

ISOTRETINOÍNA: AVALIAÇÃO DOS RISCOS E BENEFÍCIOS NO TRATAMENTO DA ACNE

*Cristina Pereira da Conceição¹
Daniela Medeiros Lobo de A. Bufaçal²
Aroldo Vieira de Moraes Filho³*

RESUMO: A acne é uma doença dermatológica crônica, que atinge ambos os sexos, e acomete principalmente jovens, porém pode se prolongar até a fase adulta. A isotretinoína é derivada da vitamina A, e é o medicamento mais eficaz no tratamento da acne grave. O presente trabalho tem como objetivo alertar e orientar sobre os cuidados necessários durante o tratamento, os riscos e a importância de seguir as orientações médicas e farmacêuticas com o uso do Roacutan. Para isso, foi realizada pesquisa bibliográfica por meio de livros, artigos, publicações em revistas científicas, cartilha e dissertações. A coleta de dados foi realizada em bases de dados virtuais em saúde (GOOGLE ACADÊMICO, PUBMED e SCIELO). Concluiu-se que é de suma importância o acompanhamento profissional para análise da necessidade ou não do tratamento com isotretinoína, além da necessidade de avaliação de exames laboratoriais como função hepática e perfil lipídico. Adicionalmente, é necessário informar sobre os cuidados e riscos no decorrer do tratamento.

Palavras-chave: Retinóides. Roacutan. Acne.

ISOTRETINOIN: RISKS AND BENEFITS IN THE TREATMENT OF SERIOUS ACNE

ABSTRACT: *Acne is a chronic dermatological disease that affects both sexes, and affects mainly young people, but it can continue into adulthood. Isotretinoin is derived from vitamin A; it is the most effective medicine in the treatment of severe acne. This study aims to alert and guide about the necessary care during treatment, the risks and the importance of following medical and pharmaceutical guidelines in the use of Roaccutane.*

Bibliographic search was carried out through books, articles, publications in scientific journals, booklets and dissertations. Data collection was performed in virtual health databases (GOOGLE ACADÊMICO, PUB MED and SCIELO). It was concluded that professional monitoring is of paramount importance to analyze the need or not for treatment with isotretinoin, in addition to the need to assess laboratory tests such as liver function and lipid profile. Additionally, it is necessary to inform about the care and risks during the treatment.

Keywords: *Retinoids. Roactan. Acne.*

¹ Acadêmica do curso de Farmácia do Centro Universitário Alfredo Nasser. E-mail: crystynna1996@gmail.com

² Prof. do Instituto de Ciências da Saúde do Centro Universitário Alfredo Nasser. E-mail: danielalobo24@gmail.com

³ Prof. Dr. do Instituto de Ciências da Saúde do Centro Universitário Alfredo Nasser. E-mail: aroldodemoraes@unifan.edu.br

1 INTRODUÇÃO

A acne é uma doença dermatológica, que atinge em média 80% dos adolescentes e também adultos jovens com faixa etária de 11 a 30 anos segundo levantamento epidemiológico da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD). A acne é caracterizada por lesões não-inflamatórias (que não tem presença de comedões abertos) ou inflamatória (tem pápulas inflamatórias com comedões abertos, lesões císticas e nódulos purulentos) que aparecem normalmente na região da face, pescoço, dorso, tórax e braços (BRASIL, 2010; GOMES et al., 2017).

O ácido 13-cis-retinóico ou isotretinoína é um medicamento utilizado de forma oral, para tratamento de acnes mais agressivas. Esse fármaco encontra-se na classe de retinóides de primeira geração, que é derivado da vitamina A (retinol) (BRITO et al., 2010). Ele é um medicamento de receita especial da lista C2, pois é uma substância retinóica da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), e assim só podem ser dispensado com receita médica e retenção de acordo com a portaria 344/98 (ALMEIDA, 2019).

A isotretinoína ou comercialmente conhecida como Roacutan, é indicada para casos mais graves e resistentes, e é sempre muito eficaz o tratamento, que dura em média de 4 a 6 meses a depender da dose, que varia de acordo com o peso do paciente (entre 0,5 a 2,0 mg/Kg/dia) e também da gravidade do caso (BRITO et al., 2010; BRASIL, 2010; MINELLA; MARTINS, 2016).

