



ACITRETINA NA PSORÍASE

Gladys Aires Martins¹

¹ Especialista em dermatologia pela SBD e AMB
Mestre em dermatologia pela UFMG
Coordenadora do ambulatório de psoríase do Hospital Universitário de
Brasília - UnB

Introdução

Acitretina (Neotigason[®]) é um retinoide sintético, de segunda geração, monoaromático, que substituiu o etretinato (Tigason[®]) no tratamento da psoríase. Tem ação também em distúrbios da queratinização, em certas dermatoses (líquen plano, lúpus eritematoso, líquen nítido, líquen escleroatrófico, líquen amiloide, pustulose subcórnea, hiperplasia angiolímfóide com eosinofilia, foliculite eosinofílica), em linfomas cutâneos e na quimioprevenção e tratamento de câncer cutâneo em genodermatoses (xeroderma pigmentoso, síndrome do nevo basocelular, epidermodisplasia verruciforme) e nos induzidos por PUVA e ciclosporina.^{1,2,3,4}

Modo de Ação

Sabe-se que os retinoides se ligam a receptores nucleares, já que alteram a expressão de uma variedade de genes, contudo o seu mecanismo de ação na psoríase ainda não está totalmente esclarecido, admitindo-se que tenha efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios, além de agir sobre o crescimento e a diferenciação celular epidérmica.^{2,3,4} Na epiderme, ela reduz a proliferação de queratinócitos e estimula a diferenciação celular, e na derme, inibe a migração de neutrófilos para a epiderme e reduz em 50 a 65% os linfócitos T CD25 na lesão, interferindo, desta forma, nas ações induzidas por diferentes citocinas.⁴ No entanto, em contraste com outras medicações antipsoriásicas, não é citotóxica nem imunossupressora.

Metabolismo

O etretinato é a pró-droga da acitretina, visto que é seu metabólito ativo, apresentando-se sob a forma isomérica com metabólitos trans e cis interconversíveis, sendo ambos teratogênicos.^{1,2} Ainda que tenha melhor perfil farmacocinético (pouca lipofilia e meia-vida de dois a quatro dias), pequenas quantidades de acitretina podem ser convertidas a etretinato, que é 50 vezes mais lipofílico e tem meia-vida de eliminação mais lenta (de 80 a 175 dias).^{1,2} Esta conversão é aumentada pelo consumo de álcool, devendo sua ingestão ser proibida durante o tratamento e por mais 2 meses após o seu término, porque se acredita que, na ausência do etanol, a acitretina seria totalmente eliminada ao final de dois meses.^{6,7} Cabe ressaltar que existem xaropes, alguns medicamentos e temperos alimentares que contêm etanol. Portanto, as advertências válidas para o etretinato, também se aplicam à acitre-

tina, uma vez que é formalmente contraindicada na gestação (categoria X), sendo, em mulheres férteis, a contracepção obrigatória, por período adicional de três anos após a suspensão da medicação.

Após administração oral, há variações individuais em sua absorção (de 36 a 95%).² A biodisponibilidade é significativamente melhorada com a ingestão de alimentos. Em decorrência do seu alto grau de ligação proteica, penetra rapidamente nos tecidos corpóreos, atravessa a barreira placentária e é excretada pelo leite materno.^{1,2,3} A acitretina é metabolizada, por isomerização, para o isômero 13-cis (cisacitretina), por glicuronidação e por ruptura da cadeia lateral.^{1,2} A eliminação se dá pelas vias hepática e renal, devendo a substância ser usada com cautela em portadores de insuficiência renal.

Interações medicamentosas

Por mais que a acitretina tenha poucas interações medicamentosas, há relato de possível interação com contraceptivo oral em microdosagem de progesterona, sendo esse tipo de pílula contraindicado durante o tratamento com acitretina.^{1,2} Recomenda-se que pacientes em uso de fenitoína tenham suas doses ajustadas, uma vez que a acitretina diminui a ligação da fenitoína às proteínas plasmáticas, e há relatos de que o uso concomitante de carbamazepina e a primidona diminuam a efetividade da acitretina.^{2,3,7,8} Também sugere-se que a acitretina aumente a sensibilidade à insulina endógena, motivo pelo qual os pacientes diabéticos devem ter controle rígido da glicemia. Como acontece com a isotretinoína, vitamina A e ciclinas potencializam o risco de hipertensão intracraniana e estão proibidas durante o tratamento com acitretina.

