

# Incidência de efeitos adversos durante o uso de isotretinoína no tratamento de acne

## *Incidence of adverse effects during the use of isotretinoin in the treatment of acne*

### Resumo

#### **Introdução**

A acne é uma doença de pele prevalente que pode gerar efeitos psicológicos negativos ao paciente. Essa doença conta com diversas possibilidades de tratamento, destacando-se os agentes abrasivos e retinóides, como a isotretinoína que, mesmo tendo eficácia comprovada, apresenta significativos efeitos adversos.

#### **Objetivos**

Identificar os efeitos recorrentes e graves que podem surgir através do uso da isotretinoína no tratamento de acne.

#### **Materiais / Sujeitos e Métodos**

O método empregado para a elaboração desse artigo consistiu em revisão bibliográfica, qualitativa e quantitativa, na qual o material é obtido por meio de pesquisas disponibilizadas por outros estudiosos acerca do assunto.

#### **Resultados**

A acne é um problema comum, com diferentes níveis de gravidade, e a isotretinoína é o composto oral mais eficiente para atingir os efeitos fisiopatológicos da doença. No entanto, os retinóides são capazes de afetar os músculos, ossos, trato gastrointestinal, sistema nervoso central, olhos, ouvidos, tireoide e rins.

#### **Conclusões**

Nas conclusões, identificou-se a necessidade do acompanhamento médico adequado para cada caso, sendo observados diferentes fatores que podem sofrer alterações, a fim de que sejam evitados problemas graves ou a tomada de medidas que minimizem os danos em casos de constatação de efeitos adversos.

#### **Abstract**

*Acne is a prevalent skin disease that can have negative psychological effects on the patient, which has several treatments, especially abrasive agents and retinoids, such as isotretinoin, which has proven efficacy, but has adverse effects. The objective was to identify the recurrent and serious effects that can arise through the use of isotretinoin in the treatment of acne. The method consisted of a bibliographical, qualitative and quantitative review, in which the material is obtained through research made available by other scholars on the subject. The descriptors were: Acne; treatment; isotretinoin. In the results it was observed that acne is a common problem, with different levels of severity, and isotretinoin is the most efficient oral compound to reach the pathophysiological effects of the disease. However, retinoids are capable of affecting the muscles, bones, gastrointestinal tract, central nervous system, eyes, ears, thyroid and kidneys. In the conclusions, the need for adequate medical follow-up for each case was identified, observing different factors that may change, in order to avoid serious problems or to take measures that minimize damage in cases of adverse effects.*

### Autora



**Iara Gabriel Carneiro**  
Pós-graduanda em Dermatologia  
Faculdades BWS  
Brasil

### Palavras-chave

Acne. Doença. Efeitos. Isotretinoína.  
Tratamento.

### Keywords

Acne. Illness. Effects. Isotretinoin.  
Treatment.

Trabalho submetido: 13/02/23. Publicação aprovada: 27/03/23. Financiamento: nenhum. Conflito de interesses: nenhum.

## INTRODUÇÃO

A acne é uma doença de pele prevalente com elevado potencial para gerar efeitos psicológicos negativos ao paciente. É do tipo genético-hormonal, com localização pilosebácea, sendo autolimitada, caracterizada pela formação de cistos, pápulas e comedões. Pode evoluir com processo inflamatório de intensidade elevada, ocasionando abscessos e pústulas com frequência de sucesso cicatricial. É comum entre os jovens, chegando a atingir 80% dessa população <sup>(1)</sup>.

Essa doença possui diversas possibilidades de tratamento, destacando-se os antimicrobianos, agentes abrasivos e retinóides, como a isotretinoína, enfoque dessa pesquisa, que é em um medicamento composto através da derivação de retinol, mais conhecido como vitamina A <sup>(2)</sup>.

