

FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ

CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

JORDANNA MARIA KARLA DE OLIVEIRA

**ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS NOS EXAMES LABORATORIAIS DURANTE O
USO ORAL CONTÍNUO DA ISOTRETINOÍNA NO TRATAMENTO DA ACNE:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

MOSSORÓ/RN
2021

JORDANNA MARIA KARLA DE OLIVEIRA

**ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS NOS EXAMES LABORATORIAIS DURANTE O
USO ORAL CONTÍNUO DA ISOTRETINOÍNA NO TRATAMENTO DA ACNE:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia apresentada à Faculdade Nova Esperança de Mossoró - FACENE/RN - como requisito obrigatório para a obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

ORIENTADORA: Profa. Dra. Karoline Rachel Teodósio de Melo.

MOSSORÓ/RN

2021

Faculdade Nova Esperança de Mossoró/RN – FACENE/RN.
Catalogação da Publicação na Fonte. FACENE/RN – Biblioteca Sant'Ana.

O48a Oliveira, Jordanna Maria Karla de.

Alterações bioquímicas nos exames laboratoriais durante o uso oral contínuo da isotretinoína no tratamento da acne: uma revisão integrativa / Jordanna Maria Karla de Oliveira. – Mossoró, 2021.

32 f. : il.

Orientadora: Profa. Dra. Karoline Rachel Teodósio de Melo.
Monografia (Graduação em Biomedicina) – Faculdade Nova Esperança de Mossoró.

1. Isotretinoína. 2. Acne vulgar. 3. Retinóides. I. Melo, Karoline Rachel Teodósio de. II. Título.

CDU 616.53-002

JORDANNA MARIA KARLA DE OLIVEIRA

**ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS NOS EXAMES LABORATORIAIS DURANTE O
USO ORAL CONTÍNUO DA ISOTRETINOÍNA NO TRATAMENTO DA ACNE:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia apresentada à Faculdade Nova
Esperança de Mossoró - FACENE/RN - como
requisito obrigatório para a obtenção do título
de bacharel em Biomedicina.

Aprovado em: ___/___/___

Banca Examinadora

Prof.^a Dr.^a Karoline Rachel Teodósio de Melo
FACENE/RN

Prof.^a. Dr.^a Jéssica Costa de Oliveira
FACENE/RN

Prof. Esp. Antônio Cleudes Cavalcante Costa
FACENE/RN

Aos meus familiares e amigos.

A todos os profissionais e estudantes que buscam conhecimento acerca do assunto.

AGRADECIMENTOS

A minha avó Sinésia, que sempre me deu total suporte emocional e me fez acreditar no meu potencial nos momentos de fraqueza. Ser-lhe-ei eternamente grata por tudo.

Aos meus familiares que tiveram participação direta nesse processo, que me acolheram e me apoiaram.

Ao meu eterno trio da faculdade (Ariel, Sara e Edriely), que sempre esteve ao meu lado, ouvindo-me, aconselhando-me e ajudando-me.

A Karol Melo, por ter me aceitado como sua orientanda de última hora e ter me acolhido nesse momento determinante. Ser-lhe-ei eternamente grata por tudo.

A Nayara e Thayná, minhas amigas de longa jornada que sempre estiveram presentes para me socorrer nos momentos de desespero.

Aos meus colegas de graduação, que tornaram essa caminhada mais leve.

A todos os professores, que foram fundamentais no meu processo de formação.

A instituição, Faculdade Nova Esperança de Mossoró (FACENE), por ter contribuído com a minha formação.

RESUMO

A acne vulgar é um problema antigo que afeta majoritariamente adolescentes e adultos de todo mundo, e a busca por uma medicação que pudesse eliminar de vez esse problema foi primordial. O ácido 13-*cis*-retinóico mais conhecido como isotretinoína é um retinóide, composto derivado da vitamina A, muito utilizado no tratamento da acne grave ou acne persistente. Embora essa medicação seja bastante eficiente, traz consigo vários efeitos adversos a depender da dose de uso, como por exemplo, efeitos mucocutâneos, sistêmicos e até teratogênico, sendo bastante comuns as alterações nos exames laboratoriais dos pacientes que utilizam dessa farmacoterapia. Com isso, o objetivo desse estudo foi analisar as principais alterações metabólicas em pacientes utilizando a Isotretinoína oral. Trata-se de uma pesquisa de revisão narrativa, com abordagem qualitativa, onde foi realizada uma pesquisa científica utilizando das bases de dados e plataformas virtuais Scielo, LILACS e MEDLINE. Foram incluídos artigos que envolveram a temática abordada e que foram publicados entre os anos de 2000 a 2021, sendo eles na língua inglesa e portuguesa. Após realizar as etapas de inclusão e exclusão, 7 artigos foram selecionados para compor os resultados da pesquisa. Esses resultados foram apresentados em forma de fluxograma e tabela. Ao final dos resultados, definimos as alterações metabólicas mais recorrentes nos pacientes que fazer uso da isotretinoína oral.

Palavras-chave: Isotretinoína. Acne vulgar. Retinóides.

ABSTRACT

Vulgaris acne is an old problem that affects mostly teenagers and adults around the world and a research for a medication that could eliminate this problem once and for all was primordial. 13-cis-retinoic acid, better known as isotretinoin, is a retinoid, a compound derived from vitamin A, widely used in the treatment of severe acne or persistent acne. Although this medication is quite efficient, it brings with it several adverse effects depending on the dose of use, such as mucocutaneous, systemic and even teratogenic effects, which are quite common, such as alterations in the laboratory tests of patients who use that pharmacotherapy. Thus, the aim of this study was to analyze the recurrent metabolic changes in patients using the oral isotretinoin. This is a narrative review research, with a qualitative approach, where a scientific research was carried out using Scielo, LILACS and MEDLINE databases and virtual platforms. Articles that involved the topic addressed and that were published between 2000 and 2021 were included, being them in English and Portuguese. After performing the inclusion and exclusion steps, 5 articles were selected to compose the research results. These results were obtained in the form of a flowchart and table. At the end of the results, we defined the most recurrent metabolic changes in patients taking oral isotretinoin.

Keywords: isotretinoin; acne vulgaris; retinoids.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Patogênese da acne.....	15
Figura 2 – Fluxograma de seleção dos artigos.....	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação da acne.....	15
Tabela 2 – Informações dos artigos incluídos na revisão bibliográfica.....	24

LISTA DE ABREVIATURAS

AST - Aspartato aminotransferase

ALT - Alanina aminotransferase

BVS - Biblioteca Virtual em Saúde

CK - Creatinoquinase

DeCS - Descritores em Ciências da Saúde

FDA - Food and Drugs

GGT - Gama-Glutamil Transferase

HCG - Gonadotrofina Coriônica Humana

HDL - High Density Lipoprotein

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

LDL - Low Density Lipoprotein

LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

RAR – Receptores de Ácido Retinóico

RXR - Receptores de Retinóides

SCIELO - Scientific Electronic Library

TGO - Transaminase Glutâmico-Oxalacética

TGP - Transaminase Glutâmico-Pirúvica

VHS - Velocidade de Hemossedimentação

VLDL - Very Low Density Lipoprotein

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1 FISIOPATOLOGIA DA ACNE.....	14
2.2 USO TERAPÊUTICO DA ISOTRETINOÍNA.....	16
2.3 FARMACOCINÉTICA.....	16
2.4 FARMACODINÂMICA.....	17
2.5 EFEITOS ADVERSOS.....	17
2.6 ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS METABÓLICAS.....	19
3 CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS.....	20
3.1 TIPO DE PESQUISA.....	20
3.2 LOCAL DA PESQUISA.....	20
3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	20
3.4 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	20
3.4.1 Elaboração da pergunta.....	20
3.4.2 Busca na literatura.....	21
3.4.3 Seleção dos artigos.....	21
3.4.4 Critérios de inclusão e exclusão.....	21
3.4.5 Síntese dos dados.....	21
3.4.6 Apresentação dos resultados.....	22
3.5 PROCEDIMENTO PARA COLETA DE DADOS	22
3.6 ASPECTOS LEGAIS E ÉTICOS.....	22
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	23
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	28
REFERÊNCIAS.....	29

