

## Os Efeitos da Isotretinoína no Tratamento da Acne

Amanda Xavier Minella<sup>1</sup>, Cleverson Antônio Ferreira Martins<sup>2</sup>

### Resumo

Até 1955, nenhum fármaco específico para acne havia sido desenvolvido. Até então, outros métodos não tão eficazes eram utilizados, como, por exemplo, enxofre. Mas, em 1982, o FDA aprovou o uso da Isotretinoína nos Estados Unidos, fármaco formado a partir de retinal e composto por um derivado da vitamina A, sendo muito eficaz e dando aos portadores de acne grave uma chance de cura. No Brasil começou a ser comercializado um pouco mais tarde, e aceito apenas na década de 2000. O retinal ajuda a diminuir a oleosidade da pele, fazendo com que o número de *Propionibacterium acnes*, que estão envolvidos no processo inflamatório, diminua. Deve ser administrado apenas com prescrição e acompanhamento médico, pois é perigoso, devido aos seus efeitos colaterais, como dores de cabeça, perda de peso e de cabelo, anemia, aumento ou diminuição da contagem plaquetária, proteinúria e proteinemia, hematúria, infecções e respostas alérgicas, entre outros. É altamente teratogênico, e por esse motivo não deve ser administrado por gestantes, pois pode levar a má formação fetal e até mesmo ao aborto. A doação de sangue para quem administra o fármaco, e até quatro meses após o término do tratamento, também é proibida, para que não haja riscos de grávidas recebam tal sangue.

**Palavras chave:** Isotretinoína. *Propionibacterium*. Retinal. Roacutan®.

### Introdução

“Acne” é o nome dado aos cravos e espinhas resultantes de um processo inflamatório das glândulas sebáceas e dos folículos pilosebáceos, que controlam a oleosidade da pele. Estas glândulas têm o funcionamento diretamente associado à testosterona (hormônio masculino que também atua no metabolismo das mulheres (BRENNER *et al.*, 2006; SILVA *et al.*, 2009; SORIANO *et al.*, 2013). Quando há redução dos hormônios femininos e a testosterona passa a ter uma ação maior, nota-se uma maior atividade das glândulas sebáceas, fazendo com que a carga hormonal seja o principal responsável pelas modificações do aspecto da pele, apesar de haver outros fatores que influenciam a gravidade e o surgimento da acne (BRENNER *et al.*, 2006). Geralmente surge na puberdade e adolescência, e as áreas mais atingidas são o rosto, peito, ombro, costas e os braços (BRITO *et al.*, 2010; SILVA *et al.*, 2009).

Antes de 1940, não havia tratamentos efetivos que resultassem na cura da acne. O que era feito era o uso de enxofre, resorcina, ácido salicílico, além do uso sistêmico como cálcio, auto-hemoterapia, arsênico, entre outros. Outra opção era a radioterapia, mas havia efeitos adversos graves, podendo causar até câncer da tireoide. A partir de 1940, começaram a ser utilizados, por via sistêmica, os quimioterápicos e antibióticos, como as tetraciclina, sulfas e sulfona, os corticoides e os antiandrógenos (SAMPAIO & BAGATIN, 2008).

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso Bacharelado de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba. Endereço eletrônico para correspondência: Amanda Xavier Minella, amandamynella@hotmail.com

<sup>2</sup> Farmacêutico Professor Doutor da Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba. , Cleverson A. F. Martins, cleverson.afm@gmail.com.

O fármaco com o nome comercial de Roacutan®, cujo princípio ativo é a Isotretinoína ou ácido-13-cis-retinóico, foi sintetizado em 1955, representando grande avanço na terapia sistêmica da acne, e tem sido amplamente utilizado para o tratamento tópico e sistêmico de várias dermatoses além da acne severa. Este fármaco é utilizado especialmente quando existe formação de nódulos, cistos e abscessos, e também em alguns quadros de acne moderada que não responde a outros tratamentos (MOREIRA & RÊGO, 2011; JONES *et al.* 1980; PECK *et al.*, 1979; SAMPAIO & BAGATIN, 2008). Estruturalmente, é um fármaco sintético derivado da vitamina A (retinol), que promove a redução das glândulas sebáceas e inibe a queratinização da pele (BEITUNE, *et al.*, 2004; BRASIL, 2015<sup>b</sup>; BRITO *et al.*, 2010; CHIVOT *et al.*, 2005; SÉ *et al.*, 2013). O tratamento dura aproximadamente de seis a oito meses e deve ser realizado com rigorosa orientação médica, pois apresenta uma série de efeitos colaterais e contra indicações, e por isso, são necessários diversos exames laboratoriais (tais como: TGO, TGP, Colesterol Total, HDL, LDL, Triglicerídeos e Fosfatase Alcalina), durante e após o término do tratamento (BRITO, 2010; ZOUBOULIS *et al.*, 1997).