Apresentação

No Brasil, a acitretina está disponível em cápsulas de 10 e 25mg (Neotigason[®]). Encontra-se incluída na lista de medicamentos de alto custo do Ministério da Saúde, só podendo ser disponibilizada a pacientes carentes, matriculados nas secretarias de saúde dos diferentes estados.

Indicação e regimes de doses

Em psoríase, a acitretina está indicada nas formas pustulosa, eritrodérmica, palmoplantar e em placa, com envolvimento de mais de 20% da superfície corporal. Na artrite psoriásica, mostra-se menos efetiva do que o MTX e a ciclosporina; no entanto, não existem estudos controlados

para essa indicação.² Na infância, tem indicação nos casos graves não-responsivos a tratamento tópico, desde que seja monitorizado o potencial de toxicidade óssea, principalmente, em terapias de longa duração.^{1,2,3,4} As formas pustulosa e eritrodérmica são às que melhor respondem à acitretina em monoterapia. Nas formas em placa, a resposta pode ser melhorada, combinando-se o retinoide ao calcipotriol, calcitriol ou fototerapia (re-UVB, re-Puva).^{2,3,9,10} Geiger e Czametzki (1988) realizaram metanálise de 12 estudos e encontraram resultados de bons a excelentes (remissão total ou 80% ou mais de melhora) em 100% nas formas pustulosas, 83%, nas eritrodérmicas e 76,5%, nas formas em placa.^{21,27} Na maioria das vezes, consegue-se controlar as lesões com doses de 0,5 a 0,6mg/kg/dia ou 25 a 30mg/dia, em tomada única, durante ou imediatamente após a refeição principal do dia. Na evolução, a dose reajusta-se, segundo a resposta e a tolerância, sendo de 75mg/dia a dose máxima recomendada para adultos. Alguns estudos sugerem que a melhor estratégia de utilização dos retinoides é o regime de baixa dose inicial (10mg/dia), seguida do aumento progressivo a cada duas a quatro semanas até atingir a dose máxima bem tolerada.² Os retinoides são os únicos medicamentos para os quais o ajuste das doses se faz em função da tolerância clínica e não da eficácia. Com essa estratégia de doses baixas no início, diminui-se a intensidade dos efeitos colaterais mucocutâneos e obtém-se maior adesão do paciente ao tratamento, com resultados de 40% do desaparecimento das lesões e 60% de melhora. Quando usada em combinação com outros medicamentos a dose prevista é menor (0,3 a 0,5mg/kg/dia) e, em crianças, de 0,4 a 0,5mg/kg, a dose máxima recomendada de 35mg/dia.

Ainda que a acitretina nas doses recomendadas possa desencadear alterações ungueais indesejáveis, recentemente, A. Tosti e col. relataram a eficácia de regime de baixa dosagem — 0,2 a 0,3 mg/kg - por 6 meses, em portadores de formas moderadas a graves de psoríase ungueal.²²

Uso combinado e rotacional

O uso combinado de acitretina, com luz ultravioleta (re-PUVA ou re-UVB), permite maximizar o efeito e diminuir o potencial de efeitos colaterais agudos e toxicidade cumulativa dos dois tratamentos.^{2,3,7,10} Estudos controlados mostram redução de até 42% na dose total de irradiação; consequentemente, menor risco de carcinogênese.²⁹ Está indicada em

pacientes com psoríase em placa de moderada a grave que não responderam a tratamentos isolados com UVB, PUVA, acitretina e também naqueles não-responsivos ou nos que demandam uso limitado, por efeitos colaterais com MTX e ciclosporina.¹⁰