1 INTRODUÇÃO

O ácido 13-*cis*-retinóico, que possui a fórmula química $C_{20}H_{28}O_2$, conhecido por ser o princípio ativo do medicamento Roacutan, nome comercializado no Brasil, é um retinóide utilizado de forma oral para tratar casos de acne grave, como, por exemplo, as acnes nodulares e conglobata; também pode ser usado no tratamento de casos de acne resistentes (SEGÓVIA; GIROL, 2019). Os retinóides são compostos derivados sintéticos da Vitamina A, com sua utilização aprovada no ano de 1982 pelo órgão americano Food and Drugs (FDA), que garante a segurança dos medicamentos. A Isotretinoína possui papel fundamental no tratamento da acne por agir no micromedo, chamado de lesão primária, além de agirem na supressão sebácea (CAJUEIRO; LIMA; PARTATA, 2014).

A Isotretinoína é o único entre o grupo de retinóides sintéticos e naturais utilizados como medicamento para humanos que promove significativamente resultado contra a acne. Apesar de o ácido *todo-trans-retinóico* também demonstrar inibição da produção sebácea, seu tratamento por via oral é comprovadamente menos eficiente comparado ao tratamento com o ácido 13-*cis-retinóico*, embora seu uso no tratamento tópico seja bastante utilizado (DINIZ; LIMA; ANTONIOSI FILHO, 2002).

Apesar de que a farmacoterapia com esse medicamento seja bastante eficaz no desaparecimento da acne cística-nodular, correntemente muitos pacientes não conseguem dar continuidade ou até mesmo concluir o tratamento, visto que essa medicação provoca diversos efeitos adversos. Entre os efeitos que mais prejudicam os pacientes que utilizam a isotretinoína oral, estão: o aumento sérico das aminotransferases, a Aspartato aminotransferase (AST) e a Alanina aminotransferase (ALT), e das taxas de colesterol e triglicérides. Outros efeitos adversos podem estar relacionados à pele, alterações de mucosas, além de alterações em sistemas como o cardiorrespiratório, gastrointestinal e geniturinário (OLIVEIRA et al., 2020).

A descoberta da estrutura molecular da vitamina A foi um estopim para o início de uma jornada de procura e descobertas dos derivados químicos tanto naturais como sintéticos que possuem atividade biológica similar à do retinol (DINIZ; LIMA; ANTONIOSI FILHO, 2002). Pertencente à lista de C2 de substâncias retinóicas para uso sistêmico da portaria 344/1998, a isotretinoína pode causar teratogenicidade como efeito adverso em pacientes gestantes, sendo somente vendida sob prescrição médica com receituário de controle especial em duas vias, o que torna necessário que pacientes mulheres sejam orientadas e estejam conscientes de que não podem engravidar durante o tratamento com essa medicação

(CAJUEIRO; LIMA; PARTATA, 2014). Muitos casos de malformação congênita, partos prematuros e abortos espontâneos foram relatados em pacientes que fizeram uso desse retinóide durante a gestação, o que tornou a gravidez uma contraindicação para a realização da farmacoterapia utilizando-se essa medicação (JONES et al., 2021).

Apesar de ser relativo o percentual de pacientes que apresentam muitos efeitos adversos durante o tratamento com a isotretinoína oral, torna-se pertinente responder à pergunta norteadora dessa revisão: existem trabalhos na literatura que abordam as alterações mais prevalentes nos exames bioquímicos de pacientes que utilizam a isotretinoína oral?

Sendo bastante eficiente no tratamento da acne nódulo-cística, esse retinóide vem sendo muito utilizado pelo seu alto poder de eficácia. Ao paciente que faz uso dessa farmacoterapia, torna-se obrigatório ser acompanhado por um médico, podendo o profissional avaliar todas as possíveis alterações e evitar possíveis danos à saúde causados pelo medicamento, como exemplo, as alterações dos exames laboratoriais que serão abordadas nessa revisão.

O presente estudo fundamentou-se em duas hipóteses, sendo a H1, que esta revisão narrativa de literatura forneceria uma base científica abordando as alterações mais prevalentes nos exames bioquímicos de pacientes que utilizam a isotretinoína oral e H0, que esta revisão narrativa de literatura não forneceria uma base científica fidedigna abordando as alterações mais prevalentes nos exames bioquímicos de pacientes que utilizam a isotretinoína oral.

Os objetivos elaborados para este trabalho foram: abordar de maneira sólida as alterações mais prevalentes de exames bioquímicos de pacientes que utilizam a isotretinoína oral, através do colhimento de dados que comprovem quais são as possíveis alterações e a prevalência dessas alterações nos pacientes abordados nessa revisão.

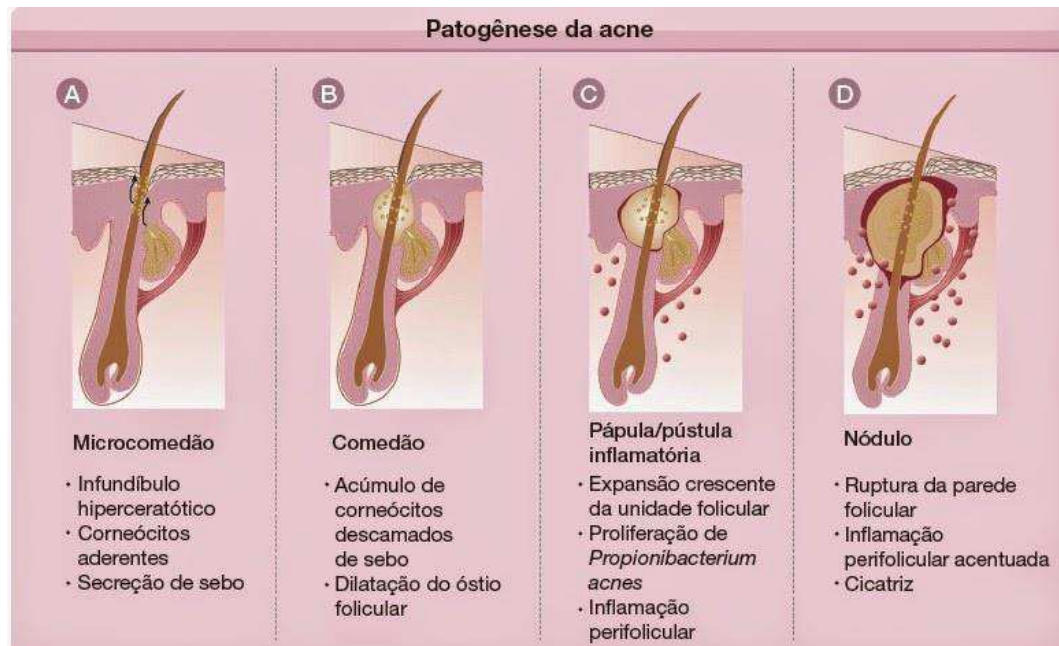
2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 FISIOPATOLOGIA DA ACNE

A acne é caracterizada como uma doença crônica, em que o folículo pilosebáceo, que é constituído pelo canal folicular largo todo revestido pelo epitélio escamoso estratificado e pela glândula sebácea grande, sofre uma reação inflamatória (PASCHOAL; PAULA; BALTIERI, 2010).

