

Uso de azitromicina para tratamento de flare up durante uso de isotretinoína

Use of azithromycin for flare up treatment during isotretinoin use

Resumo

Introdução

A isotretinoína é indicada para acne, porém seu uso está associado a efeitos adversos clínicos, onde os casos de flare up podem ocorrer em virtude do aumento da colonização de bactérias. Para tanto, o antibiótico azitromicina pode ser uma excelente alternativa por possuir propriedades anti-inflamatórias.

Objetivos

O presente artigo busca elucidar o leitor acerca do uso de azitromicina no tratamento do flare up, durante o uso de isotretinoína, bem como trazer uma análise aprofundada sobre o tema acerca da doença.

Materiais / Sujeitos e Métodos

Foi utilizado como fonte de pesquisa as plataformas PubMed e Google Scholar, para a busca de periódicos científicos, teses, dissertações e trabalhos de conclusão de curso, no período de 2012 a 2022 em língua inglesa, espanhola e portuguesa.

Resultados

O uso de isotretinoína estimula o excesso de sebo nas glândulas sebáceas e por consequência o agravamento da acne na formação de flare up, onde a associação da azitromicina durante o tratamento com isotretinoína visa diminuir o quadro inflamatório que precisa de controle para diminuir os efeitos adversos.

Conclusões

O presente estudo constatou que o uso do antibiótico azitromicina pode melhorar os sintomas de flare up, decorrentes do uso do retinoide isotretinoína que é uma droga segura no tratamento de acne.

Abstract

Isotretinoin is indicated for acne, where cases of exacerbation may occur due to increased colonization of bacteria. The antibiotic azithromycin is an alternative because it has anti-inflammatory properties. This article explores the use of azithromycin in the treatment of flare ups during isotretinoin use. It was used as a research source on the PubMed and Google Scholar platforms, to search for scientific journals, theses, dissertations and course completion papers, from 2012 to 2022 in English, Spanish and Portuguese. The use of isotretinoin stimulates the excess of sebum in the sebaceous glands and consequently the worsening of acne in the formation of flare ups, where the association of azithromycin during treatment with isotretinoin decreases the inflammatory condition that needs to be controlled to reduce the adverse effects. The present study found that the use of the antibiotic azithromycin can improve symptoms of exacerbation resulting from the use of the retinoid isotretinoin, which is a safe drug in the treatment of acne.

Autora



Isis Rocha Machado de Souza
Pós-graduanda em Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Palavras-chave

Azitromicina. Flare Up. Isotretinoína.
Acne. Tratamento.

Keywords

*Azithromycin. Explode. Isotretinoin. Acne.
Treatment.*

Trabalho submetido: 15/02/23. Publicação aprovada: 24/03/23. Financiamento: nenhum. Conflito de interesses: nenhum.

INTRODUÇÃO

A acne é uma patologia de natureza inflamatória crônica da unidade pilosebácea, a qual é, comumente, autolimitada e aparece, majoritariamente, em adolescentes. Ademais, clinicamente é caracterizada, especialmente, pela formação de comedões, pápulas eritematosas, pústulas, bem como pode também estar associada à presença de nódulos ou pseudocistos, os quais se concentram em áreas do corpo como face, tronco e, por fim, nádegas. Como fatores desencadeantes da acne, dentre os mais comuns, destaca-se a dioxina, hidantoína, anticoncepcionais orais, glicocorticóides e danazol ⁽¹⁾.

No tocante ao diagnóstico da acne, leva-se, primordialmente, em consideração a presença de comedões. Ademais, este é um diagnóstico clínico, de modo que não há a necessidade de nenhum exame laboratorial, somente em casos em que existe a hipótese de alguma patologia endócrina associada ao desencadeamento na acne. Conforme o diagnóstico é realizado, os tratamentos mais habitualmente utilizados tópicos e sistêmicos têm sido eficazes e melhoram as lesões, contudo, a instituição do tratamento com isotretinoína e azitromicina oral trouxe mudanças significativas para o manejo da acne severa e resistente, podendo levar à melhora longa e até a cura permanente ^(2, 3).