A vitamina A surgiu para a prevenção dos casos de xerofthalmia - uma afecção configurada por espessamento e ressecamento da conjuntiva. Em seguida, passou a ser empregada no tratamento da acne moderada a grave, até a percepção de que se tratava de um composto oral eficiente para o tratamento da acne em estágios mais graves, chegando aos efeitos fisiopatológicos da doença <sup>(2,3)</sup>.

Sua elaboração foi concretizada para inibir a função e a dimensão das glândulas sebáceas e o reaparecimento de lesões cutâneas resultantes do acúmulo do sebo. É a substância ativa do Roacutan<sup>®</sup>, um estereoisômero sintético do ácido alltrans-retinóico que ainda não teve seu mecanismo de ação completamente identificado, mas que permitiu a observação de melhorias em quadros graves da doença através da supressão de doses conforme a atividade da glândula sebácea e da diminuição na dimensão das mesmas, demonstrada pela histologia <sup>(2,4)</sup>.

A isotretinoína também possui efeito anti-inflamatório dérmico característico, e o tempo para a ação varia conforme o caso de cada paciente, no entanto, estima-se que esteja compreendido entre oito e dezesseis semanas. Assim, mesmo com eficácia comprovada, apresenta diferentes e significativos efeitos adversos como aumento sérico em taxas de triglicérides, colesterol, aminotransferases, modificações no sistema nervoso, mucosas, geniturinário, cardiorrespiratório, gastrointestinal, muscoesquelético e hematopoiético <sup>(2,4)</sup>.

Com base nas informações dispostas acerca do uso da isotretinoína no tratamento da acne, justifica-se esse estudo pela importância de pesquisas que gerem novos conhecimentos sobre o emprego desse medicamento, já que possui variadas reações adversas, devendo ter sua prescrição realizada por especialistas.

## MATERIAIS, SUJEITOS E MÉTODOS

A metodologia selecionada foi a revisão bibliográfica, elaborada por meio de materiais disponibilizados por outros estudiosos, como monografias, teses e artigos, por exemplo. Para tanto, foram utilizadas algumas plataformas relevantes e confiáveis, como o Google Scholar, Scielo – Scientific Electronic Library Online, MedLine – Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica e NIH – National Library of Medicine.

Utilizou-se descritores pertinentes conforme a temática em estudo, que se trataram de: acne, doença, efeitos, isotretinoína e tratamento. Como se trata de uma temática muito ampla, foram aceitos materiais que datassem desde o final dos anos de 1990, para que trouxessem um panorama evolutivo do tratamento para a acne, e do emprego da isotretinoína nesse contexto.

Os critérios de inclusão ficaram pautados em materiais que contemplassem a temática, tanto em português, quanto em inglês. Assim, cada arquivo selecionado foi integralmente lido e analisado, seguindo-se para o registro que compôs o referencial teórico trazido, que gera uma nova percepção sobre o assunto exposto.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A acne é uma patologia recorrente que afeta, especialmente, adolescentes e adultos jovens, em diferentes níveis de intensidade, sendo que a face é o local mais comum de surgimento. É uma alteração que pode ocasionar problemas considerados como paralelos, como discriminação social, baixa auto-estima e depressão <sup>(5)</sup>.

Além disso, a acne vulgar é a doença cutânea mais comum, acometendo cerca de 80% da população em alguma fase da vida. Caracteriza-se pelo aparecimento de

lesões decorrentes da ação de hormônios nas glândulas sebáceas da pele, em regiões com densidade elevada dos folículos sebáceos <sup>(1)</sup>.

Anteriormente, era identificada como um tipo de erupção acneiforme e não como acne verdadeira, comumente resultante de fatores externos como, por exemplo, uso demasiado de cosméticos. Entretanto, percebeu-se consistir em um problema comum, com estimativas da Sociedade Brasileira de Dermatologia – SBD de que cerca de 9,4% da população mundial foi acometida em 2010, assumindo assim, a oitava posição entre as doenças mais comuns <sup>(5,6)</sup>.