Trata-se de uma patologia muito comum em todo o mundo, atingindo cerca de 80% dos jovens de acordo com o IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) em uma pesquisa realizada no ano de 2009. Uma doença que pode ter traços genéticos e hormonais, com presença de pápulas, cistos e comedões; também pode se agravar e gerar o aparecimento de pústulas e abscesso, a depender do grau de acne (OLIVEIRA et al., 2020). O desenvolvimento da acne pode estar associado a fatores intrínsecos e extrínsecos, como, por exemplo, fatores endógenos, citocinas inflamatórias, tabagismo, radiação ultravioleta, entre outros. Estudos recentes mostram que o estresse psicológico, como depressão e ansiedade, está associado ao agravamento da acne (MIZUNO et al., 2021).

A patogênese da acne pode ser dividida em quatro fatores primários, sendo eles: A – Hiperplasia que ocorre nas glândulas sebáceas e a produção demasiada de sebo; B – Hiperqueratinização folicular; C – Proliferação do folículo piloso pelo *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*); D – Inflamação acentuada e resposta imunológica (SILVA; COSTA; MOREIRA, 2014). Esses fatores podem ser observados na Figura 1. A hiperplasia das glândulas sebáceas e a hiperqueratinização folicular são responsáveis pelas lesões iniciais da acne. Essas lesões podem ser fechadas, em que não conseguimos visualizar o poro, chamado de comedão branco, ou abertas, chamadas de comedão negro. É exatamente no comedão que ocorre o processo inflamatório da acne que origina os níveis de gravidade a depender do tamanho dessa lesão inflamatória (FIGUEIREDO et al., 2011).

Figura 1 – Patogênese da acne.

Fonte: ZAENGLEI et al. (2012).

Existem 4 graus de intensidade em que a classificação da acne pode ser dividida, de acordo com a gravidade e a localização, assim demonstrado na Tabela 1. Embora a severidade do quadro clínico possa evoluir do grau I para o grau IV, alguns quadros ainda são caracterizados com dois ou mais graus em somente um caso (CARVALHO LEITE; CARVALHO LEITE, 2005).

Tabela 1 – Classificação da acne.

Tipo de Acne	Manifestações	Localização principal
Grau I	Comedões, oleosidade da pele e poros dilatados	Face
Grau II	Pápulas e pústulas	Face
Grau III	Nódulos e cistos	Face
Grau IV	Nódulos e cistos	Face, colo e dorso

Fonte: (CARVALHO LEITE; CARVALHO LEITE, 2005).

2.2 USO TERAPÊUTICO DA ISOTRETINOÍNA

A farmacoterapia utilizando-se do ácido 13-*cis*-retinóico possui diversas indicações para diferentes patologias, como desordens de queratinização, acne rosácea, pitíriase, psoríase, dermatite seborreica, acne grave, recorrência de acne entre outras doenças (CAJUEIRO; LIMA; PARTATA, 2014). Essa medicação administrada no tratamento da doença crônica inflamatória da pele, a acne grave, tem sido geralmente associada a combinações com outros medicamentos como antibióticos e medicações tópicas que devem ser iniciadas o mais breve possível (LIU et al., 2021). A dose mínima da isotretinoína utilizada durante a terapia medicamentosa é de 0,5 miligramas por quilograma por dia durante 6 meses. Essa dose pode ser aumentada a depender do grau da acne. Uma dose de 20 miligramas por dia pode ser bastante eficaz para tratar acne de grau moderado (SADEGHZADEH-BAZARGAN et al., 2021).

Embora a dose mínima seja de grande eficácia, para alguns pacientes essa quantidade mínima pode transformá-los em dose-dependentes, causando uma série de efeitos adversos como, por exemplo, ressecamento dos lábios, olhos, nariz e também a elevação das aminotransferases, colesterol e dos triglicerídeos (LEE et al., 2011). Os pacientes que se submetem a esse tratamento precisam realizar exames de sangue regulamente para verificação das taxas séricas. As pacientes mulheres, além dos exames regulares, precisam realizar o exame de gravidez Beta HCG (Gonadotrofina Coriônica Humana) e utilizar alguma forma de contracepção durante todo o tratamento e continuar por 3 meses após o término devido a grande chance de teratogenicidade durante uma gravidez (RASI et al., 2014).

Devido aos diversos efeitos adversos causados pela droga e o alto custo do tratamento, alguns pacientes precisam interromper a medicação mesmo na dose mínima e tentar alcançar uma forma de tornar o custo-benefício dessa terapia viável para combater a acne (SADEGHZADEH-BAZARGAN et al., 2021).

2.3 FARMACOCINÉTICA

O processo farmacocinético da isotretinoína é muito similar à da vitamina A. A biodisponibilidade dessa droga após ser ingerida é estimada em aproximadamente 20% em pacientes em jejum, mudando para 40% em pacientes alimentados demonstrando uma boa absorção gastrointestinal neste último caso. As concentrações plasmáticas da isotretinoína chegam ao máximo em cerca de duas a quatro horas após ser administrada oralmente. O

metabolismo dessa substância ocorre no fígado e é realizado pelas enzimas do citocromo P450, metabolismo esse que resulta em metabólitos como a tretinoína, 4-oxo-tretinoína e a 4-oxo-isotretinoína (CAJUEIRO; LIMA; PARTATA, 2014). Sendo este último o mais importante, o 4-oxo-isotretinoína será conjugado com o ácido glicurônico e excretado pela bile, onde esse composto possui meia-vida de 25 horas até a sua excreção (DINIZ, 2008).

Após administrações repetidas durante o tratamento com essa medicação, a meia-vida da isotretinoína chega a uma média entre 7 a 39 horas. O ácido 13-*cis*-retinóico é eliminado pela via urinária de forma conjugada, embora a maior parte dessa substância não conjugada seja eliminada pela via fecal (CAJUEIRO; LIMA; PARTATA, 2014).

2.4 FARMACODINÂMICA

Em seu mecanismo de ação, a isotretinoína realiza interações com as células por meio de receptores. Essa substância atua como um hormônio, ligando-se ao sítio e ativando receptores de ácido retinóico (RAR) e os receptores de retinóides (RXR). Esse complexo ligante-receptor ao ligar-se às regiões dos genes-alvos resulta na regulação de expressão (OLIVEIRA et al., 2020). Essa regulação de expressão é responsável por causar efeitos adversos e também os efeitos desejáveis. A ação primária desse medicamento é diminuir a produção das glândulas sebáceas, ainda que essa droga exerça diversas outras funções, como, por exemplo, inibição da produção de hormônios andrógenos, diminuição da queratose folicular, diminuição e desaparecimento de comedões, diminuição da proliferação bacteriana, assim diminuindo o processo inflamatório e normalizando o folículo pilossebáceo (CAJUEIRO; LIMA; PARTATA, 2014).

