

Tratamento da acne usando isotretinoína oral

Acne treatment using oral isotretinoin

Resumo

Introdução

A acne é uma doença crônica e inflamatória autolimitada, que tem começo na adolescência e pode persistir por vários anos se não tratada adequadamente. Além disso, a isotretinoína oral é um retinóide que é indicada para o tratamento de acne nos mais diferentes tipos e com pouca recidiva.

Objetivos

O presente trabalho tem por objetivo relacionar o uso de isotretinoína oral no tratamento da acne, mostrando o impacto na melhora da doença.

Materiais / Sujeitos e Métodos

No presente trabalho foi feito o planejamento de revisão da literatura, por meio da coleta de periódicos, onde foi encontrado artigos nas bases de dados do PubMed e Google Scholar que serviram para facilitar a filtragem do assunto estudado.

Resultados

A avaliação da eficácia da isotretinoína oral apresentou resposta clínica satisfatória, onde demonstrou que seu uso torna-se mais eficiente que outros medicamentos no tratamento da doença.

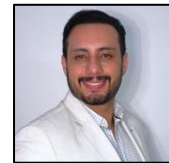
Conclusões

Por meio das análises fornecidas nessa revisão, verificou-se que a isotretinoína oral é uma opção de tratamento segura para pacientes com acne nos diferentes níveis, onde apresentou resposta clínica satisfatória para a população estudada e redução significativa das lesões.

Abstract

Acne is a chronic, self-limiting inflammatory disease that begins in adolescence and can persist for several years if not treated properly. In addition, oral isotretinoin is a retinoid that is indicated for the treatment of acne in the most different types and with little recurrence. The present work aims to relate the use of oral isotretinoin in the treatment of acne, showing the impact on the improvement of the disease. from PubMed and Google Scholar, which served to facilitate the filtering of the subject studied. The evaluation of the effectiveness of oral isotretinoin showed a satisfactory clinical response, demonstrating that its use is more efficient than other drugs in the treatment of the disease. Through the analyzes provided in this review, it was found that oral isotretinoin is a safe treatment option for patients with acne at different levels, where it presented a satisfactory clinical response for the population studied and a significant reduction in lesions.

Autor



Sergio Denis Herbas Demetrio
Pós-graduando em Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Palavras-chave

Acne. Isotretinoína oral. Tratamentos.
Pele. Segurança.

Keywords

Acne. Oral Isotretinoin. treatments. Skin.
Safety.

Trabalho submetido: 12/07/22. Publicação aprovada: 12/08/22. Financiamento: nenhum. Conflito de interesses: nenhum.

INTRODUÇÃO

A acne é uma doença crônica e inflamatória autolimitada que começa frequentemente na adolescência, sendo caracterizada clinicamente por comedões, pápulas eritematosas, pústulas e por nódulos ou pseudocistos localizados na face, ombros e porção superior do tórax que geralmente estão associados com seborreia. A mesma pode ser classificada como acne não-inflamatória de grau I e acne inflamatória de graus II, III, IV e V, conforme o número, intensidade e características das lesões ⁽¹⁻³⁾.

A acne mais frequente é a vulgar e acomete de 85 a 100% dos pacientes de qualquer idade. Tem como características pápulas foliculares não inflamatórias ou comedões e por pápulas inflamatórias, pústulas e nódulos, nas suas formas mais severas. Alguns fatores são preponderantes para a acne como a hipersecreção das glândulas sebáceas, alteração no processo de queratinização, colonização do folículo piloso por microorganismos, nomeadamente *Propionibacterium acnes* e *Staphylococcus albus* e liberação de mediadores inflamatórios na pele, onde os dois primeiros são fatores responsáveis pela formação das lesões retencionais – comedões – que constituem a lesão elementar, em que, estes podem ser fechados como é o caso do comedão branco, ou abertos como o comedão negro. Levando-se em consideração o ponto de vista clínico, a acne varia conforme sua intensidade seja nas formas mais discretas, onde apresentam cistos pilosebáceos dilatados que contêm sebo, epitélio queratinizado, bactérias e leveduras saprófitas, e as formas mais graves que formam nódulos e fístulas com intensa reação inflamatória ⁽⁴⁻⁷⁾.