Observa-se que com a puberdade, são produzidos hormônios andrógenos que permitem a hipertrofia nas glândulas sebáceas, desencadeando o surgimento dos óstios dilatados, especialmente em regiões com maiores concentrações de unidades pilossebáceas. Além disso, os andrógenos definem o incremento que ocorre no processo de produção sebácea por tais glândulas, sendo observado através do nível de oleosidade cutânea e de surgimento da acne <sup>(7)</sup>.

Constatou-se também, que as lesões geradas pela acne inflamatória relacionam-se com a presença do *Cutibacterium acnes* na região interna da glândula, instalando-se na mesma e permitindo que o seu metabolismo enzimático libere substâncias irritantes por meio, da hidrólise de triglicerídeos, os quais, por sua vez, agem como quimiotáticos nas células do sistema imunológico. Dessa maneira, tornam-se comuns pápulas inflamatórias, cistos e nódulos, que geram quadros de acne que podem variar entre leve e severo, conforme classificação da (tabela 1) <sup>(1,7)</sup>.

**Tabela 1** – Classificação da acne.

Grau	Caracterização
I	Presença apenas de comedões, sem lesões inflamatórias.
II	Comedões, pápulas e pústulas.
III	Comedões, pústulas e cistos.
IV	Comedões, pústulas e lesões císticas maiores que podem se interconectar pela pele, formando “túneis”.

**Fonte:** Adptado: Sociedade Brasileira de Cirurgia e Dermatologia <sup>(8)</sup>.

Nesse contexto, abordando-se o tratamento para a acne, tem-se os retinóides, com estrutura química composta por quatro grupos isoprenóides que são unidos de forma cabeça-cauda, classificados em grupos, sendo o primeiro desses formado pelo retinol (vitamina A), juntamente com os compostos derivados do seu metabolismo, incluindo a tretinoína e a isotretinoína <sup>(9,10)</sup>.

Dentre os retinóides analisados em seres humanos, apenas a isotretinoína reduziu significativamente os casos de acne, com eficácia no controle e indução da diferenciação epitelial em tecidos queratinizantes ou secretores de muco, no processo de produção de prostaglandinas E2, no controle da proliferação da *Cutibacterium acne*, de precursores da queratina e de colágeno. Como o desenvolvimento de glândulas sebáceas e a exacerbação em sua atividade secretora são fatores causadores das lesões inflamatórias da acne, constatou-se que o bloqueio do sebo é fator determinante em sua atividade farmacológica para o tratamento dessa afecção <sup>(3)</sup>.

O tratamento da acne pode ser de via tópica ou oral, sendo comum, em caso de grau moderado a grave, o emprego via oral da isotretinoína para regular os fatores que desencadeiam o surgimento da doença, através do controle da hiperqueratose e da inflamação, redução da população bacteriana e diminuição na produção de sebo. Esse tratamento é considerado uma revolução, com duração média de 4 (quatro) a 6 (seis) meses e resultados visíveis a partir do segundo mês, com redução das lesões. Já os resultados do tratamento são mantidos por meses a anos após sua conclusão <sup>(4,11)</sup>.

Alguns estudos indicam que tratamentos tópicos apresentam bons resultados apenas em casos leves, especialmente quando se objetiva o uso da terapia para correção de alterações metabólicas. Entretanto, há maior dificuldade na terapia e elevado nível de recorrência se aplicado tal tratamento em casos mais severos. Assim, o tratamento precisa ser adequado ao nível de gravidade da doença e a morfologia das lesões, requerendo acompanhamento contínuo por médico especializado que possa auxiliar na prevenção e gerar soluções em casos de alterações inesperadas. O monitoramento pode reduzir as possibilidades de reações adversas <sup>(7)</sup>.

A utilização oral de 0,5 a 1 mg/kg/dia da isotretinoína em um período de 16 e 35 semanas apresenta grande potencial de resultados em mais de 90% dos casos de acne

vulgar. O perfil farmacocinético desse medicamento é análogo ao da vitamina A, sendo que após entre 2 e 4 horas da administração oral, chega-se ao pico de concentração de plasma do mesmo. Quando administrada por pacientes com estômago vazio, ocorre a absorção de cerca de 20%, enquanto com a presença de alimento esse índice pode chegar aos 40% <sup>(3)</sup>.

