**INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE FARMÁCIA**

POLLYANNA RODRIGUES TEIXEIRA

RISCOS DA ISOTRETINOÍNA NO TRATAMENTO DA ACNE

**GOIÂNIA
2018**

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE FARMÁCIA**

POLLYANNA RODRIGUES TEIXEIRA

RISCOS DA ISOTRETINOÍNA NO TRATAMENTO DA ACNE

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto de Ciências da
Saúde da Universidade Paulista - UNIP,
Campus Flamboyant, como requisito para
a obtenção do título de Bacharel em
Farmácia.

Orientador(a): PROF(a). Esp. Núbia Cristina Burgo Godoi de Carvalho

**GOIÂNIA
2018**

Riscos da isotretinoína no tratamento da acne

Risks of isotretinoin in the treatment of acne.

Título resumido: Tratamento da acne

Pollyanna Rodrigues Teixeira¹, Núbia Cristina Burgo Godoi de Carvalho².

Autor para correspondência:

Núbia Cristina Burgo Godoi de Carvalho. BR-153 KM 7. Fazenda Botafogo. Goiânia, Goiás. CEP 74000-000.

Telefone: (62) 3239-4000. Email: nubiaburgo@hotmail.com

¹Acadêmico do Curso de Farmácia da Universidade Paulista.

²Professora do Curso de Farmácia da Universidade Paulista.

Área específica: Farmacologia

Resumo

A acne é uma inflamação crônica comum na população jovem, que afeta ambos os sexos. O tratamento para a acne geralmente é realizado com antimicrobianos, retinóides, como a isotretinoína e agentes abrasivos. A isotretinoína é uma droga que diminui o tamanho das glândulas sebáceas e inibe a atividade glandular, diminuindo assim a secreção de sebo. Porém, seu uso não é recomendado para gestantes ou para mulheres que pretendem engravidar devido a seu efeito teratogênico. Durante o tratamento pode haver elevação da taxa de colesterol e triglicerídeos, além de outros efeitos colaterais. O tratamento com doses adequadas de isotretinoína e acompanhamento profissional são fatores fundamentais para obtenção de resultados satisfatórios.

Descritores: Acne; Isotretinoína; Gestação; Hormônios; Tratamento.

Abstract

Acne is a common chronic inflammation in the young population, which affects both sexes. The treatment for acne is performed with antimicrobials, retinoids such as isotretinoin and abrasive agents. An isotretinoin is a drug that decreases the size of the sebaceous glands and inhibits glandular activity, thereby decreasing sebum secretion. However, its use is not recommended for pregnant women or women who wish to record their teratogenic effect. During treatment there may be elevated cholesterol and triglyceride levels, in addition to other side effects. Treatment with appropriate doses of isotretinoin and professional monitoring are key factors in achieving satisfactory results.

Descriptors: Acne; Isotretinoin; Gestation; Hormones; Treatment.

Introdução

A acne vem sendo uma das patologias hormonais mais comum em todo o mundo, caracterizada como uma inflamação crônica da pele que acomete primariamente o tórax, a face e áreas com grandes concentrações de folículos pilossebáceos^{1,2}. Normalmente, a acne ocorre em adolescentes na fase da puberdade, período em que ocorre a hiperprodução de sebo, a hiperqueratinização folicular, a colonização por bactérias gram-positivas (*Propionibacterium acnes*) e por fim a inflamação local, porém, também pode ocorrer na fase adulta².

Até o ano de 1940, ainda não se conhecia uma terapia eficaz contra a acne, forçando os indivíduos acometidos pela patologia a realizar apenas tratamentos tópicos quase sempre ineficazes ou apenas esperavam uma cura natural. Finalmente, em 1955 foi sintetizada a isotretinoína, sendo utilizada pela primeira vez em 1976 na Europa no tratamento de acne grave. No Brasil, seu uso foi documentado pela primeira vez em 1982, tornando-se uma medicação revolucionária na terapia contra acne³.