O medicamento age para reduzir a produção de secreção de glândulas sebáceas, diminuir o tamanho das glândulas e da sua atividade, ajudar a normalizar a queratinização, restringir o crescimento das acnes, prevenir a formação de novos comedões e, por consequência, reduzir a inflamação (MONTAGNER; COSTA, 2010).

Os efeitos adversos clínicos da isotretinoína podem ser mucocutâneos e efeitos tóxicos sistêmicos (MONTAGNER; COSTA, 2010). Os mais comuns são secura labial, na pele, descamação e ressecamento da mucosa nasal, além de poder ocasionar alterações bioquímicas como o aumento do colesterol, triglicérides, aminotransferases, hematológicos, musculoesquelético e no sistema nervoso. Por isso, é de extrema importância a realização de exames laboratoriais específicos para o acompanhamento das possíveis alterações no organismo durante o tratamento (BRITO et al., 2010; OLIVEIRA et al., 2020).

De acordo com esses pressupostos teóricos, o objetivo desse trabalho é alertar e orientar sobre os cuidados necessários durante o tratamento, os riscos e a importância de seguir as orientações médicas e farmacêuticas no uso do Roacutan.

2 JUSTIFICATIVA

Estudo com o intuito de conscientizar a população de como funciona o tratamento, conscientizar dos benefícios, riscos e cuidados. Pois apesar de ter ótimos resultados terapêuticos, deve se fazer uma avaliação para determinar se realmente a isotretinoína é o melhor tratamento a aderir.

E se caso optar pelo tratamento está ciente dos cuidados necessários e segui-los a risca com acompanhamento médico. Ter consciência de não compartilhar esse medicamento com outras pessoas, principalmente com mulheres na idade fértil devido a teratogenicidade do medicamento.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada na presente pesquisa revisão bibliográfica, utilizando-se como descritores: Retinóides, Roacutan e acne. A pesquisa foi embasada em artigos disponibilizados no Google acadêmico, PUBMED e Scientific Electronic Library Online (SCIELO), no período de 2002 a 2021 em língua portuguesa e inglesa.

Como critério de seleção foram considerados os artigos com dados bibliográficos que abordam sobre o tratamento de acne grave com Isotretinoína e outras informações específicas correlacionadas ao assunto.

Foram selecionados para esta revisão: 18 artigos científicos; 3 livros; 1 Trabalho de Conclusão de Curso (TCC); 1 monografia; 1 artigo de congresso; 1 cartilha. Todas as obras foram publicadas entre 2002 e 2021.




E em seguida foi realizada leituras analíticas para ordenar as informações.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 Acne: Aspectos Fisiopatológicos e Epidemiológicos

No Quadro 1, (Fig. 1-5) está apresentada a classificação da acne e seus aspectos Fisiopatológicos e características:

QUADRO 1: Classificação da acne e suas características

Grau I: Acne comedônica (Fig. 1)	É a forma mais leve, apenas com cravos e não tem lesões inflamatória.	 <p>GOMES et al., (2017)</p>
Grau II: Papulopustulosa (Fig. 2)	Tem acne inflamatória ou com pontos amarelados de pús (pústulas), associadas aos comedões abertos.	 <p>GOMES et al., (2017)</p>
Grau III: Nódulo-cística (Fig. 3)	Acne nódulo-císticas, quando se somam nódulos mais exuberantes.	 <p>BESSA, BESSA, MORAIS., (2020)</p>

<p>Grau IV: Conglobata (Fig. 4)</p>	<p>Há formação de abscessos e fístulas que drenam material purulento. Esse tipo de acne deixa cicatrizes bem significantes.</p>	 <p>GOMES et al., (2017)</p>
<p>Grau V: Acne fulminante, rara, e grave (Fig. 5)</p>	<p>Doença sistêmica que é caracterizada pelo surgimento abrupto de nódulos inflamatórios e crostas hemorrágicas, presença de mal-estar, fadiga, artralgia e febre.</p>	 <p>GOMES et al., (2017)</p>

Fonte: Próprio autor (2021).