Entretanto, existem efeitos adversos atribuídos ao uso dos retinóides, em especial da isotretinoína, relacionados às membranas mucosas e à pele, ao sistema cardiorrespiratório, gastrointestinal, geniturinário, linfático, homeopático, muscoesquelético e nervoso. Além disso, por ser altamente teratogênica, quando administrada no trimestre inicial da gestação, tende a gerar má formação fetal ou abortos espontâneos, efeitos esses que também podem ocorrer quando a gestação é iniciada no mês seguinte a finalização do tratamento <sup>(3)</sup>.

No caso das reações adversas relacionadas com o sistema nervoso central, essas são comumente associadas com situações de insônia, impotência, redução da libido, depressão, papilodema e/ou aumento da pressão do fluido cerebrospinal e cefaleias severas <sup>(9)</sup>.

Em se tratando das membranas mucosas e da pele, puderam ser identificadas e comprovadamente associadas com o uso da isotretinoína, dentre outras, o eritema multiforme e a urticária. Além disso, há casos de hiperpigmentação, reações vasculares e distrofia ungueal <sup>(12,13)</sup>.

Há estudos nos quais são mencionados os efeitos adversos relacionados com os sistemas linfático e hematopoiético, com a redução da granulocitose e da concentração de hemoglobina, ampliação da taxa de sedimentação de eritrócitos e quadros de sangramento, especialmente nos pacientes com hemofilia A <sup>(3,14)</sup>.

Estimativas indicam que, aproximadamente, 25% dos pacientes que realizam tratamento para acne com isotretinoína sofrem aumento em seu nível plasmático de triglicérides, havendo ainda, situações nas quais o medicamento pode ser relacionado com a ocorrência de pancreatite aguda e com o aumento de LDL e VLDL colesterol e uma leve queda na concentração plasmática de HDL colesterol <sup>(14)</sup>.

Destaca-se que todas as alterações relacionadas com os níveis séricos de colesterol e de triglicérides são revertidas ao final ou em caso de interrupção do tratamento. As reações adversas menos comuns estão relacionadas com colite ulcerativa, perda de peso, anorexia, sangramentos intestinais, vômitos e náuseas, por exemplo <sup>(3)</sup>.

Na lista dos efeitos oculares, comumente identifica-se a conjuntivite, opacidade de córnea, cataratas, distúrbios visuais, fotossensibilidade e decréscimo da visão noturna. Quanto ao sistema geniturinário, menciona-se a uretrite, hiperuremia, hematúria, proteinúria e as desordens menstruais, como menorragia e amenorrea <sup>(13)</sup>.

Algumas pesquisas observaram que, assim como acontece com outros tipos de fármacos que apresentam elevado nível de toxicidade, o processo de encapsulamento de retinóides nas vesículas lipídicas apresenta o potencial de redução nos efeitos tóxicos, otimizando os resultados terapêuticos almejados <sup>(15)</sup>.

Tomando-se os estudos de Brito et al., 5 com 150 pacientes de idades entre 15 e 32 anos, dos quais 72 (48%) eram mulheres e 78 (52%) homens, sendo 15% maiores que 25 anos, 56% compreendidos entre 18 e 25 anos e 29% menores que 18 anos, tem-se que dentre os efeitos colaterais cutâneos mucosos resultantes do uso da isotretinoína, o mais comum foi a queilite, acometendo 94% dos pacientes, seguido pela xerodermia em 47% dos pacientes, e o ressecamento das mucosas em 46% <sup>(5)</sup>.