Os protocolos de tratamento com re-PUVA e re-UVB recomendam a iniciação de terapia com retinoide, duas semanas antes da primeira sessão de fototerapia (10mg/dia e 25mg/dia para pacientes com peso abaixo e acima de 70kg respectivamente), para diminuir a espessura da camada córnea e da epiderme, aumentando, assim, os efeitos dos raios UV; no caso de a acitretina ser adicionada, depois de iniciada a fototerapia, deve-se reduzir a dose de UV pela metade.^{9,10}

Em formas graves e recalcitrantes, a acitretina pode ser utilizada em esquema sequencial com a ciclosporina. Já que são drogas compatíveis, seus metabólitos dependem de isoenzimas hepáticas distintas, e seu perfil de efeitos colaterais é diferente, à exceção de maior possibilidade de elevação dos níveis de colesterol e triglicérides no soro, e que devem ser monitorizados.³ Na primeira fase, introduz-se a ciclosporina, que é medicação supressiva, com rápido início de ação. Na segunda fase, começa-se a usar a acitretina e, lentamente, retira-se a ciclosporina, concomitantemente em que é ajustada a dose de acitretina, chegando-se à terceira fase de manutenção, apenas com a acitretina. Se, durante a fase de manutenção, a acitretina mostra-se ineficaz para manter as lesões sob controle, pode-se associar PUVA ou UVB para reforçar seu efeito terapêutico.³ A associação com MTX é perigosa, em razão do maior potencial de toxicidade. Nas terapias rotativas, em que se alternam fototerapia UVB, PUVA, MTX, ciclosporina e acitretina, esta última deverá ser substituída, preferencialmente, na sequência final, uma vez que há estudos sugestivos sobre o papel da acitretina na quimioprofilaxia de câncer cutâneo e tratamento de lesões induzidas por ciclosporina e PUVA.^{11,12}

Monitorização

Na avaliação pré-terapêutica, é mandatório dosar enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatase alcalina, bilirrubinas, gama GT), colesterol total e triglicérides, além de glicose, ureia, creatinina, hemograma completo e sumário de urina.² Desde que haja intenção de terapia a longo prazo, sugere-se avaliar o estado ósseo e, em crianças e adolescentes, idade óssea e mensuração do crescimento, procedimentos que deve-

rão ser repetidos anualmente, a menos que não exista consenso sobre os quais exames seriam mais preditivos.^{2,4} A dosagem das enzimas hepáticas e do perfil lipídico deve ser repetida ao final de duas semanas de tratamento, nos três primeiros meses mensalmente e, a seguir, a cada três meses. Mulheres, com potencial de engravidar, devem assinar termo de consentimento e serem orientadas a usar método contraceptivo, por até três anos após a alta. Obrigatoriamente, deve-se realizar teste de gravidez (β -HCG), pré-tratamento e, a seguir, mensalmente. Tanto mulheres quanto homens não devem doar sangue durante o tratamento e por mais três anos.

Efeitos colaterais

Dentre os efeitos colaterais, a teratogenicidade é o mais grave. A acitretina é uma droga embriotóxica e teratogênica (categoria X), causando as principais malformações congênitas, anomalias do SNC (hidrocefalia, microcefalia), malformações oculares, orelhas pequenas ou ausentes, dismorfia facial, fenda palatina, alterações ósseas, com defeitos nos membros, anomalias cardiovasculares, defeito tímico, deficiência do hormônio da paratireoide e retardo mental.^{2,3,13}

Comparativamente à isotretinoína, a acitretina causa menos defeitos cardíacos e mais alterações no esqueleto acral. No homem, a acitretina não altera a espermatogênese. Os efeitos mucocutâneos são os mais frequentes, porém são tratáveis e dose-dependentes, sendo reversíveis com a diminuição da dose ou a suspensão do tratamento. Estes incluem: queilite (de 82 a 96%), boca seca, nariz seco, epistaxe, olhos secos, intolerância a lentes de contato, blefaro-conjuntivite, xerose, prurido, fotossensibilidade, descamação palmoplantar e de polpas digitais, descamação cutânea, fragilidade cutânea, pele aderente, dificuldade de cicatrização, colonização da pele por *S. aureus*, unhas frágeis, distrofia ungueal, granulomas piogênicos periungueais, alopecia, alteração da textura do cabelo, vaginite, uretrite e sangramento retal.^{2,4,7}

