do tratamento, foi de 3,31 (±6,98) para a isotretinoína e 3,17 (±6,27) para os outros tratamentos; Depois da realização do tratamento, os doentes em tratamento com isotretinoína apresentaram uma redução significativa nos <i>scores</i> de depressão, 2,64 (±6,17) ($p<0,001$) após 3 meses de tratamento e de 1,99 (±5,08) ($p<0,001$), resultados estatisticamente significativos; • Resultados similares foram alcançados também nos outros tratamentos aplicados no estudo, não se verificando

						diferenças significativas entre os dois grupos de tratamento ($p=0,885$).
34	33727021	Estudo de coorte retrospectivo	Doentes com acne vulgar: Com prescrição de isotretinoína ($n=30\ 012$) Com prescrição de antibiótico ($n=42\ 848$)	Prescrição de isotretinoína: Ambos (♀=40%) Prescrição de antibiótico: Ambos (♀=58%)	[12-35 anos]	<ul style="list-style-type: none"> Comparando a população geral com os doentes em tratamento com isotretinoína, esta tem 1,47 vezes mais probabilidade de desenvolver ideação suicida do que os doentes em tratamento com o fármaco ($p<0,001$). A prevalência de ideação suicida demonstrou-se mais baixa no ano seguinte ao tratamento ($p=0,004$); A população em geral e o grupo de doentes em tratamento com antibiótico demonstraram menor probabilidade de desenvolver doenças do foro psiquiátrico quando comparados com os doentes em tratamento com isotretinoína.
35	34628248	Estudo de coorte	Doentes com acne vulgar: Em tratamento com isotretinoína ($n=9\ 981$) Sem qualquer tratamento ($n=1\ 962$)	Em tratamento com isotretinoína: Ambos (♀=40%) Sem qualquer tratamento: Ambos (♀=40%)	38 ($\pm 20,27$) anos	<ul style="list-style-type: none"> Não se verificou um maior risco de desenvolvimento de doenças do foro psiquiátrico entre os doentes em tratamento com isotretinoína quando comparados com o grupo controlo; As diferentes doses de isotretinoína e o tempo de tratamento não influenciaram o

						risco de desenvolver doenças do foro psiquiátrico.
--	--	--	--	--	--	--

Esta RSL foi desenvolvida com o principal objetivo de investigar a possível relação de causalidade entre a administração de isotretinoína em doentes com acne vulgar e o surgimento de sintomas depressivos e/ou ideação suicida, analisando a evidência disponível relativamente a esta questão.

De uma forma global, através dos resultados dos estudos inseridos nesta RSL chegou-se à conclusão de que o tratamento com isotretinoína não apresenta relação com o aparecimento 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, havendo alguns pormenores variáveis, nomeadamente o instrumento de avaliação utilizado (como já referido, os tipos de questionário), o desenho do estudo e a dimensão da amostra estudada.

O estudo Sundström *et al* (2010) (67) observou um risco de tentativa de suicídio aumentado seis meses após o tratamento com isotretinoína, no entanto, é referido que já haveria um risco aumentado antes do tratamento, o que não permite a retirada de conclusões mais objetivas. Por esse mesmo motivo muitos dos estudos apresentavam como critério de exclusão a existência de historial de depressão, ideação suicida e outras doenças do foro psiquiátrico, para descartar a dificuldade acrescida no entendimento da origem e/ou agravamento dos sintomas depressivos. Houve estudos como Kaymak *et al* (2006) (60), Friedman *et al* (2006) (61) e Suarez *et al* (2016) (75) que deixaram ainda o alerta para a necessidade de avaliação psicológica e vigilância dos doentes, pois alguns podem ser propensos ao desenvolvimento de sintomas depressivos no decurso do tratamento com o fármaco, no entanto, poucos são os que procuram se haverá razão para a existência de uma minoria que é mais propensa a esses sintomas.

Deste modo, destacam-se Bremner *et al* (2005) (59) e Alzoubi *et al* (2013) (72), sendo os únicos estudos incluídos na RSL que se focaram no encontro da resposta à questão de investigação sob uma perspetiva biológica, isto é, analisando o funcionamento do organismo e recorrendo, nomeadamente, à farmacogenómica. O primeiro verificou que a isotretinoína reduz o metabolismo no córtex orbitofrontal, área responsável por mediar os próprios sintomas depressivos, e o segundo concluiu que determinadas características genéticas podem ser protetoras contra o desenvolvimento de depressão em doentes tratados com este fármaco.