A isotretinoína é eficaz no tratamento da acne, porém, teve seu uso controlado pelo Ministério da Saúde devido aos efeitos colaterais que pode causar. Gestantes, lactantes e pacientes que apresentam hipersensibilidade à isotretinoína não podem fazer o uso da medicação. Para gestantes, o tratamento de acne através do uso de isotretinoína é proibido devido à ação teratogênica, principalmente durante o primeiro trimestre de gravidez⁴.

Os pacientes que fazem uso da isotretinoína devem realizar durante o tratamento a dosagem da transaminase hepática, para que sejam analisadas as funções hepáticas. Alguns pacientes devem ter o uso do medicamento avaliado sistematicamente pelo médico ou devem evitar a medicação, como por exemplo, aqueles que tenham idade inferior a 15 anos por possuírem dificuldade de compreender e cumprir orientações médicas, e as pessoas que possuam insuficiência hepática e alterações metabólicas de lipídios⁵.

Considerando a relevância deste tema, este trabalho de revisão de literatura teve como objetivos apresentar os riscos do uso da isotretinoína no tratamento da acne e mostrar a importância da atenção farmacêutica na dispensação desse medicamento.

Revisão da Literatura

A acne é uma das doenças de pele bastante observada pelos dermatologistas, trata-se de uma inflamação crônica que ocorre nas glândulas sebáceas e nos folículos pilosos, acometendo adolescentes e adultos de ambos os sexos, sendo mais comum a ocorrência precoce no sexo feminino⁶. Em geral esta patologia acaba com o fim da puberdade, porém, pode se estender até a quarta década de vida e em certos casos ter início na idade adulta⁷.

A acne pode ocorrer em regiões da face, pescoço, tórax e braços devido à localização das glândulas sebáceas. As glândulas sebáceas são localizadas na derme, terminando no folículo piloso através de ductos⁸.

A acne pode ser classificada em cinco graus de acordo com a quantidade, intensidade e características das lesões, sendo Grau I – Acne Comedogênica, Grau II – Acne Papúlopustulosa, Grau III – Acne Nódulo-cística, Grau IV – Acne Conglobata, Grau V – Acne fulminante, conforme detalhada na tabela abaixo⁹.

Tabela 1: Descrição dos graus classificatórios da acne.

Acne grau I	A ausência da inflamação nos cravos abertos ou fechados. Os portadores apresentam poucas espinhas, ou seja, raramente os cravos inflamam.
Acne grau II	Acne inflamatória, possuindo como características a pele oleosa, cravos abertos, cravos fechados, pústulas, nódulos e cistos.
Acne grau III	Acne inflamatória caracterizada por pele oleosa, cravos abertos e cravos fechados.
Acne grau IV	Apesar de rara é grave, sendo a forma infecciosa e sistêmica da acne, de causa desconhecida e início abrupto, que acomete predominantemente o sexo masculino
Acne grau V	Observada quase que exclusivamente no sexo masculino, sua manifestação cutânea assemelha-se à da acne conglobata, entretanto, vem acompanhada das seguintes manifestações clínicas: Febre, poliartralgias e hiperleucocitose.

Fonte: Figueiredo et al⁸.

Em alguns casos o indivíduo acometido pela acne grau V possui pápulas, pústulas e nódulos que evoluem para úlceras. Pode também haver dores nas articulações e febre⁸.

O tratamento para a acne geralmente é realizado através de antimicrobianos, retinóides, como a isotretinoína e agentes abrasivos¹⁰. A isotretinoína é utilizada para o tratamento da acne severa na qual sua ação possui comprovadamente alta eficácia¹¹.

A isotretinoína atua na terapia contra a acne, sendo esta substância, considerada atualmente, como a única droga capaz de controlar o desenvolvimento da acne. Desde 1982, a isotretinoína era utilizada apenas nos

casos mais graves de acne, devido ao pouco conhecimento sobre seus efeitos colaterais¹².

