

Uso de isotretinoína durante a gestação e sua relação com malformação congênita: revisão da literatura

Celso Rufino Júnior^{1*}, Érica Barreta Dal Bem¹, Lívia Carvalho Encinas¹, Vitória Maria Nicolau de Santana¹, Márcia Zilioli Bellini^{1,2}

¹Departamento de Medicina, Centro Universitário de Adamantina, Adamantina, SP, Brasil

²Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Centro Universitário de Adamantina, SP, Brasil

*Autor correspondente: 90720@fai.com.br

Resumo

A isotretinoína é um ácido retinóico usado para tratar acne das mais diversas formas, sendo uma substância ativa do medicamento Roacutan®. Porém, seu uso indiscriminado durante o tratamento pode causar vários efeitos colaterais. Entre eles, a malformação congênita se destaca pela gravidade, pois o número expressivo de gestantes usuárias foi preocupante, tornando-se uma questão de saúde pública. A relevância desse tema está em discutir as circunstâncias em que o uso de retinoides no tratamento de afecções da pele podem causar malformação congênita durante a gestação. Como tais circunstâncias são frequentemente desconhecidas, estudos adicionais são necessários para levar essas informações ao público feminino que trata acne severa com prescrição desses medicamentos potencialmente causadores de problemas na gestação. O objetivo deste estudo foi analisar a origem dos retinoides, os riscos e contraindicações do uso desses medicamentos e seu papel na malformação congênita. A metodologia usada foi revisão da literatura usando artigos científicos das bases de dados digitais *PubMed* e *SciELO* publicados nos últimos cinco anos. A essência teratogênica da isotretinoína na gestação está bem estabelecida e o medicamento é prescrito para uso médico, mas contraindicado para gestantes, pois podem ocorrer gestações no curso do tratamento. Assim, seria relevante promover campanhas de conscientização sobre o tema para evitar futuras ocorrências da malformação congênita.

Palavras-chave: Efeitos adversos; Retinoide; Malformações congênitas

Introdução

Há uma estimativa mundial de que 3-5% dos recém-nascidos apresentam alguma malformação e mais de 300.000 morrem no período neonatal. Nos países subdesenvolvidos e/ou pobres, as malformações congênitas não são prioridades de saúde pública, sendo consideradas pela comunidade médica como raridades inevitáveis (OLIVEIRA-BRANCATTI *et al.*, 2020). O Brasil, a prevalência geral não difere daquela encontrada em outras regiões do mundo, alcançando cerca de 2-5% de todos nascidos vivos (GUIMARÃES *et al.*, 2019).

Malformações congênitas são definidas como alterações funcionais e estruturais no desenvolvimento embrionário ou fetal, resultantes de causas genéticas, ambientais ou desconhecidas, que podem ser identificadas no período pré-natal, no nascimento ou na infância (GONÇALVES, 2021).

A substância ativa do medicamento Roacutan®, conhecida como isotretinoína, é um retinoide típico de ação antisseborreica usado no tratamento oral de acne severa.

Entretanto, seu uso sem controle e sem conhecimento de seus efeitos adversos ao feto favorece a ocorrência de malformações congênitas em crianças (SEGÓVIA; GIROL, 2019).

A isotretinoína não deve ser tomada por pacientes grávidas ou que possam engravidar. Há um alto risco de a isotretinoína possa causar perda da gravidez, nascimento prematuro, óbito após o nascimento ou nascimento com malformação congênita (problema físico presente no nascimento) (BAGATIN *et al.*, 2020).

A isotretinoína pode causar malformações faciais, cardíacas, tímica e do sistema nervoso central quando tomada no primeiro trimestre da gravidez. Além disso, a taxa de aborto é cerca de 20% em pessoas expostas à isotretinoína. Das gestações que progridem, 20-35% dos bebês nascem com alguma deficiência (TKACHENKO *et al.*, 2019).

Esses bebês também podem ter uma taxa mais alta de deficiência intelectual e função neuropsicológica prejudicada, incluindo funções cognitivas tais como memória e função executiva. Estima-se que 30-60% das crianças expostas à isotretinoína *in utero* apresentarão comprometimento neurocognitivo (SEGÓVIA & GIROL, 2019).

As malformações congênitas podem resultar do uso de retinoides pela mãe durante a gestação. A terapia oral com isotretinoína não está totalmente definida como um risco absoluto para ocorrência de malformação congênita. Nesses casos, as taxas dos nascidos vivos de gestações que apresentaram malformações são 5-20% (GONÇALVES; 2021).

Os objetivos deste estudo foram analisar os riscos e efeitos colaterais em que é necessário o acompanhamento profissional durante o tratamento com este fármaco e verificar malformações congênitas.

