CURSO DE BIOMEDICINA

RAFAELA GARIM HOFFMANN

# O USO DA ISOTRETINOÍNA NO TRATAMENTO DA ACNE E ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

Sinop/MT

2025

**RAFAELA GARIM HOFFMANN**

# O USO DA ISOTRETINOÍNA NO TRATAMENTO DA ACNE E ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Departamento Biomedicina, do Centro Universtário Fasipe – UNIFASIPE, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina. UNIFASIPE, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.
Orientadora: Profª. Me. Anny C. G. Granzoto

**Sinop/MT**

**2025**

**RAFAELA GARIM HOFFMANN**

# USO DA ISOTRETINOÍNA NO TRATAMENTO DA ACNE E ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Curso de Biomedicina - do Centro Universitário Fasipe - UNIFASIPE como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em 20/06/2025

_____

Me. Anny C. G. Granzoto
Orientador(a)
Departamento de Biomedicina – UNIFASIPE

_____

Luiz Damian
Professor Avaliador
Departamento de Biomedicina - UNIFASIPE

_____

Silmara Aparecida Bonani
Professora Avaliadora
Departamento de Biomedicina - UNIFASIPE

_____

Silmara Aparecida Bonani
Coordenadora do Curso de Biomedicina
Departamento de Biomedicina - UNIFASIPE

**Sinop/MT**
**2025**

## DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a todos os estudantes e profissionais da área da saúde, que com dedicação, coragem e compromisso enfrentam diariamente os desafios da ciência e do cuidado ao próximo. Que este estudo possa, de alguma forma, contribuir para a constante construção do conhecimento na área.

## AGRADECIMENTOS

- Agradeço, primeiramente, a Deus, meu guia e fortaleza, por ter iluminado cada passo da minha trajetória até aqui. Sem sua presença, nada disso seria possível.

- Aos meus pais, meu alicerce, por todo amor, incentivo e por sempre estarem ao meu lado com apoio constante. Obrigada por acreditarem no meu potencial, investirem nos meus sonhos e celebrarem comigo cada conquista.

- Ao Victor Bortoluzzi, meu porto seguro ao longo dessa jornada. Seu apoio constante, sua paciência e seu incentivo tornaram esse caminho muito mais leve e especial. Obrigada por estar presente nos momentos mais desafiadores e por celebrar comigo cada capítulo vivido.

- Aos meus avós, por sempre se mostrarem presentes e interessados na minha caminhada, com palavras de carinho e orgulho que me motivaram ainda mais.

- À minha orientadora, Anny Granzotto, minha profunda gratidão. Obrigada por compartilhar generosamente seus conhecimentos, por cada orientação atenciosa e por nunca medir esforços para me guiar neste caminho. Seu apoio foi essencial para que este trabalho se tornasse realidade.

- Às minhas amigas de faculdade, que viveram esse processo intenso comigo e transformaram os momentos mais difíceis em risadas inesquecíveis. Em especial, à Pamela Emanuelly, obrigada por dividir comigo não apenas os estudos, mas também as incertezas, angústias e conquistas.

- Aos meus amigos, com quem pude compartilhar momentos inesquecíveis e de leveza, que me permitiram relaxar a mente e recarregar as energias nos períodos mais desafiadores.

- Aos meus professores, deixo um agradecimento especial. Cada um, com sua maneira única de ensinar, contribuiu imensamente para a construção do meu conhecimento. Saibam que marcaram minha trajetória de forma significativa e duradoura.

- À banca avaliadora, meus sinceros agradecimentos. Obrigada por se dedicarem com tanto cuidado à leitura e análise deste trabalho. Cada observação e apontamento foi recebido com carinho e serviram para enriquecer ainda mais esta construção acadêmica.

- Este trabalho é o reflexo de muito esforço, mas também é fruto do carinho, apoio e presença de pessoas muito especiais, que estiveram comigo direta ou indiretamente. A cada um de vocês, minha eterna gratidão.

**EPÍGRAFE**

“Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino”.

- *Leonardo da Vinci*

HOFFMANN, Rafaela Garim. O uso da isotretinoína no tratamento da acne e alterações laboratoriais. 2025. 61 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso – Centro Universitário Fasipe – UNIFASIPE


## RESUMO

A acne vulgar é uma das doenças cutâneas mais comuns, com prevalência de até 90% entre adolescentes, podendo persistir na vida adulta e impactar negativamente a autoestima, a saúde mental e a qualidade de vida dos indivíduos. Nos casos moderados a graves, a isotretinoína oral é considerada o tratamento mais eficaz, atuando de forma abrangente sobre os principais fatores envolvidos na patogênese da acne: a produção excessiva de sebo, a hiperqueratinização folicular, a proliferação bacteriana e o processo inflamatório. Apesar de sua comprovada eficácia, o uso da isotretinoína exige rigoroso acompanhamento clínico e laboratorial devido aos seus potenciais efeitos adversos, principalmente alterações laboratoriais. As alterações mais frequentes incluem elevações nos níveis de triglicerídeos, colesterol total e suas frações (HDL, LDL e VLDL), bem como das enzimas hepáticas ALT e AST. Também foi observado um aumento nos níveis da creatina fosfoquinase, além de variações transitórias em parâmetros hematológicos. Embora tais efeitos sejam, em sua maioria, reversíveis, o acompanhamento periódico por meio de exames laboratoriais é indispensável para a segurança do tratamento. Este estudo teve como objetivo geral abordar as alterações mais prevalentes de exames bioquímicos de pacientes tratados com isotretinoína oral para acne vulgar. Trata-se de uma pesquisa exploratória e qualitativa, fundamentada em artigos científicos publicados entre 1998 e 2025, obtidos nas bases SciELO, PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Com base nesse estudo conclui-se que a isotretinoína, quando utilizada com cautela e monitoramento adequado, é uma ferramenta terapêutica altamente eficaz no controle da acne moderada a severa.



**PALAVRAS-CHAVE:** Acne; Alterações laboratoriais; Isotretinoína

HOFFMANN, Rafaela Garim. The use of isotretinoin in the treatment of acne and laboratory alterations. 2025. 61 pages. Undergraduate Thesis –Centro Universitário Fasipe – UNIFASIPE


## ABSTRACT

Acne vulgaris is one of the most common skin disorders, affecting up to 90% of adolescents. It may persist into adulthood and negatively impact self-esteem, mental health, and overall quality of life. In moderate to severe cases, oral isotretinoin is considered the most effective treatment, as it acts comprehensively on the main pathogenic factors of acne: excessive sebum production, follicular hyperkeratinization, bacterial proliferation, and inflammation. Despite its proven efficacy, isotretinoin use requires strict clinical and laboratory monitoring due to its potential adverse effects, particularly laboratory abnormalities. The most frequent alterations include elevated levels of triglycerides, total cholesterol and its fractions (HDL, LDL, and VLDL), as well as liver enzymes ALT and AST. Increased creatine phosphokinase levels and temporary variations in hematological parameters have also been observed. Although most of these effects are reversible, periodic laboratory testing is essential for treatment safety. This study aimed to address the most prevalent biochemical changes in patients treated with oral isotretinoin for acne vulgaris. It is an exploratory and qualitative research based on scientific articles published between 1998 and 2025, obtained from SciELO, PubMed, and the Virtual Health Library (VHL). Based on this review, it is concluded that isotretinoin, when used cautiously and with proper monitoring, is a highly effective therapeutic tool in the management of moderate to severe acne.



**KEYWORDS:** Acne; Laboratory changes; Isotretinoin

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Principais estruturas da pele.....20
Figura 2- Subcamadas da epiderme.....21
Figura 3- Fatores patogênicos da acne.....26
Figura 4- Tipos de cicatrizes provocadas pela acne.....29
Figura 5- Estrutura química da isotretinoína.....32

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Classificação da acne vulgar.....28

## LISTA DE ABREVIATURAS

**ALT**- Alanina Aminotransferase

**AST**- Aspartato Aminotransferase

**BVS** - Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde

**CK-** Creatina Fosfoquinase

**CT**- Colesterol Total

**FDA-** *Food and Drug Administration*

**HDL**- *High Density Lipoprotein*

**IPLEDGE-** *Integrated Pregnancy Prevention Risk Management Program*

**LDL**- *Low Density Liprotein*

**PUBMED** - *U. S. National Library of Medicine*

**RNA**- Ácido Ribonucleico

**SCIELO** - *Scientific Electronic Library Online*

**SMART-** *System to Manage Accutane Related Teratogenicity*

**TG**- Triglicerídeos

**VLDL**- *Very-Low-Density Lipoprotein*

**SUMÁRIO**

**1. INTRODUÇÃO** ..... 15
**1.1 Problematização**..... 16
**1.2 Justificativa** ..... 17
**1.3 Objetivos**..... 18
1.3.1 Objetivo Geral .....18
1.3.2 Objetivos Específicos..... 18
**1.4 Procedimentos Metodológicos**..... 18
**2. REVISÃO DE LITERATURA**..... 20
**2.1 Estrutura da pele**.....20
2.1.1 Epiderme..... 21
2.1.2 Derme.....22
2.1.3 Hipoderme ou tela subcutânea.....22
2.1.4 Glândulas Anexas.....23
**2.2 A pele como barreira protetora**.....24
**2.3 A pele com tendência acneica** .....24
**2.4 Acne: conceito e epidemiologia**.....25
2.4.1 Fisiopatologia da acne .....26
2.4.2 Classificação da acne e tipos de cicatrizes .....27
2.4.3 Causas da acne.....29
**2.5 Tratamento farmacológico da acne: Isotretinoína oral**.....31
2.5.1 Características físico-químicas .....31
2.5.2 Farmacocinética da isotretinoína .....32
2.5.3 Farmacodinâmica da isotretinoína .....33
2.5.4 Alterações laboratoriais e o papel do biomédico.....33
2.5.5 Legislação sobre o uso da isotretinoína.....38
2.5.6 Protocolo de administração da isotretinoína.....39
2.5.7 Indicação e contraindicação.....39
2.5.8 Reações adversas.....40
2.5.9 Riscos e benefícios.....43
**3.CONSIDERAÇÕES FINAIS**.....47

**REFERÊNCIAS**..... 48

# 1. INTRODUÇÃO

A acne é uma condição de pele crônica bastante comum, especialmente durante a adolescência, embora possa atingir pessoas em outras fases da vida. Ela ocorre devido a um processo inflamatório nas glândulas sebáceas e nos folículos pilosos, frequentemente associado à presença da bactéria *Propionibacterium acnes*, um microrganismo gram-positivo e anaeróbico. As regiões mais acometidas costumam ser o rosto, a parte superior do tronco e as costas. As manifestações clínicas variam entre lesões inflamatórias, como pápulas, pústulas, nódulos e cistos, e lesões não inflamatórias, como os comedões abertos ou fechados (COSTA; VELHO, 2018; SARAIVA et al., 2020).

A acne pode ser dividida em cinco graus diferentes conforme a severidade. O grau 1 se refere a forma mais leve, não inflamatória, o grau 2 são as inflamatórias com presença de pápulas e pústulas, já o grau 3 trata-se da acne nódulo cística, o grau 4 é severa, denominada como acne conglobata, e por fim o grau 5, um tipo raro de acne denominada fulminante. Sua patogênese é multifatorial, correlacionada a quatro fatores como a obstrução dos folículos pilosos; aumento na produção de sebo; proliferação de bactéria gram positiva anaeróbica *Propionibacterium acnes* e a liberação de mediadores decorrente da resposta inflamatória na pele. Além disso, fatores como a dieta, genética, idade, variações hormonais e o estresse também estão relacionados ao aparecimento da acne vulgar (BERNARDI, OGNIBENI, 2019; LIMA et al., 2024).

A acne é considerada uma das doenças cutâneas mais comuns na população, presente em 85 a 100% das pessoas em qualquer fase da vida, sendo mais frequente em jovens e adolescentes na faixa etária de 12 a 25 anos com uma incidência de até 90% de chances de desenvolver a patologia, enquanto em adultos de 25 a 34 anos esse percentual reduz a 14%. Essa doença afeta diretamente o psicológico dos pacientes podendo gerar quadros de baixa autoestima, isolamento social e depressão. Devido a isso, a busca por tratamentos farmacológicos eficientes capazes de combater esse distúrbio tem aumentado cada vez mais (FIGUEIREDO, 2011 apud ZORTÉA, MATTOS, FAGUNDES, 2021).

A isotretinoína é um fármaco sistêmico que foi introduzido no Brasil durante a década de 1980 que tem como mecanismo de ação reduzir o tamanho e a função de glândulas sebáceas diminuindo a produção e acúmulo de sebo. Esse medicamento é prescrito para o tratamento da acne vulgar, principalmente quando outras drogas não obtiveram efeito terapêutico desejado. Dentre os benefícios da utilização do fármaco pode ser citado a melhora da qualidade da pele devido a redução das pústulas e nódulos, redução dos comedões e da oleosidade (DE OLIVEIRA ROCHA, ALVES, ORSOLIN, 2015; NETO, 2015).

No entanto, o uso desse fármaco só deve ser realizado com acompanhamento de um médico dermatologista, para que haja o controle e acompanhamento dos diversos efeitos adversos como ressecamento muco cutâneo, alterações no sistema nervoso, cardiorrespiratório, geniturinário, gastrointestinal e até mesmo má formação congênita (DAMASCENA, PEREIRA, 2017).

Além disso, o paciente que faz o uso da isotretinoína precisa realizar regularmente exames bioquímicos com o principal objetivo de acompanhar os níveis séricos de Aspartato aminotransferase (AST), Alanina aminotransferase (ALT) que são importantes marcadores hepatocelular e as taxas de colesterol e triglicerídeos (EVARISTO, BAGATIN, 2019). Assim, o objetivo do estudo foi relatar o papel do biomédico quanto a orientação das possíveis alterações dos exames bioquímicos em pacientes tratados com isotretinoína e dessa forma garantir um tratamento mais seguro ao paciente.

## 1.1 Problematização

A acne costuma surgir na puberdade, sendo mais frequente entre os 14 e 17 anos nas meninas e entre os 16 e 19 anos nos meninos. Apesar de ser mais comum nessa fase, muitos adultos continuam enfrentando o problema: cerca de 50% daqueles que tiveram acne na adolescência ainda lidam com a condição na vida adulta. Estima-se que a acne afete aproximadamente 9,4% da população global, o que corresponde a cerca de 650 milhões de pessoas no mundo. Embora não represente um risco grave à saúde física, a acne pode afetar profundamente o bem-estar emocional e social. As inflamações e cicatrizes deixadas pela doença muitas vezes geram inseguranças e abalam a autoestima, provocando marcas que vão além da pele e podem acompanhar o indivíduo ao longo da vida (DANTAS, 2020; TAN BHATE, 20215; TORRES- ZEGARRA et al.,2021).

O surgimento das cicatrizes depende muito da gravidade da acne e ocorrem principalmente quando a acne não é tratada precocemente. As marcas deixadas por essa patologia não estão relacionadas somente com a estética, pois os pacientes que sofrem com essa

disfunção muitas vezes desenvolvem quadros de ansiedade, depressão, insegurança, fobia social e timidez, fazendo com que diminuam consideravelmente o convívio social, podendo comprometer relações pessoais e profissionais (MARTINS, PEREIRA, 2024).

Devido a isso, os pacientes têm procurado por tratamentos eficazes para controlar o aparecimento da acne. A isotretinoína é um fármaco oral, quimicamente conhecido como ácido-13-cis-retinoico que apesar da sua eficácia ser comprovada em âmbito internacional para o tratamento de acne mais severa, possui muitos efeitos adversos como as alterações do perfil lipídico. Pacientes que fazem o uso dessa medicação, aproximadamente 45%, apresentaram aumento dos triglicerídeos e 30% tiveram o aumento dos níveis de colesterol (BRASIL, 2015; DE PAIVA, DOS SANTOS, COÊLHO, 2023).