Ainda no campo das comparações, com relação à isotretinoína, a acitretina causa mais descamação palmoplantar, alterações ungueais, fragilidade cutânea e alopecia.⁴ Estudos não-randomizados sugerem a suplementação de vitamina E, na dose de 800UI diária, para o alívio de alguns dos efeitos mucocutâneos dos retinoides. Outros efeitos relatados são: astenia, hipersudação, cefaleia, disestesias, artralgias, mialgias, vista borrada, cegueira noturna, otite. Até hoje, apenas um caso de hipertensão intracraniana foi relatado em um

paciente recebendo concomitantemente ciclinas.^{2,3,7}

Mais recentemente, surgiram relatos de outros eventos adversos, possivelmente, relacionados ao uso da acitretina, tais como: neuropatia sensorial e polineuropatia senso-motora, acidente vascular trombótico, trombocitopenia e um caso de agranulocitose, com alopecia total, no couro cabeludo.^{17,21}

As alterações laboratoriais mais importantes são: a elevação das enzimas hepáticas AST e ALT (de cinco a 33%), hipertrigliceridemia (de 14 a 66%) e hipercolesterolemia (de nove a 33%).^{2,4,13} Na maioria dos casos relatados, as alterações reverteram com diminuição da dose, combinada a alterações dietéticas ou tratamento com drogas hipolipemiantes. Não se deve permitir que os níveis de triglicérides ultrapassem 800mg/dl, pelo risco de pancreatite e xantomas eruptivos.^{2,4} Já foram descritos casos de hepatite por acitretina, porém a hepatotoxicidade grave é rara. A terapia, a longo prazo, não causou alterações histológicas hepáticas significativas num grupo de pacientes pré-selecionados para potencial hepatotoxicidade e acompanhados prospectivamente por três anos.² Por conseguinte, a biópsia hepática não é preconizada para pacientes, tratados a longo prazo com acitretina, diferentemente do que ocorre com MTX.

Os retinoides podem causar lesões ósseas semelhantes aos achados ósseos da hipervitaminose A: hiperostoses, calcificação de ligamentos, fechamento prematuro de epífises e possível osteoporose. Em crianças que necessitem de terapia (mais comum em distúrbios da queratinização e genodermatoses), recomenda-se que a dose de manutenção seja a menor possível, como forma de prevenir toxicidade do esqueleto.^{2,4,7} Em adultos, a associação da osteoporose ao tratamento crônico com acitretina na psoríase não foi ainda completamente elucidada - pois os dados são conflitantes - e estudos prospectivos questionam resultados de estudos anteriores retrospectivos, nos quais os níveis de osteoporose detectados podem ter sido causados pelo próprio processo de envelhecimento.^{3,7} Em face disso, nos pacientes com perspectiva de tratamento de longa duração, deve-se avaliar previamente o estado ósseo.⁷

Contraindicações

São contraindicações absolutas ao uso da acitretina: gestação ou desejo de engravidar nos próximos anos, insuficiência hepática ou renal graves e alergia ao parabeno, contido nas cápsulas. Hiperlipidemia, *diabetes mellitus* e osteo-

porose são contraindicações relativas. Em diabéticos, obesos, consumidores de álcool e naqueles com hiperlipidemia hereditária, a acitretina deve ser usada com cautela, por conta do potencial aumentado de hepatotoxicidade e pancreatite.