Materiais e Métodos

Nesta revisão da literatura, foi estudado o uso de isotretinoína durante a gestação e sua relação com malformações congênitas. A análise foi baseada em pesquisa bibliográfica no *PubMed*, *Bireme*, *SciELO*, *Google Acadêmico* e *Biblioteca Virtual de Saúde (BVS)* usando os seguintes descritores: “Efeitos adversos”, “Retinoide” e “Malformações congênitas”, “*Adverse effects*”, “Retinoid” and “*Congenital malformations*”, combinados pelo operador booleano “and”.

Foram usados os seguintes critérios de inclusão: (1) artigos completos disponíveis gratuitamente na *internet* (2) em português e inglês, (3) publicados no período 2012-2022 e (4) cobertura geográfica ilimitada. Aqueles cujos temas diferiam do objetivo proposto ou não mencionavam o campo da saúde coletiva foram excluídos.

Foram extraídos dos artigos as seguintes informações: autores, ano de publicação, tipo de pesquisa, características da amostra, estratégias da coleta de dados e objetivos do estudo. Inicialmente, foram lidos os títulos e resumos; quando o esclarecimento não foi suficiente, foram buscados artigos em sua totalidade. Este estudo não teve suporte financeiro.

Resultados e Discussão

Desenvolvimento fetal

Após a concepção, dentro de 24 h após a fertilização, o óvulo começa a se dividir rapidamente em muitas células. Ele permanece na trompa de Falópio por cerca de três dias após a concepção. Em seguida, o óvulo fertilizado (blastócito) continua a se dividir à medida que passa lentamente pela trompa de Falópio até chegar ao útero. Seu próximo trabalho no útero é anexar ao endométrio (implantação). Porém, o blastócito rompe sua cobertura protetora antes da implantação. Quando o blastócito faz contato com o endométrio, os dois hormônios trocam ajudando o blastócito a se fixar (SILVA *et al.*, 2021).

Silva e cols. (2021) explicam que o primeiro trimestre vai desde a concepção até 12 semanas. Nesse período, o óvulo fertilizado muda de um pequeno agrupamento de células para um feto que começa a ter características de um bebê.

Após a união do gameta masculino ao gameta feminino (fecundação), há formação do zigoto como uma célula diploide. O processo de clivagem e as divisões por mitose começam a ocorrer no zigoto sem aumento no volume celular, originando os blastômeros e iniciando o desenvolvimento do embrião. A mórula é o primeiro estágio da clivagem, em que o embrião tem 16 células; a blástula é o segundo estágio, em que o embrião é denominado blastocisto; há 32 células em sua formação, ocorrendo a implantação no epitélio uterino (GALLAHUE; OZMUN; GOODWAY, 2013).

A fase da gástrula começa a partir da blástula, em que ocorre aumento na massa do embrião, surgindo o intestino primitivo e a diferença entre os folhetos embrionários, compostos pela ectoderme, endoderme e mesoderme. A fase final do desenvolvimento embrionário é a organogênese, que tem como característica a diferenciação entre tecidos e órgãos. No primeiro estágio, a organogênese apresenta a neurulação em que ocorre a formação do tubo neural, que depois se diferencia no sistema nervoso central. Na oitava semana de gestação, ocorre o final da organogênese. Durante esse tempo, o embrião tem cerca de 3 cm. Da nona semana até o nascimento, temos um feto (BERGUER, 2017).

No final do segundo mês, o feto chega a medir cerca de 2 cm, com peso aproximado de 9 g. Neste período, observa-se uma desproporção entre os tamanhos da cabeça e do corpo do feto, havendo saliências para dentes e língua enquanto os braços e pernas estão em formação. Na oitava semana, as células ósseas vão aparecendo, os órgãos sexuais começam a se desenvolver e as batidas do coração apresentam regularidade (DIANE; DUSKIN; MARTORELL, 2013).

De acordo com Gallahue, Ozmun e Goodway (2013), é no terceiro mês que ocorre a diferenciação entre sexos, protuberância estomacal e funcionamento dos rins; no final do terceiro mês de gestação o feto mede cerca de 8 cm. Os órgãos reprodutivos também se desenvolvem, mas o sexo ainda é difícil de distinguir na ultrassonografia. No final do terceiro mês, o feto está totalmente formado. Todos os órgãos e membros (extremidades) estão presentes e continuarão a se desenvolver, tornando-se funcionais. Os sistemas circulatório e urinário também estão funcionando e o fígado produz bile. A partir do terceiro mês de gestação, o ritmo de crescimento começa a acelerar. A partir do quarto mês, o feto dobra de tamanho; aos poucos, o tecido ósseo e os membros inferiores vão se alinhando ao corpo.