Dessa forma, para contribuir com a qualidade psicossocial e melhora do quadro dessa patologia preservando a saúde do paciente, esse trabalho terá como finalidade responder a seguinte pergunta: Quais as alterações dos exames bioquímicos são mais recorrentes em pacientes tratados com isotretinoína oral?

## 1.2 Justificativa

A acne vulgar é a patologia cutânea mais comum no mundo e o seu aparecimento é muito frequente em adolescentes, com predomínio de 90% na puberdade, mas pode persistir até a vida adulta. Essa patologia exerce um grande impacto negativo na qualidade de vida dos afetados, no qual muitas vezes, acabam se submetendo ao tratamento com a isotretinoína sem o acompanhamento médico (KONTOCHRISTOPOULOS, PLATSIDAKI, 2017).

Apesar da comprovação científica de 90% de eficácia desse fármaco na diminuição da lesão da acne, há também uma preocupação com relação as alterações dos exames bioquímicos de pacientes tratados com a isotretinoína como, o aumento das dosagens de colesterol, triglicerídeos, aumento sérico das aminotransferases, alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). É de suma importância o acompanhamento desses marcadores para o tratamento seguro da acne (DE OLIVEIRA et al., 2020).

Assim, esse trabalho justifica-se pela crescente utilização da isotretinoína como tratamento de escolha para a acne vulgar de grau moderado a severo. Nesse contexto, a biomedicina tem um papel fundamental no acompanhamento dos pacientes que realizam o uso da isotretinoína, pois, a avaliação regular das alterações dos exames bioquímicos previne danos à saúde do paciente. O biomédico também atua de forma interdisciplinar, ou seja, auxilia na tomada de decisão sobre a continuidade, ajuste ou interrupção dessa terapia, além de fornecer

orientações sobre a importância do monitoramento regular dos exames bioquímicos e como as alterações nos resultados impactam a saúde

## 1.3 Objetivos

### 1.3.1 Objetivo Geral

✓ Abordar as alterações mais prevalentes de exames bioquímicos de pacientes tratados com isotretinoína oral para acne vulgar.

### 1.3.2 Objetivos Específicos

✓ Revisar a fisiopatologia da pele destacando a pele com tendência acneica.

✓ Compreender a farmacologia da isotretinoína destacando os riscos e benefícios bem como as contraindicações.

✓ Destacar o papel do biomédico no diagnóstico laboratorial quanto a orientação das possíveis alterações visando a segurança do paciente.

## 1.4 Procedimentos Metodológicos

Este trabalho caracteriza-se como uma revisão de literatura, de natureza exploratória, com abordagem qualitativa. A revisão de literatura consiste na análise de publicações já existentes, permitindo o levantamento de dados relevantes sobre o tema pesquisado. Trata-se de uma metodologia científica cujo objetivo é reunir, examinar e discutir uma ampla gama de fenômenos, possibilitando a consolidação de conceitos e a ampliação do conhecimento teórico (LAKATOS; MARCONI, 2011).

A pesquisa exploratória, por sua vez, tem como finalidade oferecer uma visão geral e inicial sobre determinado tema, especialmente quando este apresenta múltiplas variáveis e complexidade. Seu propósito é auxiliar na formulação de hipóteses ou problemas mais precisos, favorecendo a delimitação do objeto de estudo. Já a abordagem qualitativa permite compreender as relações entre as características do objeto investigado, favorecendo uma análise interpretativa e subjetiva, sem a intenção de quantificação dos dados (GIL, 2010).

A coleta de dados foi realizada entre o segundo semestre de 2024 e o primeiro semestre de 2025, utilizando como fontes os principais bancos de dados científicos disponíveis: Scientific Electronic Library Online (Scielo), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e National Library of Medicine (PubMed). A busca foi conduzida por meio da combinação dos seguintes descritores: *acne*, *isotretinoína* e *alterações bioquímicas*, com um recorte temporal compreendido entre os anos de 1998 a 2025.

Este Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) foi estruturado em três etapas sequenciais, sendo denominadas TCC 1, TCC 2 e TCC 3. O TCC 1, desenvolvido no segundo semestre de 2024, teve como foco o estudo teórico introdutório, abordando os seguintes tópicos: estrutura da pele (epiderme, derme, hipoderme e glândulas anexas), funções de proteção da pele, características da pele com tendência acneica, definição e epidemiologia da acne, além da fisiopatologia, classificação e causas dessa condição dermatológica. Também foram exploradas as formas de tratamento farmacológico da acne, com ênfase na isotretinoína oral, suas propriedades físico-químicas, farmacocinética, farmacodinâmica, alterações bioquímicas e o papel do biomédico na análise laboratorial.

No TCC 2, desenvolvido no primeiro semestre de 2025, o estudo foi aprofundado com foco nas indicações e contraindicações da isotretinoína, seus efeitos adversos e os protocolos de administração, com destaque para a marca comercial mais conhecida: Roacutan®. Foram ainda abordados aspectos legais e regulamentares relacionados ao uso da substância no Brasil, além de uma discussão detalhada sobre os principais riscos e benefícios associados ao tratamento.

Por fim, o TCC 3 corresponde à elaboração do artigo científico no segundo semestre de 2025, consolidando os dados obtidos ao longo das fases anteriores e sistematizando as contribuições do estudo para a área da saúde, com especial atenção ao campo da Biomedicina.

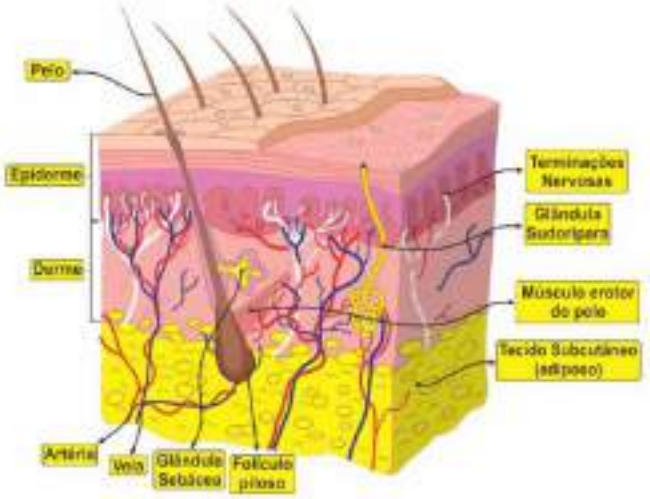
## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Estrutura da pele

A pele é o órgão mais extenso do corpo humano, abrange toda a superfície corporal e representa 15% do peso total de um indivíduo adulto. Essa estrutura vital é composta por uma diversidade de tipos celulares, cada um desempenhando funções específicas que além de contribuir para o funcionamento adequado do organismo, confere proteção, regulação homeostática e percepção sensorial. A epiderme, a derme e a tela subcutânea constituem as três camadas da pele. A epiderme é a camada mais superficial, não possui vascularização e protege contra radiação ultravioleta e patógenos (KASHIWABARA et al., 2016).

A derme é a camada central, rica em fibras de colágeno e elastina, conferindo elasticidade e resistência a pele. A hipoderme, também conhecida como tela subcutânea, é a camada mais profunda, armazena reserva energética, isola o corpo e age como amortecedor. Juntas, essas camadas formam um sistema dinâmico que não só protege o organismo, mas também participa de funções como síntese de vitamina D e a resposta imunológica (Figura 1) (TASSINARY, SINIGAGLIA, SINIGAGLIA, 2019).

**Figura 1:** Principais estruturas da pele.



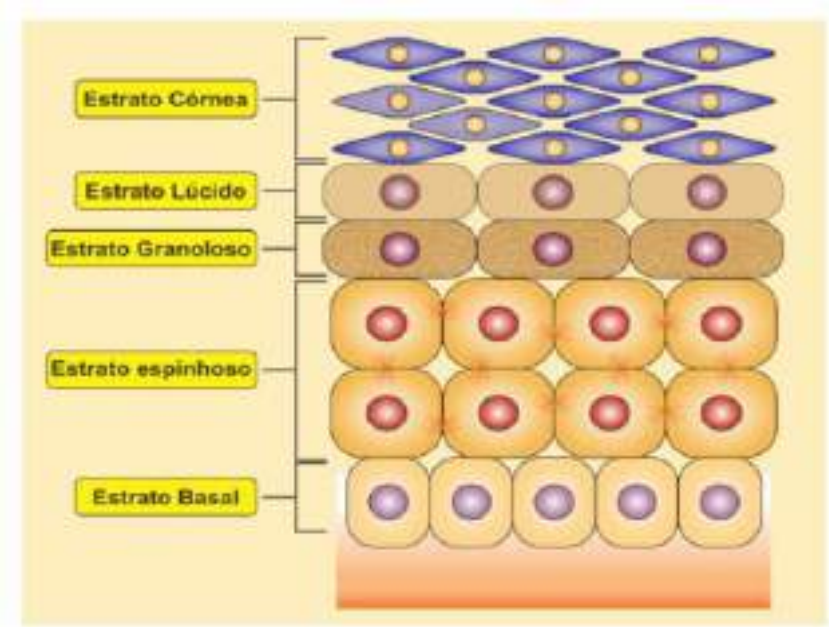

**Fonte:** Silva et al. (2024)

### 2.1.1 Epiderme

A epiderme é um epitélio de revestimento muito fino, composto principalmente por queratinócitos, responsáveis por produzir a proteína queratina. Além disso, nessa camada encontram-se células especializadas como os melanócitos, que conferem a pigmentação da pele, as células de Langerhans, responsáveis pelas respostas imune, e as células de Merkel, que desempenham uma função importante na sensação tátil. A espessura desse epitélio varia de 0,04mm a 1,5mm sendo mais fina nas pálpebras e mais espessa nas palmas e plantas dos pés (ESTEVES, BRANDÃO, 2022).

A epiderme é formada por um tecido epitelial pavimentoso estratificado e é subdividida em cinco camadas, cada uma exercendo uma função, sendo elas das mais profunda a mais superficial, camada basal, camada espinhosa, camada granulosa, camada lúcida e camada córnea. Na camada basal encontram-se células germinativas e células tronco da epiderme. A camada espinhosa fornece adesão celular e resistência a forças mecânicas, já a camada granulosa as ceramidas formam uma barreira lipofílica auxilia na hidratação pois diminui a perda de água. A camada lúcida está presente em regiões onde pele é mais espessa como na palma da mão e planta do pé. Por fim, o estrato córneo, camada mais externa, protege contra penetração de patógenos (Figura 2) (JUNIOR et al., 2019; MURPHREE, 2017).

**Figura 2**: Subcamadas da epiderme




**Fonte:** Silva et al. (2024)

### 2.1.2 Derme

A derme, camada intermediária da pele, situa-se entre a epiderme e o tecido subcutâneo e atua como suporte para essas camadas. É um tecido conjuntivo denso, elástico, rico em fibras, responsável por fornecer sustentação, flexibilidade e resistência a pele. Além disso, a derme abriga uma variedade de elementos como os vasos sanguíneos, nervos, glândulas sudoríparas, sebáceas e os folículos pilosos que são fundamentais para a regulação da temperatura corporal, sensibilidade ao toque e produção de óleos que protegem a superfície da pele (TASSINARY, SINIGAGLIA, SINIGAGLIA, 2019).

A derme é dividida em duas camadas principais. A mais superficial é conhecida como derme papilar, composta por papilas dérmicas que além de melhorar a adesão entre a epiderme e a derme, facilitam o fornecimento de nutrientes a epiderme através dos vasos sanguíneos presentes nessa região. A derme reticular, por outro lado, é a camada mais profunda da derme na qual é possível encontrar uma maior quantidade de fibras de colágeno, glândulas sudoríparas e glândulas sebáceas, folículos pilosos, nervo e vasos sanguíneos, essa subcamada é essencial para a resistência mecânica da pele. A combinação dessas duas camadas é o que faz da derme um componente vital tanto para a integridade quanto para a funcionalidade da pele (ESTEVES, BRANDÃO, 2022).

### 2.1.3 Hipoderme ou tela subcutânea

A hipoderme, também conhecida como tela subcutânea, é a camada mais profunda da pele e une a derme aos demais estruturas subjacentes como tecido muscular e ossos. A tela subcutânea é constituída principalmente por células adiposas e conjuntivas que atuam como isolante térmico, reserva de gordura do organismo e confere proteção em determinadas regiões em casos de traumas. A espessura dessa camada pode variar de acordo com a região, gênero e idade (RABEH, GONÇALVES, 2018).

Outra característica importante da hipoderme é sua rica vascularização e terminações nervosas, que além de garantir nutrição, está associada com as percepções sensoriais de dor, temperatura e pressão. A rica rede de vasos sanguíneos presentes nessa camada é fundamental para os processos de cicatrização pois facilita o fornecimento de nutrientes e oxigênio para a reparação tecidual das camadas superiores. A tela subcutânea é a camada que mais sofre alterações com o processo de envelhecimento, pois com o passar da idade perde espessura e gordura contribuindo para o aparecimento de rugas, flacidez e diminuição da capacidade de proteção contra traumas (ESTEVES, BRANDÃO, 2022; TASSINARY, SINIGAGLIA, SINIGAGLIA, 2019).

### 2.1.4 Glândulas anexas

São estruturas derivadas do ectoderma e se fixam na derme a partir da invaginação da epiderme. Essas glândulas desempenham funções essenciais para a homeostase, incluindo a proteção, a hidratação e a regulação térmica. São classificadas em glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas, sendo estas últimas subdivididas em écrinas e apócrinas. Cada uma dessas estruturas possui características próprias e atuam de maneira específica, para manter o equilíbrio e a integridade da pele (MARTINEZ et al., 2016).

As glândulas sebáceas, perceptíveis através do pelo, estão localizadas junto ao folículo piloso que por meio de um ducto curto e largo, secreta um conteúdo gorduroso, rico em lipídeos tais como o colesterol, triglicerídeos e ácidos graxos, liberado com a contração do músculo eretor do pelo, associado a cada folículo. Essa substância liberada pelas glândulas sebáceas, garante a lubrificação da pele, impede a perda excessiva de água, evita o ressecamento, além de possuir propriedades antimicrobianas que auxiliam na defesa contra agentes patogênicos (FERNANDES, 2016).

As glândulas sebáceas estão mais presentes em áreas do corpo onde há maior quantidade de folículos pilosos, como o rosto, o couro cabeludo e a parte superior do tronco. Sua atividade é bastante influenciada pelos hormônios, especialmente os andrógenos, que estimulam a produção de sebo. Durante a puberdade, esses hormônios passam a agir com mais intensidade, o que pode desencadear alterações na pele, como o surgimento da acne vulgar. Essa condição se desenvolve a partir de um conjunto de fatores, incluindo o excesso de sebo, a multiplicação de bactérias e a obstrução dos folículos pilosos, resultando em um processo inflamatório característico (MARTINEZ et al., 2016).

As glândulas sudoríparas, por sua vez, estão localizadas predominantemente na derme e se dividem em dois tipos: écrinas e apócrinas. Ambas são formadas por túbulos finos e alongados, que eliminam o suor por meio dos poros sudoríferos. O suor é composto, majoritariamente, por água, sais minerais e pequenas quantidades de resíduos metabólicos. As glândulas écrinas estão distribuídas por quase toda a superfície corporal e são ativadas principalmente em resposta ao aumento da temperatura. Já as glândulas apócrinas concentram-se em áreas específicas, como as axilas e a região genital, sendo influenciadas por hormônios sexuais (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016).