A azitromicina é uma medicação com classificação antibiótica que possui propriedades anti-inflamatórias, a qual é utilizada para o tratamento de diferentes tipos de infecção. Esta foi descoberta em 1980, aprovada para uso médico em 1988 e, atualmente, constitui a lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde (OMS). Assim sendo, diferentes autores preconizam o uso da azitromicina na abordagem clínica da acne, tendo em vista a sua posologia de fácil aderência. Para além disso, muitos estudos têm sido realizados com o intuito de avaliar a efetividade deste medicamento, assim, no que concerne aos resultados encontrados, esses apontam que a azitromicina é segura e eficaz no tratamento da acne em adolescentes e adultos ^(3, 4).

A isotretinoína (ácido-13-cis-retinoico) se refere a um tipo de retinóide derivado da vitamina A cuja sintetização foi realizada em 1955. Entretanto, somente

em 1973 iniciou-se os estudos acerca do seu uso na acne e em outras condições clínicas, de modo que, em 1980, tornou-se a opção mais efetiva para o tratamento da acne nódulo-cística. Os retinóides agem no crescimento e na diferenciação das células epidérmicas, atuam interferindo na atividade da glândula sebácea, bem como possuem propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias. Em vista disso, atualmente, é indicada para acne moderada e resistente a outros tipos de tratamento ⁽⁵⁾.

Ainda neste viés, é pertinente destacar que o uso da isotretinoína está associado a efeitos adversos clínicos, causando receio por parte dos médicos e pacientes, o que acaba por limitar o uso da medicação. Alguns desses efeitos são dose-dependentes, de modo que, com a dose recomendada, o risco-benefício, geralmente, é aceitável, especialmente quando considerada a gravidade da doença. Ademais, os efeitos adversos, comumente, são reversíveis mediante a alteração da dose ou interrupção do tratamento. Os efeitos adversos clínicos da isotretinoína, assim como de outros retinóides, são divididos em dois grupos: efeitos mucocutâneos e efeitos tóxicos sistêmicos ⁽³⁾.

Dentre estes efeitos adversos, estão o aumento das infecções cutâneas e o agravamento das lesões no período inicial de uso, os quais geram um quadro chamado de flare up. O flare up pode ocorrer em virtude do aumento da colonização de bactérias que, comumente, se dá devido a redução da produção de sebo. Assim sendo, tem sido cada vez mais frequente a associação da azitromicina à isotretinoína no tratamento da acne, uma vez que a azitromicina possui uma eficácia ligeiramente superior no tratamento de infecções cutâneas, em relação a outros medicamentos de classificação antibiótica ^(6, 7).

Diante disso, o objetivo do presente trabalho é investigar o uso de azitromicina no tratamento do flare up durante o uso de isotretinoína. Para tanto, se concentrará na descrição do assunto visando discorrer acerca dos efeitos adversos clínicos do uso de isotretinoína, bem como abordar e discutir os resultados obtidos mediante a associação da azitromicina.