4.2 Isotretinoína: histórico e conceitos gerais

A acne é uma das doenças crônicas de pele mais frequentes e é a principal causa das consultas aos dermatologistas; ela acomete homens e mulheres principalmente na adolescência, porém mesmo na fase adulta 1% dos homens e 5% das mulheres ainda apresentam a doença até os 40 anos de idade (CORREIA; SILVA; OLIVEIRA, 2010).

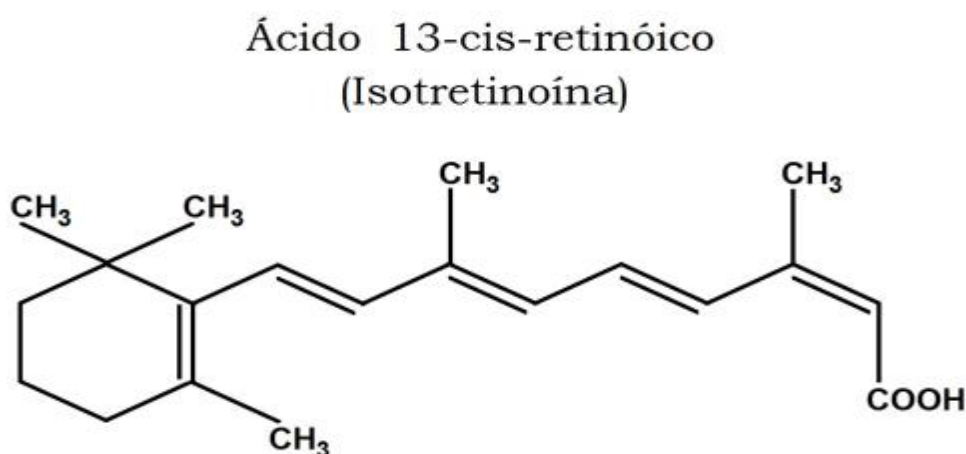
As causas da acne podem ser por problemas hormonais, hereditários, por secreção sebácea exagerada, disfunção do processo de queratinização dos folículos epidérmicos ou por uso inadequado de cosméticos e a ação de cepas bacterianas na conversão da acne não inflamatória em acne inflamatória. Fatores como alimentação e higiene também tem influência sobre o quadro da patologia (RODRIGUES; GONTIJO; SILVA, 2014).

A isotretinoína ou ácido 13-cis-retinoico, é o princípio ativo do Roacutan como é comercialmente conhecido. Esse princípio ativo foi criado em 1955, e passou a ser utilizado em 1976 na Europa, nos Estados Unidos em 1980, e no Brasil em 1982 (MONTAGNER; COSTA,

2010).

Ele faz parte da classe dos retinóides, que é derivada da Vitamina A e tem fórmula molecular $C_{20}H_{28}O_2$ que são compostos cuja estrutura química consiste em quatro grupos isoprenóides que são unidos de forma cabeça-cauda (Figura 1). O seu esqueleto natural possui um anel não aromático de seis átomos de carbono com uma cadeia lateral poliprenóide que é na maioria das vezes terminada com um grupo funcional constituído de carbono e oxigênio (DINIZ; LIMA; ANTONIOSE FILHO, 2002, ALMEIDA, 2019).

Figura 1:



Fonte: ALMEIDA (2019).

Pode-se conceituar os retinóides como naturais ou sintéticos, e eles possuem atividade semelhante à de vitamina A. Os retinóides sistêmicos são aprovados para tratamento de acne, psoríase e para linfoma de células T cutâneas (BURKHART; MORRELL; GOLDSMITH, 2012).

Segundo a Sociedade Brasileira de Dermatologia, a Isotretinoína é o único fármaco que atua em todos os fatores etiopatogênicos da acne grave, por isso, faz parte da primeira linha de tratamento, uma vez que tem forte efeito supressor de sebo, que é induzido principalmente pela apoptose sebocitária, e assim pode proporcionar cura em 80% dos pacientes aproximadamente, com um ciclo de tratamento ou com remissão longa (BAGATIN et al., 2020; DRAGHICI et al., 2021).