Os tratamentos para a acne são os convencionais tópicos e sistêmicos que são eficazes e melhoram as lesões, sendo o tratamento com isotretinoína oral o que apresenta o melhor manejo da acne severa e resistente, podendo levar à remissão longa e até a cura definitiva. Foi na década de 1940 que passou-se a usar por via sistêmica os quimioterápicos e antibióticos como as tetraciclina, eritromicina, sulfas e sulfona, corticóides e os antiandrógenos. Já entre 1960 e 1990 foram introduzidos os tratamentos tópicos eficazes para a acne vulgar. Porém a associação dos tópicos e sistêmicos traziam outros recursos como extração de comedões, esfoliações ou peelings químicos, infiltração intralesional com corticóide nos nódulos inflamatórios e

nas cicatrizes hipertróficas, crioterapia com gás carbônico (CO₂) ou nitrogênio líquido, drenagem cirúrgica de cistos e abscessos, etc. Além disso, os conhecimentos sobre o tratamento e todas as opções terapêuticas disponíveis, incluindo a isotretinoína oral, vem sendo bastante debatidas e exploradas para a publicação de estudos mais consistentes e eficazes ^(1,8,9).

A isotretinoína oral também conhecida por ácido 13-cis-retinóico é um retinóide, derivado da vitamina A e que foi sintetizada em 1955, mas foi somente em 1973 que estudos sobre seu uso na psoríase, distúrbios genéticos da queratinização, acne cística e células basais começou o carcinoma. Porém, foi na década de 1980 que a mesma tornou-se a opção mais eficaz para o tratamento da acne nodular-cística, sendo atualmente indicada para formas moderadas resistentes a outros tratamentos. A segurança e eficácia da isotretinoína é bastante considerável visto que vem sendo usado há mais de trinta anos no tratamento da acne, onde os efeitos adversos mais frequentes estão relacionados à pele e mucosas, porém artralgias e mais raramente sacroileíte e polineuropatia, sinalizam envolvimento do sistema musculoesquelético ⁽¹⁰⁻¹³⁾.

A isotretinoína oral é indicada para o tratamento de acne nódulo-cística e acne pápulo-pustulosa resistente aos outros tratamentos ou com melhora e recidivas frequentes. A dose diária precisa ser calculada baseando-se com o peso do paciente e que varia de 0,5 a 1 mg/kg. Para prevenir as recidivas, é recomendada dose total entre 120 e 150 mg/kg. É de extrema importante a correta orientação do paciente sobre os efeitos cutâneo-mucosos, bem como sua prevenção e tratamento precoce. Além disso, é importante o monitoramento laboratorial, onde a teratogenicidade é o risco mais grave, sendo obrigatório aguardar a menstruação para iniciar o tratamento e orientar a contracepção, com dois métodos seguros, durante e até um mês após completar o tratamento. Vale destacar também que várias indústrias farmacêuticas produzem esse medicamento, sendo uma dúvida frequente dos pacientes, e mesmo dos médicos dermatologistas, se a isotretinoína similar tem a mesma eficácia e segurança do produto-padrão ^(14,15).

Diante do que foi abordado, o presente trabalho tem por objetivo verificar a relação que o uso de isotretinoína oral tem no tratamento da acne bem como abordar os resultados e mostrar o impacto na melhora da doença.