MATERIAIS, SUJEITOS E MÉTODOS

O artigo aqui descrito trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura sobre o uso de azitromicina no tratamento de pacientes cometidos com flare up durante uso de isotretinoína. Sendo assim, foi feito buscas sobre o assunto nas bases de dados do PubMed e do Google Scholar entre os anos de 2012 e 2022, onde foram encontrados artigos, livros, dissertações, etc. Além disso, foram utilizadas as seguintes palavras-chave para a busca do material eletrônico encontrado: “azitromicina”, “flare up”, “acne”, “treatment” e “isotretinoína”. Tais materiais foram revisados na língua inglesa, espanhola e portuguesa, sendo que, foram selecionados artigos que tivessem maior relevância com o assunto do presente artigo. Depois de feita as condições estabelecidas, foi encontrado 20 artigos, onde 9 estavam na base de dados do PubMed e 11 na base do Google Scholar, onde não foi encontrado duplicidade em ambas as bases selecionadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Por ser bastante efetivo no combate aos cravos e espinhas, a isotretinoína é um medicamento que deve ser administrado com cautela, visto que o mesmo pode desencadear múltiplos efeitos colaterais. As flare ups podem ocorrer por diversos fatores como o stress, tabagismo, problemas hormonais e genéticos ou até mesmo pela administração de certos medicamentos. O tratamento com isotretinoína para a acne pode acarretar na formação de flare ups levando ocasionalmente a acne fulminante. Diante disso, a associação de antibióticos como a azitromicina durante o tratamento com isotretinoína pode diminuir o quadro inflamatório da acne, que costuma piorar em alguns pacientes quando se inicia o tratamento com a isotretinoína ou até mesmo quando há o aumento da dosagem desse medicamento e fazendo com que o antibiótico, reduza o risco de formação dessas cicatrizes ocasionadas pela inflamação durante o tratamento ⁽⁸⁾.

Para Borghi et al., a terapia oral usando isotretinoína está diretamente associada a vários efeitos adversos, que dependendo da dose, pode causar surtos

inflamatórios agudos durante as primeiras 3 a 5 semanas de tratamento. Além disso, tais crises manifestam-se pelo agravamento paradoxal da acne, notadamente do componente inflamatório. Porém, para as formas leves de surto resolvem-se espontaneamente e não requerem mudança ou descontinuação do tratamento. Alguns pacientes se angustiam quando o surto inflamatório é grave, onde tais crises graves precisam ser diferenciadas da acne fulminante, que apresenta sinais sistêmicos, sintomas articulares e sinais bioquímicos de inflamação. Esse agravamento da acne inflamatória leva ao desenvolvimento de cicatrizes, que em casos graves o uso de esteroides sistêmicos e a redução ou descontinuação da isotretinoína são necessárias. Apesar do uso da isotretinoína oral na extensão dessas exacerbações ainda não ser comprovada, tal melhora pode ser atingida com a descontinuação da isotretinoína, sendo que o agravamento da inflamação pode ser dado pelo aumento da dosagem. Para tanto, evitando os surtos de acnes a sugestão pela maioria dos dermatologistas é a diminuição da dosagem que não pode ultrapassar 0,5 mg/kg/dia no primeiro mês, podendo aumentar a dose diária para 1 mg/kg nos meses subsequentes ⁽⁹⁾.

Em um estudo apresentado por Bagatin et al., com a finalidade de comunicar experiência e recomendação de dermatologistas brasileiros sobre uso oral do fármaco isotretinoína na dermatologia. Cerca de 100% dos autores que fizeram a investigação, afirmaram que não houve dúvidas sobre a eficácia da isotretinoína oral no tratamento da acne, até mesmo como adjuvante na correção de cicatrizes, mas alguns eventos adversos podem aparecer como as mucocutâneas que são controláveis. Já nos casos de atraso do crescimento, cicatrização anormal, depressão e doenças inflamatórias intestinais não tiveram relação alguma com o uso do fármaco ⁽¹⁰⁾.

Existe algumas indicações não aprovadas, mas que podem representar uma opção favorável a depender do caso, a exemplo dos casos de rosácea refratária, dermatite seborreica grave, estabilização do campo de cancerização com fotoenvelhecimento avançado e alopecia frontal fibrosante. Já nos casos em que há distúrbios da queratinização, a acitretina apresenta desempenho superior. Porém, é importante levar em consideração que não são recomendadas indicações com objetivo unicamente estético ou de controle da oleosidade ^(10, 11).