Desta forma, apesar da maioria dos estudos apontar para que não haja relação entre o fármaco e os sintomas referidos, esta maioria baseia-se em questionários realizados por doentes, marcados por uma elevada subjetividade e risco de viés.

Ainda na linha da observação anterior, sublinha-se ainda o risco do viés de desejabilidade social, o qual se caracteriza grande parte das vezes pela obtenção da resposta desejada em detrimento da resposta verdadeira, ou seja, quando os doentes respondem a determinado

questionário, muitas vezes não oferecem respostas verdadeiras e sinceras, mas sim aquelas que no seu entender são desejadas pelo entrevistador.

Para além disso, existem poucos estudos que analisam a perspetiva biológica desta potencial associação entre a toma de isotretinoína e o surgimento de depressão e/ou ideação suicida, logo torna-se difícil prever quais são os mecanismos responsáveis pelo surgimento destes sintomas nestes casos concretos.

Todavia, os resultados observados nesta RSL parecem continuar a não ser esclarecedores para a comunidade científica que se dedica ao estudo desta potencial relação causal, uma vez que continuam a ser realizados e publicados diversos trabalhos de investigação atualmente. Posto isto, será meritória uma abordagem cada vez mais integrada a esta questão de investigação, procurando não só estudar os sinais desencadeados pela vigilância de rotina, mas também os determinantes biopsicossociais no seu todo.

Em 2018, na Circular Informativa N.º 052/CD/550.20.001, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, INFARMED I.P, publicou uma análise *Retinoides – novas recomendações sobre os riscos de teratogenicidade e do foro psiquiátrico* (38), onde elabora recomendações relativamente a este fármaco, não só sobre os riscos de teratogenicidade, mas também ao nível dos riscos do foro psiquiátrico. Esse documento sublinha a necessidade de inclusão de uma advertência que alerte para o possível surgimento de perturbações de cariz psiquiátrico, nomeadamente a depressão, mudanças de humor e ansiedade. Isto porque os dados disponíveis até ao momento não permitem estabelecer a origem destes sintomas psiquiátricos, se provêm do tratamento com retinoides orais, como a isotretinoína, ou da baixa autoestima e sentimentos negativos sobre a imagem que estes doentes poderão apresentar.

Adicionalmente, é referida a existência de notificações de casos de depressão, ansiedade e alterações de humor nos doentes em tratamento com retinoides orais e, por esse mesmo motivo, é necessária a vigilância dos sintomas de depressão, sendo esta ainda mais essencial nos doentes que apresentem já histórico dessa doença.

Posto isto, de forma a poder realizar uma discussão mais fundamentada dos resultados obtidos nesta RSL, solicitou-se a consulta dos dados gerais relativos a notificações de reações adversas, na base do *Uppsala Monitoring Centre* (UMC) da OMS. A pesquisa de notificações relativas aos pares fármaco-reações, efetuou-se com recurso à denominação comum internacional da substância ativa e ao *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) (87), na base *VigiLyze* a nível de Portugal e a nível global, a dia 14 de março de 2022 (data da última atualização da pesquisa). O dicionário MedDra encontra-se estruturado em cinco categorias terminológicas (88):

- **Lowest Level Term (LLT):** são os termos de classificação mais básicos, palavras que são utilizadas quando se pretende reportar algo na prática;
- **Preferred Terms (PT):** respeitantes a um conceito médico único que pode englobar vários LLT que, no fundo, têm o mesmo significado, o termo PT. Um exemplo que se pode dar é o termo “*Feeling queasy*”, traduzindo, sentindo-se enjoado, que é considerado um LLT, tendo este como PT “*Nausea*”, náusea.
- **High Level Term (HLT):** estes termos agrupam diversos PT, de acordo com a fisiologia, anatomia, patologia, etiologia ou função. Neste caso, escolheu-se um HLT, *Suicidal and self-injurious behaviour*, para recolher informação de notificações sobre o suicídio e ideação suicida;
- **High Level group Term (HLGT):** caracteriza-se por constituir um conjunto de vários HLT; Para recolher sintomas relacionados com a própria depressão, selecionou-se um HLGT, *Depressed mood disorders and disturbance*;
- **System Organ Classes (SOC):** um conjunto de diversos HLGT.