A maioria das reações que envolvem o uso do fármaco está relacionada à pele e a membranas mucosas, sistema nervoso central, músculo esquelético, hematopoiético e linfático, gastrointestinal, cardiorrespiratório e geniturinário e não é recomendável ser administrada em período gestacional, pois é altamente teratogênica (SILVA *et al.*, 2009). Para o Ministério da Saúde (BRASIL, 2015<sup>c</sup>), a acne pode ser classificada quanto à sua gravidade, o que se torna muito importante para a tomada de decisões terapêuticas.

A melhora da acne é percebida logo após o início do uso do fármaco, mas entre a segunda e a sexta semana pode ocorrer uma piora, depois as lesões vão desaparecendo gradativamente. No entanto, a informação detalhada sobre o motivo do agravamento é limitada. (DEMIRCAÿ *et al.*, 2008).

Este trabalho consiste em uma revisão de artigos focados no tratamento da acne com o uso do ácido 13-cis-retinóico, mostrando a importância do acompanhamento médico e os efeitos causados pelo fármaco, popularmente conhecido como *Roacutan*®.

## 1 Metodologia

Os portais Periódicos Capes, Scielo, PubMed foram usados como base de dados para a realização de pesquisa de artigos, assim como alguns sites de órgãos de saúde, como o Ministério da Saúde do Brasil, e jornais e revistas online como *American Journal of Medicine*, Conselho Regional de Farmácia do Estado da Bahia, *Food and Drugs Administration*, com artigos e matérias desde o ano de 2010 até 2016, com os termos “isotretinoína”, “tratamento para acne”, “Roacutan®”, “efeitos da isotretinoína”, “ácido 13-cis-retinóico”.

## 2 Discussão

### 2.1 Acne

A acne é uma das doenças de pele mais comuns do mundo inteiro, que ataca os folículos polissebáceos (SILVA *et al.*, 2009). É muito comum em adolescentes, porém não se restringe a eles. Não é uma doença contagiosa, nem está relacionada à “sujeira” da pele ou do sangue; também não causa ameaças a vida, mas é muito incômoda e pode deixar marcas e cicatrizes na pele, e causar baixa autoestima. Sua manifestação está relacionada aos hormônios que estão presentes desde o nascimento, porém inativadas até a puberdade, quando mudanças são desencadeadas devido à predisposição genética, e a gordura da pele e do couro cabeludo aumentam (SBCD, 2010; SBD).

A acne é classificada em diferentes graus:

Grau I: presença de comedões (cravos) e sem lesões inflamatórias (espinhas);

Grau II: comedões, pápulas e pústulas (lesões de pele);

Grau III: comedões, lesões inflamatórias, pústulas e cistos;

Grau IV: comedões, lesões inflamatórias e acne conglobada.

Dessas, a pior de todas é a acne de quarto grau, pois é destrutiva e altamente inflamatória (BONETTO *et al.*, 2004; SBCD, 2010).

Para tratamento da acne, é importante verificar o nível da doença, se é inflamatória ou não, se há cicatrizes, se é de quadro leve e de evolução boa. Em situações em que o caso é leve, o tratamento pode ser local, com produtos e pomadas indicadas pelo clínico. Para casos mais graves, é indicado o uso de medicação oral, como antibióticos, hormônios e até mesmo a Isotretinoína, caso outros tratamentos não sejam eficazes (SBCD, 2010; SBD).