4.3 Tratamento

A isotretinoína é atualmente o medicamento oral no tratamento da acne severa que tem maior eficácia, mesmo com os efeitos adversos que estão relacionados à pele e membranas mucosas, sistema nervoso, músculo esquelético, hematopoiético e linfático, gastrointestinal, cardiorrespiratório e geniturinário (OLIVEIRA et al., 2020)

Devido ao potencial teratogênico e às suas reações adversas, o tratamento com isotretinoína oral para acne é restrito aos casos mais graves e refratários a outras medidas terapêuticas, bem para os pacientes que se espera ótima adesão aos cuidados necessários durante o tratamento (BRASIL, 2010).

Segundo Minella e Martins (2016) para iniciar o tratamento com isotretinoína é necessário exame clínico dermatológico e exames laboratoriais como hemograma, contagem de plaquetas, enzimas hepáticas, colesterol e frações, glicemia, triglicerídeos e dosagem de β HCG (Gonadotrofina coriônica humana). No caso das mulheres é contraindicado para grávidas e as que tem potencial de engravidar tem que fazer o uso de anticoncepcional para evitar (SAMPAIO; BAGATIN, 2008). O tratamento na maioria dos casos dura de 4 a 6 meses normalmente, e a dose varia de 0,5 a 2 mg/Kg/dia, mas pode ser ajustada de acordo com a melhoria do quadro e dos efeitos adversos. A ingestão é de uma a duas vezes ao dia após as refeições, devido ser melhor absorvido pelo seu caráter lipofílico da molécula (BRASIL, 2010). Ela tem tempo de meia vida de 10 a 20 horas, e sua excreção é por via urinária (PEREIRA; DAMASCENA, 2017).

Cerca de um terço dos pacientes depois do término do tratamento sofrerão recidiva, geralmente após 3 anos. Porém, mesmo que essas recidivas, na maioria dos casos sejam leves e respondam ao tratamento convencional com agentes antiacne tópicos e sistêmicos, mas pode ocorrer a necessidade de um segundo curso de isotretinoína (BURKHART; MORRELL; GOLDSMITH, 2012).

4.4 Mecanismo de ação

A isotretinoína atua sobre quatro fatores etiopatogênicos da acne: causar redução da secreção sebácea; a atrofia das glândulas sebáceas; a diminuição da flora anaeróbia da pele (*Propionibacterium acnes*) e cessar a inflamação, uma vez que ela tem atividade anti-inflamatória; e, também, age sobre o padrão de queratinização folicular (BORGES et al., 2011).

Por isso, é a medicação mais utilizada, pois promove a diminuição da queratinização e do tamanho das glândulas sebáceas e, conseqüentemente, apresenta melhores resultados (CAJUEIRO; LIMA; PARTATA, 2014).

O mecanismo de ação se baseia em atingir as glândulas sebáceas, com a ligação de receptores para retinóides específicos o que faz com que ocorra diminuição da produtividade, quantidade, tamanho e atividade do sebo em cerca de 75% em poucas semanas (SAMPAIO; BAGATIN, 2008).

Os retinóides são moléculas pequenas que agem como uma espécie de hormônio e desenrolam a sua atividade biológica por ativação de receptores nucleares, os receptores do ácido retinóico (RAR) e os receptores retinóides X (RXR). Eles se aliam aos fatores de transcrição e ao complexo ligante-receptor que unem-se a regiões promotoras dos genes-alvo e promovem a regulação de sua expressão, para induzir a transcrição gênica. O RNA mensageiro já transcrito, passa para o citoplasma e no ribossomo induz a síntese do material protéico que vai regular a proliferação, diferenciação celular, a inflamação e a atividade das glândulas sebáceas. Assim irá contribuir para os efeitos farmacológicos terapêuticos, e também para os efeitos colaterais. Cada receptor tem três isoformas (α , β e γ) e os tecidos que respondem aos retinóides têm um ou mais subtipos de RAR e RXR, em várias combinações que determinam a atividade local, assim como a pele humana que contém RAR α e RAR β (BORGES et al., 2011).

4.5 Efeitos colaterais e contra indicações

Os efeitos colaterais são divididos em efeitos mucocutâneos e efeitos tóxicos sistêmicos, eles são previsíveis, controláveis e reversíveis, exceto a teratogenicidade (PEREIRA; DAMASCENA, 2017, BAGATIN et al., 2020); os principais efeitos e reações clínicas no tratamento com Isotretinoína oral estão dispostos no Quadro 2.