Nessa época, o feto chega a ter 50% do seu comprimento ao nascer; porém, a partir do quinto mês ele tem só 10% de seu peso ao nascer. Neste período, os órgãos internos continuam crescendo e vão ocupando seus lugares anatômicos; no final do quinto mês, o feto chega a medir 20-26 cm e pesa 227 g. No sexto mês, é possível notar que o feto apresenta pele vermelha e enrugada; ele ainda é imaturo, mesmo apresentando uma estrutura formada, medindo cerca de 36 cm e pesando 900 g (BERGUER, 2017).

A partir do sétimo mês até o nascimento, o peso do feto triplica; o tecido adiposo começa a se formar sob a pele e o cérebro pode controlar os sistemas do corpo. Entre os oitavo e nono meses, o feto continua a ganhar peso; como ocorre mudança de posição, os movimentos ficam mais explícitos; o vermelho da pele diminui de acordo com a distribuição da gordura e as veias são visíveis através da pele translúcida. As impressões nos dedos das mãos e dos pés são visíveis. Nesta fase, as pálpebras começam a se abrir e os olhos também se abrem. O feto responde aos sons movendo ou aumentando o pulso. Nesta fase, o feto fica com peso de 3-4 kg, e medindo cerca de 50 cm (DIANE; DUSKIN; MARTORELL, 2013).

No último século, uma preocupação permeou a todos com a possibilidade de usar substâncias durante a gestação e haver reflexos no embrião ou feto ainda em desenvolvimento, considerando que o uso de medicamentos às vezes é necessário durante a gravidez (SILVA *et al.*, 2021).

Medicamentos das classes dos Retinoides

Os compostos retinoides são um grupo de medicamentos relacionados com a vitamina A. Eles são usados para tratar vários distúrbios inflamatórios na pele, sendo usados no tratamento da acne há mais de 30 anos (CHIEN *et al.*, 2016).

Os retinoides são divididos em quatro categorias principais: ésteres de retinol, retinol, retinaldeído e ácido retinóico. Os três primeiros estão disponíveis como produtos de cuidados com a pele de venda livre, ao passo que o ácido retinóico está disponível só na forma de prescrição (SOUZA; MACHADO, 2022).

Entre os medicamentos das categorias de retinoides, os que necessitam de prescrição, tais como ácido retinóico, tretinoína, isotretinoína, trifaroteno e tazaroteno, são os que mais chamam atenção neste estudo, pois apresentam restrições de uso.

O ácido retinóico é a forma mais potente dos retinoides. Ele é a molécula de ponto final, que é biologicamente ativa na pele e, portanto, a mais forte. Por já estar ativo e não precisar de conversão na pele, ele começa a trabalhar sua renovação celular e reparação imediata. Porém, isso significa efeitos colaterais mais fortes que aqueles de suas contrapartes mais fracas. Devido a sua potência, o tratamento com ácido retinóico só pode ser obtido por meio de receita médica (AMARANTE *et al.*, 2021).

A Tretinoína é uma forma tópica de ácido retinóico puro; isto significa que ele já está ativo e não precisa ser convertido na pele. Ele é uma das formas mais populares de vitamina A para uso tópico e uma das formas mais pesquisadas até hoje, devido a seus efeitos positivos no fotoenvelhecimento e na acne. Por ser ácido retinóico puro, ele é um dos mais poderosos retinoides prescritos; porém, isso também significa que ele tem efeitos colaterais na pele, podendo ser usado junto a hidratantes. Apesar dos relatos de possíveis defeitos congênitos, é improvável que o adapaleno e a tretinoína tópicos levem

a malformações congênitas, dada a pequena quantidade absorvida (PACHAUD *et al.*, 2012).

A isotretinoína (13-cis-ácido retinóico) é a substância ativa do medicamento Roacutan®, retinoide de ação antisseborreica específico para tratamento oral de acne grave. Ela é a forma oral do ácido retinóico e o mais potente de todos retinoides; portanto, ela é muitas vezes reservada para o tratamento das formas mais graves e resistentes de acne. Por ser um medicamento de efeito muito mais intenso, seus efeitos colaterais incluem pele seca, olhos, nariz e lábios e dores musculares. O exame de sangue é verificado mensalmente para assegurar que o paciente esteja tolerando a medicação. Há várias contraindicações; a mais pertinente com a pesquisa é a relacionada aos casos de gravidez (incluindo mulheres grávidas ou que possam engravidar no curso do tratamento) (BAGATIN *et al.*, 2020).

O uso indiscriminado deste medicamento para o tratamento de acne, sem o conhecimento dos efeitos causados ao feto, contribui para ocorrência de malformações irreversíveis na criança (SEGÓVIA; GIROL, 2019).