As glândulas sudoríparas, além de atuarem na regulação da temperatura corporal, têm um papel importante na eliminação de toxinas e resíduos metabólicos, contribuindo para o equilíbrio fisiológico do organismo. A produção de suor permite a excreção de substâncias como ureia, amônia e eletrólitos, ajudando a evitar o acúmulo de compostos prejudiciais. As

funções das glândulas anexas à pele são essenciais não apenas para sua integridade estrutural, mas também para a adaptação do corpo às variações do ambiente (FERNANDES, 2016).

## 2.2 A pele como barreira protetora

Uma das funções mais notórias da pele é facilitar a interação do corpo com o meio externo. O estrato córneo, camada mais externa da epiderme, constitui uma barreira eficaz contra a entrada de substâncias, microrganismos e radiação ultravioleta. Além disso, o pH normal da pele que varia de 4,0 a 6,5, não só garante sua integridade como também a torna menos permeável à água e outras substâncias polares, além de reduzir a predisposição da pele à ação de microrganismos externos (KASHIWABARA et al., 2016).

As glândulas sebáceas são encontradas em maior quantidade na face, couro cabeludo e porção superior do tronco e produzem secreções oleosas que contribui para proteção da derme, auxiliando no controle da quantidade de água nos tecidos e nas perdas de calor. Além disso, a pele também desempenha o papel de proteção imunológica e reconhecimento de antígenos através das células de Langerhans que atuam em junção com os queratinócitos, mastócitos e os linfócitos T (HARRIS, 2016; MARASCA, ARAÚJO, 2021).

## 2.3 A pele com tendência acneica

A tendência à acne acomete principalmente a pele oleosa e é muito comum em jovens. Essa condição é causada pelo excesso de sebo produzido e liberado pelas glândulas sebáceas. O sebo possui propriedade antimicrobiana e em condições normais atua como uma barreira contra agentes exógenos nocivos, além de contribuir para a distribuição de antioxidantes lipossolúveis na superfície da epiderme. No entanto, o excesso de sebo favorece a obstrução dos poros causada pela hiperqueratinização do epitélio folicular que promove a formação de comedões gerando um ambiente anaeróbico, rico em lipídeos que favorece a colonização da bactéria *P. acnes* resultando na manifestação clínica da acne (ELHAN, SHAHRAN, OMID, 2015).

Além disso, durante a puberdade, os fatores hormonais como o aumento de andrógenos estão diretamente associados a tendência da pele acneica pois através da enzima 5α-redutase tipo I, os andrógenos são reduzidos a dihidrotestosterona (DHT) que estimula a atividade da glândula sebáceas aumentando a produção de sebo. Fatores como estresse e alimentação rica em carboidratos também estão assoados ao aparecimento de acne. O processo da acne também sofre alteração com os diferentes tons de pele, indivíduos com pele mais escura por exemplo,

são mais suscetíveis a hiperpigmentação pós-inflamação devido a maior produção de melanina (FREITAS et al., 2024).

## 2.4 Acne: conceito e epidemiologia

A acne é uma doença genético-hormonal autolimitada caracterizada por inflamações localizadas na glândula sebácea, resultando em comedões, pápulas, pústulas, lesões nódulo-císticas e, a manifestação mais severa, a acne conglobata e fuminante. Causada pelo acúmulo de sebo e proliferação da bactéria *P. acnes* é conhecida como uma das doenças dermatológicas mais frequentes no mundo sendo mais prevalente em adolescentes. Essa patologia acomete não só a estética, mas também as relações psicossociais, gerando quadros de depressão redução da autoestima e discriminação social, o que provoca diversos impactos negativos na qualidade de vida dos pacientes (COSTA; VELHO, 2018; MARTINS, PEREIRA, 2024).

A acne está fortemente relacionada a fatores como histórico familiar, idade, tipo de pele e índice de massa corporal. Indivíduos com sobrepeso ou obesidade apresentam um risco 2,36 vezes maior de desenvolver acne em comparação ao peso normal, enquanto aqueles com histórico familiar da condição têm uma probabilidade 2,91 vezes maior. Outro fator a influenciar o aparecimento da acne é o gênero, já que indivíduos do gênero masculino apresentam um maior nível de predominância no desenvolvimento dessa patologia. Compreender os fatores envolvidos nessa doença é essencial para a adoção de abordagens mais eficazes no seu tratamento (HENG, MASTIGAR, 2020).

Estima-se que a acne afeta 9,4% da população global, categorizada como a oitava doença mais comum no mundo. As formas mais severas são mais comuns em homens, porém em mulheres, costuma interagir de forma mais persistente devido aos distúrbios endócrinos e síndrome dos ovários policísticos. Esses distúrbios são caracterizados pela produção excessiva de andrógenos, o que desencadeia o desenvolvimento da acne, que em conjunto com as possíveis alterações metabólicas, tornam o tratamento da acne em mulheres mais complexo e exigem uma abordagem mais abrangente (TAN, BHATE, 2015; TORRES-ZEGARRA et al., 2021).

Predomina entre os adolescentes, pois sua fisiopatologia está diretamente ligada a ação os hormônios sexuais sobre as glândulas sebáceas. Atinge 60% das mulheres e 70% dos homens durante a puberdade, é mais precoce na adolescência feminina tendo início dos 12 a 14 anos de idade e para o gênero masculino, tem início dos 14 a 16 anos. Em países como Coreia, Peru, Equador, Espanha e nas aldeias esquimós, a incidência é muito baixa variando de 2,8 a 5,9%,

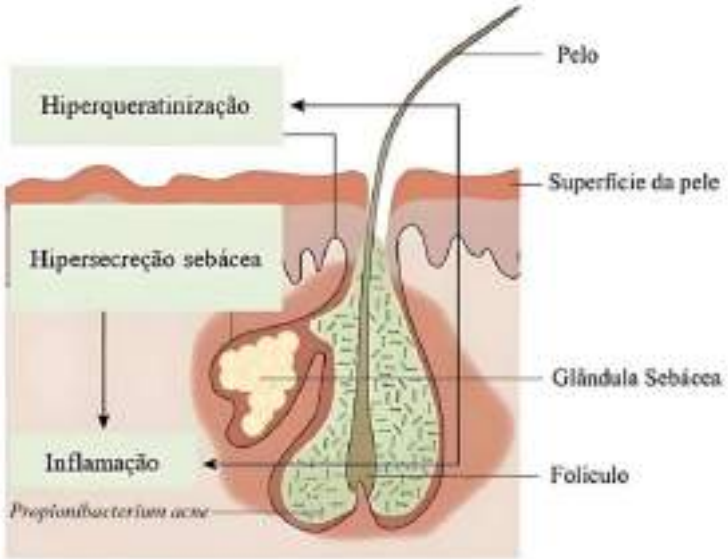
entretanto, para os adolescentes ocidentais esses índices podem chegar a 95% (AZULAY, 2017; KASHIWABARA et al., 2016).

Pesquisas realizadas com um grupo de estudantes na Arábia Saudita revelaram que 78,5% dos participantes apresentavam algum tipo de acne, o que demonstra a alta prevalência dessa condição na população jovem. Além disso, um dado preocupante foi a descoberta de que 56% dos indivíduos com acne recorrem à automedicação para tratar a condição, muitas vezes sem orientação de um profissional de saúde. A automedicação pode envolver o uso de medicamentos de venda livre, como cremes e pomadas tópicas, bem como fitoterápicos e ácidos, que são amplamente acessíveis, porém, nem sempre são eficazes para todos os tipos de acne, e o uso inadequado pode até agravar o quadro (ALRABIAH et al, 2022; XAVIER, 2021).

### 2.4.1 Fisiopatologia da acne

A acne é um processo inflamatório que se instala na glândula sebácea, anexa ao folículo piloso. Em situação normal, a glândula sebácea produz o sebo em quantidades ideais para manter a integridade e funcionalidade da pele, no entanto, no caso da formação da acne, ocorre uma mudança na unidade pilosebácea, no qual há um grande aumento na produção de sebo gerando o processo de hiperqueratinização folicular. Em conjunto com o aumento dos queratinócitos há também a produção exacerbada de sebo, que prejudica a maturação dos queratinócitos e eleva a adesão entre as células que cobrem o ducto pilosebáceo, levando então, a obstrução ductal e desenvolvimento de comedões (Figura 3) (LAVERS, 2014).

**Figura 3:** Fatores patogênicos da acne




**Fonte:** Adaptado de Moradi Tuchayi et al. (2015).

O bloqueio da unidade pilosebácea através dos comedões gera um ambiente anaeróbico rico em lipídeos que tornam o meio básico, favorecendo a proliferação da bactéria *P. acnes.* Essa bactéria produz lipases que atuam sobre os triglicerídeos liberando ácidos graxos livres, os quais possuem capacidade irritativa gerando o processo inflamatório ocasionando a pustulização. O processo de inflamação intenso pode romper e destruir a glândula sebácea gerando o extravasamento do pus levando um processo granulomatoso na derme (AZULAY, 2017).

Sabe-se, então, que a fisiopatologia da acne é multifatorial, no entanto, seu aparecimento está diretamente ligado com os hormônios andrógenos, principalmente a testosterona, isso explica o motivo da incidência do pico de acne ocorrer na puberdade. O aumento dos hormônios andrógenos na adolescência hiper estimula as glândulas sebáceas, aumentando a produção de sebo resultando na obstrução dos folículos pilosos e consequentemente na formação da acne (FREITAS, 2024; MELNIK, 2015).

A bactéria *P. acnes* é o principal microrganismo responsável pelo surgimento das lesões, pois representa uma significativa porção da microbiota cutânea, especialmente em regiões com grande concentração de glândulas sebáceas, como a face. Por ser uma bactéria gram-positiva que coloniza o folículo pilosebáceo, contribui para o processo inflamatório característico da acne. Além de interromper a diferenciação dos queratinócitos nos folículos, a presença da bactéria aumenta a produção de sebo e ativa o sistema imunológico, que libera as citocinas inflamatórias gerando os diferentes graus de acne (LIU et al., 2015).

### 2.4.2 Classificação da acne e tipos de cicatrizes

A acne pode ser categorizada em cinco diferentes graus, em que o grau I, também conhecido como comedoniana, é a forma leve, não inflamatório, caracterizado pela presença de comedões. Os comedões podem ser classificados como abertos (quando o folículo piloso está parcialmente fechado facilitando a oxidação do sebo o que gera uma coloração preta) e comedões fechados (quando o folículo piloso está totalmente bloqueado, não há oxidação e os cravos possuem coloração branca) (KASHIWABARA et al., 2016).

Acne grau II, conhecida como pápula-pustulosa, é caracterizada pela inflamação dos comedões resultando no aparecimento de pápulas (lesões avermelhas) e pústula (lesões com acúmulo de pus visível). Já o grau III, nódulo-cística, é desencadeada por um processo inflamatório profundo e intenso, bastante dolorido e é um dos grandes responsáveis pelo aparecimento de cicatrizes. Acne de grau IV, conglobata, é o aparecimento de vários nódulos purulentos que juntos formam até mesmo abscesso e fístulas. Há também a acne grau V,

conhecida como fulminante, que consiste em um tipo raro de acne, associada a sintomas sistêmicos e pode causar febre, leucocitose e poliartralgia (quadro 1) (DE OLIVEIRA, TORQUETTI, DO NASCIMENTO, 2020).

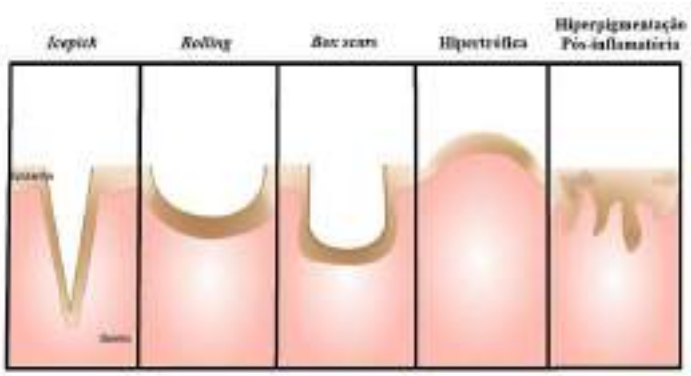
**Quadro 1:** Classificação da acne vulgar

| CLASSIFICAÇÃO | CARACTERÍSTICA | IMAGEM ILUSTRATIVA |
|---|---|---|
| Grau I | Presença de comedões abertos e/ou fechados. | |
| Grau II | Inflamação visível com pápulas e pústulas. | |
| Grau III | Apresenta nódulos e cistos evidentes. | |
| Grau IV | Múltiplos nódulos inflamatórios, abscesso e fístulas. | |
| Grau V | É a mais grave, presença de nódulos, abscesso, fístula, febre, leucocitose e artralgia. | |

**Fonte:** Azulay (2017); Leung et al. (2021) adaptado

A acne pode deixar diferentes tipos de cicatrizes, que variam de acordo com a forma como a pele reage ao processo inflamatório. Quando há um excesso na produção de tecido, surgem as cicatrizes hipertróficas e os queloides. Já quando ocorre perda de tecido, formam-se as cicatrizes atróficas, que são as mais comuns nos casos de acne. As cicatrizes hipertróficas apresentam-se elevadas, firmes e com coloração rosada. Os queloides, por sua vez, são mais espessos, com aspecto de nódulos ou pápulas de tonalidade arroxeada a avermelhada, sendo mais frequentes em pessoas com pele negra. Já as cicatrizes atróficas se dividem em três tipos: *icepick, rolling e box scars* (figura 4) (TUCHAYI et al., 2015).

**Figura 4:** Tipos de cicatrizes provocadas pela acne.




**Fonte:** Clark, Saric, Sivamani, (2018).

As cicatrizes do tipo *icepick* são caracterizadas por sua forma estreita, geralmente com menos de 2 mm de largura, e por sua profundidade, que pode atingir as camadas mais internas da derme ou até o tecido subcutâneo. Já as *rolling scars* apresentam bordas suaves e inclinadas, são mais superficiais e possuem entre 4 e 5 mm de largura, com uma base que mantém a aparência normal da pele ao redor. Por fim, as *box scars* variam entre 1,5 e 4 mm de largura, podendo ter formatos arredondados, ovais ou retangulares. Essas cicatrizes apresentam depressões bem definidas, com margens verticais e contornos mais rígidos (BOEN; JACOB, 2019).

### 2.4.3 Causas da acne

A acne pode ser desencadeada por fatores intrínsecos e extrínsecos, sendo os primeiros relacionados a características internas do indivíduo, como alterações hormonais e predisposição genética. Entre os principais hormônios envolvidos no desenvolvimento da acne, destacam-se os andrógenos, que estimulam a produção excessiva de sebo pelas glândulas sebáceas. Esse aumento da oleosidade favorece a interferência dos poros e a proliferação da bactéria *P. acnes*,

levando ao processo inflamatório característico da doença. Durante a puberdade, há um aumento significativo desses hormônios, tornando essa fase da vida um período de maior prevalência de acne. No entanto, distúrbios hormonais em adultos também podem desencadear ou agravar a condição (GOMES et al., 2017).

A Síndrome dos Ovários Policísticos é uma das disfunções endócrinas mais frequentemente relacionadas ao surgimento da acne em mulheres. Essa condição se caracteriza pelo aumento na produção de andrógenos pelos ovários, o que provoca manifestações clínicas como pele excessivamente oleosa, queda de cabelo, ciclos menstruais irregulares e, em muitos casos, resistência à insulina. O desequilíbrio hormonal associado à essa condição estimula a atividade das glândulas sebáceas e favorece a obstrução dos folículos pilosos, fatores que contribuem para o aparecimento de lesões acneicas persistentes e de difícil controle. Em grande parte dos casos, o tratamento inclui o uso de contraceptivos hormonais ou agentes antiandrogênicos, com o objetivo de equilibrar os níveis hormonais e controlar a evolução do quadro de acne (RODRIGUES et al., 2020).