#### *História da Isotretinoína e sua composição*

A Isotretinoína, mais conhecida comercialmente como *Roacutan*<sup>®</sup> é um “retinóide de ação antisseborreica específica para tratamento oral da acne grave, nódulo-cística e conglobata, e quadros de acne resistentes a outras formas de tratamento”. São capsulas gelatinosas de 10mg ou 20mg (vendido apenas sob prescrição médica), que contém em sua fórmula a *isotretinoína*, que é uma substância derivada da vitamina A, além de possuir em sua composição óleo de soja e óleo de soja parcialmente hidrogenado, triglicérides de óleo de palma hidrogenado, glicerol, acetato de racealfatocoferol, dióxido de titânio, edetato dissódico di-hidratado, corante alumínio laca azul 2 ou óxido de ferro preto, corante vermelho ponceaux, butil-hidroxianisol, cera amarela de abelha, sorbitol, gelatina farmacêutica e água purificada (BRASIL, 2015<sup>a</sup>).

Sintetizada em 1955, a Isotretinoína foi aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1982 nos Estados Unidos, mas no Brasil, começou a ser comercializado apenas em 1993 e

regulado somente em 2002, pelo Ministério da Saúde (SILVA *et al.*, 2009). Trata-se de um dos fármacos mais revolucionários da história da dermatologia ao lado da penicilina e dos corticoides (BRASIL, 2015<sup>c</sup>; GOULART, 2013). É o principal fármaco para tratamento da acne pelo seu alto índice de eficácia e por ser perigoso, deve ser administrado apenas com prescrição e supervisão médica e farmacêutica, e seu uso permite que pacientes portadores de acne grave tenham uma chance real de cura (FDA, 2015; MOREIRA & RÊGO, 2011; SÉ *et al.*, 2013).

A figura 1 apresenta a estrutura química da Isotretinoína.

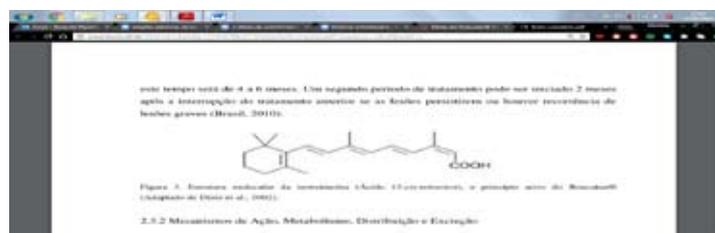


FIGURA 1: Estrutura da Isotretinoína  
FONTE: GOULART, 2013.

### Tratamento

O ácido-retinóico é formado a partir de retinal (fator de transcrição e forma mais ativa de retinóide), que é transportado quando ligado à albumina, e regula a taxa de crescimento e diferenciação de vários tipos celulares (GOULART, 2013; SORIANO *et al.*, 2013).

A principal função do fármaco é diminuir a produção de gordura da pele pela modificação dos lipídeos cutâneos, que foram modificados pelo retinal. Assim, o tamanho da glândula sebácea diminui e altera a morfologia e capacidade de secreção das células, aumentando os esteroides livres e ceramidas. Os glicerídeos e ácidos graxos livres irão diminuir, inibindo a síntese de hormônios andrógenos, e então, diminuindo a queratose folicular que vai impedir a formação dos comedões (cravos) maduros e, assim, diminuir o número de *Propionibacterium acnes*, envolvido no processo inflamatório, que serão, conseqüentemente, restringidos. Em 90% dos casos, há redução completa das lesões (CAJUEIRO *et al.*, 2014).

Antes do início de tratamento o clínico deve solicitar um hemograma, contagem de plaquetas, tempo de protrombina (TP), e dosagem de enzimas hepáticas – aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) –, colesterol total, triglicérides (TG) e glicemia; após 30 dias, os exames devem se repetir, e a partir de então, ser feitos a cada três meses, a fim de se obter resposta terapêutica esperada, que são necessárias para redução do número e da gravidade das lesões (BORGES *et al.*, 2011; BRASIL, 2010; SILVA *et al.*, 2009). O aumento mais significativo em pacientes usuários dos retinóides são os níveis de TG; mas pode ocorrer também um aumento moderado nos níveis de HDL e do colesterol total (PLEWIG & KLIGMAN, 2000).

Para tratamento inicial, deve ser prescrito, variando de paciente para paciente, de 0,5mg/kg/dia a 10mg/kg/dia. Pacientes muito graves podem receber doses diárias maiores, de até 2,0mg/kg, assim como em pacientes intolerantes, que recebem doses menores, mas com um período de tempo de tratamento maior, já que a duração do tratamento pode variar dependendo da dose diária. Mesmo após o término do tratamento, a melhora da acne pode ser vista em até 8 semanas, e devido a isso, uma nova prescrição não deve ser iniciada novamente (BRASIL, 2015<sup>a</sup>).