2.5 EFEITOS ADVERSOS

A isotretinoína, assim como outros retinóides, provoca uma gama de efeitos adversos. Esses efeitos são geralmente divididos em: efeitos mucocutâneos e efeitos sistêmicos. Além dessas duas classificações, ainda existe a associação do uso dessa medicação com casos de teratogenicidade em mulheres grávidas e depressão (BRITO et al., 2010).

Os efeitos adversos mucocutâneos são os primeiros a surgirem; são os mais comuns entre pacientes com hipervitaminose de vitamina A. De modo que esses efeitos são dose-dependente, com o manejo da concentração administrada, podem desaparecer ou diminuir (LANDIS, 2020). Dentre as reações mucocutâneas, as mais comuns são ressecamento dos

lábios, pele e mucosas. Podendo ser observada nos primeiros 10 dias de tratamento, o ressecamento labial está presente em 100% dos pacientes (BRITO et al., 2010). O ressecamento nasal não é tão comum quanto o ressecamento labial, estando presente em apenas 30 a 50% dos pacientes (LANDIS, 2020). Alguns pacientes ainda podem apresentar epistaxe e formação de crostas nasais durante três meses de tratamento (TASLI et al., 2020). Já o ressecamento ocular e a blefaroconjuntivite associadas à medicação estão presentes em cerca de 14% dos pacientes (NEUDORFER et al., 2012). O eflúvio telógeno também pode estar presente em cerca de 25% dos pacientes, desaparecendo após o término do tratamento. Todos os efeitos mucocutâneos podem ser reduzidos com a diminuição da dose ou uso de medicamentos como hidratantes labiais, nasais, lubrificante ocular e reposição de vitaminas para evitar a queda de cabelo (BRITO et al., 2010).

Os efeitos adversos sistêmicos são incomuns em relação aos mucocutâneos. Dores de cabeça, hipertensão intracraniana e artralgia são mais relatadas em pacientes praticantes de exercício físico intenso durante o tratamento (LAYTON, 2009). Ainda podem ser relatadas complicações musculares, ósseas, gastrointestinais e endócrinas. Alguns pacientes relatam náuseas e vômitos ocasionalmente (BRITO et al., 2010).

Sendo extremamente teratogênico, esse retinóide deve ser usado com muita precaução e acompanhamento médico rígido por pacientes mulheres. Gravidez durante o período de tratamento pode gerar diversas malformações irreversíveis ao feto (SEGÓVIA; GIROL, 2019). Criado pela organização FDA em 2006 nos Estados Unidos, o programa iPledge incentiva mulheres potencialmente férteis que realizam farmacoterapia com a isotretinoína a se absterem sexualmente ou usar pelo menos duas formas de contracepção durante o tratamento para evitar a gravidez durante o período de risco (LANDIS, 2020). Pacientes mulheres devem apresentar dois testes de gravidez negativos, além de escolherem ao menos duas formas de contracepção antes de iniciarem a administração da medicação com segurança (COLLINS et al., 2013).

Entre muitos efeitos adversos causados pelo ácido 13-*cis*-retinóico, há ainda relatos de pacientes que apresentaram reações psiquiátricas como ansiedade, depressão e tendências suicidas (SUNDSTRÖM et al., 2010). Alguns casos acusam o aparecimento desses sintomas com o início da administração oral da isotretinoína por um determinado período de tempo (MARQUELING; ZANE, 2005). Embora esses efeitos sejam muito similares aos efeitos adversos também causados por outros retinóides, ainda não existe comprovação científica de que essa medicação e essas alterações psiquiátricas estejam diretamente ligadas (BRITO et al., 2010).

2.6 ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS METABÓLICAS

Pacientes que fazem o uso da isotretinoína estão propensos a sofrerem alterações laboratoriais. As mais comuns são: elevação de triglicerídeos, colesterol, creatinoquinase (CK), aminotransferases e diminuição das taxas de hemácias que está diretamente associada ao aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS). Também ocorre diminuição dos níveis de hemoglobina, causada principalmente por sangramentos que ocorrem durante o tratamento, como a epistaxe (CAJUEIRO; LIMA; PARTATA, 2014). A alteração mais comum que ocorre é a elevação dos triglicerídeos. Em alguns casos é necessário interromper o tratamento para a normalização dessa taxa. Em casos que não é necessário a interrupção, a normalização ocorre ao final do tratamento (LANDIS, 2020). As recomendações para pacientes com essa alteração podem incluir uma dieta pobre em gorduras e carboidratos, aumento de atividade física e redução de peso. Também suplementos ricos em ômega-3 podem ser bastante úteis para a regularização dos níveis de triglicerídeos (KRISHNA; KIM, 2012).

Os exames para verificar a função hepática dos pacientes utilizando isotretinoína geralmente são a ALT e a AST, embora esses marcadores também estejam presentes no tecido muscular e nas hemácias. Algumas vezes pode ser confundida a elevação dessas taxas no músculo ou no fígado; então o exame mais específico para verificar a função hepática é o Gama-Glutamil Transferase (GGT), bastante específico para lesão hepática durante o tratamento com essa medicação (WEBSTER; WEBSTER; GRIMES, 2017).

Esse retinóide ainda pode causar uma diminuição da concentração plasmática dos níveis de High Density Lipoprotein (HDL) colesterol, aumento do Low Density Lipoprotein (LDL) e Very Low Density Lipoprotein (VLDL) colesterol. Caso os níveis de colesterol e triglicerídeos se elevarem e ultrapassem 300 mg/dl, é necessário diminuir a dose da medicação. Se esses valores ultrapassem 400mg/dl, deve-se suspender a medicação de imediato até que os valores retornem a normalidade (CAJUEIRO; LIMA; PARTATA, 2014).

3 CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS

3.1 TIPO DE PESQUISA

Trata-se de uma revisão de literatura que tem como metodologia de pesquisa a revisão narrativa com abordagem qualitativa. Revisando a literatura de uma forma não sistematizada, a revisão narrativa consiste em ajudar o pesquisador, atualizando-o sobre determinado assunto em um curto período. Essas publicações também são utilizadas para descrever o estado de arte de assuntos específicos conforme o ponto de vista contextual ou teórico (CASARIN et al., 2020).

3.2 LOCAL DA PESQUISA

Esta pesquisa foi realizada utilizando-se de publicações encontradas nas plataformas de bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Scientific Electronic Library* (SCIELO) e *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS).

3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população da coleta de dados desse trabalho constituiu-se de artigos que tratassem dos assuntos abordados neste estudo, e a amostra comportou-se de artigos que apresentaram maior especificidade com a linha de pesquisa escolhida para essa revisão. A princípio, a pesquisa foi realizada nas bases de dados utilizando-se as palavras-chave contidas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). A coleta de dados foi realizada de forma bilíngue, e foram utilizados operadores booleanos “AND” e “OR”, em português “E” e “OU”.