Outro fator intrínseco relevante é o ciclo menstrual, uma vez que muitas mulheres relatam piora da acne no período pré-menstrual, o que pode estar associado às alterações hormonais ao longo do ciclo. Durante a fase lútea, há um aumento nos níveis de progesterona e andrógenos, que estimulam a produção de sebo. Além disso, a retenção de líquidos nessa fase pode levar ao inchaço dos tecidos, favorecendo a intensidade dos poros já obstruídos. Como resultado, algumas mulheres experimentam crises cíclicas de acne que desaparecem espontaneamente após a menstruação, mas podem necessitar de tratamento específico para controle a longo prazo (PELTONEN et al., 2022).

Entre os fatores extrínsecos, a alimentação tem sido amplamente debatida como um possível agravante da acne. Dietas ricas em carboidratos de alto índice glicêmico, laticínios e alimentos ultraprocessados podem elevar os níveis de insulina e o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), o que contribui para o aumento da produção de sebo pelas glândulas sebáceas e pode agravar o processo inflamatório. Embora a ligação entre a alimentação e o surgimento da acne ainda não esteja totalmente, diversas pesquisas sugerem que padrões alimentares saudáveis, como uma dieta rica em vegetais, proteínas magras e gorduras boas, podem auxiliar no controle da doença e na redução da inflamação (PASQUAL et al., 2022).

Além da alimentação, diversos fatores externos também podem interferir no desenvolvimento da acne. Entre eles, destacam-se o uso de cosméticos comedogênicos, a higienização inadequada da pele e o estresse emocional. Produtos impróprios para o tipo de

pele podem obstruir os poros, facilitando o surgimento de comedões e o agravamento do processo inflamatório. Da mesma forma, a limpeza insuficiente favorece o acúmulo de oleosidade e resíduos, criando um ambiente favorável à acne. O estresse, por sua vez, eleva os níveis de cortisol, hormônio responsável por estimular a produção de sebo, o que pode intensificar as lesões. Além disso, fatores como atrito constante sobre a pele e o uso de determinados medicamentos, como corticoides e vitaminas do complexo B, também estão associados ao surgimento ou piora do quadro acneico (THIBOUTOT, 2017).

## 2.5 Tratamento farmacológico da acne: isotretinoína oral

A isotretinoína foi inicialmente desenvolvida em 1955, mas foi somente em 1973 que os estudos começaram a consolidar seu uso no tratamento de doenças cutâneas e genéticas. A década de 1980 marcou uma grande evolução no tratamento da acne, pois foi nesse período que a medicação começou a ser amplamente distribuída em várias nações, oferecendo uma solução eficaz para casos graves e resistentes de acne, revolucionando o campo da dermatologia (BAGATIN et al., 2021).

O ácido 13-cis-retinóico (isotretinoína) é o medicamento mais indicado para o tratamento de acne moderada e severa. É o único tratamento que apresenta 90% de eficácia, capaz de promover a remissão duradoura ou a cura total da doença, pois atua em todos os fatores etiopatológicos da doença. No entanto, devido ao seu potencial para causar efeitos colaterais e adversos significativos, como ressecamento da pele e mucosas, alterações nos exames bioquímicos e, em casos mais graves, hepatotoxicidade e teratogenicidade, o uso da isotretinoína exige acompanhamento médico rigoroso e exames laboratoriais periódicos. Apesar dos riscos, o tratamento pode proporcionar remissão duradoura da acne, melhorando significativamente a qualidade de vida dos pacientes (CORDEIRO et al., 2020).

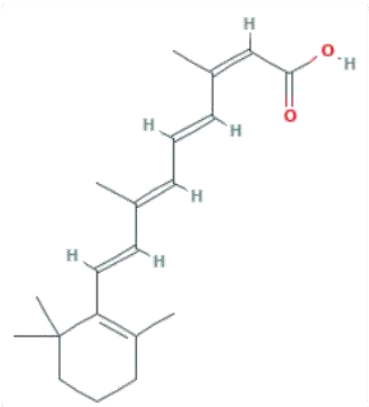
O uso terapêutico da isotretinoína dura, em média, 20 semanas, podendo ser ajustado de acordo com a severidade do quadro e a resposta individual do paciente. No início, é comum ocorrer um agravamento temporário do quadro, conhecido como "*flare-up*", devido a diminuição da produção de sebo, o que pode desencadear um aumento da colonização bacteriana. Vale ressaltar que não é recomendado o uso da medicação associado a tetraciclinas pois pode causar hipertensão intracraniana e diminuição do seu efeito no tratamento da acne. Além disso, a associação com agentes comedolíticos tópicos como o peróxido de benzoíla e retinóides pode agravar a irritação cutânea (BALAK, 2018; DA SILVA, DA COSTA, MOREIRA, 2014).

2.5.1 Características físico-químicas

A isotretinoína ou ácido 13-cis-retinóico, um isômero sintético da tretinoína, pertence a classe dos retinóides, um grupo de fármacos derivados da vitamina A. Por ser considerada uma substância fotossensível, ou seja, pode sofrer alteração e até mesmo degradação quando em contato com a luz ultravioleta, seu armazenamento deve ser em locais protegidos da luz e em condições controladas. Esse princípio ativo está presente em diversas marcas comerciais como Roacutan®, Claravis®, Absorica® e Accutane®, sendo disponibilizados revestidos por cápsulas e administrados na forma oral em diferentes concentrações que variam de 10 mg a 40mg (REIS, SANTOS, ABREU, 2024).

Esse fármaco apresenta a fórmula molecular $C_{20}H_{28}O_2$, peso molecular de 300,44g e sua estrutura química é definida por quatro grupos isoprenóides ligados de modo "cabeça-cauda". Essa configuração inclui um anel não aromático de seis átomos de carbono, ao qual está conectada uma cadeia lateral poliprenóide. No final dessa cadeia, há um grupo funcional composto por átomos de carbono e oxigênio, que geralmente é o responsável pelas suas principais propriedades bioquímicas (Figura 5) (DAMASCENA; PEREIRA 2017).

**Figura 5:** Estrutura química da isotretinoína




**Fonte**: Information NCfB (2021).

2.5.2 Farmacocinética da isotretinoína

A absorção da isotretinoína ocorre no trato gastrointestinal e apresenta uma biodisponibilidade de 1,5 a 2 vezes mais quando associada a algum alimento em comparação a sua ingestão em jejum. Por se tratar de um fármaco lipofílico, quando consumido junto com alimentos ricos em gorduras a sua biodisponibilidade também é aumentada, ou seja, quando administrada de estômago vazio, apenas 20% da isotretinoína é absorvido. Esse percentual se eleva a 40% quando em presença de alimentos e após a administração oral, a concentração

plasmática atinge valores máximos entre 1 e 4 horas (FALLAH, RADEMAKER, 2021; KHALIL, DARWISH, AL-QAHTANI, 2020; MENDES et al., 2017)

A isotretinoína se liga a proteína plasmática albumina e é rapidamente distribuída no plasma. A metabolização ocorre no fígado, sendo catalisada por enzimas do sistema enzimático do citocromo P450 presentes na parede do estômago, no qual é transformada em três metabólitos, sendo eles ácido 4-oxo-isotretinoína, ácido trans retinóico e ácido 4-oxo-tretinoína. Através do processo de isomerização é transformada em ácido 4-oxo-isotretinoína, que se acumula no sangue após seguidas administrações. Posteriormente sofre conjugação com ácido glicurônico antes da sua eliminação biliar e urinária (CAJUEIRO, LIMA, PARTATA, 2014).

A eliminação da isotretinoína ocorre por duas vias: seus metabólitos conjugados são excretados pela urina, enquanto a fração não metabolizada do fármaco é eliminada pelas fezes. O seu período de meia-vida oscila entre 7 e 39 horas, com uma média de eliminação de 20 horas. Por outro lado, a meia-vida da 4-oxo-isotretinoína é mais longa, oscilando entre 17 e 50 horas, com uma média de eliminação de 29 horas. Mesmo com o fim do tratamento a isotretinoína pode demorar entre 2 e 4 semanas para ser excretada totalmente e ser eliminada da corrente sanguínea (KHALIL, DARWISH, AL-QAHTANI, 2020).

### 2.5.3 Farmacodinâmica da isotretinoína

Em seu mecanismo de ação a isotretinoína atua como um hormônio e realiza interações com as células por meio de receptores. Essa substância age ligando-se ao sítio e ativando os receptores de ácido retinóico e os receptores de retinóides. Após essa ligação, ocorre a interação com os fatores de transcrição, formando um complexo ligante-receptor que se conecta a regiões promotoras de genes específicos. Esse processo regula a expressão gênica, desencadeando a transcrição dos genes. O mensageiro de ácido ribonucleico (RNA) resultante é então transportado para o citoplasma, onde, nos ribossomos, ocorre a tradução, que leva à síntese de proteínas responsáveis por controlar a imunidade e a diferenciação celular, a resposta inflamatória e o funcionamento das glândulas sebáceas (DE OLIVEIRA et al., 2020).

A isotretinoína junto com seus metabólitos, desempenham um papel importante na diminuição da produção de sebo. Além disso, essa droga inibe a produção de hormônios andrógenos, atua na redução da hiperqueratinização e formação dos comedões, além de reduzir o tamanho dos ductos sebáceos e a proliferação bacteriana, dessa forma, ocorre a diminuição do processo inflamatório e normalização do folículo pilossebáceo (CAJUEIRO, LIMA, PARTATA, 2014).

### 2.5.4 Alterações laboratoriais e o papel do biomédico

Pacientes em tratamento com a isotretinoína oral estão propensos a sofrer alterações nos exames laboratoriais, principalmente relacionados aos marcadores hepáticos e perfil lipídico. Também pode ocorrer a diminuição das taxas de hemácias, que está associada ao aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS) e a diminuição dos níveis de hemoglobina devido a sangramentos que ocorre durante o tratamento como a epistaxe. Por isso, é essencial que o paciente realize exames regularmente para o monitoramento desses marcadores, garantindo um tratamento mais seguro (EVARISTO, BAGATIN, 2019).

A alteração mais frequente observada é o aumento dos níveis de triglicerídeos (TG), uma condição que, em muitos casos, não exige a interrupção do tratamento, pois os valores tendem a retornar à normalidade ao final da terapia. No entanto, em situações em que os níveis ultrapassam limites críticos, pode ser necessário suspender temporariamente a medicação até que os valores sejam restabelecidos (LANDIS, 2020; OLIVEIRA, 2021; PASQUAL et al., 2022).

A interação da isotretinoína com a albumina plasmática é uma das hipóteses para a elevação dos triglicerídeos, já que essa ligação pode deslocar os TG previamente associados à albumina, aumentando sua concentração no plasma. Outra possibilidade é que o fármaco interfira diretamente no metabolismo lipídico, alterando a atividade de enzimas e proteínas essenciais para o equilíbrio dos lipídios no organismo. Além disso, níveis elevados de triglicerídeos estão relacionados ao aumento das apolipoproteínas CIII, o que contribui para o desenvolvimento da hipertrigliceridemia induzida pela isotretinoína. Há também indícios de que a redução da taxa de excreção plasmática desses lipídios possa desempenhar um papel nesse processo (SARKAR, SARKAR, PATRA, 2018).

Estudos indicam que aproximadamente 45% dos pacientes submetidos ao tratamento com isotretinoína apresentam aumento dos triglicerídeos, enquanto 30% apresenta elevação nos níveis de colesterol. Além disso, essa medicação pode reduzir a concentração de *High Density Lipoprotein* (HDL) e elevar os níveis de *Low Density Lipoprotein* (LDL) e *Very-Low-Density Lipoprotein* (VLDL). Em situações em que os níveis de colesterol e triglicerídeos ultrapassam 300 mg/dL, recomenda-se a redução da dosagem do fármaco. Já quando os valores excedem 400 mg/dL, é necessária a suspensão temporária do tratamento até que os parâmetros laboratoriais sejam normalizados (CAJUEIRO, LIMA, PARTATA, 2014; BRASIL, 2015).

Apesar da possibilidade de alterações lipídicas, o aumento da dose da isotretinoína ou o prolongamento do tratamento não necessariamente intensificam essas alterações de forma desproporcional. Na maioria dos casos, os níveis lipídicos não ultrapassam o dobro dos valores

de referência e tendem a se normalizar após a conclusão da terapia. Contudo, pacientes que já apresentam excesso de peso antes do início do tratamento e que desenvolvem elevação significativa dos triglicerídeos estão mais propensos a desenvolver síndrome metabólica. Além disso, a associação entre triglicerídeos elevados, aumento do colesterol LDL e redução do HDL deve ser considerada um fator de risco para complicações cardiovasculares, ainda que, na maioria dos casos, esse risco seja classificado como moderado (VIEIRA, BEIJAMINI, MELCHIORS, 2012).

Diante desses fatores, é essencial que os pacientes em uso da isotretinoína adotem hábitos saudáveis para minimizar os impactos no metabolismo lipídico. Uma dieta balanceada, que contenha pouca gordura e carboidratos refinados, e a restrição do consumo de alimentos ultraprocessados são altamente recomendadas. Além disso, a inclusão de atividades físicas na rotina pode favorecer a estabilização dos níveis lipídicos, sendo que, em alguns casos, a redução do peso corporal e a suplementação com ômega-3 podem auxiliar na normalização dos triglicerídeos. Essas estratégias são fundamentais para reduzir os riscos metabólicos e cardiovasculares associados ao uso da isotretinoína, garantindo um tratamento mais seguro e eficaz (VINALS et al., 2021).

A análise do perfil hepático durante o tratamento com isotretinoína é essencial para garantir a segurança do paciente. As enzimas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) são frequentemente utilizadas para avaliar a função hepática, porém, por não serem exclusivas do fígado e estarem presentes também no músculo, coração, cérebro, rins e hemácias, sua elevação pode ser confundida com danos musculares ou outras condições clínicas. Por esse motivo, recomenda-se a dosagem da Gama-Glutamil Transferase (GGT), que possui maior especificidade para detectar lesões hepáticas em pacientes sob uso da medicação (WEBSTER, WEBSTER, GRIMES, 2017).

Estudos indicam que o aumento nos níveis das transaminases hepáticas ocorre principalmente nos primeiros três meses de tratamento, sendo observada uma redução progressiva nos meses seguintes. Em muitos casos, a alteração nos níveis dessas enzimas é leve e transitória, sem a necessidade de intervenção. Contudo, quando os valores ultrapassam 2,5 vezes o limite superior da normalidade, é indicado interromper temporariamente o tratamento. Há relatos de que doses diárias de 30 mg, 40 mg e 50 mg estão associadas a alterações nos níveis dessas enzimas, embora aumentos também tenham sido registrados em 42% dos pacientes sem qualquer ajuste na dose do medicamento (OKTEM et al., 2019).

A conduta médica diante dessas alterações varia. Em um estudo, 75% dos dermatologistas optaram por suspender o tratamento quando os níveis das enzimas hepáticas

atingiram três vezes o valor de referência, enquanto 89% interromperam a medicação quando os níveis chegaram a quatro vezes o normal. No entanto, algumas evidências sugerem que a normalização dos valores pode ocorrer mesmo sem a interrupção do tratamento, apenas mantendo a dose inicial. Apesar dessas variações, a isotretinoína raramente causa hepatotoxicidade grave, e eventuais alterações hepáticas podem estar associadas a outros fatores, como o consumo de álcool, infecções pré-existentes ou condições hepáticas subjacentes. Dessa forma, o monitoramento contínuo dos exames laboratoriais e a adoção de hábitos saudáveis são fundamentais para garantir um uso seguro da medicação (PONA et al., 2021).