O Trifaroteno é um medicamento de prescrição mais recente, usado para tratar acne. Ele é o único retinoide tópico que atinge seletivamente o receptor gama do ácido retinóico, que é o mais comum encontrado na pele. O trifaroteno é uma ótima opção para tratar acne, cobrindo áreas maiores do corpo. Devido à especificidade do receptor, o trifaroteno é o único retinoide aprovado pela FDA para grandes áreas na superfície da pele, incluindo peito, ombros e costas. Porém, ele é contraindicado em casos de gravidez e alergia ao medicamento (GUERRA-TAPIA, GONZÁLEZ-GUERRA, 2021).

O tazaroteno é o mais forte dos retinoides tópicos, conhecido como Tazorac. Ele se liga aos receptores beta e gama do ácido retinóico na pele, sendo usado para tratar problemas tais como acne, psoríase e danos à pele. Ele é contraindicado para quem tem hipersensibilidade a qualquer componente, outros retinoides ou derivados de retinol (isotretinoína, etretinato etc.) e em casos de gravidez e lactação. Assim, devido ao seu potencial para altas concentrações sistêmicas em uso tópico, o tazaroteno deve ser evitado durante a gravidez (WOLVERTON, 2012).

Nos EUA, esses agentes incluem adapaleno, tretinoína e tazaroteno. Segundo a FDA (*Food and Drug Administration*), o adapaleno e a tretinoína são medicamentos da categoria C para gravidez, ao passo que o tazaroteno é um medicamento da categoria X. Essas classificações decorrem parcialmente dos defeitos congênitos comumente relatados associados ao uso de isotretinoína, um retinoide sistêmico (PACHAUD *et al.*, 2012).

No Brasil, segundo a Portaria 344 (12/05/1998) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que regulamenta a venda de medicamentos controlados, a Isotretinoína é um fármaco de receita especial da lista C2. Ela só pode ser comercializada por meio de prescrição médica, com retenção de receita e apresentação do termo fornecido por quem prescreveu, relatando o uso do fármaco e suas restrições e contraindicações (OLIVEIRA, 2019; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998).

Uma meta-análise recente descartou grandes aumentos associados a taxas de abortos espontâneos, malformações congênitas, prematuridade e baixo peso ao nascer. Os mecanismos de ação incluem modulação da diferenciação de queratinócitos, com edólise e anti-inflamatório. A prevenção desses medicamentos é geralmente

recomendada a mulheres grávidas porque sua relação risco-benefício continua sendo questionável (KAPLAN *et al.*, 2015).

Malformações congênitas mais comuns causadas pelo uso de Retinoides

Ao discutir malformações congênitas associadas ao uso de retinoides, é inevitável falar sobre a síndrome do retinoide fetal, um padrão de defeitos congênitos mentais e físicos (malformações congênitas) que podem resultar de uma mãe tomando retinoides durante a gravidez. O risco absoluto de malformações congênitas após a terapia oral com isotretinoína ainda não está claro, mas as contraindicações ao uso dos medicamentos retinoides em casos de gravidez são fatos (ELIAS *et al.*, 2021).

A isotretinoína e as marcas comercialmente disponíveis podem causar anormalidades de desenvolvimento no feto (efeitos teratogênicos), embora sejam eficazes no tratamento da acne. Portanto, ela não deve ser usada durante a gravidez devido ao risco de defeitos congênitos: restrição e retardo no crescimento pós-natal; malformações no crânio e na região facial (craniofacial); anormalidades no sistema nervoso central (SNC) e coração; e/ou achados físicos adicionais. Anomalias adicionais podem incluir anormalidades renais, no timo e na glândula paratireoide (CASTRO *et al.*, 2020).

As características de bebês com síndrome retinoide fetal incluem anormalidades da região craniofacial, SNC e sistema cardiovascular. Os sintomas específicos e os achados físicos podem variar de uma criança para outra. Entretanto, os bebês afetados podem não apresentar todos os sintomas das anormalidades apresentadas neste estudo (SEGÓVIA; GIROL, 2019).

Anormalidades craniofaciais podem ocorrer em alguns bebês afetados, podendo ainda apresentar orelhas pequenas e de implantação baixa (microtia), com estreitamento (estenose) dos canais auditivos ou ausência de orelhas. Anormalidades nos ouvidos médio e interno também podem estar presentes, incluindo perda auditiva. Achados craniofaciais adicionais incluem olhos muito espaçados (hipertelorismo), fechamento incompleto no céu da boca (fenda palatina), sulco anormal no lábio superior (lábio leporino) e/ou subdesenvolvimento na área média da face (hipoplasia do terço médio da face). Alguns bebês afetados podem apresentar paralisia em certos nervos faciais (RIBEIRO, 2014; SEGÓVIA; GIROL, 2019).