Embora a isotretinoína seja de excelente eficácia, possui alguns efeitos adversos substanciais, que na maioria das vezes dificulta o término do tratamento¹³.

Os indivíduos que fazem o uso da isotretinoína podem apresentar uma série de reações adversas, principalmente relacionadas à pele, a alterações bioquímicas, membranas mucosas, sistema nervoso, músculo-esquelético, hematopoiético, gastrointestinal, cardiorrespiratório e geniturinário. Além de todas essas reações, a isotretinoína possui efeito teratogênico, sendo proibido o uso em gestantes¹⁴.

A isotretinoína é uma substância que pertence à classe dos retinóides, também conhecidos como derivados da vitamina A. Os retinóides possuem sua estrutura química constituída por quatro grupos isoprenóides ligados de modo cabeça-cauda. Essa formação possui um anel não aromático de seis átomos de carbono com uma cadeia lateral poliprenóide, que é finalizada com um grupo funcional formado por carbono e oxigênio, na maioria das vezes¹⁵.

Sua principal ação é na glândula sebácea, realizando a redução da sua atividade, tamanho e quantidade de sebo produzido, em até quatro semanas de tratamento. A dose utilizada diariamente é de 0,5 a 2 mg/kg, em um tratamento que deve durar no mínimo cinco meses, até que atinja a dose total mínima de 120mg/kg, para obtenção de resultados mais efetivos¹⁶.

As concentrações plasmáticas de isotretinoína após a administração por via oral podem ser atingidas de duas a quatro horas. Este fármaco é melhor absorvido no trato gastrointestinal quando ingerido juntamente com um alimento, promovendo o retardo do esvaziamento gástrico e aumentando o tempo de permanência da droga no organismo¹².

A isotretinoína é metabolizada pelo processo de oxidação através das enzimas do citocromo P450 presentes na parede do estômago, originando três metabólitos: a 4-oxo-isotretinoína, tretinoína e 4-oxo-tretinoína, que se acumula no sangue a partir de seguidas administrações. A isotretinoína é excretada pela bile, após passar pela conjugação com o ácido glicurônico¹².

A isotretinoína age como um hormônio e desencadeia sua atividade biológica após se ligar e ativar os receptores do ácido retinóico. Esses retinóides

se aliam aos fatores de transcrição e complexo ligante-receptor que se une a regiões promotoras dos genes-alvo promovendo a regulação de sua expressão, induzindo ou suprimindo a transcrição gênica. O RNA mensageiro já transcrito passa para o citoplasma e no ribossomo induz a síntese do material proteico que regula a proliferação, diferenciação celular, a inflamação e o funcionamento das glândulas sebáceas¹⁷.

A isotretinoína encontra-se entre as substâncias retinóicas que na Agência Nacional de Vigilância Sanitária esta sujeita a qualquer notificação de receita especial da lista C2¹⁸.

Mulheres que estão em idade fértil devem ser aconselhadas quanto ao uso da isotretinoína caso ocorra uma gestação durante o tratamento para que o mesmo seja suspenso e iniciado tratamentos tópicos e sistêmicos que não cause qualquer efeito colateral, tanto para a mãe quanto para o feto¹⁹.

Sabe-se que depois que a droga é administrada no organismo materno, através da circulação sanguínea, esta, alcança o feto em formação. Mas existem muitos fatores que necessitam serem considerados durante este processo, como a natureza do composto químico, a dose, e as condições de troca materno-fetal. Nota-se que o aumento da dose ou tempo do uso da droga representa fator significativo na determinação de defeitos congênitos²⁰.

A isotretinoína por ter efeito teratogênico, quando administrada no primeiro trimestre de gestação, pode causar abortos espontâneos ou má formação do feto, sendo que estes efeitos podem ainda ser causados quando a gestação ocorre dentro de quatro meses após o término do tratamento¹³.

Podem ocorrer algumas reações adversas mais severas onde o sistema nervoso central está envolvido e que apresenta cefaléias severas, pseudotumor cerebral, depressão, diminuição da libido, impotência e insônia¹³.