A creatina fosfoquinase (CPK) é uma enzima encontrada em diferentes tecidos do organismo, músculos esqueléticos, coração e cérebro. Sua principal função é atuar como um marcador de possíveis danos nessas estruturas, sendo regularmente avaliada em testes laboratoriais para verificar as possíveis alterações musculares. A relação entre o uso da isotretinoína e o aumento dos níveis de CPK ainda não é completamente compreendida. Alguns estudos experimentais realizados em fígados de camundongos sugerem que o fármaco pode induzir estresse oxidativo e apoptose celular (GOULART, 2013; WEBSTER, WEBSTER, 2017).

Pequenos aumentos nos níveis de CPK são comuns em praticantes de atividade física intensa, como atletas e militares. No entanto, quando esses valores ultrapassam cinco vezes o limite de referência, pode haver um quadro de liberação excessiva de mioglobina pelas células musculares, o que pode levar a danos musculares graves e, em casos extremos, comprometer a função renal devido à sobrecarga dos glomérulos (KOZIK, WIKERD, 2023).

A análise de diversos estudos demonstrou que entre 15% e 50% dos pacientes em tratamento com isotretinoína apresentaram elevação da CPK, sendo que cerca de 2% desses indivíduos registraram níveis extremamente elevados. Esses dados referem-se a doses que variam entre 0,6 mg/kg e 1 mg/kg por dia. Pesquisas recentes apontam que pacientes que iniciaram o tratamento com doses mais baixas apresentaram menor incidência de alterações na CPK (MANFREDINI et al., 2020).

Além disso, observou-se que aqueles que continuaram a exibir elevações significativas da enzima eram, em sua maioria, indivíduos que praticavam exercícios físicos intensos regularmente, sugerindo que a elevação da CPK não está diretamente associada ao uso do medicamento. Nesses casos, a estratégia adotada foi a redução da dose para metade do valor inicial, aliada ao aumento da ingestão de líquidos, o que contribuiu para a normalização dos níveis enzimáticos (MÜLKOĞLU, KARAOSMANOĞLU, 2021).

De maneira geral, observou-se que, quando há elevação da CPK durante a terapia com isotretinoína, os níveis da enzima tendem a retornar ao normal entre uma e duas semanas após a suspensão temporária do medicamento, independentemente de o paciente possuir ou não histórico prévio de prática esportiva. Esse dado reforça a importância do monitoramento contínuo dos exames laboratoriais e da individualização do tratamento, visando garantir maior segurança aos pacientes (WEBSTER, WEBSTER, GRIMES, 2017).

A avaliação hematológica é fundamental no acompanhamento de pacientes em uso de isotretinoína, uma vez que alterações nos parâmetros sanguíneos podem ocorrer ao longo do tratamento. Em alguns casos, observa-se um aumento transitório das plaquetas, enquanto os níveis de hemoglobina, hematócrito e leucócitos tendem a permanecer estáveis. Essa variação pode estar relacionada à resposta do organismo ao medicamento, mas geralmente não representa um risco significativo (KARADAG, ERTUGRUL, TAKCI, 2013).

Durante o tratamento com isotretinoína, podem ocorrer oscilações na contagem de hemácias, plaquetas, leucócitos e neutrófilos. Inicialmente, há um aumento das hemácias e plaquetas, seguido por uma redução gradual das plaquetas. Essa alteração se deve à diferença no tempo de vida dessas células, já que as plaquetas são renovadas mais rapidamente do que as hemácias. Os leucócitos e neutrófilos podem diminuir no início, refletindo o efeito anti-inflamatório do medicamento, mas podem apresentar um leve aumento posteriormente. No entanto, essas alterações são transitórias e tendem a se normalizar ao final do tratamento (GENCOGLAN et al., 2018).

Embora a isotretinoína possa ocasionar variações hematológicas, como neutropenia, leucopenia, trombocitose e agranulocitose, a maioria dos casos não exige interrupção do tratamento. No entanto, é essencial avaliar se o paciente possui condições pré-existentes, como anemia ferropriva ou deficiência de vitamina B12, que podem intensificar essas alterações. Apesar dessas mudanças, a maioria dos pacientes não apresentam sintomas clínicos significativos, e as variações nos parâmetros hematológicos tendem a ser leves e reversíveis (TAMER, YUKSEL, AVCI, 2019).

O Ministério da Saúde (2015) recomenda que as dosagens dos marcadores hepáticos, colesterol total e frações e TG, sejam realizadas 30 dias antes do início do tratamento, com o objetivo de verificar se o paciente está apto para receber a medicação. Os exames devem ser repetidos após um mês de tratamento e posteriormente de três em três meses. Já o teste de gravidez deve ser realizado todos os meses durante o tratamento e até cinco semanas depois da última dose da medicação, pois o fármaco possui efeito teratogênico (PAIXÃO, 2016).

Diante da complexidade e dos possíveis riscos relacionados ao uso da isotretinoína, o acompanhamento por uma equipe multidisciplinar torna-se essencial. Nesse contexto, o biomédico tem um papel de destaque, especialmente na realização e interpretação de exames laboratoriais que acompanham os efeitos do medicamento no organismo. Esses exames são indispensáveis para garantir a segurança e a eficácia do tratamento, pois permitem a identificação precoce de alterações hepáticas e nos níveis de lipídios, que podem ocorrer ao longo do uso da substância (HERNANDES, 2020; LEMES, 2020).

Além de orientar sobre os exames e possíveis efeitos adversos, o biomédico também deve esclarecer ao paciente a necessidade de seguir rigorosamente as orientações médicas, como a utilização de métodos contraceptivos durante o tratamento, devido ao alto risco de teratogenicidade da isotretinoína. A comunicação clara e contínua entre o biomédico e o paciente é essencial para minimizar os riscos à saúde e garantir que qualquer sinal de toxicidade ou complicação seja detectado precocemente, possibilitando ajustes no tratamento conforme necessário. Esse envio proativo contribui para uma abordagem terapêutica mais segura e personalizada, promovendo uma melhor adesão ao tratamento e garantindo um equilíbrio entre os benefícios do tratamento e a minimização dos efeitos colaterais e adversos (CFBM, 2020; MANUAL DO BIOMÉDICO, 2024; PAIXÃO, 2016; ROSEGHINI, 2023)

### 2.5.5 Legislação sobre o uso da isotretinoína

No Brasil, o uso da isotretinoína é regulamentado por protocolos específicos do Ministério da Saúde, seguindo normas rigorosas para garantir a segurança do paciente. Conforme estabelecido pela Portaria Nº 344, de 12 de maio de 1998, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a isotretinoína é classificada como um medicamento de controle especial, pertencente à lista C2, retinóicos de uso sistêmico (BRASIL, 1998).

Sua comercialização é permitida apenas mediante prescrição médica, sendo obrigatória a retenção da receita e a apresentação de um termo específico fornecido pelo profissional responsável, no qual se deve constar informações sobre o uso do medicamento, suas contraindicações e possíveis efeitos adversos. Além disso, a substância não pode ser manipulada em farmácias para uso sistêmico, conforme determinações sanitárias (BRASIL, 2022).

A prescrição da isotretinoína deverá ser realizada por meio da Notificação de Receita Especial, de cor branca, que possui validade de 30 dias, porém, para pacientes do sexo feminino em idade fértil, a receita tem validade reduzida para sete dias, exigindo revalidação mensal. Esse controle se faz necessário para garantir o monitoramento do uso do medicamento e

minimizar os riscos de efeitos adversos, principalmente em relação à gravidez, já que a substância pode causar malformações fetais graves. O uso da isotretinoína no tratamento da acne grave segue ainda o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), estipulado pela Portaria nº 1.159, de 18 de novembro de 2015, do Ministério da Saúde, que define critérios para diagnóstico, acompanhamento laboratorial e segurança do paciente durante o tratamento (BRASIL, 2015).

### 2.5.6 Protocolo de administração da isotretinoína

O uso terapêutico da isotretinoína deve seguir um protocolo previsto pela equipe médica a fim de garantir a eficácia e minimizar os efeitos adversos. Esse protocolo é adaptado às necessidades individuais de cada paciente, considerando fatores como idade, peso, gravidade da acne e possíveis condições associadas que podem influenciar a resposta ao tratamento (BAGATIN et al., 2020).

Em geral, a duração do tratamento oral é de aproximadamente dois a seis meses, a depender do grau da acne, podendo se estender por até nove meses em situações em que a resposta inicial é insuficiente. Se houver persistência das lesões após o término do primeiro ciclo, um novo período de tratamento pode ser indicado, desde que respeitado um intervalo mínimo de dois meses após o término do tratamento anterior, tempo necessário para que haja a recuperação da pele e do metabolismo hepático (BRASIL, 2015; DA SILVA, DA COSTA, MOREIRA, 2014).

A dose inicial recomendada varia entre 0,5 e 1 mg/kg/dia, podendo ser administrada de uma só vez ou fracionada, sempre junto com alimentos ricos em gordura para melhorar a absorção do medicamento, em casos de acne muito grave ou resistente, a dose pode ser ajustada progressivamente até 2 mg/kg/dia. Para reduzir o risco de recidivas e gerar resultados duradouros é recomendado uma dosagem total acumulativa de 120 a 150 mg/kg, esse valor representa a soma total de medicamento administrado durante o período de tratamento (ALAJAJI et al., 2021).

A isotretinoína quando administrada corretamente e com o acompanhamento de uma equipe multidisciplinar, representa a abordagem terapêutica mais eficiente para o tratamento de casos graves e resistentes de acne. A individualização da terapia e o acompanhamento rigoroso do protocolo são fundamentais para garantir segurança e eficácia ao longo do tratamento (PICOSSE et al., 2016).

2.5.7 Indicação e contraindicação

A isotretinoína é um derivado sintético da vitamina A que passou a ser utilizada na área médica por volta da década de 1980, após ser desenvolvida pela empresa Hoffmann-La Roche. Inicialmente, seu uso foi indicado para tratar formas mais intensas de acne, como os casos nódulo-císticos, conglobata e fulminante — especialmente quando outros métodos terapêuticos não apresentavam bons resultados. Seu efeito terapêutico está relacionado à diminuição da produção de sebo, à regulação do processo de renovação celular e à sua ação anti-inflamatória, o que a torna uma opção extremamente eficaz para quadros mais graves da doença (BAGATIN et al., 2021; KARIMKHANI et al., 2017).

A escolha do tratamento para acne depende da gravidade e do tipo de lesão submetida. Os casos leves costumam ser tratados com retinóides tópicos, enquanto os quadros moderados podem exigir abordagens sistêmicas, como antibióticos orais, terapia hormonal e retinóides orais. Quando a acne é moderada a grave, resistente a outras terapias ou impacta significativamente a qualidade de vida do paciente, a isotretinoína torna-se a melhor opção, pois atua de forma abrangente na redução da inflamação e na prevenção de novas lesões (LI et al., 2019).

Além do seu uso principal no tratamento da acne, essa medicação possui indicação clínica para outras condições dermatológicas que abrange dermatoses e desordem de queratinização como a rosácea resistente, dermatite seborreica, hidradenite supurativa, pitiríase rubra pilar, psoríase e ictiose (WILMER et al., 2014).

O uso da isotretinoína é contraindicado em algumas condições de saúde, pois pode agravar disfunções metabólicas, hepáticas e neurológicas. Entre as principais contraindicações estão a obesidade associada a alterações nos níveis de colesterol ou triglicerídeos, diabetes insulinodependente, doenças hepáticas, renais ou sistêmicas, hipervitaminose A, além de epilepsia, depressão e psicose. Para garantir a segurança do paciente, recomenda-se a realização de exames clínicos e laboratoriais mensais, permitindo o acompanhamento dos possíveis efeitos da medicação e a necessidade de ajustes na conduta terapêutica (BRASIL, 2015).

A isotretinoína é absolutamente contraindicada para gestantes e lactantes, uma vez que seu uso durante a gestação pode causar malformações graves no feto. Por esse motivo, recomenda-se que o tratamento seja iniciado após o término do ciclo menstrual e que a paciente utilize métodos contraceptivos eficazes durante todo o período de uso do medicamento e por, pelo menos, 30 dias após sua interrupção, com o objetivo de prevenir a ocorrência de gravidez. É importante destacar que, após o fim do tratamento, a isotretinoína não compromete a fertilidade nem representa riscos em futuras gestações (PAIXÃO, 2016).

2.5.8 Reações adversas

A isotretinoína é um medicamento muito empregado no tratamento da acne grave, mas seu uso está associado a diversas reações adversas, sendo as manifestações cutânea e mucosas as mais prevalentes. O ressecamento intenso da pele, dos lábios e das mucosas ocorre em praticamente todos os pacientes, atingindo cerca de 99% dos indivíduos em tratamento. Esses sintomas ocorrem independentemente da dose ministrada e podem persistir em até 3 meses após a interrupção ou término do tratamento, podendo causar desconforto significativo para o paciente (SILVA et al., 2014).

O ressecamento das mucosas nasal e oral é uma queixa frequente entre os pacientes em uso de isotretinoína, afetando cerca de 40% a 50% dos casos. A diminuição da umidificação nessas regiões pode causar xerostomia (sensação de boca seca) e aumentar a incidência de epistaxes (sangramentos nasais). O ressecamento excessivo também favorece a formação de crostas, que, em alguns casos, obstruem as vias nasais e iniciam um ciclo de irritação e novos episódios de sangramento (TASLI et al., 2020).

Durante o uso da medicação, a viscosidade do muco nasal é alterado interferindo na função da depuração mucociliar, mecanismo essencial para a remoção de partículas indesejadas da cavidade nasal. Quando essa função se encontra comprometida, é comum que surjam os sintomas relatados pelos pacientes ao longo do uso da medicação. Embora esses efeitos sejam considerados comuns, seu manejo adequado é fundamental para evitar desconfortos severos e a possível descontinuação do tratamento (PEREIRA; DAMASCENA, 2017).

A maioria das alterações mucocutâneas estão associados a redução do tamanho das glândulas sebáceas, à alteração da barreira protetora da pele e a mudanças na produção de lipídios epidérmicos, além do aumento da perda de água através da epiderme. Essas modificações tornam a pele mais frágil e suscetível a lesões causadas pelo atrito. Além disso, esses efeitos também podem ocorrer na região genital e perianal, embora sejam menos frequentemente relatados, possivelmente devido à sensibilidade e privacidade dessas áreas (CUNNINGHAM et al., 2020).

Alterações oftalmológicas também podem ocorrer, ainda que com menor frequência. Cerca de 25% dos pacientes relatam sintomas como xeroftalmia, descritos pela redução da produção lacrimal, e blefaroconjuntivite, que provocam sensação de corpo estranho nos olhos. Além disso, os pacientes relatam dor ocular, inflamação da pálpebra e conjuntiva e intolerância a lentes de contato, no entanto, esses efeitos normalizam alguns meses após o fim da terapia mas podem ser controladas com o uso de colírios que auxiliam na manutenção da umidade ocular (NACCER; CAMBRUZZI, 2020).

A secura ocular está relacionada a alterações nas glândulas meibomianas, a isotretinoína modifica a composição lipídica das secreções dessas glândulas, aumentando a viscosidade da lágrima. Além disso, altera a osmolaridade do fluido lacrimal, favorecendo a evaporação da água e intensificando o ressecamento dos olhos. Esses efeitos sobre as glândulas meibomianas podem, em certa medida, reduzir a eficácia da isotretinoína no tratamento da acne, já que afetam o funcionamento das glândulas sebáceas (POLAT, KUKNER, 2017; MOY, MCNAMARA, LIN, 2015).