MATERIAIS, SUJEITOS E MÉTODOS

No presente artigo foi feita uma revisão da literatura para examinar melhor o assunto abordado através da coleta de dados, sumarização e identificação dos artigos que melhor possibilitassem uma pesquisa sobre o assunto estudado. Para a estratégia de busca foram definidos trabalhos completos ou curtos de artigos, teses, dissertações e trabalhos de conclusão de curso e que estivessem disponíveis nos periódicos científicos com título e resumo, dando preferência a trabalhos mais recentes dos últimos 10 anos em qualquer língua para a obtenção de uma melhor abrangência dos resultados encontrados. Diante disso, foram encontrados trabalhos entre 2011 e 2021 que usaram as chaves de busca: “acne”, “isotretinoína”, “tratamentos”, “pele” e “segurança”, sendo que tais buscas foram usadas nas bases de dados científicas do PubMed, Science Direct e Google Scholar que serviram para facilitar a filtragem dos artigos. Além disso, foram excluídos da busca quaisquer materiais que apresentasse indisponibilidade para download completo do trabalho ou que fossem repetidos. Por fim, foram escolhidos 9 artigos através do período proposto, sendo 4 na base de dados PubMed e 5 na base de dados Google Scholar sem repetição.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em um estudo realizado por Nascimento et al., para determinar a taxa de recidiva dos pacientes que receberam tratamento completo com isotretinoína oral com dose entre 120 e 150mg/kg e fatores associados ao risco. Onde foi feito um estudo retrospectivo com os dados de 276 pacientes tratados com isotretinoína. Depois de um período de 30 meses contados depois do término do tratamento foi realizada a análise, levando em consideração recidiva do surgimento de lesões ativas que necessitassem de retratamento. Diante das análises dos dados, observou-se que

houve 25,53% de recidiva nos pacientes que fizeram dose completa e 81,03% nos que receberam dose incompleta, onde os demais fatores estudados não demonstraram significância estatística. A partir disso, verificou-se que a isotretinoína oral é um tratamento efetivo em produzir redução significativa e de longa duração da acne. Porém, é importante reforçar o fato de que recidivas ocorrem com frequência significativa principalmente quando não se atingem as doses preconizadas⁽¹⁶⁾.

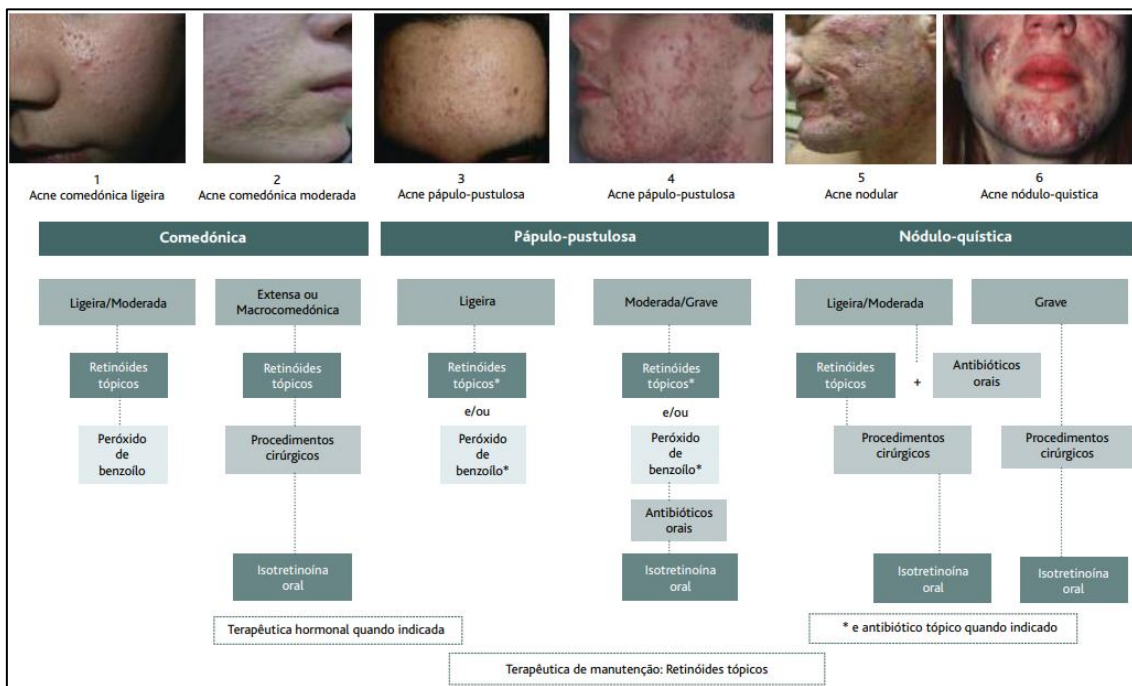
Para Picosse et al., que avaliou a eficácia, segurança e tolerabilidade de uma isotretinoína similar ao produto de referência através de um estudo bicêntrico, de intervenção terapêutica, onde 50 participantes de 13 a 35 anos de idade com acne moderada ou grave, usavam isotretinoína 0,5 – 120 mg/kg/dia. Para avaliar a eficácia foi feita a contagem de lesões, escala de avaliação global do investigador (IGA), satisfação do paciente e aplicação do questionário de qualidade de vida específico para acne (Acne QoI), além disso, a segurança e tolerabilidade foram avaliadas pela análise de eventos adversos e por exames laboratoriais. Diante disso, foi obtida uma idade média de 20 anos, sendo 70% homens, com redução de 99% das lesões ao final do tratamento e remissão total das lesões em 91,5% dos participantes. A escala IGA reduziu 98% no escore ao final do tratamento. Através do questionário a cerca da qualidade de vida que apresentou significância para todos os pacientes se declararam satisfeitos. Os eventos adversos foram semelhantes aos descritos na literatura. Logo, a isotretinoína avaliada apresentou-se igualmente eficaz, segura e bem tolerada quando comparada aos dados publicados referentes ao produto-padrão⁽¹⁴⁾.