Em termos de análise, foram selecionadas as seguintes medidas:

- *Nobservado*, relativo ao número de reportes para o par fármaco-reação em estudo;
- *Nesperado*, relativo ao número esperado de reportes, baseado no número de reportes para o fármaco e reação em estudo;
- *Nfármaco*, que engloba o número total de reportes para o fármaco estudado;
- *Nreação*, o número total de reportes para a reação em estudo;
- **IC** (medida de desproporcionalidade já referida anteriormente), que se caracteriza por ser uma medida entre os reportes observados e os esperados de determinado par fármaco-reação. Um IC positivo remete para uma relação fármaco-reação que está a ser reportada mais frequentemente, baseando isto no número total de notificações presentes na base de dados consultada, neste caso, a *VigiLyze* do UMC
- **IC₀₂₅** representa o limite inferior num intervalo de confiança de 95% para o próprio IC (89), sendo um valor positivo, um sinal estatístico tradicional para a deteção de sinal no UMC.

Para o HLT, *Suicidal and self-injurious behaviour*, analisando os dados relativos a Portugal, foram notificados três casos que encaixaram nesta categoria, todos casos de indivíduos do sexo

feminino, com idades compreendidas entre os 18 e os 44 anos de idade. As medidas de desproporcionalidade respetivas, encontram-se na **Tabela 2.6**.

TABELA 2.6: MEDIDAS DE DESPROPORCIONALIDADE PARA O HLT *SUICIDAL AND SELF-INJURIOUS BEHAVIOUR*, A NÍVEL NACIONAL.

Nobservado	Nesperado	Nfármaco	Nreação	IC ₀₂₅	IC
3	0	69	248	0,3	2,4

Neste caso, verifica-se que, tanto o IC₀₂₅ como o IC apresentam valores positivos, o que pode indicar uma ligação entre o fármaco e a reação adversa.

Ao nível global, foram efetuados 3974 reportes, sendo 40,8% do sexo feminino, 55,2% do sexo masculino (4% sem dados relativamente ao sexo). Destes reportes, 30,0% apresentam idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos, 32,6% entre os 18 e os 44 anos e 35,9% não mencionaram a sua idade; adicionalmente, a grande parte destas notificações foi realizada nos EUA (74,9%), seguindo-se o Reino Unido (8%) e a França (3,8%).

Na **Tabela 2.7** são apresentadas as medidas de desproporcionalidade a nível internacional.

TABELA 2.7: MEDIDAS DE DESPROPORCIONALIDADE PARA O HLT *SUICIDAL AND SELF-INJURIOUS BEHAVIOUR*, AO NÍVEL INTERNACIONAL.

Nobservado	Nesperado	Nfármaco	Nreação	IC ₀₂₅	IC
3974	465	72 848	194 759	3,0	3,1

Neste caso é, de igual forma, verificado que tanto o IC₀₂₅ como o IC apresentam valores positivos. Estes dados são indicadores de que é necessária uma investigação do suicídio e comportamentos relacionados, possivelmente resultantes do tratamento com isotretinoína, através do levantamento de um possível sinal. É importante frisar que os doentes com acne vulgar são mais prováveis de apresentar baixa autoestima devido às lesões acneicas, que afetam negativamente a perceção de si mesmo, o que pode influenciar diversos aspetos da sua vida pessoal, social e profissional. Por esse mesmo motivo, a acne está associada a um risco aumentado de depressão, consequentemente de ideação suicida e ao suicídio, de ansiedade e insatisfação com o seu próprio corpo.

De seguida, efetuando a análise do termo HLGT, *Depressed mood disorders and disturbance*, a nível de Portugal, foram reportados dez casos em que 50% dos mesmos ocorreram em indivíduos com idades compreendidas entre os 18 e os 44 anos, 20% com idades entre os 12 e

17 anos e 20% não fez qualquer menção à sua idade. Em relação ao sexo, 50% das notificações são de indivíduos do sexo feminino e 50% de indivíduos do sexo masculino.

Na **Tabela 2.8** encontram-se os dados de desproporcionalidade relativos a Portugal, no que se refere à relação entre o par isotretinoína e as notificações contendo o termo HLGT *Depressed mood disorders and disturbance*.