A isotretinoína pode estar associada a algumas alterações gastrointestinais, entre elas, a doença inflamatória intestinal, embora essa relação ainda seja motivo de debate na prática clínica. Os casos relatados sugerem que a medicação pode desencadear ou agravar essa condição em indivíduos com predisposição, possivelmente devido ao aumento da apoptose de células intestinais já comprometidas. Além disso, a isotretinoína pode, em casos raros, levar ao desenvolvimento de pancreatite idiossincrática, geralmente secundária à hipertrigliceridemia induzida pelo medicamento. Esse efeito adverso é incomum e costuma ocorrer em pacientes com fatores de risco para níveis elevados de triglicerídeos, como predisposição genética, resistência à insulina e obesidade (ASHRAF, 2020; OPEL et al., 2017).

Os efeitos neuromusculares associados ao uso da isotretinoína são menos frequentes, mas podem ocorrer durante o tratamento, geralmente de forma reversível após a suspensão do medicamento. Entre as manifestações no sistema nervoso central, a cefaleia é uma das mais comuns, surgindo geralmente entre a primeira e a sexta semana de terapia. A nível muscular, os efeitos adversos mais relatados incluem rigidez e mialgia, acometendo entre 16% e 51% dos pacientes. Além disso, alterações musculares podem estar relacionadas à elevação da creatinoquinase, uma enzima indicadora de possível lesão muscular, especialmente em indivíduos que realizam atividade física intensa (CHRONI, MONASTIRLI, TSAMBAOS, 2010).

As alterações osteoarticulares relacionadas ao uso de isotretinoína são raras, afetando cerca de 10% dos pacientes que utilizam doses padrão, com maior incidência em casos de doses elevadas ou tratamentos prolongados. Entre essas alterações, destacam-se as hiperostoses e as calcificações nos tendões e ligamentos, que tendem a ser mais pronunciadas em terapias de longa duração. Além disso, há registros de uma redução na espessura da cartilagem, o que pode comprometer sua função. Outro efeito descrito na literatura é a sacroileíte aguda, que pode se manifestar nas primeiras semanas de tratamento, com recuperação total que pode demorar meses, mesmo após a interrupção do medicamento (YILDIZGOREN, 2015).

Orientar corretamente o paciente quanto aos possíveis efeitos colaterais da isotretinoína, principalmente aqueles que acometem a pele e as mucosas, é essencial para tornar o tratamento mais tolerável e eficaz. Sintomas como ressecamento cutâneo, labial, nasal e ocular são comuns, mas podem ser significativamente amenizados com cuidados simples. A adoção de medidas preventivas, como manter a pele sempre hidratada, utilizar hidratantes labiais e produtos que ajudem na umidificação das mucosas, contribui para reduzir o desconforto e aumentar a adesão ao tratamento (TASLI et al., 2020).

Além disso, a aplicação diária do protetor solar é necessária para evitar complicações decorrentes da maior sensibilidade causada pelo medicamento. A adoção dessas medidas contribui significativamente para a adesão ao tratamento, diminuindo o risco de abandono precoce. Paralelamente, o monitoramento laboratorial periódico deve ser realizado para garantir a segurança e a eficácia da terapia, permitindo intervenções precoces quando necessário (PICOSSE et al., 2016).

### 2.5.9 Riscos e benefícios

Um dos principais riscos observados durante o tratamento com a isotretinoína é a teratogenia, visto que a exposição à isotretinoína durante a gestação está fortemente associada a um aumento no risco de complicações graves. Quando ocorre no primeiro trimestre, há uma elevação de aproximadamente 40% na probabilidade de abortos espontâneos e natimortalidade. Caso a exposição ocorra após a segunda semana de concepção, o risco de desenvolvimento de embriopatias graves pode atingir 35% sendo as principais malformações cardiovasculares, craniofaciais, linfáticas e neurológicas (CAMMARATA et al., 2018).

Além disso, de 30 a 60% dos bebês que não possuíam malformações físicas apresentam comprometimento neurocognitivo. Esses efeitos são atribuídos à ação teratogênica da isotretinoína, que é um retinóide relacionado à vitamina A. Quando a substância é absorvida pelo organismo materno, ela pode se acumular, afetando o desenvolvimento embrionário, especialmente nas células da crista neural. Esse processo pode induzir a apoptose celular, resultando em malformações congênitas e comprometimento do desenvolvimento neurocognitivo do feto (MELNIK, 2017).

Desde a descoberta da teratogenicidade da isotretinoína, diversos programas de gerenciamento de risco foram implementados para prevenir gestações durante o tratamento. Em 1988, surgiu o Programa de Prevenção da Gravidez, exigindo termo de consentimento, teste de gravidez sete dias antes do início da terapia e o uso de dois métodos anticoncepcionais. Posteriormente, em 2002, a *Food and Drug Administration* (FDA), Agência reguladora dos

Estados Unidos responsável por aprovar e fiscalizar medicamentos, instituiu o programa *System to Manage Accutane Related Teratogenicity* (SMART), adicionando a exigência de dois testes de gravidez antes do início do tratamento e um formulário obrigatório para prescrição. No entanto, apesar da redução de prescrições, a taxa de gravidez ocorre inalterada (ALTINTAŞ, ERGUN, 2020).

Em 2006, o *Integrated Pregnancy Prevention Risk Management Program* (IPLEDGE) foi implementado, reforçando a necessidade de dois métodos contraceptivos desde um mês antes até um mês após o tratamento, além de testes de gravidez mensais e avaliação sobre os riscos teratogênicos. Mesmo com essas medidas, a ocorrência de gravidez durante uma terapia continua preocupante. Um dos desafios identificados é a utilização de testes de farmácia, que possuem menor sensibilidade em comparação com exames laboratoriais, podendo resultar em falsos negativos. Estudos farmacocinéticos indicam que o tempo ideal para descontinuação dos contraceptivos após a isotretinoína seria de 35 dias, garantindo maior segurança na prevenção de gestações (JAJORIA, VENKATARAM, 2020).

Embora os efeitos cardiovasculares da isotretinoína sejam pouco frequentes, alguns relatos clínicos sugerem uma possível associação com taquicardia atrial e sinusal, cardiopatias congênitas, contrações ventriculares e alterações na estrutura do coração. Estudos experimentais com animais apontam que a vitamina A pode interferir no potencial de ação e na permeabilidade do miocárdio, favorecendo o surgimento de arritmias. Além disso, pacientes em tratamento com a substância apresentaram aumento nos níveis plasmáticos de homocisteína, um marcador relacionado ao risco cardiovascular, que está associado ao desenvolvimento de aterosclerose e eventos isquêmicos (ALAN; UNAL; YILDIRIM, 2016).

A resistência à insulina, também provocada pela isotretinoína, aumenta o risco de isquemia, assim como o aumento dos níveis lipídicos, que pode resultar em hipertrigliceridemia e maior risco cardiovascular. Casos de espessamento da túnica íntima das artérias carótidas após quatro meses de tratamento indicam um marcador de risco cardiovascular. No entanto, são necessários mais estudos para confirmar esses efeitos (GHANSHANI et al., 2021; LORENZO, 2015).

Os efeitos psiquiátricos estão entre os mais relatados no uso da isotretinoína, correspondendo a 25,16% dos casos e gerando grande debate na literatura científica. Há múltiplos relatos de depressão e até casos de suicídio associados ao uso do medicamento. No entanto, os estudos não são unânimes sobre essa relação. Enquanto algumas pesquisas retrospectivas indicam uma possível conexão entre a isotretinoína e o desenvolvimento de sintomas depressivos, estudos prospectivos demonstram que a melhora da acne pode contribuir

para a redução da depressão, da vergonha e da baixa autoestima, refletindo positivamente no bem-estar emocional do paciente (ALGAMDI et al., 2020; SUUBERG, 2019).

Além disso, sintomas como letargia podem surgir durante o tratamento e estão frequentemente ligados a estados depressivos. Indivíduos com predisposição genética ou histórico familiar de transtornos psiquiátricos parecem apresentar maior vulnerabilidade a essas reações adversárias. A isotretinoína é contraindicada em pacientes com diagnóstico de psicose, pois pode agravar esse quadro. Há registros de piora do transtorno, especialmente em indivíduos com histórico psiquiátrico, embora também existam relatos isolados em pacientes sem antecedentes conhecidos (METEKOGLU, 2019).

Evidências científicas indicam que essa ocorrência esteja relacionada ao aumento da estimulação dopaminérgica ou às alterações no sistema límbico. Da mesma forma, o uso do medicamento em pessoas com transtorno bipolar que fazem tratamento contínuo pode levar à intensificação das oscilações de humor, aumentando o risco de pensamentos suicidas em alguns casos. Diante disso, o acompanhamento médico rigoroso é essencial para garantir a segurança e a eficácia do tratamento (ALGAMDI et al., 2020; OLIVEIRA, 2018).

Um dos possíveis riscos associados ao uso da isotretinoína é a hepatotoxicidade, que pode comprometer o funcionamento do fígado ao longo do tratamento. Entre as complicações mais comuns estão a esteatose hepática e inflamações no tecido hepático. Esse medicamento tem potencial para elevar os níveis das enzimas hepáticas, como as transaminases, além de interferir no metabolismo dos lipídios, o que acaba exigindo um esforço maior do fígado. Pessoas com histórico de problemas hepáticos ou que mantêm hábitos prejudiciais ao órgão, como o consumo frequente de bebidas alcoólicas, tendem a apresentar maior vulnerabilidade a essas alterações (WEBSTER; WEBSTER; GRIMES, 2017).

Entre os principais benefícios proporcionados pela isotretinoína, destaca-se a melhora expressiva nos casos de acne severa, o que reflete diretamente na qualidade e na saúde da pele. Esse medicamento atua de forma ampla, corrigindo os quatro principais fatores que contribuem para o surgimento da acne. Um dos seus mecanismos mais importantes é a redução do tamanho das glândulas sebáceas, além da inibição da sua atividade funcional, o que leva à diminuição significativa da produção de sebo, fator chave no controle das lesões acneicas (CORDEIRO et al., 2020).

Além disso, promove a separação das células foliculares pilossebáceas e interfere no processo de queratinização, reduzindo a quantidade de precursores da queratina. Como consequência, os desmossomos tornam-se menores e menos desenvolvidos, levando a uma estrutura menos organizada e mais fina do extrato córneo devido à perda de camadas

superficiais. Esses efeitos contribuem para a redução significativa do crescimento de *P. acnes* nas lesões, minimizando a inflamação, mas também resultam em uma pele mais uniforme, com menos cicatrizes e menor propensão a novas lesões, proporcionando uma melhora estética e funcional duradoura (CAJUEIRO, LIMA, PARTATA, 2014).

O tratamento com isotretinoína vai além dos benefícios físicos, promovendo também importantes melhorias no aspecto psicossocial dos pacientes. Em casos de acne severa, é comum que o indivíduo sofra com impactos emocionais, como baixa autoestima, ansiedade e até sinais de depressão, principalmente devido às alterações na aparência e ao julgamento social que muitas vezes acompanha essas lesões. À medida que a pele melhora, com a diminuição das inflamações e das marcas visíveis, muitos pacientes relatam um ganho significativo na autoconfiança, o que contribui para uma melhor qualidade de vida, relações interpessoais mais saudáveis e maior equilíbrio emocional (NEVES, 2021).

Além disso, os resultados estéticos positivos contribuem para a redução do estresse e da insegurança, fatores que podem comprometer a rotina e o convívio social. Assim, a isotretinoína não atua apenas no controle da acne, mas também exerce um papel importante na recuperação do equilíbrio emocional e na promoção da saúde mental dos indivíduos afetados (YANG et al., 2014).

## 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A compreensão da fisiopatologia da pele, especialmente em condições como a acne vulgar, é fundamental para o direcionamento de condutas terapêuticas eficazes. A pele acneica é caracterizada por um desequilíbrio nos mecanismos fisiológicos normais, com destaque para a hiperatividade das glândulas sebáceas, o espessamento do epitélio folicular (hiperqueratinização), a colonização por *Propionibacterium acnes* e a resposta inflamatória local. Esses fatores contribuem para o surgimento de lesões inflamatórias e não inflamatórias, com impacto direto na qualidade de vida e saúde mental dos pacientes acometidos.

Nesse contexto, a isotretinoína oral tem se consolidado como um recurso terapêutico altamente eficaz no tratamento de formas moderadas a graves da acne, atuando diretamente sobre os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos. Sua ação promove a redução da produção de sebo, normaliza a queratinização e apresenta efeitos anti-inflamatórios importantes. No entanto, seus efeitos colaterais não devem ser negligenciados, uma vez que o uso da substância está associado a alterações significativas em exames laboratoriais, como aumento de triglicerídeos, colesterol total e frações, elevação de enzimas hepáticas (ALT e AST), alterações hematológicas e aumento de creatina fosfoquinase. Tais modificações, embora geralmente reversíveis, exigem monitoramento contínuo para garantir a segurança do paciente durante o tratamento.

Além dos riscos, os benefícios da isotretinoína incluem não apenas a melhora das lesões acneicas, mas também o fortalecimento da autoestima e do bem-estar emocional. A substância, entretanto, é contraindicada em situações específicas, como gestação, lactação, doenças hepáticas pré-existentes e hipersensibilidade, sendo necessário um protocolo rigoroso de acompanhamento, especialmente em pacientes em idade fértil, devido à sua alta teratogenicidade.

Nesse processo, o profissional biomédico desempenha um papel essencial, tanto na realização e interpretação dos exames bioquímicos quanto na orientação da equipe multiprofissional. Sua atuação contribui para o rastreio precoce de possíveis efeitos adversos, possibilitando intervenções clínicas oportunas e individualizadas. Assim, conclui-se que a isotretinoína, quando utilizada de forma ética, criteriosa e respaldada por acompanhamento laboratorial adequado, representa uma terapia eficaz e segura no controle da acne vulgar, com foco na saúde integral do paciente.

## REFERÊNCIAS


ALAJAJI, Abdullah, *et al*. **Anormalidades laboratoriais em pacientes com acne tratados com isotretinoína oral: um estudo epidemiológico retrospectivo**. Cureus , v. 13, n. 10, 2021. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8608037/. Acesso em: 15 fev. 2025.

ALAN Maligno, UNAL Betul, YILDIRIM Aytul**. Premature ventricular contractions associated with isotretinoin use.** An Bras Dermatol. 2016 Nov-Dec;91(6):820-821. Disponível em: https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20165138. Acesso em: 18 mar. 2025.

ALGAMDI Bader N *et al*,. **Evaluating Depression Among Acne Vulgaris Patients Treated With Isotretinoin.** Cureus. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.7759/cureus.12126. Acesso em: 19 mar. 2025.

ALRABIAH, Ziyad. *et al.* **Prevalência e automedicação para acne entre estudantes de faculdades de ciências relacionadas à saúde na King Saud University na região de Riyadh, Arábia Saudita**. Medicina 59 (1), 52 (2022). Disponível em: https://doi.org/10.3390/medicina59010052. Acesso em: 17 fev. 2025.

ALTINTAŞ Aykan Duygun, ERGUN Yusuf. **Isotretinoin: Still the cause of anxiety for teratogenicity.** Dermatol Ther. 2020 Jan;33(1):e13192. Disponível em: https://doi.org/10.1111/dth.13192. Acesso em: 18 mar. 2025.

ASHRAF, Muddasir. **Pancreatite aguda causada por isotretinoína**. Cureus **,** v. 12, n. 6, 2020. Disponível em: https://www.cureus.com/articles/34544-acute-pancreatitis-caused-by-isotretinoin.pdf. Acesso em: 12 mar. 2025.

AZULAY, David Rubens. **Dermatologia topográfica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 7ª ed, cap.60. 2017. Disponível em: https://epage.pub/doc/azulay-dermatologia-7-edicao-y7onvdo51w#. Acesso em: 02 out. 2024.

BAGATIN, EDILÉIA, *et al*. **Consensus on the use of oral isotretinoin in dermatology-Brazilian Society of Dermatology**. Anais Brasileiros de Dermatologia. 95, 19-38. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.09.001. Acesso em: 15 out. 2024.