## Efeitos adversos e uso na gravidez

Devido aos efeitos colaterais do fármaco, o uso deve levar um pouco mais de atenção aos pacientes que possam desenvolver alterações no sistema nervoso central (cansaço, dores de cabeça, hipertensão intracraniana, vista alterada e depressão), pele e mucosas, como ressecamento e sensibilidade de pele e mucosas, fígado (elevação de marcadores hepáticos e hepatite), trato gastrointestinal (boca seca, enjoos e vômitos, dores abdominais, sangramento e inflamação gengival), trato geniturinário, como proteínas, leucócitos e sangue na urina, sistema musculoesquelético, como dor e inflamação nas articulações, dor na região lombar, dor muscular, olhos (conjuntivite, sensibilidade à luz, diminuição da visão noturna, intolerância a lentes de contato) e sistema hematopoiético, como diminuição de leucócitos e plaquetas – ou aumento de tal – e anemia (BRASIL, 2015<sup>c</sup>). Alterações na pele e mucosas estão relacionadas à diminuição da produção de sebo, por isso o dermatologista deve recomendar cremes para hidratação de pele e lábios e colírios para os olhos (BRITO *et al.*, 2010).

É contraindicada para pacientes alérgicos a soja, devido à presença deste na composição do fármaco, e também a pessoas com os níveis de vitamina A elevados, mas caso haja uma hipervitaminose – levando a secura nasal, labial, e dos olhos, rachaduras na pele, dores de cabeça, perturbações visuais e queda de cabelo – o médico deve ser informado e é recomendável que o tratamento seja interrompido (BRASIL, 2015<sup>c</sup>; SILVA *et al.*, 2009).

Além dos aumentos nas dosagens de TG, AST e ALT, HDL e colesterol total, a isotretinoína tem sido associada com doenças inflamatórias intestinais, e algumas intoxicações hepáticas podem acontecer em aproximadamente 15% dos pacientes, e estão relacionadas à elevação de atividades enzimáticas (BRASIL, 2015<sup>c</sup>; BRENNER *et al.*, 2006), e por isso, é recomendável a não ingestão de álcool, e manter uma alimentação saudável. Pacientes tratados com Isotretinoína, principalmente os que possuem elevado nível de triglicerídeos, apresentam chances de desenvolver pancreatite, porém raramente é relatado pancreatite fatal (BRASIL, 2015<sup>c</sup>).

Estudos mostram também que o fármaco está associado com depressão e suicídio, e a observação e monitoração de humor em pacientes é recomendável (FDA, 2015; MADEIRA *et al.*, 2012).

O quadro 1 apresenta as reações adversas às sua respectiva porcentagem de ocorrência, baseado em dados obtidos através da ANVISA (BRASIL, 2015<sup>a</sup>).

QUADRO 1: Reações Adversas ao uso da Isotretinoína

Nível de reação	% de afetados que administram o medicamento	O que afeta
Muito Comum	Ocorre em 10% ou mais dos pacientes	Anemia, aumento das plaquetas ou diminuição na contagem plaquetária, elevação da taxa de sedimentação, inflamação palpebral, conjuntivite, irritação e ressecamento ocular, pele e lábios elevações transitórias e reversíveis de transaminases hepáticas, fragilidade cutânea, prurido, dores musculares, articulares e na região lombar, aumento de TG e colesterol sérico e diminuição de HDL.
Comum	Ocorre em 1% a 10% dos pacientes	Dores de cabeça, epistaxe, sangue e proteínas na urina.
Rara	Ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes	Depressão, perda de cabelo, reações alérgicas da pele, e hipersensibilidade sistêmica.
Muito Rara	Ocorre em menos de 0,01% dos pacientes	Infecções bacterianas locais ou sistêmicas por BGP ( <i>S. aureus</i> , por exemplo), linfadenopatia, ácido úrico no sangue elevado, diabetes mellitus, células brancas na urina, pseudotumor cerebral, alterações comportamentais, tentativa de suicídio, suicídio, convulsões, tontura, insônia, letargia, distúrbios visuais, intolerância a lentes de contato, audição comprometida em algumas frequências e zumbido, rouquidão, hemorragia gastrointestinal, náusea, diarreia grave, doença inflamatória intestinal, hepatite, palpitação, taquicardia, piora da acne, sudorese, hiperpigmentação da pele, fotossensibilidade, artrite, calcificação dos ligamentos e tendões, redução na densidade óssea, tendinite, glomerulonefrite, inflamação da parede dos vasos, vasculite alérgica, edema e cansaço.
Reações sem frequência estabelecida		Diminuição da contagem de células brancas, alterações de células vermelhas, respostas alérgicas, infecções, irregularidades menstruais, doença vascular trombótica, perda de peso e de cabelos.