Quadro 2: Principais efeitos e reações clínicas do Roucatan.

PRINCIPAIS EFEITOS	REAÇÕES CLÍNICAS	AUTORES
Clínicos	Ressecamento da mucosa e da pele, vermelhidão na pele, secura causando fissuras nos lábios, discreta alopecia, prurido, dor osteomuscular, hemorragia nasal.	(BRITO et al., 2010, SILVA JÚNIOR et al., 2009).
Efeitos na pele e mucosas	Descamação e ressecamento da pele e mucosas, redução da produção de sebo, redução da espessura do estrato córneo e alteração da função de barreira da pele, fissura labial, urticária, eritema multiforme, hiperpigmentação, distrofia ungueal e reações vasculares.	(BRITO et al., 2010, SILVA JÚNIOR et al., 2009).
Fígado	Aumento de enzimas hepáticas e hepatite medicamentosa que pode ocorrer, e em geral são leves e reversíveis, e em raros casos são clinicamente significativos.	(BORGES et al., 2011).
Hematológicos	Leucopenia, pode ocorrer aumento na taxa de sedimentação dos eritrócitos e diminuição da concentração da hemoglobina.	(DINIZ; LIMA; ANTONIOSE FILHO, 2002).
Colesterol e Triglicerídeos	Alterações do colesterol e triglicerídeos, os níveis de colesterol, triglicerídeos e LDL tendem a aumentar, e os níveis de HDL tendem a diminuir durante o uso da isotretinoína.	(BORGES et al., 2011).
Sistema nervoso central	Cefaléias severas, pseudotumor cerebral (papiloedema e/ou aumento da pressão do fluido cerebrospinal), depressão, diminuição da libido, impotência e insônia.	(DINIZ; LIMA; ANTONIOSE FILHO, 2002).
Trato gastrointestinal	Boca seca, náuseas, vômitos, dor abdominal, doença inflamatória intestinal e sangramento intestinal.	(LIMA et al., 2008).
Efeito Ocular	Fotossensibilidade, olhos secos, pruridos, inflamação da pálpebra e na conjuntiva, opacidade da córnea.	(DINIZ; LIMA; ANTONIOSI FILHO, 2002).
Distúrbios musculoesqueléticos	Podem ocorrer alterações com o aumento do tamanho dos ossos e fechamento precoce da epífises, que é a parte dos ossos longos, e assim comprometem o seu crescimento. As dores musculoesqueléticas mais comuns e artralgia, mialgia e dor nas costas.	(BRITO et al., 2010, KARAOSMANOGLU; MULKOGLU, 2020).
Distúrbios psiquiátricos	Depressão, sintomas psicóticos, raras tentativas de suicídios.	(MADEIRA et al., 2012)

Fonte: Próprio autor (2021).

Em um estudo feito por Brito et al. (2010), a ocorrência de dor osteomuscular foi referida por 11,3% dos pacientes. Artralgia e mialgia ocorrem em usuários de retinóides, principalmente, se praticam exercícios físicos intensos, que podem ser controladas com analgésicos. Mialgias ocorrem em 15% dos casos. Alterações musculares, com aumento de creatinofosfoquinase (CPK), tem sido descrita em 16 a 51% de pacientes com acne, tratados com isotretinoína.

As contraindicações são em casos de obesidade com distúrbio de colesterol e

triglicérides; diabetes insulínica; insuficiência hepática, renal ou sistêmica; hipervitaminose A, epilepsia, depressão e psicose. É contraindicado para mulheres grávidas e é extremamente proibido gravidez durante o tratamento, devido a teratogenicidade do fármaco (SAMPAIO; BAGATIN, 2008; CAJUEIRO; LIMA; PARTATA, 2014).