BALAK Deepak MW. **Topical trifarotene: a new retinoid**. Br J Dermatol. 2018 Aug;179(2):231-232. Disponível em: 10.1111/bjd.16733. PMID: 30141539. Acesso em: 13 fev. 2025.

BERNARDI, Mayline Nadriani; OGNIBENI, Luciana CR. **Uso do microagulhamento e do microagulhamento associado a princípios ativos para tratamento de cicatrizes de acne.** Revista Uningá, v. 56, n. S4, p. 93-103, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.46311/2318-0579.56.eUJ2724. Acesso em: 02 set. 2024.

BOEN, Monica; JACOB, Carolyn. **Uma revisão e atualização das opções de tratamento usando o sistema de classificação de cicatrizes de acne.** Dermatologic Surgery , v. 45, n. 3, p. 411-422, 2019. Disponível em: https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/fulltext/2019/03000/a_review_and_update_of_treatment_options_using_the.11.aspx. Acesso em: 04 abril. 2025.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Protocolo de uso da isotretinoína no tratamento da acne grave**, 2015. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2015/protocolo-de-uso-isotretinoina. Acesso em: 02 set. 2024.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial**, 1998. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html. Acesso em: 15 fev. 2025.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 734, de 11 de julho de 2022.** Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/ptbr/assuntos/medicamentos/controlados/arquivos/RDC73420222.pdf. Acesso em: 19 maio 2025.

CAJUEIRO, Elky de Souza; LIMA, Letícia Bringel Ribeiro; PARTATA, Anette Kelsei. **Isotretinoína e suas propriedades farmacológicas.** Revista Científica do ITPAC, v. 7, n. 1, p. 1-16, jan, 2014. Disponível em: https://s3.us-east-1.amazonaws.com/assets.unitpac.com.br/arquivos/Revista/71/4.pdf. Acesso em: 21 out. 2024.

CAMMARATA-SCALISI,F. *et al*. **Embriopatía por isotretinoína**: Una entidad que puede evitarse. ArchivosArgentinos de Pediatria,v. 116, n. 2, p. e303-e307, 2018. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-887474. Acesso em: 03 mar. 2025.

CHRONI, Elisabeth; MONASTIRLI, Alexandra; TSAMBAOS, Dionysios. **Efeitos adversos neuromusculares associados à dermatoterapia sistêmica com retinoides: monitoramento e algoritmo de tratamento para clínicos.** Drug safety , v. 33, p. 25-34, 2010. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.2165/11319020-000000000-00000. Acesso em: 12 mar. 2025.

CLARK, Ashley K.; SARIC, Suzana; SIVAMANI, Raja K. **Cicatrizes de acne: como as classificamos?.** American journal of clinical dermatology , v. 19, n. 2, p. 139-144, 2018. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s40257-017-0321-x. acesso em: 04 abril. 2025.

CONSELHO FEDERAL DE BIOMEDICINA. Resolução n° 330, DE 5 DE NOVEMBRO DE 2020. **Código De Ética Do Profissional Biomédico**. Diário Oficial da União. 2020. Disponível em: http://www.crbm3.org.br/images/RES_330_CODIGO_DE_ETICA.pdf. Acesso em: 24 out. 2024.

CORDEIRO Luana Clementino, *et al*. Isotretinoina: **Possível Interferência na Cicatrização Pós-Exodontia.** Niterói: Revista Naval de Odontologia, 2020; 47(2): 58- 67. Disponível em: https://portaldeperiodicos.marinha.mil.br/index.php/odontoclinica/article/download/1232/1190/. Acesso em: 17 out. 2024.

COSTA, Inês Vieira; VELHO, Glória Maria Cardos Cunha. **Acne vulgar no adulto**. Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia, v. 76, n. 3, p. 299-312, 2018. Disponível em: https://repositorio.chporto.pt/handle/10400.16/2260. Acesso em: 19 ago. 2024.

CUNNINGHAM Louise *et al*. **Mucocutaneous adverse effects of the genital and perianal skin from isotretinoin therapy.** J Am Acad Dermatol. 2020;83(4):1174-5. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32032695/. Acesso em: 12 mar. 2025.

DA SILVA, Ana Margarida Ferreira; DA COSTA, Francisco Pinto; MOREIRA, Margarida. **Acne vulgar:** diagnóstico e manejo pelo médico de família e comunidade. Rio de Janeiro: Revista Brasileira de medicina de família e comunidade, v. 9, n. 30, p. 54-63, 2014. Disponível em: https://www.rbmfc.org.br/rbmfc/article/view/754. Acesso em: 17 out. 2024.

DAMASCENA, Rodrigo Santos; PEREIRA, Wesley Graciano de Oliveira. **Avaliação dos potenciais efeitos adversos em pacientes em uso de isotretinoína oral para o tratamento de acne vulgar:** uma revisão bibliográfica. ID on line. Revista de Psicologia, v. 11, n. 35, p. 42-55, 2017. Disponível em: https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/714 . Acesso em: 20 ago. 2024.

DANTAS, Maria Kezia Pinheiros. **Acne e autoestima:** O impacto a acne vulgaris na autoimagem do paciente dermatológico. Repositório Institucional da Unifip, v. 5, n. 1, 2020. Disponível em: https://editora.unifip.edu.br/index.php/repositoriounifip/article/view/1356. Acesso em: 22 ago. 2024.

DE OLIVEIRA ROCHA, Amanda Aparecida; ALVES, Gabriel Calixto Barbosa; ORSOLIN, Priscila Capelari. **Efeito modulador do Roacutan®(isotretinoína) sobre a carcinogenicidade da doxorrubicina, avaliado por meio do teste para detecção de clones de tumores epiteliais em Drosophila melanogaster.** Perquirere, v. 2, n. 12, p. 201-212, 2015. Disponível em: https://revistas.unipam.edu.br/index.php/perquirere/article/view/3451. Acesso em: 19 ago. 2024.

DE OLIVEIRA, Aline Zulte; TORQUETTI, Camila Barbosa; DO NASCIMENTO, Laís Paula Ricardo. **O tratamento da acne associado à limpeza de pele**. Revista brasileira interdisciplinar de Saúde–ReBIS, v. 2, n. 3, 2020. Disponível em: https://revistateste2.rebis.com.br/index.php/revistarebis/article/view/169. Acesso em: 06 out. 2024.

DE OLIVEIRA, Grazielle Alves *et al*. **Isotretinoína no tratamento da acne:** Riscos e benefícios. Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v. 1, n. 1, 2020. Disponível em: http://revista.unipacto.com.br/index.php/multidisciplinar/article/view/759. Acesso em: 20 ago. 2024.

DE PAIVA, Ester Carvalho; DOS SANTOS, Gabriel Victor Barros; COÊLHO, Angélica Gomes. **A influência das mídias sociais sobre o uso irracional da isotretinoína**. Revista de Casos e Consultoria, v. 14, n. 1, p. e31000-e31000, 2023. Disponível em: https://periodicos.ufrn.br/casoseconsultoria/article/view/31000. Acesso em: 23 ago. 2024.

ELHAM, Zareie; SHAHRAM, Agah; OMID, Sadeghpour. **Possible intermediary role of ghrelin in seborrhea.** Medical Hypotheses, v. 85, n. 6, p. 1019-1020, 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.08.016. Acesso em: 02 out. 2024.

ESTEVES, Maria Luiza D.'Agostini Borges; BRANDÃO, Byron José Figueiredo. **Colágeno e o envelhecimento cutâneo.** BWS Journal, v. 5, p. 1-10, 2022. Disponível em: https://bwsjournal.emnuvens.com.br/bwsj/article/view/161. Acesso em: 09 set. 2024.

EVARISTO, Letícia Santos Berbert Faria; BAGATIN, Ediléia **Use of oral isotretinoin to treat acne in the public system:** a hospital-based retrospective cohort. São Paulo Medical Journal, 137(4), 363–368, 2019. Disponível em: https://www.scielo.br/j/spmj/a/jyhZFPgRSpnC3knKd55gpPb/?lang=en. Acesso em: 22 ago. 2024.

FALLAH, Haady; RADEMAKER, Marius. **Isotretinoin in the management of acne vulgaris:** practical prescribing. International journal of dermatology, v. 60, n. 4, p. 451-460, 2021. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ijd.15089. Acesso em: 21 out. 2024.

FERNANDES, Marta Sofia Ramalhinho Silva Martins. **Nanotecnologia na dermofarmácia:** Aplicação ao tratamento da acne. 2016. Disponível em: https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/9859/1/Monografia_MartaMartinsFernandes.pdf. Acesso em: 1 out. 2024.

FREITAS, Leonardo Martini Soares *et al*. **A influência dos hormônios sexuais na fisiopatologia e na terapêutica da acne vulgar em adolescentes:** Avaliação dermatológicas. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, v. 10, n. 1, p. 387-397, 2024. Disponível em: https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/12946. Acesso em: 05 out. 2024.

GENCOGLAN Gulsun *et al.*. **Evaluation of sequential effect of isotretinoin on the haematological parameters in patients with acne vulgaris.** Cutan Ocul Toxicol. 2018;37(2):139-42. Disponível em: https://doi.org/10.1080/15569527.2017.1359837. Acesso em: 22 mar. 2025.

GHANSHANI Serena, *et al*. **Isotretinoin and Risk of Cardiovascular Events in Adults with Acne:** A Population-based Retrospective Cohort Study. Am J Clin Dermatol. 2021 Mar;22(2):267-274. Disponível em: 10.1007/s40257-020-00568-2. PMID: 33180242. Acesso em: 18 mar. 2025.

GHODSI, S. Zahra; ORAWA, Helmut; ZOUBOULIS, Christos C. **Prevalência, gravidade e fatores de risco de gravidade da acne em alunos do ensino médio:** um estudo baseado na comunidade. Journal of investigative Dermatology , v. 129, n. 9, p. 2136-2141, 2009. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19282841. Acesso em: 22 ago. 2024.

GIL, Antônio Carlos. **Métodos e técnicas de pesquisa social.** 6. Ed. 3. São Paulo: Atlas, 2010.
GOMES, Kelli Wagner, et al. **Acne**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Telessaúde RS-UFRGS Porto Alegre, 2017. Disponivel em: https://www.ufrgs.br/telessauders/documentos/telecondutas/tc_acne.pdf. Acesso em: 08 out. 2024.

HARRIS, Maria Ines. **Pele, do nascimento à maturidade**. 1. Ed. São Paulo: Editora Senac, 2016.

HENG, Anna Hwee Sing; MASTIGAR, Fook Tim. **Revisão sistemática da epidemiologia da acne vulgar.** *Sci Rep* 10 , 5754 (2020). Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41598-020-62715-3. Acesso em: 17 fev. 2025.

HERNANDES, Beatriz Sarthou. **Biomedicina:** Análises clínicas. In: V Congresso Acadêmico Científico Do Unifeso Confeso. Teresópolis, p. 35. 2020. Disponível em: https://www.unifeso.edu.br/editora/pdf/d328ab42154cb68800fd2da344370b48.pdf#page=35. Acesso em: 22 out. 2024.

INFORMATION NCfB. PubChem Compound Summary for CID 5282379, **Isotretinoin: PubChem;** 2021. Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Isotretinoin. Acesso em: 04 abril 2025.

JAJORIA Hina, MYSORE Venkataram. **Washout Period for Pregnancy Post Isotretinoin Therapy**. Indian Dermatol Online J. 2020 Mar 9;11(2):239-242. Disponível em: https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_101_19. Acesso em: 18 mar. 2025.

JUNIOR, Antônio Eduardo de Aquino, *et al*. **A histologia e anatomia da pele.** São Carlos/SP Edição do autor 2019, p.17.

KARADAG Ayse Serap, ERTUGRUL Derun Taner, TAKCI Zennure. **Isotretinoína aumenta modestamente a contagem de plaquetas em pacientes com acne.** *J Dermatolog Treat* .

2013;24(2):139-140. Disponível em:10.3109/09546634.2011.622739. Acesso em: 22 mar. 2025.

KARIMKHANI, Canto *et al*. **Global skin disease morbidity and mortality: an update from the global burden of disease study 2013**. JAMA dermatology, v. 153, n. 5, p. 406-412, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.5538. Acesso em: 12 fev. 2025.

KASHIWABARA, Tatiliana Bacelar *et al*. **Medicina Ambulatorial com ênfase em dermatologia.** 4. Ed. Montes Claros: Associação Brasileira das Editoras Universitárias. 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Kashiwabara_Kashiwabara/publication/331482038_MEDICINA_AMBULATORIAL_9/links/5c7c356892851c6950520b44/MEDICINA-AMBULATORIAL-9.pdf. Acesso em 16 out. 2024.

KHALIL, Nasr Y.; DARWISH, Ibrahim Ali; AL-QAHTANI, Abdulmohsen A**. Isotretinoin. In:** Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology. Academic Press, 2020. p. 119-157. Disponível em: https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2019.10.005. Acesso em: 21 out. 2024.

KOLBE, Ana Christina; SILVA, Fernando Lima. **Uso da isotretinoína no tratamento da acne e sua relação com a halitose**. Revista de Ciências Médicas e Biológicas. Salvador, v. 16, n. 1, p. 101-105, jan./abr. 2017. Disponível em: https://doi.org/10.9771/cmbio.v16i1.14169. Acesso em: 12 fev. 2025.

KONTOCHRISTOPOULOS, Georgios; PLATSIDAKI, Eftychia. **Peelings químicos em acne ativa e cicatrizes de acne.** Clinics in dermatology , v. 35, n. 2, p. 179-182, 2017. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X16302723. Acesso em: 27 ago. 2024.

KOZIK, Isabelle; WIKERD, Zachary. **Extremely elevated creatine kinase associated with rhabdomyolysis-induced acute kidney injury in a patient with Huntington's disease:** a case report. Journal of Medical Case Reports, v. 17, n. 1, p. 287, 2023. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1186/s13256-023-04018-5. Acesso em: 17 abril 2015.

KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul K.; ASTER, Jon C. **Robbins e Cotran: Bases Patológicas das Doenças**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mis-39739. Acesso em: 29 out. 2024.

LAKATOS, Evas Maria, MARCONI, Mariana de Andrade. **Fundamentos de metodologia cientifica.** 6. ed. São Paulo: Atlas, 2011.

LANDIS, Megan N **Otimizando o tratamento de acne com isotretinoína: atualização sobre as recomendações atuais para monitoramento, dosagem, segurança, efeitos adversos, conformidade e resultados.** American Journal of Clinical Dermatology, v. 21, n.3, p. 411–419, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s40257-020-00508-0. Acesso em: 22 out. 2024.

LAVERS, Isabel. **Diagnosis and management of acne vulgaris.** Nurse prescribing, v. 12, n. 7, p. 330-336, 2014. Disponível em: https://doi.org/10.12968/npre.2014.12.7.330. Acesso em: 04 out. 2024.

LEMES, Alisséia Guimarães *et al*. **A terapia comunitária integrativa no cuidado em saúde mental:** revisão integrativa. Revista Brasileira em Promoção da Saúde, v. 33, 2020. Disponível em: https://periodicos.unifor.br/RBPS/article/download/10629/pdf/44602. Acesso em: 26 out. 2024.

LEUNG, Alexander KC *et al*. **Dermatology: how to manage acne vulgaris**. Drugs in context, v. 10, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.7573%2Fdic.2021-8-6. Acesso em: 06 out. 2024.

LI, Changqiang. *et al*. **Use Of Isotretinoin And Risk Of Depression In Patients With Acne**: A Systematic Review And Meta-Analysis. Bmj Open,V. 9, N. 1, P. E021549, 2019. Erratum In: Bmj Open, V. 9, N. 3, P. E021549corr1, 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30670500/. Acesso em: 03 mar. 2025.