3.4 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

3.4.1 Elaboração da pergunta

A busca de dados foi direcionada pela seguinte pergunta norteadora: existem trabalhos na literatura que abordam as alterações mais prevalentes nos exames bioquímicos de pacientes que utilizam a isotretinoína oral? Assim, sendo respondida a pergunta norteadora desse

estudo, as alterações mais prevalentes dos exames bioquímicos nesses pacientes são em exames de diagnóstico para dislipidemias como colesterol total, suas frações e triglicerídeos, além de alterações nas enzimas hepáticas como a transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) e a transaminase glutâmico-pirúvica (TGP).

3.4.2 Busca na literatura

Após a formulação da pergunta norteadora, foi realizada uma pesquisa na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), em função de validação dos termos escolhidos para palavras-chave: Isotretinoína, Acne Vulgar e Retinóides, também regulamentados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

3.4.3 Seleção dos artigos

A coleta de dados nas bases científicas *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Scientific Electronic Library* (SCIELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) foi realizada entre os meses de setembro a outubro de 2021. As etapas para seleção de artigos ocorreram em fases, de modo que, na fase I foram selecionados artigos de acordo com a leitura dos títulos. Na fase II, foram selecionados artigos de acordo com seus resumos. E, na fase III, foram selecionados artigos lidos na íntegra. A seleção de artigos foi organizada em forma de fluxograma que se apresenta nos resultados.

3.4.4 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão adotados foram de trabalhos na íntegra que abordaram o tema referido publicado entre o período de 2000 a 2021, incluindo publicações nas línguas portuguesa e inglesa. Os critérios de exclusão adotados foram artigos não disponibilizados na íntegra, resumos, editoriais, trabalhos que não abordavam a temática referida ou que estivessem fora do período utilizado como critério de inclusão.

3.4.5 Síntese dos dados

Todos os dados presentes nesta revisão foram rigorosamente analisados com base na

interpretação e compreensão. Visto que o presente trabalho se trata de uma revisão narrativa com abordagem qualitativa, fez-se necessário rigor ao analisar todo o acervo literário utilizado na construção desse estudo.

3.4.6 Apresentação de resultados

Para apresentação dos resultados, foram elaborados um fluxograma e uma tabela a partir da organização dos assuntos presente nessa revisão.

3.5 PROCEDIMENTO PARA COLETA DE DADOS

Os dados do presente estudo foram coletados virtualmente em bases de dados que possuíam artigos científicos publicados em suas plataformas. A coleta foi realizada de acordo com as palavras-chave escolhidas, que estão regulamentadas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). As pesquisas foram realizadas tanto em língua portuguesa como em língua inglesa, sendo essas: *Isotretinoína*, *Acne vulgar* e *Retinóides*, em português. E *Isotretinoin*, *Acne Vulgaris* e *Retinoids*, em inglês.

3.6 ASPECTOS LEGAIS E ÉTICOS

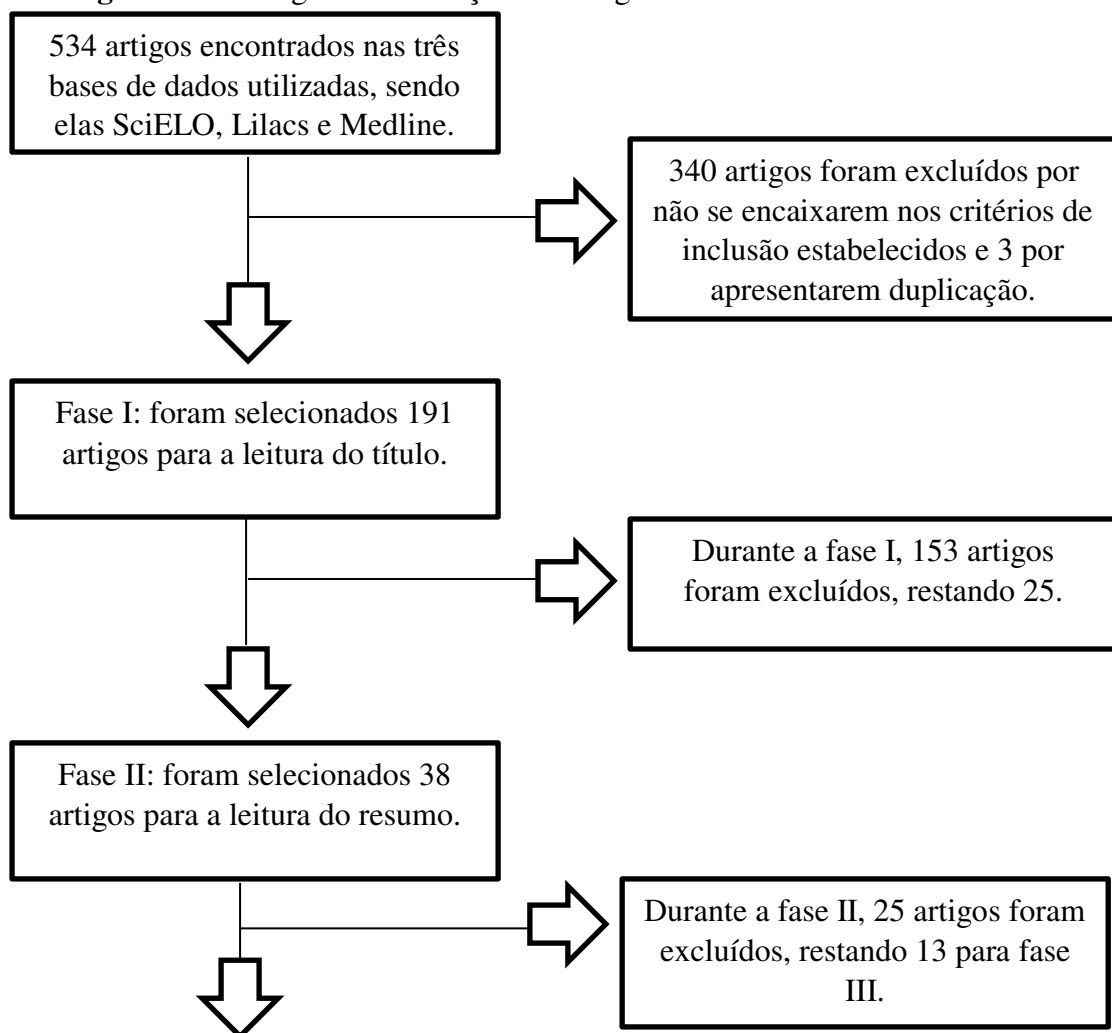
Por se tratar de uma revisão de literatura com abordagem qualitativa, o presente trabalho não necessitou ser avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

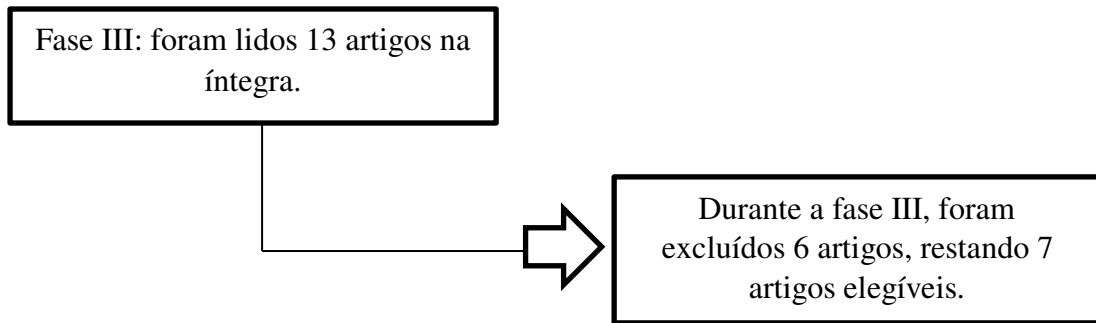
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Buscando atender aos objetivos desta revisão, um levantamento geral na literatura sobre as alterações laboratoriais mais prevalentes em pacientes que fazem o uso oral da isotretinoína foi realizado.