FONTE: BRASIL, 2015<sup>a</sup>

Por ser altamente teratogênico, o Roacutan® é contra indicado para mulheres em período gestacional ou com prováveis chances de engravidar, pois pode levar a más formações fetais, ou então aborto espontâneo, por isso, o  $\beta$ -HCG também deve ser dosado em mulheres em idade fértil – mesmo que em contracepção; e por esse mesmo motivo, a doação de sangue durante, ou após 4 meses a interrupção, não é permitida (BORGES *et al.*, 2011; BRENNER *et al.*, 2006; CAJUEIRO *et al.*, 2014). Também é altamente lipofílico, o que torna a passagem da droga para o leite materno muito provável, e sendo, também, contraindicado para mulheres que ainda amamentam (GOULART, 2013).

## Considerações Finais

A acne é uma doença de pele muito comum que acomete pessoas do mundo inteiro; é dividida em graus e para tratamento, é necessária uma avaliação médica. Casos mais leves podem ser tratados com produtos indicados pelo clínico; para casos graves, é necessário acompanhamento médico, e o uso de fármacos orais são indicados, como a Isotretinoína. Este fármaco possui em sua composição um derivado da vitamina A, que ajuda na redução da produção de gordura.

Para início do tratamento, é necessária a solicitação de alguns exames, como hemograma e contagem de plaquetas, dosagens de enzimas hepáticas, colesterol total, triglicerídeos e glicemia; após 30 dias os exames devem ser repetidos, e feitos a cada três meses, para saber sobre a redução e gravidade das lesões.

Não é recomendado para gestantes, pois é altamente teratogênico, e para evitar que grávidas recebam sangue de pessoas que fazem uso do fármaco, essas pessoas, ou que administraram em até 4 meses não podem doar sangue.

Existem muitos efeitos que podem ocorrer às pessoas que tratam a acne com a Isotretinoína, tais como pele, lábios e olhos secos, e por isso deve haver um cuidado maior, e o clínico deve recomendar cremes, protetor solar e colírio. Pode também haver aumento nas dosagens de TG, AST e ALT, HDL e colesterol total; depressão, mudanças de humor, pancreatite e casos mais graves podem ocorrer mais raramente. Todavia, segundo Brito e cols. (2010), a isotretinoína é um fármaco que não oferece risco e possui efeitos colaterais bem tolerados conforme avaliação clínica e laboratorial.

## Abstract

Until 1955, any specific drug for acne had been developed. Until then, other methods not so effective were used, for example, sulfur. But, at 1982, FDA approved the use of Isotretinoin at United States, drug formed from retinal and composed of a derivative of vitamin A, being very effective and giving to severe acne sufferers a chance to cure. In Brazil, it went for sale a little late, and accepted only in the 2000s. Retinal helps reduce the skin oiliness, causing the number of *Propionibacterium acnes*, which are evolved in the inflammatory process, decrease. Should only be administered with prescription and medical care, because it's very dangerous, due to its effects, like headaches, weight loss and hair, anemia, increased or decreased platelet count, proteinuria and serum protein, hematuria, infection and answers allergic, among others. It's highly teratogenic, and therefore should not be used by pregnant women, because it can lead to birth defects and even abortion. The blood donation for those administering the drug, and up to four months after the end of treatment, it is also prohibited, so there is no risk pregnant receiving such blood.

**Keywords:** Isotretinoin, *Propionibacterium*, Retinal, Roacutan®.

## Referências

BEITUNE, P. EI; DUARTE, G.; QUINTANA, S. M.; VANUCCHI, H. Deficiência da Vitamina A. *Revista Brasileira de Medicina*, vol. 61, no. 1/2, pag. 53-59, São Paulo. Janeiro/Fevereiro de 2004.