As possíveis anormalidades cardiovasculares após exposição aos retinoides incluem malformações estruturais (anatômicas) no coração, tais como transposição dos grandes vasos, síndrome do coração esquerdo hipoplásico, defeitos no septo ventricular (DSV) e tetralogia de Fallot. A síndrome do coração esquerdo hipoplásico é caracterizada pelo subdesenvolvimento do ventrículo esquerdo, das válvulas aórtica e/ou mitral e da aorta ascendente (BURNS *et al.*, 2017; DOYLE *et al.*, 2019).

Os DSVs são aberturas anormais que podem ocorrer em qualquer porção do septo ventricular, a partição fibrosa que divide as duas câmaras de bombeamento inferiores do coração (ventrículos). O tamanho e a localização do defeito determinam a gravidade dos sintomas. Os DSVs pequenos podem fechar sem tratamento ou tornar-se menos significativos à medida que os bebês afetados amadurecem e crescem. Se um defeito de tamanho moderado estiver presente, o coração pode ser incapaz de bombear o sangue eficazmente, resultando em uma taxa de respiração anormalmente rápida

(taquipneia), sibilos, batimentos cardíacos anormalmente rápidos (taquicardia) e/ou incapacidade de crescer e ganhar peso na taxa esperada (falha para prosperar). Em algumas crianças sem tratamento adequado, os DSVs grandes podem causar complicações com risco de vida durante a infância (BEERMAN, 2020).

A tetralogia de Fallot é uma forma rara de doença cardíaca cianótica. A cianose é a coloração azulada anormal da pele e das membranas mucosas (lábios e língua), que ocorre devido aos baixos níveis de oxigênio circulante no sangue. A tetralogia de Fallot consiste em uma combinação de quatro defeitos cardíacos diferentes: defeito no septo ventricular; saída de sangue obstruída do ventrículo direito aos pulmões devido a um estreitamento anormal na abertura entre a artéria pulmonar e o ventrículo direito (estenose pulmonar); aorta deslocada que leva o sangue a fluir para a aorta dos ventrículos direito e esquerdo; e aumento anormal do ventrículo direito (DOYLE *et al.*, 2019).

Alguns bebês com síndrome fetal retinoide podem desenvolver anormalidades no SNC, incluindo hidrocefalia, uma condição em que o acúmulo excessivo de líquido cefalorraquidiano (LCR) no crânio causa pressão nos tecidos cerebrais, resultando em vários sintomas. O excesso de líquido pode aumentar a pressão no cérebro fazendo a cabeça ficar inchada. Bebês com síndrome fetal retinoide podem ter inteligência abaixo da média, apresentar dificuldades de aprendizado e atraso para atingir marcos de desenvolvimento, tais como se sentar ou engatinhar. Em algumas crianças, o prosencéfalo pode não se desenvolver, resultando em holoprosencefalia (DA SILVEIRA; SAMUEL, 2021).

Os bebês afetados também podem desenvolver uma condição conhecida como microcefalia, em que a circunferência da cabeça é menor que a esperada para sua idade e sexo devido a problemas de desenvolvimento. Isso pode resultar em deficiências de desenvolvimento e intelecto. Complicações adicionais podem surgir devido à microcefalia, incluindo problemas de equilíbrio e coordenação, bem como convulsões (OLIVEIRA DA SILVA *et al.*, 2013).

Os bebês com síndrome fetal retinoide podem apresentar anormalidades na função do timo, que está localizado abaixo da glândula tireoide no pescoço, na frente do peito, sendo a glândula primária do sistema linfático. O timo produz os glóbulos brancos necessários para proteger o corpo contra infecções (BIESKI, 2016).

Anormalidades adicionais que podem ocorrer em algumas crianças incluem membranas entre os dedos (sindactilia), malformações esqueléticas que afetam as pernas e a coluna e/ou baixo tônus muscular (hipotonia). Alguns bebês também podem desenvolver problemas oculares, tais como microftalmia, uma condição em que um ou ambos globos oculares são muito pequenos, levando a uma possível perda de visão. Alguns bebês nascem sem os olhos (anoftalmia) (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Casos clínicos de Malformação Congênita causada pelo uso de Retinoides reportados na literatura

No estudo realizado por Mondal, Shenoy e Mishra (2017) sobre a isotretinoína, o objetivo foi relatar o caso de um recém-nascido com história de exposição pré-natal à isotretinoína, com defeitos craniofaciais, incluindo anotia no lado esquerdo, microtia no lado direito, cardiopatia congênita complexa e malformação no sistema nervoso central.