Em se tratando um paciente de 18 anos que apresentava acne inflamatória moderada na face e tronco a cerca de quatro anos e tinha cicatrizes, com impacto negativo na qualidade de vida. O mesmo foi submetido anteriormente a quatro ciclos de ciclina oral associada à combinação tópica de peróxido de benzoíla e adapaleno, com melhora e recidiva em dois a três meses. Porém, no último ciclo o paciente obteve piora na vigência do tratamento, sendo encaminhado para o tratamento com isotretinoína oral 40 mg/kg/dia. Isso fez com que houvesse regressão total das lesões após quatro meses, bem como a manutenção por mais um mês com dose total de 100 mg/kg/dia, como mostrado na (figura 1) ⁽¹⁰⁾.

Figura 1 - Tratamento de manutenção com adapaleno 0,1% gel por 12 meses.



Fonte: Bagatin et al ⁽¹⁰⁾.

Já em um segundo caso com um paciente de 22 anos com acne conglobata apenas na face que já havia ocorrendo a 15 meses, sendo tratado anteriormente com antibióticos orais e produtos tópicos sem apresentar melhora. Diante disso, foi introduzida isotretinoína 20 mg/dia (0,3 mg/kg/dia) e prednisona 40, 30, 20 e 10 mg/dia a cada sete dias. Onde, a duração do tratamento foi de 18 meses (160 mg/kg), até as lesões se resolverem completamente como mostrado na (figura 2) ⁽¹⁰⁾.

Figura 2 - Tratamento de manutenção com peróxido de benzoíla 5% por 12 meses.



Fonte: Bagatin et al ⁽¹⁰⁾.

Sendo assim, a isotretinoína oral tem uma eficácia clínica superior quando comparado aos outros tratamentos da acne, promovendo cura ou remissão prolongada, assim como melhora na qualidade de vida dos pacientes acometidos pela doença. Podemos perceber por meio das figuras que o uso de isotretinoína oral possibilitou a cura da acne e também ausência de recidiva em dois anos de seguimento, sem que houvesse controvérsias acerca do seu uso. Vale destacar que o uso de isotretinoína oral é aprovado para tratamento de acne grave (conglobata e nódulo-cística), como também é indicada para formas nódulo-cística e papulopustulosa moderadas, que são resistentes a outros tratamentos, com tendência a formar cicatrizes, trazendo prejuízo emocional e das funções sociais. Cerca de 2 a cada 3 pacientes apresentam cura quando submetidos ao tratamento, onde algumas recorrências podem acontecer, porém leves e controláveis por meio de tratamentos tópicos, mas mesmo assim, algumas características da doença podem favorecer a recidiva e ao retratamento ^(10,12-14).

Segundo um estudo realizado por Kardeh et al., que investigou a eficácia da azitromicina oral no tratamento da acne vulgar, observou-se que na acne há um aumento de fatores pró-inflamatórios como IL-1 α , TNF- α , PGE2 e IL-8, onde os efeitos terapêuticos da azitromicina podem ser mediados por aspectos antimicrobianos desse agente e também como potenciais anti-inflamatórios e imunomoduladores. Alguns estudos com azitromicina e doxiciclina mostram que a última é mais eficaz, porém a

azitromicina oral também é uma opção eficaz e bem tolerada para o tratamento da acne ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Jiang et al., investigou os perfis genéticos de pacientes com acne grave que responderam de forma variada à terapia com isotretinoína oral (ISO). Dos 113 participantes que apresentavam acne vulgar com grau de Pillsbury IV, foram selecionados nove pacientes após 8 semanas de uso do medicamento e subdivididos em categorias diferentes relacionadas ao modo de tratamento. Foram coletados o sangue periférico antes e depois do tratamento e logo em seguida submetidos a tecnologia de sequenciamento de RNA de alto rendimento e análise de bioinformática. Diante dos resultados que comparavam o tratamento ISO pré e pós-oral, a expressão gênica foi alterada em 39 genes no grupo ISO-efetivo, 345 genes no grupo ISO-ineficaz e 57 genes no grupo de acne induzida por ISO, onde os indivíduos do controle saudável revelou 34 genes regulados positivamente e 23 negativamente, já quando comparado aos casos ineficazes foram identificados 1835 genes alterados, mostrando assim, que o tratamento com ISO oral pode alterar de forma temporária a expressão gênica em pacientes com acne. Diante disso, os mecanismos terapêuticos ISO estiveram envolvidos na regulação da reação inflamatória e no processo de reparo do DNA, mostrando que os genes GATA2, C4BPA, CCR5, DEFA3, ELANE, MMP9 e RPS4Y1 podem participar do agravamento da acne induzido por ISO ⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