Caracteriza-se a queilite como um processo inflamatório no ângulo da boca uni ou bilateral, como edema discreto, fissura, erosão e descamação. Já a xerodermia é uma manifestação exócrina, que faz com que as glândulas sudoríparas ou sebáceas produzam, deficientemente, secreções que lubrificam e umedecem a pele. Em outros estudos tem-se que na prática clínica diária, a elevação na taxa de triglicérides (TG) é muito comum e, mesmo não desencadeando a interrupção da medicação, é um fator preocupante que tende a gerar redução nas doses da isotretinoína <sup>(16)</sup>.

Assim, ocorreu a revisão de tratamentos realizados na Fundação Pró-Hansen, em Curitiba – PR, para identificação dos fatores capazes de indicar predisposições para alterações dos lipídios séricos, depois de iniciado o tratamento com o medicamento em estudo. Selecionaram-se prontuários médicos de pacientes que receberam a

recomendação de tratamento da acne com isotretinoína entre 2005 e 2009, sendo analisados os seguintes critérios: idade quando a medicação foi iniciada, o grau de severidade da acne quando ocorreu a prescrição do medicamento, sexo e peso <sup>(16)</sup>.

Além disso, considerou-se a dose prescrita no período de realização de exames de lipídeos séricos, a existência de outras patologias, o uso de outros medicamentos e os valores séricos do colesterol total (CT) e TG anteriormente ao início do uso da isotretinoína, bem como os valores mais elevados de lipídeos que foram registrados nos prontuários em um período limite de nove meses após o início da medicação. Tomou-se como anormais os valores de CT superiores a 200 mg/dl e de TG superiores a 150 mg/dl <sup>(16)</sup>.

Foram incluídos 90 tratamentos, dos quais cinco eram retratamentos, de pacientes com idade média de 19 anos, sofrendo com a acne há quatro anos, sendo 66% do sexo masculino. A dose média foi de 0,60 mg/kg/dia, e o grau clínico mais recorrente foi o III, tendo-se que nos homens predominou o grau IV e nas mulheres o grau II <sup>(15)</sup>.

Sobre os pacientes que apresentavam índices de TG normais no início do tratamento, 28% acabaram sofrendo algum tipo de alteração, enquanto para o CT esse índice foi de 13%. A maioria desses pacientes com TG e CT alterados eram mulheres, uma diferença com relação aos homens que foi mantida ao longo de todo o tratamento. Assim, observou-se os efeitos da isotretinoína nos lipídeos séricos, demonstrando que os valores encontrados inicialmente, superam os determinantes atingidos ao longo do tratamento, com elevações nas mulheres com acne <sup>(15,17)</sup>.

As mulheres costumam apresentar um quadro tardio, sugerindo que são mais propensas aos efeitos adversos da isotretinoína. Nesse mesmo viés, constatou-se que os receptores nucleares de retinóides RXR agem para o controle metabólico celular, tendo sido implicados em síndromes metabólicas e no surgimento da síndrome dos ovários policísticos <sup>(18)</sup>.

Assim, há propensão para a síndrome metabólica nos pacientes que sofreram aumento pronunciado do TG no período de uso da isotretinoína, sugerindo-se, ainda, a atuação de fatores genéticos. Através dessas percepções, há uma possível explicação para o fato de que as mulheres são mais suscetíveis ao aumento de TG durante a

utilização do medicamento, especialmente as adultas que sofrem com quadros de acne persistente. No entanto, esse é um efeito que ainda requer maiores estudos <sup>(19)</sup>.

Há análises indicando que os efeitos adversos gerados pelo uso da isotretinoína são divididos entre dois grupos, como mucocutâneos e tóxicos sistêmicos. As modificações na pele e nas membranas mucosas resultam da redução na produção do sebo e da espessura do estrato córneo, bem como da modificação da função da barreira da pele <sup>(5)</sup>.

É comum que os pacientes acabem desenvolvendo ao longo do tratamento, fissuras e ressecamentos nas mucosas, pele e lábio, tendo-se que a secura labial acontece em todos os pacientes, enquanto a queilite em 95% dos pacientes em tratamento, sendo tais sintomas observados geralmente logo nos dez dias iniciais da ingestão do medicamento <sup>(20)</sup>.