Dentre os 534 artigos inicialmente encontrados, um total de 340 foram excluídos por não se encaixarem nos critérios estabelecidos, 3 por apresentarem duplicação, e 191 foram selecionados para a avaliação de título. Na fase I de seleção dos artigos por leitura de título, 153 artigos foram excluídos, restando 38. Na fase II de seleção dos artigos por leitura dos resumos, 25 artigos foram excluídos. Restando 13 artigos para a fase III, seleção dos artigos pela leitura na íntegra.

Figura 2 – Fluxograma de seleção dos artigos.





Fonte: Autoria própria (2021).

A seleção de artigos para os resultados foi minuciosamente realizada. Os resultados foram estruturados para apresentação em uma tabela de forma descritiva, contendo referência, título do artigo, objetivo do artigo e alterações bioquímicas mais prevalentes.

Tabela 2 – Informações dos artigos incluídos na revisão bibliográfica.

REFERÊNCIA	TÍTULO DO ARTIGO	OBJETIVO	ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS MAIS PREVALENTES
(MIRNEZAMI et al., 2020)	The effect of silymarin on liver enzymes in patients taking isotretinoin: A randomized clinical trial.	Investigar o efeito da silimarina sobre enzimas hepáticas em pacientes tomando isotretinoína.	Ocorreram elevações das enzimas hepáticas TGO e TGP durante o tratamento dos pacientes.
(ANDRADE JUNIOR et al., 2019)	Uso de isotretinoína por mulheres em idade reprodutiva.	O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura acerca dos riscos inerentes ao uso de isotretinoína por mulheres em idade fértil, ressaltando as possíveis reações adversas atreladas a esta terapia medicamentosa.	Ocorreu alteração no lipidograma e também nas enzimas hepáticas TGO e TGP das pacientes que participaram do estudo.
(AHMAD, 2015)	Analysis of clinical efficacy, side effects, and laboratory changes among patients with acne	Avaliar a eficácia da isotretinoína, efeitos adversos e alterações laboratoriais em 58 pacientes em	Houve alterações do colesterol total e dos triglicerídeos em apenas 18 pacientes durante o tratamento.

	vulgaris receiving single versus twice daily dose of oral isotretinoin	tratamento com a medicação.	Já as enzimas hepáticas, TGO e TGP, aumentaram na maioria dos pacientes durante todo o tratamento.
(SILVA et al., 2014)	Acompanhamento farmacoterapêutico do uso da isotretinoína: um estudo de caso.	Realizar um estudo de caso de acompanhamento farmacoterapêutico clínico fundamentado no Método Dáder para a coleta de dados do voluntário antes e durante um período de tratamento com isotretinoína de quatro meses.	Durante o tratamento, os níveis de triglicerídeos, TGO e TGP aumentaram consideravelmente nos pacientes participantes desse estudo.
(VIEIRA; BEJAMINI; MELCHIORS, 2012)	The effect of isotretinoin on triglycerides and liver aminotransferases.	Avaliar o perfil das alterações nos níveis de ALT, AST e triglicerídeos em pacientes que haviam sido tratados com isotretinoína oral.	Dos 130 pacientes monitorados por 3 meses ou mais, houve aumento significativos dos níveis séricos de triglicerídeos, ALT e AST.
(BORGES et al., 2011)	Avaliação laboratorial do perfil lipídico e testes de lesão hepatocelular em pacientes com acne vulgar sob uso de isotretinoína oral.	Investigar os efeitos do tratamento com isotretinoína oral sobre o perfil lipídico e de lesão hepatocelular em pacientes com acne vulgar na população de Alagoas, de modo a comparar com os índices de alterações da população de outros países.	Dos 721 pacientes, mais de 15% apresentaram elevação dos triglicerídeos, desenvolveram hipercolesterolemia e aumento no nível das transaminases.
(BRITO et al., 2010)	Avaliação dos efeitos adversos clínicos e alterações laboratoriais em pacientes com acne vulgar tratados	Avaliar a tolerabilidade da isotretinoína oral, com atenção, no metabolismo lipídico, função	Foi observado alterações nos níveis de colesterol total e triglicerídeos, assim como fosfatase alcalina. Já os níveis

com isotretinoína oral.	hepática e reações adversas.	de TGO e TGP não alteraram consideravelmente.
-------------------------	------------------------------	-----------------------------------------------

Fonte: Aatoria própria (2021).

Segundo o estudo realizado por Brito e colaboradores (2010), em que foram inclusos 150 pacientes que foram submetidos ao tratamento com isotretinoína oral para o tratamento de acne. Esses pacientes realizavam consultas periodicamente a cada três meses para verificar os níveis séricos. A distribuição quanto à faixa etária concentra-se em pessoas de 15 a 32 anos, sendo a maioria entre 18 e 25 anos. Nesse estudo, foram avaliados os níveis de colesterol, triglicerídeos, transaminases hepáticas e fosfatase alcalina antes e durante o tratamento. Embora as taxas do colesterol total, triglicerídeos e fosfatase alcalina tenham demonstrado mudanças ao longo do tratamento, não houve alterações significativas.

No estudo de caso realizado por Ahmad (2015), assim como no estudo realizado por Brito e colaboradores (2010), os pacientes participantes foram avaliados realizando exames laboratoriais antes de iniciarem o tratamento e periodicamente a cada três meses. Contrariamente ao estudo anterior, os pacientes do estudo realizado por Ahmad tiveram alterações significativas nas transaminases hepáticas na maioria entre os 58 pacientes participantes.

Já Silva e colaboradores (2014) analisaram o caso de um paciente de 20 anos que realizou um acompanhamento farmacoterapêutico com isotretinoína também para o tratamento da acne grave. Durante o tratamento, seus exames bioquímicos colesterol total, HDL, LDL, VLDL e triglicerídeos foram avaliados por cinco vezes. O HDL e o VLDL, assim como os triglicerídeos, tiveram discreta alteração a partir da segunda avaliação. Já as transaminases hepáticas, TGP e TGO tiveram alterações notáveis a partir da segunda avaliação até o final da quinta avaliação.

No estudo realizado por Andrade Júnior e seus colaboradores (2019), mulheres em idade reprodutiva fértil utilizando isotretinoína como farmacoterapia foram avaliadas com o objetivo de destacar as reações mais prevalentes causadas pela medicação. Quanto às alterações laboratoriais, foi observado o aumento significativo das transaminases hepáticas, sendo elas TGO e TGP.