LIMA, Mirella Maria *et al.* **Acne e dieta: Estudos sobre a relação entre alimentação e agravamento da acne.** Periódicos Brasil. Pesquisa Científica, v. 3, n. 2, p. 1506-1513, 2024. Disponível em: https://periodicosbrasil.emnuvens.com.br/revista/article/view/193. Acesso em: 27 ago. 2024.

LIMA, Mirella Maria *et al*. **Acne e dieta:** estudos sobre a relação entre alimentação e agravamento da acne. Periódicos Brasil. Pesquisa Científica, v. 3, n. 2, p. 1506-1513, 2024.

LIU, Pei-Feng *et al*. **Propionibacterium acnes in the pathogenesis and immunotherapy of acne vulgaris.** Current Drug Metabolism, v. 16, n. 4, p. 245-254, 2015. Disponível em: https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cdm/2015/00000016/00000004/art00003. Acesso em: 05 out. 2024.

LORENZO Natália, *et al*. **Acute myocardial infarction in a young woman on isotretinoin treatment.** Int J Cardiol. 2015 Feb 15;181:39-41. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.11.169. Acesso em: 18 mar. 2025.

MANFREDINI M *et al*. **Creatine Phosphokinase Values during Low Starting Dose Isotretinoin Therapy. Skin Appendage Disord**. 2020;6(3):142-6. Disponível em: https://karger.com/sad/article/6/3/142/304678. Acesso em: 14 mar. 2025.

MANUAL DO BIOMÉDICO. Conselho Regional de Biomedicina - 1ª Região. 2024. Disponível em: https://crbm1.gov.br/site2019/wp-content/uploads/2024/10/MANUAL-DO-BIOMEDICO-OUT24.pdf. Acesso em: 24 out. 2024.

MARASCA, Natalia dos Santos; ARAÚJO, Talitha veloso faria. **Recém-nascidos pré-termo:** revisão integrativa acerca das consequências da pele imatura como primeira barreira imunológica. Brazilian Medical Students, São Paulo, Brasil, v. 5, n. 8, 2021. Disponível em: https://bms.ifmsabrazil.org/index.php/bms/article/view/39. Acesso em: 1 out. 2024.

MARTINEZ, Rodrigo *et al*., **"Anatomia das Glândulas Anexas"**, p. 89-106. Sistema digestório: integração básico-clínica. São Paulo: Blucher, 2016. Disponível em: 10.5151/9788580391893-03. Acesso em: 18 fev. 2025.

MARTINS, Fabiana Cardoso; PEREIRA, Gustavo José Vasco. **Tratamento da cicatriz de acne:** revisão sistemática da literatura. Revista Brasileira de Ciências Biomédicas, v. 5, n. 1, p. E0832024-1-9, 2024. Disponível em: https://www.rbcbm.com.br/journal/index.php/rbcbm/article/view/83. Acesso em: 23 ago. 2024.

MELNIK Bodo C. **Apoptosis May Explain the Pharmacological Mode of Action and Adverse Effects of Isotretinoin, Including Teratogenicity.** Acta Derm Venereol. 2017 Feb 8;97(2):173-18. Disponível em: https://doi.org/10.2340/00015555-2535. Acesso em: 18 mar. 2025.

MELNIK, Bodo C. **Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis:** an update**.** Clinical, cosmetic and investigational dermatology, p. 371-388, 2015. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2147/CCID.S69135. Acesso em: 04 out. 2024.

MENDES, Victor da Silva., *et al*. **Efeitos do uso da isotretinoína e acitretina nos tecidos bucais-revisão de literatura.** Arquivo Brasileiro de Odontologia, 2017. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/68842. Acesso em: 21 out. 2024.

METEKOGLU Safak, *et al*. **Does isotretinoin cause depression and anxiety in acne patients?** Dermatol Ther. 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1111/dth.12795. Acesso em: 19 mar. 2025.

MOY, Allison; MCNAMARA, Nancy A.; LIN, Meng C. Effects of isotretinoin on meibomian glands. **Optometry and Vision Science**, v. 92, n. 9, p. 925-930, 2015. Disponível em: https://journals.lww.com/optvissci/FullText/2015/09000/Effects_of_Isotretinoin_on_Meibomian_Glands.6.aspx. Acesso em: 12 mar. 2025.

MURPHREE, Rose W. **Impairments in Skin Integrity**. Nursing Clinics of North America, v. 52, n. 3, p. 405–417, 2017. Disponível em: https://www.nursing.theclinics.com/article/S0029-6465(17)30059-2/abstract. Acesso em: 10 set. 2024.

NACCER, B. N.; CAMBRUZZI, I.. **Isotretinoína: novas facetas de utilização**. Universidade do Grande Rio. Duque de Caxias, v. 30, 2020. Disponível em: https://unigranrio.com.br/_docs/biblioteca-virtual/pdfs/cursos/medicina/Isotretinoina_novas-facetas-de-utilizacao.pdf. Acesso em: 11 mar. 2025.

NETO, Edilson Martins Rodrigues *et al*. **Abordagem terapêutica da acne na clínica farmacêutica.** Boletim Informativo Geum, v. 6, n. 3, p. 59, 2015. Disponível em: http://revistas.ufpi.br/index.php/geum/article/view/3885. Acesso em: 27 ago. 2024.

NEVES, Carina Rebelo *et al***. A vivência da Acne e as suas consequências psicológicas** / A experiência da Acne e suas consequências psicológicas. Revista Brasileira de Revisão de Saúde , *[S. l.]* , v. 1, pág. 1266–1294, 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n1-111. Disponível em: https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/23199. Acesso em: 19 mar. 2025.

OKTEM, Ayşe *et al*. **Minimizar o monitoramento laboratorial regular durante o tratamento sistêmico com isotretinoína:** dados de 704 pacientes com acne vulgar. Journal of Dermatological Treatment , v. 30, n. 8, p. 813-817, 2019. Disponivel em: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09546634.2019.1591578. Acesso em: 21 mar. 2025.

OLIVEIRA, João Miguel *et al*. **Association of Isotretinoin With Depression and Suicide: A Review of Current Literature**. *Journal of cutaneous medicine and surgery* vol. 22,1 (2018): 58-64. Disponível em:10.1177/1203475417719052. Acesso em: 19 mar. 2025.

OPEL, D. *et al*. **Nem todo paciente precisa de uma verificação de triglicerídeos, mas todos podem ter pancreatite: uma revisão sistemática e caracterização clínica da pancreatite associada à isotretinoína**. British Journal of Dermatology , v. 177, n. 4, p. 960-966, 2017. Disponível em: https://academic.oup.com/bjd/article-abstract/177/4/960/6674115. Acesso em: 12 mar. 2025

PAIXÃO, Thainá Sanches; GIGLIOTTI, Patrícia. **Avaliação dos efeitos da isotretinoína oral em pacientes com acne: revisão bibliográfica.** Programa de Aprimoramento Profissional em Análises Clínicas da Secretaria de Estado da Saúde do Instituto Lauro de Souza Lima. 2016. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1083375. Acesso em: 24 out. 2024.

PASQUAL, Suzane *et al*. **Conhecimento e percepções sobre acne entre adolescentes**. Sociedade Brasileira e Pediatria. Curitiba, 2022. Disponível em: https://residenciapediatrica.com.br/exportar-pdf/1453/v13n3e875.pdf. Acesso em: 08 out. 2024.

PELTONEN, Heikki *et al*. **Power loading-induced fatigue is influenced by menstrual cycle phase.** *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v. 54, n. 7, p. 1190- 1198, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002904. Acesso em: 25 fev. 2025.

PICOSSE, Fabíola Rosa, *et al*. **Tratamento da acne vulgar moderada a grave com isotretinoína oral similar ao produto referência.** Surgical & Cosmetic Dermatology, vol. 8, núm. 2, 2016, pp. 121-127Sociedade Brasileira de Dermatologia Rio de Janeiro, Brasil. Disponível em: https://doi.org/10.5935/scd1984-8773.201682814. Acesso em: 15 fev. 2025.

POLAT, Mualla; KÜKNER, Şahap. **O efeito da isotretinoína oral na sensibilidade ao contraste visual e na quantidade de lacrimejamento em pacientes com acne vulgar**. Cutaneous and Ocular Toxicology , v. 36, n. 1, p. 35-38, 2017. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/15569527.2016.1141419. Acesso em: 12 mar. 2025.

PONA, A. *et al*. **Testes de função hepática anormais em pacientes com acne recebendo isotretinoína.** Journal of Dermatological Treatment , v. 32, n. 4, p. 469-472, 2021. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09546634.2019.1662882. Acesso em: 21 mar. 2025.

RABEH, Soraia Aassad Nasbine; GONÇALVES, M, B, B**. Avaliação de feridas crônicas na assistência à Enfermagem.** Universidade São Paulo, 2018. Disponível: https://www.academia.edu/35157048/AVALIA%C3%87%C3%83O_DE_FERIDAS_CR%C3%94NICAS_NA_ASSIST%C3%8ANCIA_DE_ENFERMAGEM. Acesso em: 23 set. 2024.

REIS, Joice; SANTOS, Paola; ABREU, Clezio. **O uso da isotretinoína no tratamento da acne e seus efeitos adversos (farmácia)**. Repositório Institucional, v. 2, n. 1, 2024. Disponível em: https://revistas.icesp.br/index.php/Real/article/view/5140. Acesso em: 11 out. 2024.

RODRIGUES, Rayane Cristina Batista, *et al*. Cirurgia bariátrica por bypass gástrico em Y de Roux: abordagem da técnica e de possíveis complicações tardias no pós-operatório.Revista Eletrônica Acervo Científico, v. 16, p. e4979, 26 dez. 2020. Disponivel em: https://acervomais.com.br/index.php/cientifico/article/view/4979. Acesso em: 25 fev. 2025.

ROSEGHINI, Renata. BIOMEDICINA BASES DAS TERAPIAS COMPLEMENTARES Plano de Ensino 2023.1. 2023. Disponível em: http://repositorio.bahiana.edu.br/jspui/handle/bahiana/7427. Acesso em: 24 out. 2024.

SARAIVA, Tatiane Alves *et al*. **A laserterapia no tratamento da acne vulgar.** Revista Brasileira Militar de Ciências, v. 6, n. 15, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.36414/rbmc.v6i15.48. Acesso em: 22 ago. 2024.

SARKAR Tanusree, SARKAR Somenath, PATRA . **Aparesh. Low-dose isotretinoin therapy and blood lipid abnormality**: A case series with sixty patients. *J Family Med Prim Care*. 2018;7(1):171-174. disponível em: https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_104_16. Acesso em: 21 mar. 2025.

SILVA, Alane Gusmão *et al*. Acompanhamento farmacoterapêutico do uso da isotretinoina: um estudo de caso. Revista Faculdade Montes Belos (FMB), v. 7, n° 1, 2014, p (121-135), 2014 ISSN 18088597. Disponível em: file:///C:/Users/ISAQUE/Downloads/113-442-1-PB%20(3).pdf. Acesso em: 11 mar. 2025.

SILVA, Natan Cordeiro *et al*. **Morfofisiologia da pele e o processo de envelhecimento cutâneo**. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 24, n. 4, p. e16051-e16051, 2024. Acesso em:15 out. 2024. Disponível em: https://doi.org/10.25248/REAS.e16051.2024.

SUUBERG Alessandra. **Psychiatric and Developmental Effects of Isotretinoin (Retinoid) Treatment for Acne Vulgaris.** Curr Ther Res Clin Exp. 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2019.01.008. Acesso em: 19 mar. 2025.

TAMER Funda, YUKSEL Mehmet Eren, AVCI Emine. **Is mean platelet volume an inflammatory marker in acne patients treated with isotretinoin?** Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2019;28(2):65-9. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31233169/. Acesso em: 22 mar. 2025.

TAN JK, BHATE K. **Uma perspectiva global sobre a epidemiologia da acne**, *British Journal of Dermatology* , Volume 172, Edição S1, 1 de julho de 2015, Páginas 3–12. Disponível em: https://doi.org/10.1111/bjd.13462. Acesso em: 17 fev. 2025.

TASLI Hamdi et al. **Effects of oral isotretinoin therapy on the nasal cavities**. Braz J Otorhinolaryngol. 2020;86(1):99-104. Disponível em: https://www.scielo.br/j/bjorl/a/PDVhD9hGc5LJcMgXwPK8RYv/. Acesso em: 12 mar. 2025.

TASSINARY, João; SINIGAGLIA, Marialva; SINIGALIA, Giovana**. Raciocínio clínico aplicado à estética facial.** 1.ed. Lajeado- RS: Estética experts, p. 32- 42, 2019.

THIBOUTOT, DIANE; ZAENGLEIN, ANDREA. **Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of acne vulgaris.** Waltham (MA): UpToDate, 2017. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-acne-vulgaris. Acesso em: 08 out. 2024.

TUCHAYI, Sara Moradi *et al*. **Acne vulgaris.** Nature reviews Primers de doenças , v. 1, n. 1, p. 1-20, 2015. Disponível em: https://www.nature.com/articles/nrdp201529. Acesso em: 04 abril 2025.

VIEIRA, Andreia Salezze; BEIJAMINI, Vanessa; MELCHIORS, Ana Carolina. **O efeito da isotretinoína nos triglicerídeos e nas aminotransferases hepáticas**. Anais brasileiros de

dermatologia , v. 87, p. 382-387, 2012. Disponivel em: https://www.scielo.br/j/abd/a/94r8MHn8cSsK95LdJKNGYWL/. Acesso em: 21 mar. 2025.

VIÑALS C, *et al*. **Secondary hypertriglyceridemia. Clin Investig Arterioscler.** 2021;33 Suppl 2:29-36. Disponivel em: https://doi.org/10.1016/j.arteri.2021.02.006. Acesso em: 21 mar. 2025.

WEBSTER, Guy F ;WEBSTER, Timothy G ;GRIMES, Lorena R. **Laboratory tests in patients treated with isotretinoin:** Occurrence of, liver and muscle abnormalitier and failure of AST and ALT predict liver abnormality**.** Dermatology Online Journal, v. 23, n. 5, p. 0-3, 2017. Disponivel em: https://doi.org/10.5070/D3235034929. Acesso em: 22 out. 2024.

WILMER, Erin *et al*. **Most common dermatologic conditions encountered by dermatologists and nondermatologists.** Cutis, v. 94, n. 6, p. 285–292, 1 dez. 2014. Disponível em: https://cdn.mdedge.com/files/s3fs-public/Document/September-2017/CT094120285.pdf. Acesso em: 12 fev. 2025.

XAVIER, Mateus Silva *et al*. **Automedicação e o risco à saúde: uma revisão de literatura**. Brazilian Journal of Health Review, v. 4, n. 1, p. 225-240, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.34119/bjhrv4n1-020. Acesso em: 17 fev. 2025.

YANG, Yi- Chien *et al*. **Female gender and acne disease are jointly and independently associated with the risk of major depression and suicide**: A national population-based study. BioMed Research International, 2014, 1-7. doi:10.1155/2014/504279. Acesso em: 19 mar. 2025.

YILDIZGOREN, Mustafa Turgut *et al*. **Efeitos do tratamento com isotretinoína na espessura da cartilagem e do tendão: um estudo ultrassonográfico.** Reumatologia clínica , v. 34, n. 7, p. 1255-1258, 2015. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-014-2733-9. Acesso em: 12 mar. 2025.

ZORTÉA, Nágila Bernarda; MATTOS, A. B. N.; FAGUNDES, Micheila Alana. **Acne vulgaris provocada pela máscara.** Editora Científica, v. 1, n. 1, p. 44-49, 2021. Disponível em: https://downloads.editoracientifica.com.br/articles/210102700.pdf. Acesso em: 29 ago. 2024.