Por ter muitos efeitos colaterais, não pode aderir ao tratamento com Isotretinoína, o paciente que apresenta algum dos fatores abaixo:

- Caso ocorra gravidez durante o tratamento, pode ter evolução normal em 65 a 85% dos casos e o risco de aborto Gravidez;
- Amamentação;
- Hipersensibilidade à vitamina A ou aos componentes da fórmula;
- Insuficiência hepática – não há descrição na literatura de valores alterados de transaminases hepáticas que tornem o uso de isotretinoína contraindicado;
- Pacientes com menos de 15 anos;
- Alterações no metabolismo de lipídios
- Ausência de condições de compreender e executar as orientações médicas (BRASIL, 2010).

espontâneo em 18 a 20% dos casos, além do desenvolvimento de risco de malformações graves do feto, em 18 a 28% dos casos como anomalias crânio-faciais, timo, sistema nervoso central, e cardiovasculares (SAMPAIO; BAGATIN, 2008). Os defeitos cardíacos e malformações do arco aórtico, podem ser explicados pela anormalidade das migrações prejudicadas das células da crista neural; a apoptose das células da crista neural desempenha papel essencial na teratogenicidade induzida pelo tratamento com isotretinoína (DRAGHICI et al., 2021).

Assim, como ela é uma medicação altamente teratogênica tem que ser pesquisado o risco de gravidez, com o exame de β HCG. O paciente tem que assinar um termo de conhecimento informado, no qual constam todas as explicações dadas pelo profissional médico, usar método anticoncepcional, e informar a data da última menstruação (LIMA et al., 2008; NUNES; GOMES; FREY, 2020).

Raramente pode acontecer de desenvolver pseudotumor cerebral, e a ocorrência desse efeito adverso e desconhecido (BURKHART; MORRELL; GOLDSMITH, 2012).

Tem relatos de ocorrência de desenvolver depressão com a utilização de isotretinoína, porém não tem estudos que comprovem essa associação, são apenas relatos de casos, mas mesmos assim é recomendado o acompanhamento caso surjam possíveis sinais de depressão (BURKHART; MORRELL; GOLDSMITH, 2012). Em um estudo feito, foi aplicado um questionário de satisfação do tratamento, para uma avaliação da escala de depressão e ansiedade antes, durante e após o tratamento com isotretinoína. O questionário foi entregue a aproximadamente 4.000 pacientes, e todos os entrevistados relataram benefícios psicológicos substanciais; nos resultados foram encontrados altos escores de satisfação para o tratamento com isotretinoína oral. Todos disseram que estariam dispostos a repetir o tratamento se necessário no futuro (BETTOLI et al., 2019).

Em um estudo, os canadenses apontaram que a acne e a adolescência são fatores de risco para desenvolver depressão e suicídio. E na prática clínica é notável a ocorrência de depressão em indivíduos com acne, assim, antes de iniciar o tratamento com isotretinoína é recomendado que o dermatologista verifique se há ocorrência de histórico familiar de depressão ou sintomas depressivos no paciente (LANGER; PRIM, 2020).

4.6 Cuidados necessários

Antes do tratamento são realizados exames laboratoriais e tem que fazer acompanhamento repetindo todos os exames após 30 dias, e depois deve se repetir a partir de então a cada três meses, mesmo após o término do tratamento por um tempo. Incluem-se também cuidados com a alimentação, uso de protetor solar para evitar manchas na pele, evitar exposição solar, deve-se fazer uso de cremes hidratantes de pele e labial e uso de colírios para lubrificação dos olhos. Também, é recomendado não ingerir bebidas alcoólicas (MINELLA E MARTINS, 2016).

Outra precaução importante é não fazer doação de sangue para evitar risco de malformações fetais em mulheres que podem receber esse sangue (CAJUEIRO; LIMA; PARTATA, 2014).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No tratamento com Isotretinoína, é de extrema importância seguir as instruções e recomendações médicas e farmacêuticas à risca, visto que esses profissionais devem deixar bem claras as instruções e fazer monitoramento antes do início do tratamento devido às várias

complicações que podem ocorrer, e é necessário a assinatura do termo de ciência dos protocolos para as pessoas que optam por esse tratamento e fazer uma avaliação clínica se realmente é caso para aderir ao tratamento e seguir os devidos cuidados. No final do tratamento pode ficar manchas e cicatrizes, sendo recomendado procurar por um tratamento estético para assim ter ainda mais, um resultado mais satisfatório.