Já no estudo realizado por Mirnezami e seus colaboradores (2020), já cientes que pacientes utilizando isotretinoína oral podem sofrer alterações nos exames laboratoriais, fizeram uma triagem com 74 pacientes fazendo uso da isotretinoína oral, divididos em dois

grupos de 37, onde um dos grupos fez uso de Livergol por 30 dias, um medicamento com princípio ativo da *Silimarina*, uma planta com propriedades antioxidante e anti-inflamatória muito recomendada para enfermidades hepáticas. Os resultados demonstraram que o grupo que utilizou o Livergol teve suas taxas de TGP, TGO e Fosfatase alcalina mais próximas dos valores de referência. Já o grupo que utilizou somente o retinóide e não o Livergol teve aumento significativo nas taxas citadas.

Um ensaio clínico realizado por Borges e seus colaboradores (2011) englobou 721 pacientes do estado de Alagoas diagnosticados com acne vulgar que realizaram tratamento com isotretinoína oral entre o período de 2002 a 2009, sendo estes do sexo masculino e feminino, com idades dos 13 aos 51 anos de idade. Foi realizada a avaliação dos prontuários de atendimento desses pacientes, com ênfase na avaliação do perfil lipídico, enzimas hepáticas, glicemia em jejum, hemograma e tempo de protrombina. Durante esse estudo, notou-se que os níveis de triglicérides aumentaram na maioria dos pacientes, assim como o colesterol total, HDL e LDL. Apenas um paciente precisou interromper o tratamento por distúrbios séricos nas taxas dos exames. Também houve alterações nas transaminases hepáticas.

No estudo realizado por Vieira, Beijamini e Melchioris (2012), 130 pacientes receberam a isotretinoína oral fornecida pela Farmácia de Medicamentos Excepcionais de São Mateus/ES. Os pacientes utilizaram o medicamento entre janeiro e dezembro de 2009. 60 pacientes foram excluídos do tratamento por não conseguirem completar os 3 meses iniciais de tratamento. Os 70 pacientes eram constituídos de 39 mulheres e 31 homens, com idade média de 22,2 anos. O tratamento durou de 4 a 12 meses, dependendo do caso. Os valores de séricos de triglicérides, AST e ALT foram monitorados durante todo o tratamento. Após os três primeiros meses de tratamento, foi notável o aumento dessas taxas, tendo apenas normalizado após o término do uso da medicação.

Podemos observar que essa medicação utilizada como farmacoterapia pode causar diversas reações adversas, como, por exemplo, alterações nos exames bioquímicos. Quanto aos estudos selecionados, foi observado que as alterações mais prevalentes são em relação as transaminases hepáticas, em que, na maioria dos casos, essas enzimas sofrem alterações significativas. Ademais, algumas outras alterações, como nas taxas do colesterol total, HDL, LDL e dos triglicérides, também são recorrentes. Por isso tamanha importância manter o devido acompanhamento médico com checagem periódica dos exames de sangue durante o tratamento com essa medicação.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos resultados apresentados, foi constatado que o uso oral da isotretinoína pode causar diversos efeitos colaterais, sejam eles mucocutâneos, sistêmicos e a teratogenicidade. Essa substância pode vir a ser bastante tóxica dependendo de sua posologia durante o tratamento. Diversos pacientes que participaram dos estudos compreendidos para o resultado desse trabalho relataram efeitos adversos, entre eles o ponto crucial desse artigo, as alterações laboratoriais causadas pela medicação.

Com os resultados apresentados no presente trabalho, ficaram claro os efeitos adversos causados pela isotretinoína, principalmente as alterações laboratoriais mais recorrentes em pacientes que realizam essa farmacoterapia, sendo elas as alterações das enzimas hepáticas, TGO e TGP. Também são bastante recorrentes alterações no lipidograma, no colesterol total, frações e triglicérides. Sendo essas as alterações mais relatadas entre esses pacientes.

REFERÊNCIAS

- AHMAD, H. M. Analysis of clinical efficacy, side effects, and laboratory changes among patients with acne vulgaris receiving single versus twice daily dose of oral isotretinoin. **Dermatologic Therapy**, v. 28, n. 3, p. 151–157, 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.12213>. Acesso em: 05 set. 2021.
- ANDRADE JUNIOR, F. P. DE et al. Uso de isotretinoína por mulheres em idade reprodutiva. **ARCHIVES OF HEALTH INVESTIGATION**, v. 8, n. 8, 2019. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/338170480>. Acesso em: 05 set. 2021.
- 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. **Rev. Soc. Bras. Clín. Méd**, v. 9, n. 6, p. 397–402, 2011. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2011/v9n6/a2559>. Acesso em: 07 set. 2021.
- BRITO, M. DE F. DE M. et al. Avaliação dos efeitos adversos clínicos e alterações laboratoriais em pacientes com acne vulgar tratados com isotretinoína oral. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85, n. 3, p. 331–337, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/4H4bv3ZNnFkkq3nHk4fmN7h/?lang=pt>. Acesso em: 07 set. 2021.
- CAJUEIRO, E. D. S.; LIMA, L. B. R.; PARTATA, A. K. Isotretinoína E Suas Propriedades Farmacológicas. **Revista Científica do ITPAC**, v. 7, p. 16, 2014. Disponível em: https://redib.org/Record/oai_articulo364219-isotretino%C3%ADna-e-suas-propriedades-farmacol%C3%B3gicas. Acesso em: 07 set. 2021.
- CARVALHO LEITE, A.; CARVALHO LEITE, A. Benefícios da isotretinoína no tratamento da acne nódulo-cística em pacientes hiperandrogênicas devido à síndrome dos ovários policísticos. **Medicina Cutânea Ibero-latino-americana**, v. 33, n. 5, p. 211-218, 2005. Disponível em: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=5458>. Acesso em: 14 set. 2021.
- CASARIN, S. T. et al. Tipos de revisão de literatura: Considerações das editoras do Journal of Nursing and Health. **Journal of Nursing and Health**, v. 10, n. n.esp., p. 1–7, 2020. Disponível em: <https://periodicos.ufpel.edu.br/ojs2/index.php/enfermagem/article/view/19924>. Acesso em: 07 set. 2021.
- COLLINS, M. et al. Compliance with pregnancy prevention measures during isotretinoin therapy. **Journal of American Dermatology**, v. 70, n. 1, p. 55–59, 2013. Disponível em: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(13\)00909-2/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(13)00909-2/fulltext). Acesso em: 07 set. 2021.
- DINIZ, D. G. A.; LIMA, E. M.; ANTONIOSI FILHO, N. R. Isotretinoína: Perfis farmacológico, farmacocinético e analítico. **Revista Brasileira de Ciências Farmacéuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 38, n. 4, p. 415–430, 2002. <https://www.scielo.br/j/rbcf/a/SKt9xVcBRxWkncwmpjJL4GG/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 08 set. 2021.
- DINIZ, Danielle Guimarães Almeida. **Obtenção, caracterização e avaliação da citotoxicidade sobre células neoplásicas da isotretinoína encapsulada em lipossomas e nanocápsulas poliméricas**. 2008. 177 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde)-Universidade de Brasília, Brasília, 2008. Disponível em:

<https://repositorio.unb.br/handle/10482/2099>. Acesso em: 08 set. 2021.