Figueredo et al., discute a abordagem terapêutica tópica e sistêmica em cada forma clínica de acne, dando particular ênfase aos retinóides e aos antimicrobianos, além de gerar estratégias que limitam a crescente resistência bacteriana aos antibióticos. Onde, relaciona as indicações específicas para terapêutica hormonal e analisam-se as particularidades do tratamento da acne na grávida e lactante, bem como, descreve algumas técnicas para correção das cicatrizes da acne. Além disso, foi elaborado um algoritmo com a intenção de ilustrar a classificação da acne, bem como definir cada tipo clínico e a abordagem terapêutica consensualmente recomendada. Tal algoritmo foi proposto baseando-se na Global Alliance to Improve Outcomes in

Acne, que não tem a intenção de constituir uma regra ou obrigação, mas sim um instrumento de ajuda ao clínico para tratar as várias apresentações do doente acneico, tendo como base os medicamentos mais comumente usados nesta patologia e que estão ligadas a classificação e ao tratamento da mesma ⁽¹⁷⁾.

Para a classificação da acne, definiu-se um tipo baseado na manifestação clínica predominante e sua gravidade, como a acne comedónica que pode ser ligeira/moderada ou extensa-macrocomedónica, a papulo-pustulosa que pode ser ligeira ou moderada/grave e o nódulo-quística que pode ser ligeira/moderada ou grave. Para cada apresentação clínica foi feito um consenso a respeito do tratamento mais apropriado como é mostrado na (figura 1). As variadas combinações das classificações das escalas disponíveis para a gravidade da acne, das cicatrizes e da qualidade de vida, fornecem uma aferição mais abrangente do ónus da acne para o indivíduo doente pode ajudar na orientação da sua gestão clínica ⁽¹⁷⁾.

Figura 1 - Algoritmo para possíveis opções de tratamento da acne.



Fonte: Figueredo et al. ⁽¹⁷⁾.

No estudo apresentado por Akpolat, com o objetivo de avaliar os efeitos do tratamento com isotretinoína no hirsutismo, ciclo menstrual e resposta hormonal em