Contudo, é notável no estudo abordado a eficácia do tratamento e que é um medicamento muito seguro e os seus efeitos são bem tolerados, desde que sigam os cuidados e recomendações, dessa forma, os resultados superam os efeitos colaterais e as alterações bioquímicas, hepáticas e hematológicas que são passageiras.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, C. B. P. Acne Vulgar e o uso da isotretinoína. in: **Os prós e contra o tratamento**. 40 f. Trabalho de monografia (Bacharelado) - curso de Farmácia, Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA. Ariquemes, 2019. p.1-39. Disponível em: <http://repositorio.faema.edu.br/bitstream/123456789/2488/1/ACNE%20VULGAR%20E%20O%20USO%20DA%20ISOTRETINO%C3%8DNA%20OS%20PR%C3%93S%20E%20CONTRA%20O%20TRATAMENTO.pdf>. Acesso em: 07 de março de 2021 às 23:52.

BAGATIN, E. et al. Consenso sobre o uso da isotretinoína oral na dermatologia - Sociedade Brasileira de Dermatologia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Rio de Janeiro, v.95, n.1, p. 19-38, Mai. 2020.

BESSA, V. A. L; BESSA, M. F. S; MORAIS, V. T. P. Tratamento Estético para Acne Vulgar. **Revista PubSaúde**. Rio de Janeiro, p.1_10, Mar. 2020.

BETTOLI, V. et al. Challenges and Solutions in Oral Isotretinoin in Acne: Reflections on 35 Years of Experience. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**. Italy, p. 943-951, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6951028/pdf/ccid-12-943.pdf>. Acesso em: 06 de novembro de 2021 às 22:13.

BORGES, M. B. et al. Avaliação laboratorial do perfil lipídico e testes de lesão hepatocelular em pacientes com acne vulgar sob uso de isotretinoína oral. **Revista Brasileira de Clínicas Médicas**. São Paulo, v.9, n.6, p. 397-402, Nov. Dez. 2011.

BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas** volume |. Brasília, 2010. Disponível em:

file:///C:/Users/home_enel/Downloads/LivroPCDT_VolumeI.pdf. Acesso em: 12 de abril de 2021 às 01:20.

BRITO, M. F. M. et al. Avaliação dos efeitos adversos clínicos e alterações laboratoriais em pacientes com acne vulgar tratados com isotretinoína oral. **Anais Brasileiros Dermatologia**. Pernambuco, v.83, n.3, p. 331-337, Jul. 2010.

BURKHART, C; MORRELL, D; GOLDSMITH, L. Farmacologia Dermatológica. In: **As bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. São Paulo, 2012. p. 1803-1814.

CAJUEIRO, E. S; LIMA, L. B. R; PARTATA, A. K. Isotretinoína e suas propriedades farmacológicas. **Revista Científica do ITPAC**. Araguaína, v.7, n.1, Jan. 2014. Disponível em: <https://assets.unitpac.com.br/arquivos/Revista/71/4.pdf>. Acesso em: 20 de fevereiro de 2021 às 22:05.

CORREIA, F. F. B; SILVA, R. C; OLIVEIRA, A. C. Acne, Inimiga da pele. in: **X Congresso de Educação do Norte Pioneiro: Novos direitos, novas práticas sociais e a educação**. Anais eletrônicos. Jacarezinho, p.172-180, 2010. Disponível em: file:///C:/Users/home_enel/Downloads/silo.tips_anais-2010-issn-acne-inimiga-da-pele-resumo%20(1).pdf. Acesso em: 20 de janeiro de 2021 às 20:14.

DINIZ, D. G. A; LIMA, E. M; ANTONIOSE FILHO, N. R. Isotretinoína: perfis farmacológico, farmacocinético e analítico. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. Goiânia, v.38, n.4, p. 415-430 Out. Dez. 2002.

DRAGHICI, C. C. et al. Teratogenic effect of isotretinoin in both fertile females and males (Review). **Experimental and Therapeutic Medicine**. v.35, n.534, p. 1-5, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8014951/pdf/etm-21-05-09966.pdf>. Acesso em: 07 de novembro de 2021

GOMES, K. W. **Núcleo de telessaúde do Rio Grande do Sul**. Telecondutas acne. Porto Alegre, 2017. Disponível em: https://www.ufrgs.br/telessauders/documentos/telecondutas/tc_acne.pdf. Acesso em: 14 de setembro de 2021 às 23:24.