TABELA 2.8: MEDIDAS DE DESPROPORCIONALIDADE PARA O HLGT *DEPRESSED MOOD DISORDERS AND DISTURBANCE*, AO NÍVEL NACIONAL.

Nobservado	Nesperado	Nfármaco	Nreação	IC ₀₂₅	IC
10	0	69	547	2,6	3,6

Como é possível observar, verificam-se mais casos observados do que esperados, o que torna os valores de IC e de IC₀₂₅ positivos.

Ao nível global, notificaram-se 9228 casos relativos a este par fármaco-reação adversa, dos quais 49,7% correspondem a indivíduos do sexo masculino e 48,0% do sexo feminino (2,3% sem dados relativamente ao sexo). Destes reportes 37,0% são notificações de indivíduos com idades compreendidas entre os 18 e os 44 anos, 24,2% com idades entre os 12 e os 17 anos e 36,6% não fazem referência à idade. Relativamente aos países que mais contribuíram para estes reportes, destaca-se os EUA (78%), o Reino Unido (5,3%) e a França (3,6%).

Na **Tabela 2.9** encontram-se as medidas de desproporcionalidade referentes a este par fármaco-reação adversa, a nível global.

TABELA 2.9: MEDIDAS DE DESPROPORCIONALIDADE PARA O HLGT *DEPRESSED MOOD DISORDERS AND DISTURBANCE*, AO NÍVEL INTERNACIONAL.

Nobservado	Nesperado	Nfármaco	Nreação	IC ₀₂₅	IC
9228	760	72 848	318 442	3,6	3,6

Analisando toda a informação, é de notar que, tanto as notificações realizadas a partir de Portugal, como as que têm origem de outros países a nível internacional, apresentam valores de IC₀₂₅ e IC positivos, querendo isto dizer que, de facto, existem mais notificações efetivadas do que as que seriam esperadas.

Efetuando o paralelismo entre os resultados da RSL, em que se chega maioritariamente à conclusão de que não há uma relação entre a isotretinoína e os sintomas de depressão e/ou

ideação suicida, e as medidas supra analisadas, que remetem para um evidente sinal de segurança entre estes pares fármaco-reações adversas, existe uma questão de investigação que não encontra uma resposta coerente, uma vez que a análise dos estudos publicados reflete conclusões que não são corroboradas pelas medidas quantitativas resultantes da vigilância em contexto populacional.

As principais limitações deste estudo prendem-se sobretudo com os tipos de viés associados às RSL, além dos já mencionados anteriormente, sobretudo em relação aos desenhos das unidades de análise incluídas e às suas ferramentas de avaliação. Encontram-se assim presentes os potenciais viés de publicação, de seleção e de informação. O primeiro pode ocorrer aquando da seleção de estudos a incluir na RSL, nomeadamente ao serem eliminados estudos de acordo com fontes de informação ou línguas nas quais se encontram publicados. Adicionalmente, os estudos com resultados positivos poderão ter uma maior facilidade de progressão nos processos de submissão e conseqüente publicação, ao contrário daqueles que apresentem resultados negativos. Outra limitação possivelmente presente são os viés de seleção, associados à subjetividade do próprio investigador. Por fim, os viés de informação, relacionados com as limitações de informação prestadas pelos autores dos estudos incluídos e com os dados recolhidos pelo investigador durante a RSL (90).

Capítulo III: Conclusões e Perspetivas Futuras

Este trabalho foi essencialmente constituído por uma primeira parte introdutória de conceitos, nomeadamente relativos à acne, à isotretinoína e à área da farmacovigilância e uma segunda parte, a RSL, onde se efetuou o estudo da relação da possível associação entre a isotretinoína, um retinoide oral, e a depressão e/ou a ideação suicida, onde se discutiram os resultados obtidos e se compararam os mesmos a dados de notificações atuais do UMC.

Os resultados obtidos na RSL demonstraram não existir uma relação entre a administração de isotretinoína em doentes com acne vulgar e o surgimento de sintomas do foro psiquiátrico. No entanto, estes resultados não vão ao encontro do que se verifica atualmente nas bases de dados da UMC, que demonstram um potencial sinal de segurança entre a toma de isotretinoína e o surgimento de depressão e/ou ideação suicida. É importante que se continue a monitorizar a evolução destes reportes pois a sua análise clínica e um aumento contínuo dos seus IC podem levar a uma possível deteção de sinal (89).