CONCLUSÕES / CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os resultados do presente estudo é possível constatar que o uso da isotretinoína no tratamento de acne é uma droga segura, principalmente em relação a seus efeitos adversos, tanto clínicos como laboratoriais. Onde os efeitos adversos clínicos encontrados nos pacientes são decorrentes da diminuição da produção de sebo, redução da espessura do estrato córneo e também da alteração da função de barreira da pele, sendo necessário o uso de antibióticos como a própria azitromicina para tal, além de possuir uma eficácia superior no tratamento de infecções cutânea em relação a outros medicamentos no tratamento das manifestações do flare up. Para uma melhor avaliação dos riscos de outros eventos

adversos é preciso considerar a necessidade de mais evidências por meio de estudos de coortes e registros observacionais.

REFERÊNCIAS

1. Hernández WR. Manejo y Tratamiento del acné (Bases para el diagnóstico y tratamiento). Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. [Internet]. 2014 [Citado 2022 Set.18];71(609):107-110. Disponível em: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2014/rmc141r.pdf>
2. Orozco B, Campo ME, Anaya LA, Atuesta J, Mabel JÁ, Balcázar LF, et al. Guías colombianas para el manejo del acné, una revisión basada en la evidencia por el Grupo Colombiano de Estudio en Acné. Rev Asoc Colomb Dermatol. [Internet]. 2011 [Citado 2022 Set.18];19:129-158. Disponível em: <https://revista.asocolderma.org.co/index.php/asocolderma/article/view/373/349>
3. Brito MD, Sant'Anna IP, Galindo JC, Rosendo LH, Santos JB. Avaliação dos efeitos adversos clínicos e alterações laboratoriais em pacientes com acne vulgar tratados com isotretinoína oral. An Bras Dermatol. [Internet]. 2010 [Citado 2022 Set.18];85:331-7. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/4H4bv3ZNnFkkq3nHk4fmN7h/?format=pdf&lang=pt>
4. Kapadia N, Talib A. Acne treated successfully with azithromycin. Int J Dermatol. [Internet]. 2004 Out [Citado 2022 Set.18];43(10):766-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02058.x>
5. Bardazzi F, Savoia F, Parente G, Tabanelli M, Balestri R, Spadola G, et al. Azithromycin: a new therapeutical strategy for acne in adolescents. Dermatol Online J. [Internet]. 2007 Out [Citado 2022 Set.18];13(4):4. Disponível em: <https://escholarship.org/uc/item/3qf1x5t6>
6. Balak DMW. Topical trifarotene: a new retinoid. Br J Dermatol. [Internet]. 2018 Ago [Citado 2022 Set.18];179:231-2. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjd.16733>
7. Wahab MA, Rahman MH, Monamie NS, Jamaluddin M, Khondker L, Afroz W. Isotretinoin versus weekly pulse dose azithromycin in the treatment of acne-a comparative study. J Pak Assoc Dermatol. [Internet]. 2016 Dez [Citado 2022 Set.18];18:9-14. Disponível em: <https://www.jpap.com.pk/index.php/jpap/article/view/559/532>