Também é comum o ressecamento da mucosa nasal em metade dos casos, e em 40% da mucosa oral. Em aproximadamente 31% dos pacientes é constatada a epistaxe, enquanto 25% apresentam blefaroconjuntivite, havendo possibilidade de controle através do uso de lubrificantes. Sobre a dermatite asteatósica, descamação e prurido na pele são problemas constatados em 25% dos casos, resultante da redução das camadas do estrato córneo. Já 25% dos pacientes apresentaram eflúvio telógeno, com tendência ao desaparecimento após a conclusão do tratamento <sup>(21)</sup>.

Devido à redução na produção de sebo, é aumentada a possibilidade de infecções cutâneas por *S. aureus*, já que é favorecido um aumento em sua colonização. No caso dos pacientes atópicos, existe tendência de piora no quadro da dermatite. Além disso, acabam sendo observados granulomas periungueais, fragilidade ungueal e paroníquias <sup>(22)</sup>.

Os retinóides são capazes de afetar os rins, tireoide, ouvidos, olhos, sistema nervoso central, trato gastrointestinal, ossos e músculos. Inicialmente, as alterações ósseas puderam ser identificadas em pacientes que receberam tratamento com retinóides em geral, gerando dores ósseas que não geravam sequelas. No caso especificamente dos pacientes que utilizam a isotretinoína, não são observadas modificações ósseas preocupantes, consistindo, geralmente, em hiperostoses <sup>(23)</sup>.

Há estudos que evidenciam perdas de densidade óssea em cerca de 4% dos pacientes com mais de 6 (seis) meses de tratamento para acne através da isotretinoína, no entanto, não foram identificadas modificações nos níveis de cálcio em comparação com um grupo de controle. Anteriormente, existiriam menções que associavam o uso da isotretinoína com o suicídio, a psicose e a depressão, no entanto, não há nenhum tipo de evidência sobre tal ligação. Já nos efeitos gastrointestinais, pode ser mencionada a constipação intestinal <sup>(24)</sup>.

## CONCLUSÕES / CONSIDERAÇÕES FINAIS

A acne é um problema comum a nível mundial, acometendo, especialmente, os jovens, em diferentes níveis de gravidade. Dentre os tratamentos mais eficazes para essa doença tem-se a isotretinoína, utilizada, até mesmo, no tratamento de casos de acne severa. Assim, tornou-se o composto oral mais eficiente em tais situações, atingindo os efeitos fisiopatológicos causadores da doença. No entanto, assim como os demais tipos de retinóides, pode gerar diferentes efeitos adversos.

Nos efeitos relacionados com as mucosas e a pele, são recorrentes a urticária e o eritema multiforme, distrofia ungueal, reações vasculares e hiperpigmentação. Tais modificações estão relacionadas com uma menor produção de sebo e redução da espessura do estrato córneo, além da geração de alterações na barreira da pele. Alguns estudos clínicos indicaram ainda, efeitos nos lipídeos séricos, que aumentaram no decorrer do tratamento. Tem-se ainda que as mulheres são mais propensas a sofrer com os efeitos, especialmente as adultas com quadros tardios da doença.

De maneira geral, os retinóides podem afetar os músculos, ossos, trato gastrointestinal, sistema nervoso central, olhos, ouvidos, tireoide e rins. Dessa maneira, quando são analisados os seus efeitos adversos, é identificada a necessidade do acompanhamento médico adequado, sendo monitorados os mais diferentes aspectos de particularidades de cada paciente, a fim de que não sejam gerados efeitos graves e, em caso de tais ocorrências, sejam tomadas as providências cabíveis, tornando o tratamento eficiente e atingindo os resultados almejados.