KARAOSMANOGLU, N; MULKOGLU, C. Analysis of musculoskeletal side effects of oral Isotretinoin treatment: a cross-sectional study. **BMC Musculoskeletal Disorders**. Ancara, v.21, n.631, p. 1-10, 2020.

LANGER, L. I. V; PRIM, L. R. **Investigação de Depressão e qualidade de vida em pacientes em tratamento para acne**. 46 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Grau acadêmico de Médico)

- Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, 2020. Disponível em: <https://dspace.mackenzie.br/bitstream/handle/10899/27986/07%20-%20LAURA%20E%20LUCAS%20PRIM.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 09 de setembro de 2021 às 23:20.

LIMA, G. H. S. et al. Embriopatia do ácido retinóico: Relato de dois casos associados ao uso da Isotretinoína. **ACTA FISIATR**. Goiânia, v.15, n.1, p. 59-62, Jan. 2008.

MADEIRA, N. et al. Isotretinoína, depressão e suicídio. **Rev Psiq Clín**. Coimbra, v.39, n.2, p. 76-77, Nov. Dez. 2012.

MINELLA, A. X; MARTINS, C. A. F. Os Efeitos da Isotretinoína no Tratamento da Acne. Revista Eletrônica Biociências, **Biotecnologia e Saúde**. Curitiba, n. 15, Mai. Ago. 2016. Disponível em: <file:///C:/Users/f05997487105/Downloads/1592-Texto%20do%20artigo-3255-1-10-20181009.pdf>. Acesso em: 20 de março de 2021 às 22:50.

MONTAGNER, S; COSTA, A. Diretrizes modernas no tratamento da acne vulgar: da abordagem inicial à manutenção dos benefícios clínicos. **Surg Cosmet Dermatol**. Campinas, v.2 n.3 p.205-213 Abr. Jul. 2010.

NUNES, N. M; GOMES, T. A; FREY, J. A. A Ação do Medicamento Isotretinoína no tratamento da acne vulgar. In: **Saúde coletiva: solução de problemas e qualificação do profissional 2**. Ponta Grossa, 2020 p.1-10.

OLIVEIRA, G. A. et al. Isotretinoína no tratamento da acne: Riscos e benefícios. **Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro**. Almenara, v.1 n.1, 2020. Disponível em: https://revistas.unipacto.com.br/storage/publicacoes/2020/418_isotretinoina_no_tratamento_da_acne_riscos_e_beneficios.pdf. Acesso em: 18 de abril de 2021 as 00:08.

PEREIRA, W. G. O; DAMASCENA, R. S. Avaliação dos Potenciais Efeitos Adversos em Pacientes em Uso de Isotretinoína oral para o Tratamento de Acne Vulgar: Uma Revisão Bibliográfica. Id on line **Revista Multidisciplinar e de Psicologia**. Vitória da Conquista, v.11 n.35 p. 42-55 Mai. 2017. Disponível em: [file:///C:/Users/home_enel/Downloads/714-2279-1-PB%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/home_enel/Downloads/714-2279-1-PB%20(1).pdf). Acesso em: 12 de abril de 2021 às 01:25.

RODRIGUES, É. E. L; GONTIJO, E. P; SILVA, M. G. Perfil dos pacientes com acne tratados com Isotretinoína atendidos na clínica de Dermatologia e laser no período de 2009 a 2012, na cidade de Gurupi, Tocantins. **Revista Científica do ITPAC**. Araguaína, v.7, n.3, Jul, 2014.

SAMPAIO, S. A. P; BAGATIN, E. Experiência de 65 anos no tratamento da acne e de 26 anos com Isotretinoína oral. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Curitiba, v.83 n.4 p. 361-367 Jul. 2008.

SILVA JÚNIOR, E. D. et al. Isotretinoína no tratamento da acne: riscos x benefícios. **Rev. Bras. Farm.** Paraíba, v.90, n.3, p. 186-189, Jul. 2009.