No que toca aos resultados da RSL, é primordial que se continue a estudar o tema, no entanto, mudar o sentido da investigação, não tanto para a avaliação individual dos sintomas de cada doente, com recurso a questionários e escalas, mas sim ao estudo multidimensional dos mecanismos que podem levar o fármaco a estar associado a esses sintomas. Para além disso, é necessário o estudo das questões farmacogenómicas que podem estar relacionadas com as diferenças verificadas entre indivíduos.

Salientar ainda a importância da farmacovigilância, tanto neste estudo, como na segurança global dos medicamentos e dos doentes. Apenas com o contributo de todos será possível obter informação e gerar conhecimento de forma a efetuar a análise do risco-benefício dos medicamentos. A notificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos constitui um direito e um dever de todos os cidadãos.

Referências Bibliográficas

1. 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.
2. Tan JKL, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol*. 2015 Jul 1;172 Suppl(S1):3–12.
3. 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. *Acta Med Port*. 2016 Sep 30;29(9):507–13.
4. Tuchayi SM, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman SR, Zouboulis CC. Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Prim*. 2015 Dec 17;1(1):15029.
5. Ab S, Box PO. Anexo I LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, CONCENTRAÇÕES DOS MEDICAMENTOS, VIA DE ADMINISTRAÇÃO, REQUERENTE, TITULAR DA AUTORIZAÇÃO NO MERCADO, EMBALAGEM E TAMANHOS DAS EMBALAGENS NOS ESTADOS-MEMBROS. 2003;1–22.
6. Cooper AJ, Harris VR. Modern management of acne. *Med J Aust*. 2017 Jan 16;206(1):41–5.
7. Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS, Sibley CD, Ramien ML, Bulloch AGM, et al. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2018 Jan 8;178(1):76–85.
8. 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.
9. 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.
10. Magin P, Pond D, Smith W. Isotretinoin, depression and suicide: A review of the evidence. *Br J Gen Pract*. 2005;55(511):134–8.
11. Huang YC, Cheng YC. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(6):1068-1076.e9.
12. Daunton A, Oyebode F, Goulding JMR. Depression and the dermatologist: a critical analysis of contemporary isotretinoin prescribing practices. *Clin Exp Dermatol*. 2019 Dec;44(8):903–5.
13. Li C, Chen J, Wang W, Ai M, Zhang Q, Kuang L. Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(1).
14. Madeira N, Santos T, Santos Z, Reis Marques A. Isotretinoína, depressão e suicídio

- Isotretinoin, depression and suicide. Vol. 39, Rev Psiq Clín. 2012.
15. Gupta, Gupta. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol*. 1998 Nov;139(5):846–50.
 16. Pêgo A, Pereira A da C, Figueiredo A, Araújo A, Severiano AI, Macedo A, et al. Farmacovigilância em Portugal: 25 anos. INFARMED-. Martins S de O, editor. Farmacovigilância em Portugal: 25 anos. 2018. 580 p.
 17. Dias P, Ribeiro CF, Marques FB. Medidas de desproporcionalidade na deteção de sinal em farmacovigilância. *Rev Port Farmacoter*. 2014;8(Cioms Viii):31–5.
 18. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, et al. The global burden of skin disease in 2010: An analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol*. 2014;134(6):1527–34.
 19. About the Global Burden of Disease [Internet]. *The Lancet*. 2021 [cited 2021 May 28]. Available from: <https://www.thelancet.com/gbd/about>
 20. Wolkenstein P, Machovcová A, Szepietowski JC, Tennstedt D, Veraldi S, Delarue A. Acne prevalence and associations with lifestyle: a cross-sectional online survey of adolescents/young adults in 7 European countries. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2018;32(2):298–306.
 21. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep*. 2020;10(1):5754.
 22. Shannon JF. Why do humans get acne? A hypothesis. *Med Hypotheses*. 2020;134(September 2019):109412.
 23. On SCJ, Zeichner J. Isotretinoin updates. *Dermatol Ther*. 2013 Sep;26(5):377–89.
 24. European Evidence-based (S3) Guideline for the Treatment of Acne Update 2016 Long version. 2021;(Update 2016).
 25. Greydanus DE, Azmeh R, Cabral MD, Dickson CA, Patel DR. Acne in the first three decades of life: An update of a disorder with profound implications for all decades of life. *Disease-a-Month*. 2021 Apr;67(4):101103.
 26. Oge' LK, Broussard A, Marshall MD. Acne Vulgaris: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019;100(8):475–84.
 27. Gollnick HPM. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015 Jun;29:1–7.
 28. Leyden J, Stein-Gold L, Weiss J. Why Topical Retinoids Are Mainstay of Therapy for Acne. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017 Sep 5;7(3):293–304.
 29. Suuberg A. Psychiatric and Developmental Effects of Isotretinoin (Retinoid) Treatment for Acne Vulgaris. Vol. 90, *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental*. Excerpta Medica Inc.; 2019. p. 27–31.
 30. López-Estebarez JL, Herranz-Pinto P, Dréno B. Consenso español para establecer una clasificación y un algoritmo de tratamiento del acné. *Actas Dermosifiliogr*. 2017