## REFERÊNCIAS

1. Silva LN, Alves LR, Barbosa TS, Santos TSB, Gomes MN, Fernandes CKC. Acompanhamento no uso da isotretinoína: estudo de caso. Rev. Montes Belos. [Internet]. 2014 Jul [Citado 2023 fev.02];7(15):121-135. Disponível em: <http://revista.fmb.edu.br/index.php/fmb/article/view/113/109>
2. Pereira WG, Damascena RS. Avaliação dos Potenciais Efeitos Adversos em Pacientes que fazem Uso da Isotretinoína em Tratamento de Acne Vulgar: uma revisão bibliográfica. Rev. Multidisciplinar e de Psicologia. [Internet]. 2017 Mai [Citado 2023 jan.20];11(14); 1-14. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/Avalia%C3%A7%C3%A3o-dos-Potenciais-Efeitos-Adversos-em-em-Uso-Pereira-Damascena/bdd327b66cc0d5a7139a0825c88363241ce75ab6>
3. Diniz DGA, Lima EM, Antoniosi Filho NR. Isotretinoína: perfis farmacológico, farmacocinético e analítico. Rev. de Ciências Farmacêuticas. [Internet]. 2002 Out-Dez [Citado 2023 jan.20];38(16) 1-16. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcf/a/SKt9xVcBRxWkncwmpjJL4GG/?format=pdf&lang=t>
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Risco de teratogenicidade associado ao uso de Roacutan® (isotretinoína). [Internet]. 2015 Out [Citado 2023 jan.22];1(4): 1-4. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/cartas-aos-profissionais-de-saude/2015/roacutan-r-isotretinoina-2013-risco-de-teratogenicidade-associada-ao-uso-do-medicamento-roche-29-de-outubro-de-2015>
5. Brito MFM, Sant'Anna IP, Galindo JCS, Rosendo HPM, Santos JB. Avaliação dos efeitos adversos clínicos e das alterações laboratoriais em pacientes com acne vulgar tratados com isotretinoína oral. An. Bras. Dermatol. [Internet]. 2010 Jun [Citado 2023 jan.22];85(3):1. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/4H4bv3ZNnFkkq3nHk4fmN7h/abstract/?lang=pt>
6. Bouzas IL, Meneses C. Acne vulgar e a adolescência. Ed. Uniesp. [Internet]. 2009 Set [Citado 2023 jan.23];6(3):21-23. Disponível em: <https://editora.iesp.edu.br/index.php/UNIESP/catalog/download/130/120/316-1?inline=1>
7. Leite Júnior AC, Leite CL. Benefícios da isotretinoína no tratamento da acne nódulo-cística nos pacientes hiperandrogênicas devido à síndrome dos ovários policísticos. Med Cutan Iber Lat Am. [Internet]. 2005 Abr [Citado 2023 jan.20];33(5):211-218. Disponível em: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2005/mc055c.pdf>