adolescentes com acne vulgar, onde foram incluídos 76 participantes com acne nodulocística que mediu a testosterona livre (fT), testosterona total (tT), sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH), 17-OH progesterona (17-OH PG) e globulina de ligação a hormônios sexuais (SHBG) antes, no terceiro e no sexto mês de tratamento, bem como foram avaliadas as pacientes para hirsutismo e irregularidade menstrual. Os resultados mostraram que as taxas de irregularidade menstrual e hirsutismo no início, no terceiro e sexto mês de tratamento foram diferentes ($p < 0,05$). Além disso, os níveis de fT, tT e DHEAS no terceiro e sexto mês de tratamento foram maiores do que no início do tratamento, e o nível de SHBG no sexto mês foi menor do que no início e terceiro mês de tratamento ($p < 0,05$). Já os níveis de tT foram menores e os níveis de DHEAS maiores do que no início do tratamento em pacientes que apresentaram irregularidade menstrual no terceiro mês de tratamento ($p < 0,05$). Porém os níveis de LH e 17-OH PG foram menores e os níveis de DHEAS foram maiores do que os do início do tratamento em pacientes que desenvolveram hirsutismo no terceiro mês de tratamento ($p < 0,05$). Observou-se que os níveis de SHBG eram mais baixos e os níveis de DHEAS mais altos do que antes do tratamento em pacientes que desenvolveram irregularidade menstrual no sexto mês de tratamento ($p < 0,05$). Os níveis de SHBG foram percebidos como mais baixos e os níveis de DHEAS foram mais elevados em comparação com os do início do tratamento em pacientes que desenvolveram hirsutismo no sexto mês de tratamento ($p < 0,05$). Diante disso, a isotretinoína pode causar alterações nos níveis dos hormônios adrenais, onde hirsutismo e irregularidade menstrual podem ser observados durante o acompanhamento de todo o tratamento⁽¹⁸⁾.

De acordo com Demirel Öğüt, Kutlu e Erbağcı, que avaliou pacientes que receberam isotretinoína oral e que apresentam risco aumentado de infecção por COVID-19, comparando-os com pacientes em tratamento tópico para acne vulgar. Para isso, dados coletados retrospectivamente de uma coorte de 267 pacientes com acne vulgar, que estavam em acompanhamento para tratamento da mesma durante o período de pandemia. Mostraram que dos incluídos 227 pacientes avaliados, 141

receberam o tratamento com isotretinoína e 86 recebendo tratamento tópico, dos quais, 29 pacientes tiveram infecção por COVID-19 durante o tratamento com acne vulgar. Além disso, cerca de 10,6% ou 15 pacientes estavam recebendo isotretinoína oral e cerca de 16,3% ou 14 pacientes estavam recebendo tratamento tópico para acne no momento da infecção por COVID-19. Foi aplicado uma dose cumulativa média de 2.340 ± 1.988 mg no momento da infecção por COVID-19. O tempo médio decorrido entre o início do tratamento com isotretinoína e o resultado positivo da PCR para COVID-19 foi de $13,3 \pm 10,3$ semanas. Cerca de 9 pacientes ou 64,3% que receberam tratamento com isotretinoína e 9 pacientes ou 60% sob tratamento tópico onde tiveram perda de paladar e olfato durante a infecção por COVID-19. Diante disso, percebeu-se que o tratamento com isotretinoína não foi associado a um aumento significativo do risco de contrair COVID-19 com odds ratio de 0,671, intervalo de confiança de 95%, 0,247-1,823 e $P = 0,434$ ⁽¹⁹⁾.

Em um estudo realizado por Costa et al., para avaliar a eficácia e segurança da isotretinoína oral para acne, onde foram feitos ensaios clínicos randomizados de isotretinoína oral em participantes com acne clinicamente diagnosticada em comparação com placebo, qualquer outra terapia ativa sistêmica ou tópica e em diferentes formulações, doses, regimes ou duração do curso. Foram incluídos 31 estudos com 3.836 participantes de 12 a 55 anos com acne leve a grave, em que a quantidade de participantes do sexo masculino era duas vezes maior que do sexo feminino, sendo a maioria dos estudos realizada na Ásia, Europa e América do Norte. Os resultados foram medidos entre oito a 32 semanas de terapia ⁽⁷⁾.