O caso clínico apresentado pelos autores (2017) foi o de uma criança, gênero masculino, 1º dia, nascida de casamento não consanguíneo, que foi internada na Unidade de Recém-Nascidos do Instituto de Pós-Graduação de Pediatria (Índia). As queixas principais após o nascimento eram de choro fraco e ausência de ambas orelhas. Não havia histórico de diabetes gestacional, hipertensão e febre com exantema durante o período pré-natal. A mãe, primigesta de 26 anos, tinha histórico de uso de isotretinoína (cápsula 20 mg/dia) por orientação dermatológica para acne comedogênica nos primeiros dois meses de gravidez. A ultrassonografia materna e a triagem da tireoide foram normais durante o *check-up* pré-natal. Os autores entenderam que a causa deste distúrbio foi a exposição pré-natal à isotretinoína (Accutane). Há um risco de 35% para embriopatia à isotretinoína na prole de mulheres que continuam tomando isotretinoína além do 15º dia após a concepção. A dosagem diária de isotretinoína de 0,5-1,5 mg/kg de peso corporal materno é considerada teratogênica. As anormalidades encontradas em lactentes expostos à isotretinoína são as craniofaciais e cardiovasculares, no SNC, timo e paratireoide. Eles concluíram que a isotretinoína deve ser usada com cautela por mulheres em idade fértil, considerando a potencial teratogenicidade do medicamento.

O relato de caso publicado por Patraquim *et al.* (2015) sobre embriopatia por isotretinoína, trouxe o caso de um lactente do gênero masculino encaminhado para avaliação hospitalar por características dismórficas e atraso no desenvolvimento, aos onze meses. Ele nasceu por cesariana com quarenta semanas de gestação. A ultrassonografia pré-natal foi descrita como normal. A gravidez (primeira) não foi planejada, mas progrediu sem intercorrências. Seu peso, altura e perímetro cefálico eram adequados para a idade gestacional. Porém, após uma avaliação cuidadosa no setor de neonatos, foi notado que a mãe do paciente foi exposta à isotretinoína tanto no período pré-gestacional quanto gestacional (primeiros dois meses). Ele evoluiu com retardo global do desenvolvimento psicomotor. O exame físico mostrou hipotonia axial leve, movimentos descoordenados, interesse reduzido pelo ambiente circundante e anomalias craniofaciais; especificamente, orelhas de implantação baixa e displásicas, com lóbulos antevertidos, envergadura frontal, hipertelorismo, ponte nasal plana e filtro proeminente. Ele também apresentava uma aparente hipermobilidade articular, mais evidente nas articulações dos joelhos. Dadas as anormalidades observadas no exame e a história de exposição pré-natal à isotretinoína, uma embriopatia causada por esta droga foi uma hipótese levantada e um estudo de propedêutica. A imagem de ressonância magnética do cérebro mostrou anomalias craniofaciais. De acordo com a literatura, as características dismórficas descritas neste caso clínico são compatíveis com embriopatia por isotretinoína. A análise dos exames (hemograma, bioquímica e gasometria) da criança não revelou alterações significativas; o eletroencefalograma ambulatorial foi normal e a fisioterapia foi iniciada. Os autores concluíram que a exposição à isotretinoína sofrida pela mãe compreendeu os possíveis riscos fetais associados e a importância do uso de métodos contraceptivos eficazes. Para minimizar a teratogenicidade das mulheres expostas, um esforço deve ser realizado: informar as mulheres sobre os riscos potenciais.

Brancher e cols. (2014) realizaram um estudo para avaliar os efeitos do método Halliwick, uma conduta fisioterapêutica de quatro estágios de aprendizagem motora, usada para o desenvolvimento motor de um paciente com malformação congênita em

decorrência do uso de isotretinoína. O estudo de caso reportou uma criança de 4 anos de idade, que apresentou malformação congênita por isotretinoína e hipoplasia cerebelar induzida por isotretinoína. O paciente foi submetido a sessões de fisioterapia aquática pelo método Halliwick e observaram que o tratamento trouxe benefícios em vários aspectos do desenvolvimento motor do paciente incluindo controle postural.

Conclusão

O uso de isotretinoína no tratamento de afecções cutâneas tem sido contraindicado durante a gestação devido à malformação congênita observada em fetos ou embriões. Todos os medicamentos pertencentes à classe dos retinoides apresentam tal contraindicação em casos de gravidez e lactentes. A eficácia do fármaco é indiscutível no trato dermatológico, mas muitos artigos de casos clínicos têm mostrado problemas de anormalidades causados pelo uso da isotretinoína. Muitos relatos de caso apresentaram mães que estiveram expostas ao fármaco antes da gravidez; no curso do tratamento dermatológico, elas não cessaram os cuidados ao engravidar, e malformações congênitas ocorreram depois da gestação. É necessário conscientizar as pacientes sobre os malefícios que a isotretinoína pode causar e os riscos de uma gravidez durante o tratamento dermatológico, pois o medicamento pode não ter sido eliminado do organismo a tempo. São necessárias campanhas sobre o uso da isotretinoína, conscientização dos dermatologistas em prescrever e pacientes em seguir o tratamento dermatológico durante a gravidez para evitar malformações congênitas.