- Mar;108(2):120–31.
31. Xu H, Li H. Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment. Vol. 20, American Journal of Clinical Dermatology. 2019. p. 335–44.
 32. Hull PR, D’Arcy C. Acne, depression, and suicide. *Dermatol Clin.* 2005;23(4 SPEC. ISS.):665–74.
 33. Resumo das Características do Medicamento, Isotretinoína Orotrex 5 mg cápsulas moles.
 34. Rehn LMH, Meririnne E, Höök-Nikanne J, Isometsä E, Henriksson M. Depressive symptoms and suicidal ideation during isotretinoin treatment: a 12-week follow-up study of male Finnish military conscripts. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Nov;23(11):1294–7.
 35. Fallah H, Rademaker M. Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing. Vol. 60, *International Journal of Dermatology.* 2021. p. 451–60.
 36. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril.* 2008 Nov;90(5 Suppl):S219-25.
 37. Brasić JR. Monitoring people treated with isotretinoin for depression. *Psychol Rep.* 2007 Jun;100(3 Pt 2):1312–4.
 38. Martins MSRP de O. Circular Informativa. Retinoides – novas recomendações sobre os riscos de teratogenicidade e do foro psiquiátrico. Lisboa; 2018. Report No.: 052/CD/550.20.001.
 39. World Health Organization. Regulation and Prequalification [Internet]. World Health Organisation (WHO). 2021 [cited 2021 Aug 5]. Available from: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance>
 40. Infarmed. Medicamentos sujeitos a monitorização adicional [Internet]. 2016 [cited 2021 Aug 5]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia/medicamentos-sujeitos-a-monitorizacao-adicional>
 41. Uppsala Monitoring Centre. UMC | What is a signal? [Internet]. 2016 [cited 2021 Aug 7]. Available from: <https://www.who-umc.org/research-scientific-development/signal-detection/what-is-a-signal/>
 42. EMA. Good Pharmacovigilance Practices - Module V – Risk management systems (Rev 1). EMA/838713/2011 Rev 1*. 2014;44(April):1–6.
 43. CIOMS. CIOMS VIII - Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance. Vol. 41, Guideline. 2010.
 44. GVP Module VI. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 1). EMA/873138/2011 Rev 1*. 2014;
 45. Important Medical Event Definition | Law Insider [Internet]. [cited 2022 Jan 31].

Available from: <https://www.lawinsider.com/dictionary/important-medical-event>

46. European Commission. Volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Vol. 9A, Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. 2008. p. 1–229.
47. European Medicines Agency. Post-authorisation safety studies (PASS) | European Medicines Agency [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 1]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/post-authorisation-safety-studies-pass-0>
48. Donato H, Donato M. [Stages for Undertaking a Systematic Review]. *Acta Med Port*. 2019 Mar 29;32(3):227–35.
49. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al., editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2^a Edição. Chichester, UK; 2019.
50. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
51. White G. Comprehensive Systematic Review for Advanced Nursing Practice. *Nurse Educ Pract*. 2013 Nov;13(6):e39.
52. Jahan N, Naveed S, Zeshan M, Tahir MA. How to Conduct a Systematic Review: A Narrative Literature Review. *Cureus*. 2016 Nov 4;
53. Rubinow DR, Peck GL, Squillace KM, Gantt GG. Reduced anxiety and depression in cystic acne patients after successful treatment with oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 1987 Jul;17(1):25–32.
54. Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arch Dermatol*. 2000 Oct;136(10):1231–6.
55. Ng CH, Tam MM, Celi E, Tate B, Schweitzer I. Prospective study of depressive symptoms and quality of life in acne vulgaris patients treated with isotretinoin compared to antibiotic and topical therapy. *Australas J Dermatol*. 2002 Nov;43(4):262–8.
56. Hersom K, Neary MP, Levaux HP, Klaskala W, Strauss JS. Isotretinoin and antidepressant pharmacotherapy: a prescription sequence symmetry analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Sep;49(3):424–32.
57. Ferahbas A, Turan MT, Esel E, Utas S, Kutlugun C, Kilic CG. A pilot study evaluating anxiety and depressive scores in acne patients treated with isotretinoin. *J Dermatolog Treat*. 2004 Jun;15(3):153–7.
58. Chia CY, Lane W, Chibnall J, Allen A, Siegfried E. Isotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne: a cohort study. *Arch Dermatol*. 2005 May;141(5):557–60.
59. Bremner JD, Fani N, Ashraf A, Votaw JR, Brummer ME, Cummins T, et al. Functional