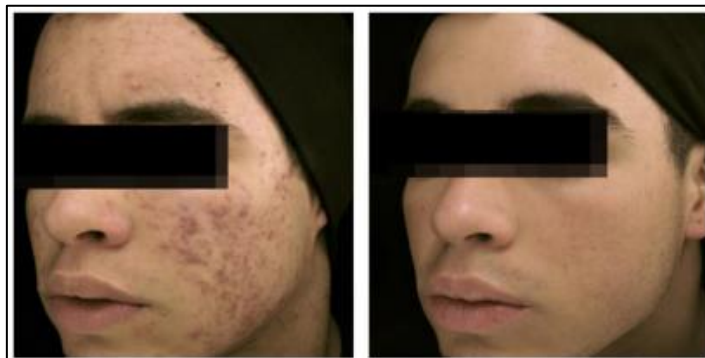
Os achados mostraram que três estudos com 400 participantes não mostraram evidências de que a isotretinoína diminua a contagem de lesões inflamatórias mais do que antibióticos (RR 1,01 IC 95% 0,96 a 1,06), com apenas um efeito adverso grave encontrado, que foi a síndrome de Stevens-Johnson na isotretinoína grupo (RR 3,00, IC 95% 0,12 a 72,98). Por meio da avaliação global do médico em 2 estudos com 351 participantes a isotretinoína pode melhorar ligeiramente em 15% a gravidade da acne (RR 1,15, IC 95% 1,00 a 1,32), mas resultou em efeitos adversos menos graves com risco de 67%, como lábios/pele secos, queilite, vômitos, náuseas resultando na

evidência de baixa qualidade. Quatorze estudos compararam diferentes doses/ciclos de isotretinoína oral entre 12 e 32 semanas, em que os participantes tinham acne grave ou moderada. Dois estudos, cada um comparando três doses diferentes de isotretinoína em 20 semanas, encontraram uma melhora maior com a dose mais alta. Já em um terceiro estudo mostrou que a dose baixa contínua e a dose convencional contínua podem melhorar a acne mais do que a terapia intermitente, medida em 24 semanas. A dose convencional de isotretinoína reduziu a contagem de lesões inflamatórias mais do que a dose baixa, mas isso foi baseado em evidências de qualidade muito baixa, indicando incerteza. Diante disso, a isotretinoína oral é um tratamento bem estabelecido para acne grave e para acne que não respondeu a antibióticos orais mais agentes tópicos. Porém, mais estudos são necessários para avaliar diferentes doses/regimes de isotretinoína oral na acne de todas as gravidades (7).

Para Bagatin et al., em um estudo realizados com oito especialistas indicados pela Sociedade Brasileira de Dermatologia para desenvolver um consenso sobre as indicações sobre o uso oral da isotretinoína em dermatologia através da metodologia adaptada do DELPHI. Onde, o consenso foi definido com a aprovação de pelo menos 70% dos especialistas e com 100% de aprovação dos autores, não houve dúvidas sobre a eficácia da isotretinoína oral no tratamento da acne, inclusive como coadjuvante na correção de cicatrizes (13).

Na (figura 2) é apresentado um adolescente de 18 anos, com acne inflamatória moderada na face e tronco há quatro anos, apresentando cicatrizes, com relevante impacto negativo na qualidade de vida, onde é mostrado o antes e o depois do tratamento com isotretinoína oral com tratamento de manutenção com gel de adapaleno 0,1%, por 12 meses e que não houve recorrência (13).

Figura 2 - Paciente tratado com isotretinoína oral.



Fonte: Bagatin et al.⁽¹³⁾.

Em que os eventos adversos comuns e gerenciáveis são de natureza mucocutânea, bem como retardo de crescimento, cicatrização anormal, depressão e doença inflamatória intestinal, foram exaustivamente investigados e não há evidência de associação causal, pois são raras, individuais e não devem contraindicar o uso do medicamento. A (figura 3) mostra um paciente de 22 anos com acne conglobata na face isolada há 15 meses. Previamente tratado com antibióticos orais e produtos tópicos, onde a duração do tratamento por meio da mesma dose diária, foi de 18 meses (160 mg/kg), até a resolução completa das lesões, bem como um tratamento de manutenção com benzoíla peróxido 5% foi mantido por 12 meses em que não houve recorrência⁽¹³⁾.

Figura 3 - Paciente tratado com isotretinoína e prednisona.



Fonte: Bagatin et al.⁽¹³⁾.

Já para as indicações não aprovadas, pode representar uma opção nos casos de rosácea refratária, dermatite seborreica grave, estabilização do campo de cancerização com fotoenvelhecimento avançado e, ainda que incipiente, alopecia frontal fibrosante. Foi percebido que para os distúrbios de queratinização, a acitretina tem melhor desempenho. Para os autores, as indicações para fins puramente estéticos ou controle da oleosidade não são recomendadas, principalmente para mulheres em idade fértil ⁽¹³⁾.