BONETTO, D. V. S.; RIBEIRO, H; RIBAS, M.; LASIER; M. QUEIROS, N.; ALBERTUNI, P.; BITENCOURT, U. Acne na Adolescência. *Adolescência & Saúde*, vol. 1, no. 2, pag. 10-13, Rio de Janeiro. Abril/Junho de 2004.

BORGES, M. B.; RIBEIRO, R. K. B.; COSTA, F. P. P.; CAVALCANTE, J. C. Avaliação Laboratorial do Perfil Lipídico e Testes de Lesão Hepatocelular em Pacientes com Acne Vulgar Sob Uso de Isotretinoína Oral. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, vol. 9, no. 6, pag. 397-402, São Paulo. Novembro/Dezembro de 2011.

BRASIL, 2015<sup>a</sup>. Ministério da Saúde. Anvisa: *Bulário Eletrônico*, Isotretinoína—NOVA QUÍMICA FARMACÊUTICA. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos>. Acesso em: 17 de setembro de 2016.

BRASIL, 2015<sup>b</sup>. Ministério da Saúde. Anvisa: *Bulário Eletrônico*, Vitamina A – Fundação Oswaldo Cruz. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos>. Acesso em: 17 de setembro de 2016.

BRASIL, 2015<sup>c</sup>. Ministério da Saúde. Portaria no. 1159. Aprova o Protocolo de Uso da Isotretinoína no Tratamento da Acne Grave. *Secretaria de Atenção à Saúde*. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/novembro/20/PT--SAS-PCDT-Acne-Grave-ATUALIZADO-10-11-2015.pdf>. Acesso em: 20 de setembro de 2016.

BRASIL, 2010. Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Secretaria de Atenção à Saúde, vol. 01, 2<sup>a</sup> ed. Brasília. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/component/content/article/?layout=edit&id=2281>. Acesso em: 20 de setembro de 2016.

BRENNER, F. M.; ROSAS, F. M. B.; GADENS, G. A.; SULZBACH, M. L.; CARVALHO, V. G.; TAMASHIRO, V. Acne: Um Tratamento para Cada Paciente. *Revista de Ciências Médicas*, vol. 15, no. 3, pag. 257-266, Campinas. Maio/Junho de 2006.

BRITO, M. F. M.; SANT'ANNA, I. P.; GALINDO, J. C. S.; ROSENDO, L. H. P. M.; SANTOS, J. B. Avaliação dos efeitos adversos clínicos e alterações laboratoriais em pacientes com acne vulgar tratados com isotretinoína oral. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, vol. 85, no. 03, Rio de Janeiro. Junho de 2010.

CAJUEIRO, E. S.; LIMA, L. B. R.; PARTATA, A. K. Isotretinoína e suas Propriedades Farmacológicas. *Revista Científica do ITPAC*, vol. 7, no. 1, Araguaína. Janeiro de 2014. Disponível em: <http://www.itpac.br/arquivos/Revista/714.pdf>. Acesso em: 20 de setembro de 2016.

CHIVOT, Martine. Retinoid Therapy for Acne. *American Journal of Clinical Dermatology*, vol. 6, no. 1, pag. 13-19. Fevereiro de 2005.

DEMIRCAI, Z.; KUS, S.; SUR, H. Predictive Factors for Acne Flare During Isotretinoin Treatment. *European Journal of Dermatology*, vol. 18, no. 4. Julho/Agosto de 2008.

DINIZ, D. G. A.; LIMA, E. M.; FILHO, N. R. A. Isotretinoína: Perfis Farmacológico, Farmacocinético e Analítico. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, vol. 38, no. 4, pag. 415-429. Outubro/Dezembro de 2002.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). *Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers: Isotretinoin (Marketed as Accutane) Capsule Information*. Department of Health and Human Services, United States. 2015. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/default.htm>. Acesso em: 20 de setembro de 2016.

GOULART, Andréa C. Efeito do Roacutan® (Isotretinoína) Sobre o Aparelho Reprodutor de Ratos Wistar Adultos. 63 p. Dissertação (Biologia Animal) – Programa de Pós-Graduação em Biologia Animal, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2013. Disponível em: <http://repositorio.ufv.br/handle/123456789/2270>. Acesso em: 24 de setembro de 2016.