- brain imaging alterations in acne patients treated with isotretinoin. *Am J Psychiatry*. 2005 May;162(5):983–91.
60. Kaymak Y, Kalay M, Ilter N, Taner E. Incidence of depression related to isotretinoin treatment in 100 acne vulgaris patients. *Psychol Rep*. 2006 Dec;99(3):897–906.
 61. Friedman T, Wohl Y, Knobler HY, Lubin G, Brenner S, Levi Y, et al. Increased use of mental health services related to isotretinoin treatment: a 5-year analysis. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2006 Aug;16(6):413–6.
 62. Cohen J, Adams S, Patten S. No association found between patients receiving isotretinoin for acne and the development of depression in a Canadian prospective cohort. *Can J Clin Pharmacol = J Can Pharmacol Clin*. 2007;14(2):e227-33.
 63. Kaymak Y, Taner E, Taner Y. Comparison of depression, anxiety and life quality in acne vulgaris patients who were treated with either isotretinoin or topical agents. *Int J Dermatol*. 2009 Jan;48(1):41–6.
 64. Simić D, Situm M, Letica E, Penavić JZ, Zivković MV, Tomić T. Psychological impact of isotretinoin treatment in patients with moderate and severe acne. *Coll Antropol*. 2009 Dec;33 Suppl 2:15–9.
 65. Hahm BJ, Min SU, Yoon MY, Shin YW, Kim JS, Jung JY, et al. Changes of psychiatric parameters and their relationships by oral isotretinoin in acne patients. *J Dermatol*. 2009 May;36(5):255–61.
 66. Bozdağ KE, Gülseren S, Güven F, Cam B. Evaluation of depressive symptoms in acne patients treated with isotretinoin. *J Dermatolog Treat*. 2009;20(5):293–6.
 67. Sundström A, Alfredsson L, Sjölin-Forsberg G, Gerdén B, Bergman U, Jokinen J. Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: retrospective Swedish cohort study. *BMJ*. 2010 Nov;341:c5812.
 68. McGrath EJ, Lovell CR, Gillison F, Darvay A, Hickey JR, Skevington SM. A prospective trial of the effects of isotretinoin on quality of life and depressive symptoms. *Br J Dermatol*. 2010 Dec;163(6):1323–9.
 69. Yesilova Y, Bez Y, Ari M, Kaya MC, Alpak G. Effects of isotretinoin on obsessive compulsive symptoms, depression, and anxiety in patients with acne vulgaris. *J Dermatolog Treat*. 2012 Aug;23(4):268–71.
 70. Ergun T, Seckin D, Ozaydin N, Bakar Ö, Comert A, Atsu N, et al. Isotretinoin has no negative effect on attention, executive function and mood. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Apr;26(4):431–9.
 71. Nevoralová Z, Dvořáková D. Mood changes, depression and suicide risk during isotretinoin treatment: a prospective study. *Int J Dermatol*. 2013 Feb;52(2):163–8.
 72. Alzoubi KH, Khabour OF, Hassan RE, Qarqaz F, Al-Azzam S, Mhaidat N. The effect of genetic polymorphisms of RARA gene on the adverse effects profile of isotretinoin-treated acne patients. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013 Aug;51(8):631–40.
 73. Fakour Y, Noormohammadpour P, Ameri H, Ehsani AH, Mokhtari L, Khosrovanmehr N, et al. The effect of isotretinoin (roaccutane) therapy on depression and quality of life