Para Barbieri et al., que realizou um estudo de coorte de pacientes que receberam isotretinoína para acne no período de 9 anos e 6 meses usando o banco de dados de registro de saúde eletrônico OptumInsights para avaliar a frequência de anormalidades laboratoriais, onde a regressão de Poisson foi usada para avaliar as mudanças na frequência de monitoramento laboratorial de rotina ao longo do tempo. Os resultados mostraram que os 1.863 pacientes tratados com isotretinoína, triglicerídeos de grau 3 ou superior e anormalidades nos testes de função hepática foram observados em menos de 1% e 0,5% dos pacientes selecionados, respectivamente. Além disso, não foram observados colesterol de grau 3 ou superior ou anormalidades no hemograma completo, bem como não houve mudanças significativas na frequência de monitoramento laboratorial ao longo do tempo, mesmo sabendo que as anormalidades laboratoriais sejam raras e muitas vezes não influenciem o manejo, porém o monitoramento laboratorial frequente continua sendo uma prática comum e que também existem oportunidades para melhorar a qualidade do atendimento entre os pacientes em tratamento com isotretinoína para acne podendo reduzir a frequência do monitoramento de lipídios e função hepática e eliminando o monitoramento completo do hemograma ⁽²⁰⁾.

CONCLUSÕES

Por meio dos esquemas terapêuticos dos protocolos vigentes fornecidas nessa revisão, torna-se evidente que as opções de tratamento usando isotretinoína oral para pacientes com acne em todos os níveis são seguras. Tal medicação revolucionou as bases terapêuticas desta doença, em especial nos casos refratários ou resistentes ao

tratamento convencional. O não tratamento prévio e adequado da acne pode condicionar a uma qualidade de vida não satisfatória e prolongada que podem deixar cicatrizes por toda a vida. Além disso, é necessário melhorar os nossos conhecimentos acerca da segurança dos assuntos aqui trabalhados através de um acompanhamento mais atento e de estudos maiores.

REFERÊNCIAS

1. 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. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. [Internet]. 2010 [Citado 2022 mai. 15]; 85:331-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962010000300006>
2. Borges MB, Ribeiro RK, Costa FP, Cavalcante JC. Avaliação laboratorial do perfil lipídico e testes de lesão hepatocelular em pacientes com acne vulgar sob uso de isotretinoína oral. *Rev Soc Bras Clin Méd*. [Internet]. Nov 2011 [Citado 2022 mai. 15]; 9(6): 397-402. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2011/v9n6/a2559>
3. Rocha, M. A., Costa, C. S., & Bagatin, E. Acne vulgaris: an inflammatory disease even before the onset of clinical lesions. *Inflammation & allergy drug targets*. [Internet]. 2014 [Citado 2022 mai. 15];13(3), 162–167. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1871528113666140606110024>
4. da Silva AM, da Costa FP, Moreira M. Acne vulgar: diagnóstico e manejo pelo médico de família e comunidade. *Revista Brasileira de medicina de família e comunidade*. [Internet]. Jan 2014 [Citado 2022 mai. 15]; 9(30): 54-63. Disponível em: [https://doi.org/10.5712/rbmfc9\(30\)754](https://doi.org/10.5712/rbmfc9(30)754)
5. Kolbe AC, Silva FL. Uso da isotretinoína no tratamento da acne e sua relação com a halitose. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*. [Internet]. Jul 2017 [Citado 2022 mai. 15];16(1):101-5. Disponível em: <https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/14169>
6. Zeichner JA. Inflammatory Acne Treatment: Review of Current and New Topical Therapeutic Options. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*. [Internet]. Jan 2016 [Citado 2022 mai. 17]; 15(1 Suppl 1): s11-6. Disponível em: <https://jddonline.com/articles/inflammatory-acne-treatment-review-of-current-and-new-topical-therapeutic-options-S1545961616S0011X/>