Referências

- AMARANTE, M.B. et al. Ácido retinóico e sua funcionalidade nas desordens Pigmentares: uma revisão de literatura. **Congresso Internacional em Saúde**. 2020. Disponível em: <https://publicacoeseventos.unijui.edu.br/index.php/conintsau/article/view/19759>. Acesso em: 24 jul. 2022.
- BAGATIN, E. et al. Consenso sobre o uso da isotretinoína oral na dermatologia – **Sociedade Brasileira de Dermatologia**. 2020. Disponível em: <http://www.anaisdedermatologia.org.br/pt-consenso-sobre-o-uso-da-articulo-S2666275220303118>. Acesso em: 29 jul. 2022.
- BERGER, Kathleen Stassen. **O desenvolvimento da pessoa do nascimento à terceira idade**. 9ª ed. Rio de Janeiro: LTC, 2017.
- BEERMAN, L.B. **Defeito do septo ventricular (DSV). Manual MSS**. 2020. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/pediatria/anomalias-cardiovasculares-cong%C3%AAnitas/defeito-do-septo-ventricular-dsv>. Acesso em 01 ago. 2022.
- BIESKI, G.L. Riscos e benefícios do uso do medicamento Isotretinoína para o tratamento da acne. **FACIDER Revista Científica**, n. 9, 2016. Disponível em: <http://revista.sei-cesucol.edu.br/index.php/facider/article/view/149> Acesso em: 12 ago. 2022.
- BRANCHER, E. et al. Método Halliwick: uma proposta fisioterapêutica na malformação congênita induzida por isotretinoína. **Fisioterapia Brasil** - Volume 15 - Número 4. 2014. Disponível em: <https://portalatlanticaeditora.com.br/index.php/fisioterapiabrasil/article/view/355/623>. Acesso em: 02 ago. 2022.
- BURNS, Dennis Alexander Rabelo. et al. **Tratado Brasileiro de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria**. 4ª ed. Barueri: Manole, 2017.
- CASTRO, I.N.A. et al. O uso de isotretinoína em mulheres grávidas E o seu efeito no desenvolvimento embrionário. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research - BJSCR**. 2020. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20200409_102433.pdf. Acesso em: 12 jul. 2022.
- CHIEN, A.L., et al. Treatment of Acne in Pregnancy. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. March 2016, 29 (2) 254-262. Disponível em: <https://www.jabfm.org/content/29/2/254>. Acesso em: 12 jul. 2022.
- DA SILVEIRA, F. M., SAMUEL, B. Embriologia do sistema nervoso central: aspectos clínicos: embriologia do sistema nervoso central: aspectos clínicos. **CPAH Science Journal of Health**, Vol.4. n1, 2021.