- of patients with severe acne. *Iran J Psychiatry*. 2014 Oct;9(4):237–40.
74. Gnanaraj P, Karthikeyan S, Narasimhan M, Rajagopalan V. Decrease in “Hamilton Rating Scale for Depression” Following Isotretinoin Therapy in Acne: An Open-Label Prospective Study. *Indian J Dermatol*. 2015;60(5):461–4.
 75. Suarez B, Serrano A, Cova Y, Baptista T. Isotretinoin was not associated with depression or anxiety: A twelve-week study. *World J psychiatry*. 2016 Mar;6(1):136–42.
 76. Šimić D, Penavić JZ, Babić D, Gunarić A. Psychological Status and Quality of Life in Acne Patients Treated with Oral Isotretinoin. *Psychiatr Danub*. 2017 May;29(Suppl 2):104–10.
 77. Metekoglu S, Oral E, Ucar C, Akalin M. Does isotretinoin cause depression and anxiety in acne patients? *Dermatol Ther*. 2019 Mar;32(2):e12795.
 78. Erdoğan Y, Erturan İ, Aktepe E, Akyıldız A. Comparison of Quality of Life, Depression, Anxiety, Suicide, Social Anxiety and Obsessive-Compulsive Symptoms Between Adolescents with Acne Receiving Isotretinoin and Antibiotics: A Prospective, Non-randomised, Open-Label Study. *Paediatr Drugs*. 2019 Jun;21(3):195–202.
 79. Bray AP, Kravvas G, Skevington SM, Lovell CR. Is there an association between isotretinoin therapy and adverse mood changes? A prospective study in a cohort of acne patients. *J Dermatolog Treat*. 2019 Dec;30(8):796–801.
 80. Droitcourt C, Nowak E, Rault C, Happe A, Le Nautout B, Kerbrat S, et al. Risk of suicide attempt associated with isotretinoin: a nationwide cohort and nested case-time-control study. *Int J Epidemiol*. 2019 Oct;48(5):1623–35.
 81. Singer S, Tkachenko E, Sharma P, Barbieri JS, Mostaghimi A. Psychiatric Adverse Events in Patients Taking Isotretinoin as Reported in a Food and Drug Administration Database From 1997 to 2017. *JAMA dermatology*. 2019 Oct;155(10):1162–6.
 82. Algamdi BN, ALdahlan HW, ALALhareth H, Alghamdi R, Alkhouzaie MT, ALahmari N, et al. Evaluating Depression Among Acne Vulgaris Patients Treated With Isotretinoin. *Cureus*. 2020 Dec;12(12):e12126.
 83. Botsali A, Kocyigit PP, Uran P. The effects of isotretinoin on affective and cognitive functions are disparate in adolescent acne vulgaris patients. *J Dermatolog Treat*. 2020 Nov;31(7):734–8.
 84. AlGhofaili FA. Isotretinoin Use and Risk of Depression in Acne Vulgaris Patients in Riyadh, Saudi Arabia. *Cureus*. 2021 Mar;13(3):e13680.
 85. Ugonabo N, Love E, Wong PW, Rieder EA, Orlow SJ, Kim RH, et al. Psychiatric disorders and suicidal behavior in patients with acne prescribed oral antibiotics versus isotretinoin: Analysis of a large commercial insurance claims database. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Oct;85(4):878–84.
 86. Chen Y-H, Wang W-M, Chung C-H, Tsao C-H, Chien W-C, Hung C-T. Risk of psychiatric disorders in patients taking isotretinoin: A nationwide, population-based, cohort study in Taiwan. *J Affect Disord*. 2022 Jan;296:277–82.

87. English | MedDRA [Internet]. [cited 2022 Mar 16]. Available from: <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english/welcome>
88. Medical Dictionary for Regulatory Activities. MedDRA Hierarchy | MedDRA [Internet]. 2016 [cited 2022 Mar 16]. Available from: <https://www.meddra.org/how-to-use/basics/hierarchy>
89. Uppsala Monitoring Center. The UMC Measures of Disproportionate Reporting. 2008;25(The Information Component):1.
90. Botelho F, Silva C, Cruz F. Epidemiologia Explicada – Viéses. Acta Urol. 2010;3:47–52.