Mulheres, em idade fértil, e necessitando de tratamento com retinoide sistêmico, podem usar como alternativa a isotretinoína, de eliminação mais rápida, se bem que, com menor ação na psoríase que na acne. Se associada a calcipotriol, mostrou-se eficácia moderada, na psoríase em placa - em doses altas (um a 1,5mg/kg/dia) - ou associada à fototerapia, foi altamente eficaz em psoríase pustulosa.^{2,10,13,14}

Conclusão

Em resumo, excluída a possibilidade de gravidez, com seleção apropriada do paciente e monitorização adequada, a terapia com acitretina não costuma ser acompanhada de efeitos colaterais maiores. Pode proporcionar ao paciente tempo de remissão mais prolongado, caso seja comparada à MTX e ciclosporina.^{15,16} Hiperlipidemia e toxicidade hepática são controláveis, com monitorização de exames e ajustes nas doses, dando-se mais atenção aos pacientes que apresentam indicadores de síndrome metabólica. A acitretina, além de não ser imunossupressora, reduz a ocorrência de cânceres cutâneos em pacientes, cujo tratamento com terapias carcinogênicas não está associado à toxicidade cumulativa, tornando-se excelente opção para terapia de manutenção, de longa duração, sobretudo para idosos.^{13,14,15,16} ✂

REFERÊNCIAS

1. Saurat I-H. Retinoids and psoriasis: Novel issues in retinoid pharmacology and implications for psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:S2-6.
2. Berbis P. Acitrétine. *Ann Dermatol Venereol.* 2001;128:737-45.
3. Koo JYM. Current Consensus and Update on Psoriasis Therapy: A perspective from the US. *J Dermatol.* 1999;723-33.
4. Brecher AR, Orlow SJ. Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:178-82.
5. Gottlieb S, Hayes E, Gilleaudeau P et al. Cellular actions of etretinate in psoriasis: enhanced epidermal differentiation and reduced cell-mediated inflammation are unexpected outcomes. *J Cutan Pathol.* 1996;23:404-8.
6. Larsen GF, Steinkjer B, Jakobsen P et al. Acitretin is converted to etretinate only during concomitant alcohol intake *Br J Dermatol.* 2000;143:1164-9.
7. Katz HI, Waalen J, Leach EE. Acitretin in psoriasis: An overview of adverse effects. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:S7-12.
8. Geiger JM, Czarnetzki BM. Acitretin (Ro 10-1670, etretin): overall evaluation of clinical studies *Dermatologica.* 1988;176:182-90.
9. Zanolli M. Phototherapy treatment of psoriasis today. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:978-86.
10. Lebwohl M, Drake L, Menter A, et al. Consensus conference: Acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:544-53.
11. Van de Kerkhof PCM, De Rooijm MJM. Multiple squamous cell carcinoma in a psoriatic patient following high-dose photochemotherapy and cyclosporine treatment: response to long-term maintenance. *Br J Dermatol.* 1997;136:275-8.
12. Agnew KL, Bunker CB. Multiple squamous carcinoma in a psoriatic associated with ciclosporin, alcohol abuse and ultraviolet radiation exposure which were suppressed by acitretin. *J Eur Dermatol Venereol.* 2003;17:113-4.
13. Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T et al. Current systemic therapies for psoriasis: Where are we now?. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:S66-77.
14. Kenneth GL, Weinstein GD. Psoriasis: Current Perspectives with an Emphasis on Treatment. *Am J Med.* 1999;107:595-605.
15. Al-Suwaidan SN, Feldman SR. Clearance is not a realistic expectation of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:796-802.
16. Koo J, Lebwohl M. Duration of remission of psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:51-9.
17. Tsambaos D, Akkis T, Chroni E, et al. Peripheral sensory neuropathy associated with short-term oral acitretin therapy. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2003;16:46-9.
18. Stallry NA. Sensorimotor polyneuropathy after a three-month oral acitretin therapy. *Clin Neuropharmacol.* 2002;25:310-2.
19. Royer B, Ziegler F, Muret P, et al. Acitretin-associated thrombotic stroke. *Ann Pharmacother.* 2002;36:1879-82.
20. Seishima M, Oda M, Yamanaka S. Thrombocytopenia possibly induced by etretinate in a psoriatic patient. *J Dermatol.* 2005;32:917-20.
21. Chave TA, Mortimer NJ, Hutchinson PE. Agranulocytosis and total scalp alopecia following acitretin. *Br J Dermatol.* 2003;148:1063-4.
22. Tosti A, Ricotti C, Romanolli P, et al. *Arch Dermatol.* 2009;145:269-71.