JONES, H.; BLANC, D.; CUNLIFFE, W. J. 13-cis Retinoic Acid and Acne. *The Lancet*, vol. 316, no. 8203, pag. 1048-1049. 15 de Novembro de 1980.

MADEIRA, N.; SANTOS, T.; SANTOS, Z.; MARQUES, A. R. Isotretinoína, Depressão e Suicídio. *Revista de Psiquiatria Clínica*, vol. 39, no. 2, pag. 76-77. 2012.

MORAES, E. D.; COELHO, F. F.; SANCHES, M. I. Tratamento da Acne Vulgar com Isotretinoína. [201-?]. Disponível em: [https://www.inesul.edu.br/revista/arquivos/arq-idvol\\_15\\_1320100924.pdf](https://www.inesul.edu.br/revista/arquivos/arq-idvol_15_1320100924.pdf). Acesso em: 24 de setembro de 2016.

MOREIRA, G. C. Q.; RÊGO, V. R. P. A. Farmacoterapia da Isotretinoína Oral: Avaliação da Relação Risco/Benefício no Tratamento da Acne Vulgar. *Conselho Regional de Farmácia do Estado da Bahia*, ano IV, no. 17, pag. 9-13. Dezembro de 2011.

PECK, G. L.; OLSEN, T. G.; YODER, F. W.; STRAUSS, J. S.; DOWNING, D. T.; PANDYA, M.; BUTKUS, D.; ARNAUD-BATTANDIER, J. Prolonged Remissions of Cystic and Conglobate Acne with 13-cis-Retinoic Acid. *The New England Journal of Medicine*, vol. 300, no. 7, pag. 329-333. 15 de Fevereiro de 1979.

PLEWIG, G.; KLIGMAN, A. M. *Acne and Rosacea*. Berlin: Springer-Verlag, 2000. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-59715-2>. Acesso em: 20 de setembro de 2016.



SAMPAIO, S. A. P.; BAGATIN, E. Experiência de 65 Anos no Tratamento da Acne e de 26 Anos com Isotretinoína Oral. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, vol. 83, no. 4, Rio de Janeiro. Julho/Agosto de 2008.

SÉ, F. P. S. S.; MEDEIROS, H. L. B.; VILAR, M. S. A. Análise Histológica do Impacto da Isotretinoína na Ossificação Endocondral em Ratos Wistar. In: ENCONTRO DE PRODUÇÃO ACADÊMICO-CIENTÍFICO, no. 5, 2013, Campina Grande.

SILVA, E. D.; SETTE, I. M. F.; BELÉM, L. F.; JANEIRO, D. I.; PEREIRA, G. J. S.; BARBOSA, J. A. A.; MENEZES, M. D. S. F. Isotretinoína no Tratamento da Acne: Riscos x Benefícios. *Revista Brasileira de Farmácia*, vol. 90, no. 3, pag. 186-189. 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA DERMATOLÓGICA (SBCD). *A Saúde da Pele: Pele, Problemas mais Comuns – Acne*. São Paulo, Brasil. 2010. Disponível em: <https://www.sbcd.org.br/pagina/1593>. Acesso em: 4 de novembro de 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA (SBD). *Informações: Doenças da Pele – Acne*. Rio de Janeiro, Brasil. Disponível em: <http://www.sbd.org.br/doencas/acne-2/>. Acesso em: 4 de novembro de 2016.

SORIANO, E. A.; AZEVEDO, P. S.; MIOT, H. A.; MINICUCCI, M. F.; PANSANI, M. C.; MATSUBARA, L. S.; OKOSHI, K.; ZORNOFF, L. A. M.; MATSUBARA, B. B.; PAIVA, S. A. R. Cardiac Remodeling Induced by 13-cis-retinoic Acid Treatment in Acne Patients. *International Journal of Cardiology*, vol. 163, no. 1, pag. 68-71. Fevereiro de 2013.

ZOUBOULIS, C. C.; EADY, A.; PHILPOTT, M.; GOLDSMITH, L. A.; ORFANOS, C.; CUNLIFFE, W. C.; ROSENFELD, R. What is the Pathogenesis of Acne? *Experimental Dermatology*, vol. 14, no. 2. Fevereiro de 2005.