FIGUEIREDO, A. et al. Avaliação e tratamento do doente com acne – parte I: epidemiologia, etiopatogenia, clínica, classificação, impacto psicossocial, mitos e realidades, diagnóstico diferencial e estudos complementares. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**, v. 27, p. 59–65, 2011. Disponível em:

<https://repositorio.chporto.pt/bitstream/10400.16/1504/1/Avalia%C3%A7%C3%A3o%20e%20tratamento%20do%20doente%20com%20acne.pdf>. Acesso em: 08 set. 2021.

JONES, M. et al. ARTICLE: Advances in Oral Isotretinoin Therapy. **Journal of drugs in dermatology : JDD**, v. 20, n. 5, p. s5–s11, 1 maio 2021. Disponível em:

<https://jddonline.com/articles/dermatology/S1545961621S00s5X>: 09 set. 2021.

KRISHNA, S.; KIM, J. The effect of omega-3 fatty acid on triglyceride levels in patients using isotretinoin. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 66, n. 4, p. AB19, 2012. Disponível em: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(11\)01316-8/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(11)01316-8/fulltext). Acesso em: 10 set. 2021.

LANDIS, M. N. Optimizing Isotretinoin Treatment of Acne: Update on Current Recommendations for Monitoring, Dosing, Safety, Adverse Effects, Compliance, and Outcomes. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 21, n. 3, p. 411–419, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40257-020-00508-0>. Acesso em: 12 set. 2021.

LAYTON, A. The use of isotretinoin in acne. **Dermato-Endocrinology**, v. 1, n. 3, p. 162–169, 2009.

LEE, J. W. et al. Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: A randomized, controlled comparative study. **British Journal of Dermatology**, v. 164, n. 6, p. 1369–1375, 2011. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2010.10152.x>. Acesso em: 06 set. 2021.

LIU, L. et al. Combination of 5-Aminolevulinic acid photodynamic therapy and isotretinoin to treat moderate-to-severe acne. **Photodiagnosis and photodynamic therapy**, v. 34, n. October 2020, p. 102215, 2021. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1572100021000417?via%3Dihub>. Acesso em: 06 set. 2021.

MARQUELING, A. L.; ZANE, L. T. Depression and Suicidal Behavior in Acne Patients Treated With Isotretinoin: A Systematic Review. **Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 24, n. 2, p. 92–102, jun. 2005. Disponível em:

http://scmsjournal.com/article/buy_now/?id=479. Acesso em: 05 set. 2021.

MIRNEZAMI, M. et al. The effect of silymarin on liver enzymes in patients taking isotretinoin: A randomized clinical trial. **Dermatologic Therapy**, v. 33, n. 2, 2020.

Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dth.13236>. Acesso em: 07 set. 2021.

MIZUNO, K. et al. An increase in normetanephrine in hair follicles of acne lesions through the sympatho-adrenal medullary system in acne patients with anxiety. **Journal of Dermatology**, v. 48, n. 8, p. 1281–1285, 2021. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1346-8138.15935>. Acesso em: 18 set. 2021.

NEUDORFER, M. et al. Ocular adverse effects of systemic treatment with isotretinoin.

Archives of Dermatology, v. 148, n. 7, p. 803–808, 2012. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/1148708>. Acesso em: 15 set. 2021.

OLIVEIRA, G. A. et al. ISOTRETINOÍNA NO TRATAMENTO DA ACNE: RISCOS E BENEFÍCIOS. **Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro**, v. 1, p. 1–20, 2020. Disponível em: https://www.revistas.unipacto.com.br/storage/publicacoes/2020/418_isotretinoína_no_tratamento_da_acne_riscos_e_beneficios.pdf. Acesso em: 18 set. 2021.

PASCHOAL, F. M.; PAULA, A.; BALTIERI, P. A ação da luz no tratamento da acne vulgar. The effect of light in the treatment of acne vulgaris. **Revista Surg. Cosmet. Dermatol.** v. 2, n. 2, p. 117–123, 2010. Disponível em: <http://www.surgicalcosmetic.org.br/detalhe-artigo/67/A-acao-da-luz-no-tratamento-da-acne-vulgar>. Acesso em: 15 set. 2021.

RASI, A. et al. Efficacy of fixed daily 20 mg of isotretinoin in moderate to severe scar prone acne. **Advanced Biomedical Research**, v. 3, n. 1, p. 1–5, 2014. Disponível em: <https://www.advbiores.net/article.asp?issn=2277-9175;year=2014;volume=3;issue=1;spage=103;epage=103;aulast=Rasi>. Acesso em: 20 set. 2021.

SADEGHZADEH-BAZARGAN, A. et al. **Systematic review of low-dose isotretinoin for treatment of acne vulgaris: Focus on indication, dosage, regimen, efficacy, safety, satisfaction, and follow up, based on clinical studies.** [s.l: s.n.]. v. 34. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/dth.14438>. Acesso em: 15 set. 2021.

SEGÓVIA, L.; GIROL, A. P. Isotretinoína Durante a Gestação E Malformações Fetais Associadas. **Cuid.Arte Enfermagem**, v. 13, n. 2, p. 93–96, 2019. Disponível em: <http://www.webfipa.net/facfipa/ner/sumarios/cuidarte/2019v2/93.pdf>. Acesso em: 10 set. 2021.

SILVA, A. M. F. DA; COSTA, F. P. DA; MOREIRA, M. Acne vulgar: diagnóstico e manejo pelo médico de família e comunidade. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 9, n. 30, p. 54–63, 2014. Disponível em: <https://rbmfc.org.br/rbmfc/article/view/754>. Acesso em: 06 set. 2021.

SILVA, L. N. DA et al. Acompanhamento farmacoterapêutico do uso da isotretinoína : um estudo de caso. **Revista Faculdade Montes Belos**, v. 7, n. 1, p. 121–135, 2014. Disponível em: <http://revista.fmb.edu.br/index.php/fmb/article/view/113>. Acesso em: 20 set. 2021.

SUNDSTRÖM, A. et al. Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: Retrospective Swedish cohort study. **BMJ (Online)**, v. 341, n. 7782, p. 1090, 2010. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/341/bmj.c5812>. Acesso em: 08 set. 2021.

TASLI, H. et al. Effects of oral isotretinoin therapy on the nasal. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology (Versão em Português)**, v. 86, n. 1, p. 99–104, 2020. Disponível em: <http://www.bjorl.org/pt-effects-oral-isotretinoin-therapy-on-articulo-S2530053919301488>. Acesso em: 15 set. 2021.

VIEIRA, A. S.; BEIJAMINI, V.; MELCHIORS, A. C. The effect of isotretinoin on triglycerides and liver aminotransferases. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 87, n. 3, p. 382–387, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/94r8MHn8cSsK95LdJKNGYWL/?lang=en>. Acesso em: 10 set. 2021.

WEBSTER, G. F.; WEBSTER, T. G.; GRIMES, L. R. Laboratory tests in patients treated with isotretinoin: Occurrence of liver and muscle abnormalities and failure of AST and ALT to predict liver abnormality. **Dermatology Online Journal**, v. 23, n. 5, p. 0–3, 2017. Disponível em: <https://escholarship.org/uc/item/7rv7j80p>. Acesso em: 10 set. 2021.

ZAENGLEI, Andrea L. *et al.* Acne Vulgaris and Acneiform Eruptions. *In*: GOLDSMITH, LOWELL A. *et al.* **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine**. 8. ed. United States: McGraw Hill, 2012. v. 1, cap. 80, p. 897 - 917. ISBN 978-0-07-166904-7.