7. Costa CS, Bagatin E, Martimbianco AL, da Silva EM, Lúcio MM, Magin P, et al. Oral isotretinoin for acne. *Cochrane Database Syst Rev.* [Internet]. 2018 Nov [Citado 2022 mai. 18]; (11). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6383843/>
8. Sampaio SD, Bagatin E. Experiência de 65 anos no tratamento da acne e de 26 anos com isotretinoína oral. *An. Bras. Dermatol.* [Internet] 2008 Ago [Citado 2022 mai. 18]; 83: 361-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962008000400012>
9. da Silva Júnior ED, Sette IM, de Farias Belém L, Janebro DI, da Silva Pereira GJ, Barbosa JA, et al. Isotretinoína no tratamento da acne: riscos x benefícios. *Rev. Bras. Farm.* [Internet]. 2009 Jan [Citado 2022 mai. 22]; 90(3): 186-9. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/256747414_Isotretinoin_in_acnes_treatment_risks_x_benefits
10. 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 mai. 22]; 74(5): 945–973.e33. Disponível em: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(15\)02614-6/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(15)02614-6/fulltext)
11. Geller AS, Alagia RF. Sacroiliitis after use of oral isotretinoin-association with acne fulminans or adverse effect?. *An. bras. dermatol.* [Internet]. 2013 Nov [Citado 2022 mai. 23]; 88: 193-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20132500>
12. Rashtak S, Khaleghi S, Pittelkow MR, Larson JJ, Lahr BD, Murray JA. Isotretinoin Exposure and Risk of Inflammatory Bowel Disease. *JAMA Dermatol.* [Internet]. 2014 Dez [Citado 2022 mai. 25]; 150(12): 1322–1326. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/1902293>
13. Bagatin E, Costa CS, Rocha MA, Picosse FR, Kamamoto CS, Pirmez R, et al. Consensus on the use of oral isotretinoin in dermatology-Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol.* [Internet]. Mar 2021 [Citado 2022 mai. 25]; 95: 19-38. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.09.001>
14. Picosse FR, Bonatto DC, Hassun KM, Talarico Filho S, Azulay DR, Bagatin E. Tratamento da acne vulgar moderada a grave com isotretinoína oral similar ao produto referência. *Surgical & Cosmetic Dermatology.* [Internet]. 2016 [Citado 2022 mai. 27]; 8(2): 121-7. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265546364007>
15. Hansen TJ, Lucking S, Miller JJ, Kirby JS, Thiboutot DM, Zaenglein AL. Standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol.* [Internet]. 2016 Ago [Citado 2022 mai. 27]; 75(2): 323–328. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.03.019>

- 16.** do Nascimento CR, Martins AL, de Padua Milagres S, Bastazini Jr I. Recidiva de acne após tratamento com isotretinoína oral: seguimento de cinco anos. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. [Internet]. 2011 [Citado 2022 mai. 29]; 3(3):188-91. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265522087008>
- 17.** Figueiredo A, Massa A, Picoto A, Soares AP, Lopes C, Resende C, et al. Avaliação e tratamento do doente com acne-Parte II: Tratamento tópico, sistémico e cirúrgico, tratamento da acne na grávida, algoritmo terapêutico. [Internet]. 2011 [Citado 2022 mai. 29]. Disponível em: <http://repositorio.hospitaldebraga.pt/bitstream/10400.23/171/1/Acne%20Parte%20II%20PDF.pdf>
- 18.** Akpolat D. Unexpected Effects of Oral Isotretinoin in Adolescents With Acne Vulgaris. *Cureus*. [Internet]. 2021 Ago [Citado 2022 mai. 30]; 13(8). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8437010/>
- 19.** Demirel Öğüt N, Kutlu Ö, Erbağcı E. Oral isotretinoin treatment in patients with acne vulgaris during the COVID-19 pandemic: A retrospective cohort study in a tertiary care hospital. *Journal of Cosmetic Dermatology*. [Internet]. 2021 Jul [Citado 2022 mai. 30]; 20(7): 1969-74. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8251193/>
- 20.** Barbieri JS, Shin DB, Wang S, Margolis DJ, Takeshita J. The clinical utility of laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne and changes to monitoring practices over time. *J Am Acad Dermatol*. [Internet]. 2020 Jan [Citado 2022 mai. 30]; 82(1):72-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6911828/>