- DIANE, E. Papalia, FELDMAN, Ruth Duskin, MARTORELL, Gabriela Alicia. **Desenvolvimento Humano**. 12 ed. Porto Alegre: Artmed.2013.
- DOYLE, T.; MCHUGH, A. K.; FISH, F. A. **Management and outcome of tetralogy of Fallot**. **UpToDate**. 2019. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/management-and-outcome-of-tetralogy-of-fallot?source=history_widget. Acesso em: 3 ago. 2022.
- ELIAS, M. A., VILLAR, V. B., IMPERADOR, C. H., FÁVARO, P. C. Análise do conhecimento de estudantes de ensino superior a respeito da Síndrome Retinoide Fetal. **Ulakes Journal of Medicine**, 1(1). 2021. Disponível em: <https://revistas.unilago.edu.br/index.php/ulakes/article/view/384>. Acesso em: 03 ago. 2022.
- GALLAHUE, David. L.; OZMUN, John. C.; GOODWAY, Jacqueline. D. **Compreendendo o desenvolvimento motor: bebês, crianças, adolescentes e adultos**. 7ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- GONÇALVES, A. F., et al. Uso indiscriminado de isotretinoína no tratamento da acne severa e seus efeitos adversos. **Revista Artigos**. Com, 32, e9216. 2021. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/artigos/article/view/9216>. Acesso em: 23 mai. 2022.
- GONÇALVES, M.K.S. et al. Prevalência e fatores associados às malformações. **Acta Paulo**. Enfermagem. 34. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.37689/acta-ape/2021AO00852>. Acesso em: 12 mai. 2022.
- GUIMARÃES, A.L et al. Análise das malformações congênitas a partir do relacionamento das bases de dados de nascidos vivos e óbitos infantis. **Rev Bras Saúde Mater Infant**. 2019; Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/VDWcWKTpjfRMPY4DSYqL64C/?lang=pt>. Acesso em: 20 mai. 2022.
- GUERRA-TAPIA, A.; GONZÁLEZ-GUERRA, E. 2021. A new prospect in retinoid therapy: trifarotene. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 112, n. 10, p. 869-872, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33984312/>. Acesso em: 15 jul. 2022.
- KAPLAN, Y.C., et al. Pregnancy outcomes following first trimester exposure to topical retinoids: a systematic review and meta-analysis. **Br J Dermatol** 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.14053>. Acesso em: 15 jul. 2022.
- MONDAL, D., SHENOY, S. R., MISHRA, S. Retinoic acid embryopathy. **International Journal of Applied and Basic Medical Research**, 7(4), 264.2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5752814/pdf/IJABMR-7-264.pdf>. Acesso em: 01 ago. 2022.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1988. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html Acesso em: 01 ago. 2022.
- OLIVEIRA, G.A. et al. Isotretinoína no tratamento da acne: riscos e benefícios. **Revista Saúde dos Vales**, v. 1, n.1, 2020. Disponível em: https://www.revistas.unipacto.com.br/storage/publicacoes/2020/418_isotretinoina_no_tratamento_da_acne_e_riscos_e_beneficios.pdf. Acesso em: 03 ago. 2022.
- OLIVEIRA-BRANCATI, et al. Birth defects in Brazil: outcomes of a population-based study. **Genet Mol Biol**. Feb;43(1):e20180186. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/gmb/a/csBRk9G4J5MSjzBqnb9S8g/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 10 mai. 2022.
- OLIVEIRA DA SILVA, A.; et al. Relação entre o uso de Isotretinoína durante o período gestacional e má-formação congênita. **Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão**, v. 3, n. 2, 3 fev. 2013. Disponível em: <https://periodicos.unipampa.edu.br/index.php/SIEPE/article/view/60769>. Acesso em: 3 ago. 2022.
- PANCHAUD, A., CSAJKA, C., MERLOB, P. Pregnancy Outcome Following Exposure to Topical Retinoids: A Multicenter Prospective Study. **J Clin Pharmacol**. 2012. Disponível em: <https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1177/0091270011429566>. Acesso e: 12 jun. 2022.
- PATRAQUIM, C. et al. Isotretinoin embryopathy: report of one case. **Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine**, v. 5, n. 1, p. e050108-e050108, 2016. Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=Isotretinoin+embryopathy%3A+report+of+one+case+Cl%C3%A1udia+Patraquim+1&btnG=. Acesso em: 1 ago. 2022.
- RIBEIRO, R. C. Anomalias Congênitas e Manifestações Orais. **Universidade Fernando Pessoa, Porto**. 2014. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4395/1/Anomalias%20Cong%C3%A9nitas%20e%20Manifesta%C3%A7%C3%B5es%20Orais.pdf>. Acesso em: 28 jul. 2022.
- SEGÓVIA, L. GIROL, A.P. Isotretinoína durante a gestação e malformações fetais associadas. 2019. **BDEF - Enfermagem** Disponível em: <http://www.webfipa.net/facfipa/ner/sumarios/cuidarte/2019v2/93.pdf>. Acesso em: 23 jul. 2022.
- SILVA, ME da; et al. Agentes teratogênicos e desenvolvimento fetal: uma revisão narrativa. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i5.14555. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/14555>. Acesso em: 21 jul. 2022.
- SOUZA, F.K M. de; MACHADO, K. E. Benefícios da utilização da vitamina A tópica e seus derivados na prevenção do envelhecimento cutâneo. **Revista de psicologia**, [S.l.], v. 16, n. 60, p. 702-717, maio 2022.

ISSN 1981-1179. Disponível em: <https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/3456>. Acesso em: 02 ago. 2022.

TKACHENKO E, SINGER S, SHARMA P, BARBIERI J, MOSTAGHIMI A. US Food and Drug Administration reports of pregnancy and pregnancy-related adverse events associated with isotretinoin. **JAMA Dermatol.** 2019;155(10):1175-1179. doi:10.1001/jamadermatol.2019.1388. Disponível em:

<https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/2738261>. Acesso em 18 mai. 2022.

WOLVERTON, Stephen E. , ed. **Comprehensive dermatologic drug therapy**. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2012.