8. MDSaúde. Roacutan (isotretinoína) para acne. [Internet]. 2022 Mai [Citado 2022 Set.18]. Disponível em: <https://www.mdsaude.com/dermatologia/roacutan-isotretinoína/>
9. Borghi A, Mantovani L, Minghetti S, Virgili A, Bettoli V. Acute acne flare following isotretinoin administration: potential protective role of low starting dose. *Dermatology*. [Internet]. 2009 [Citado 2022 nov.10];218(2):178. Disponível em: https://web.archive.org/web/20161008001037id_/http://www.karger.com:80/Article/PDF/182270
10. Bagatin E, Costa CS, Rocha MA, Picosse FR, Kamamoto CS, Pirmez R, et al. Consenso sobre o uso da isotretinoína oral na dermatologia–Sociedade Brasileira de Dermatologia. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. [Internet]. 2020 Nov [Citado 2022 nov.15];95:19-38. Disponível em: <http://www.anaisdedermatologia.org.br/pt-consenso-sobre-o-uso-da-articulo-S2666275220303118>
11. Costa CS, Bagatin E, Martimbianco AL, da Silva EM, Lúcio MM, Magin P, et al. Oral isotretinoin for acne. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. [Internet]. 2018 [Citado 2022 nov.17];1-11. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD014917/pdf/full>
12. 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*. [Internet]. 2016 Mai [Citado 2022 nov.17];74(5):945-73. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962215026146>
13. Rocha MA, Bagatin E. Adult-onset acne: prevalence, impact, and management challenges. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. [Internet]. 2018 Fev [Citado 2022 nov.25];11:59-69. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5798558/>
14. Del Rosso JQ. Face to face with oral isotretinoin: a closer look at the spectrum of therapeutic outcomes and why some patients need repeated courses. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. [Internet]. 2012 Nov [Citado 2022 nov.25];5(11):17. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3509883/>
15. Kardeh S, Saki N, Jowkar F, Kardeh B, Moein SA, Khorraminejad-Shirazi MH. Efficacy of azithromycin in treatment of acne vulgaris: a mini review. *World J Plast Surg*. [Internet]. 2019 Mai [Citado 2022 dez.04];8(2):127. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6620802/>
16. Ullah G, Noor SM, Bhatti Z, Ahmad M, Bangash AR. Comparison of oral azithromycin with oral doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*. [Internet]. 2014 Mar [Citado 2022 dez.

05];26(1):64-7. Disponível em: <https://www.ayubmed.edu.pk/JAMC/26-1/Ghafoor.pdf>

17. Moravvej H, MOUSAZADEH HA, Yousefi M, Givrad S. Efficacy of doxycycline versus azithromycin in the treatment of moderate facial acne vulgaris. *Iran J Dermatol.* [Internet]. 2012 Mar [Citado 2022 dez.06];15:7-10 Disponível em: http://www.iranjid.ir/article_101404_8b6e624bfe1ec2227f73a40dbf9465b3.pdf
18. Jiang Y, Chen H, Han L, Xie X, Zheng Y, Lai W. Altered gene expression in acne vulgaris patients treated by oral isotretinoin: A preliminary study. *Pharmgenomics Pers Med.* [Internet]. 2020 Set [Citado 2022 dez.07];13:385. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7509477/>
19. Kelhälä HL, Palatsi R, Fyhrquist N, Lehtimäki S, Väyrynen JP, Kallioinen M, et al. IL-17/Th17 pathway is activated in acne lesions. *PloS one.* [Internet]. 2014 Ago [Citado 2022 dez.07];9(8):e105238. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0105238>
20. Bernardini N, Skroza N, Tolino E, Mambrin A, Anzalone A, Balduzzi V, et al. IL-17 and its role in inflammatory, autoimmune, and oncological skin diseases: state of art. *International journal of dermatology.* [Internet]. 2020 Abr [Citado 2022 dez.09];59(4):406-11. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ijd.14695>