8. Sociedade Brasileira de Cirurgia e Dermatologia – SBCD. Acne: o que é?. [Internet]. 2017 Jun [Citado 2023 jan.25]. Disponível em: <https://www.sbcd.org.br/cirurgia-dermatologica/o-que-e-cirurgia-dermatologica/para-sua-pele/acne/>
9. Boehm MF, McClurg MR, Pathirana C, Mangelsdorf D, White SK, Hebert J, et al. Synthesis of high specific activity (3 H)-9-cis-retinoic acid and its application for identifying retinoids with unusual binding properties. J. Med. Chem. [Internet]. 1994 Fev [Citado 2023 jan.14];37(3):408-414. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8308867/>
10. Almeida CBP. Acne Vulgar e o uso da isotretinoína. in: Os prós e contra o tratamento. [TCC]. FAEMA. [Internet]. 2019 Dez [Citado 2023 jan.20];1:1-39. Disponível em: <http://repositorio.faema.edu.br/bitstream/123456789/2488/1/ACNE%20VULGAR%20E%20O%20USO%20DA%20ISOTRETINO%3%8DNA%20OS%20PR%3%93S%20E%20CONTRA%20O%20TRATAMENTO.pdf>
11. Kolbe AC, Silva FL. Isotretinoína no tratamento da acne e sua relação com a halitose. Rev. Ciênc. Méd. Biol. [Internet]. 2017 Jan-Abr [Citado 2023 jan. 12];16(1):101-105. Disponível em: <https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/14169/14856>
12. Brasil. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo do uso de isotretinoína para tratamento da acne grave. [Internet]. 2015 Nov [Citado 2023 jan.10];1(1):1-15. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/protocolo\\_uso/protocolouso\\_isotretinoina\\_2015.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/protocolo_uso/protocolouso_isotretinoina_2015.pdf)
13. Bigby M, Stern RS. Adverse reactions to isotretinoin. A report from the Adverse Drug reaction reporting system. J. Am. Acad. Dermatol. [Internet]. 1988 Mar [Citado 2023 jan.27];18(3):543-552. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3280622/>
14. McCarter TL, Chen YK. Marked hyperlipidemia and pancreatitis associated with isotretinoin therapy. Am. J. Gastroenterol. [Internet]. 1992 Dez [Citado 2023 jan.21];87(12): 1855-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1449157/>
15. Parthasarathy R, Mehta K. Altered metabolism of all-trans-retinoic acid in liposome-encapsulated form. Cancer Lett. [Internet]. 1998 Dez [Citado 2023 jan.11];134(2): 121-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10025871/>
16. Zane LT, Leyden WA, Marqueling AI, Manos MM. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. Arch Dermatol. [Internet]. 2006 Ago [Citado 2023 jan.17];142(8):1016-22. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16924051/>

17. Schmitt JV, Masuda PY, Miot HA. Padrões clínicos de acne em mulheres de diferentes faixas etárias. *An Bras Dermatol.* [Internet] 2009 Ago [Citado 2023 jan.24];84(4):349-54. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/X3nvRvyMMfWv4VKbmSFYfsv/?lang=pt>
18. Pham T, Scofield Rh. 13-cis-Retinoic acid (isotretinoin) unmasking of clinical polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract.* [Internet]. 2007 Nov-Dez [Citado 2023 jan.04];13(7):776-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18194936/>
19. Rodondi N, Darioli R, Ramelet AA, Hohl D, Lenain V, Perdrix J, et al. High risk for hyperlipidemia and the metabolic syndrome after an episode of hypertriglyceridemia during 13-cis retinoic acid therapy for acne: a pharmacogenetic study. *Ann Intern Med.* [Internet]. 2002 Abr [Citado 2023 jan.20]; 136(8):582-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11955026/>
20. Fitzpatrick S. *Dermatology in General Medicine.* McGraw Hill. [Internet]. 2003 Jun [Citado 2023 jan.04];7(1):11. Disponível em: [http://sutlib2.sut.ac.th/sut\\_contents/H120199\\_v1-2.pdf](http://sutlib2.sut.ac.th/sut_contents/H120199_v1-2.pdf)
21. Sampaio SA, Riviti EA. *Dermatologia.* Artes Médicas. [Internet]. 2018 Abr [Citado 2023 jan.22];4(1):1648. Disponível em: [http://old.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_nlinks&ref=000093&pid=S0365-0596201000030000600006&lng=en](http://old.scielo.br/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000093&pid=S0365-0596201000030000600006&lng=en)
22. Orfanos CE, Zoubolis CC, Almond-Roesler B, Geilen CC. Current use future potential role of retinoid drugs in dermatology. *Drugs.* [Internet].1997 Mar [Citado 2023 jan.22];53(3):358-88. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9074840/>
23. Ling TC, Parkin G, Islam J, Seukeran DC, Cunliffe WJ. What is the cumulative effects long-term, low-dose isotretinoin the development of DISH?. *J Dermatol.* [Internet]. 2001 Mar [Citado 2023 jan.19];144(3):630-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11260033/>
24. Leachman SA, Insogna KI, Katz L, Ellison A, Milstone LM. Bone densit patients receiving isotretinoin for cystic acne. *Arch Dermatol.* [Internet]. 1999 Ago [Citado 2023 jan.07];135(8):961-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10456346/>