A teratogenicidade dessa droga é o único risco sem reversão, principalmente durante os primeiros meses de gestação. A isotretinoína e seus metabólitos possuem características lipofílicas que conseguem atravessar a placenta facilmente, sendo a vitamina A responsável por gerar riscos ao desenvolvimento embrionário, quando há um exagero no processo fisiológico de morte celular, reduzindo a mobilidade das células mesenquimais, alterando dessa forma o tecido mesodérmico²¹.

Seu uso é contra-indicado quando o paciente está sobre o quadro de obesidade com distúrbio de triglicérides ou colesterol, doença hepática, diabetes insulínica, depressão, psicose e epilepsia, devem ser realizados exames clínicos e laboratoriais mensalmente para averiguação de triglicérides e colesterol, pois um dos efeitos da isotretinoína é o aumento destes níveis²².

As mulheres que querem fazer o uso da isotretinoína precisam aguardar o início do ciclo menstrual para iniciar o tratamento e utilizar o contraceptivo durante e até 30 dias após o término do mesmo²².

Um estudo realizado por Rao et al²³, envolveu 50 pacientes com acne moderada à grave, tratados com isotretinoína em doses de 0,3 a 0,4 mg/Kg/dia durante 3 meses. Foram acompanhados por meio de exames clínicos e laboratoriais durante e após 6 meses do término do tratamento. 90% dos pacientes tiveram resultados satisfatórios, sendo que a queilite, processo inflamatório dos lábios, foi o efeito adverso mais frequente ocorrendo em 98% dos pacientes. Um efeito incomum, o vitiligo, foi desenvolvido por um participante, algo que ainda não havia sido relatado na literatura (Tabela 2).

Com a dose utilizada nesse estudo, ou seja, mais baixas e em um prazo mais curto do que o tradicional houve uma ótima eficácia e redução na incidência dos efeitos colaterais graves, além de ser mais econômico do que as doses mais elevadas²³.

As formas graves dessa doença podem deixar os pacientes deprimidos ou com suspeita de quadro depressivo, devido principalmente às erupções faciais. Assim a isotretinoína pode ser considerada um mediador onde sua eficácia em doses mais baixas, obtendo a cura sem deixar sequelas, pode reverter quadros depressivos com impacto psicológico positivo²⁴.

Tabela: 2 Efeitos secundários observados nos pacientes submetidos à terapia com isotretinoína oral.

EFEITO COLATERAL	Nº DE PACIENTES	PORCENTAGEM
Queilite	49	98
Xerose	42	84
Eritema da face	4	8
Vermelhidão dos olhos	1	2
Secura dos olhos	3	6
Epistaxe	1	2
Caspa	6	12
Cabelo áspero e seco	4	8
Queda de cabelo	2	4

Pele frágil	1	2
Insônia	1	2
Vitiligo	1	2
Dor abdominal	1	2
Onicólise	1	2
Dor de cabeça	2	4
Náuseas	1	2
Níveis elevados de colesterol e triglicerídeos	3	6
Níveis elevados de enzima hepática no soro	3	6

Fonte: Rao et al²³.

Quando o uso de retinóides causa toxicidade sistêmica, pode atingir ossos, trato gastrointestinal, músculos, sistema nervoso central, olhos, ouvidos, tireóide e rins. O tratamento em longo prazo com isotretinoína não causa alterações ósseas preocupantes, pois geralmente são hiperostoses assintomáticas e insignificantes²¹.

Segundo o Ministério da Saúde²⁵ existem pessoas com predisposição a desenvolver problemas nos seguintes sistemas ou órgãos:

- Mucosas e pele – ressecamento da pele e mucosas;
- Olhos – fotossensibilidade, fotofobia, diminuição da visão noturna, conjuntivite;
- Sistema nervoso central – alterações visuais, pseudotumor cerebral, cefaleia, fadiga;
- Sistema músculo-esquelético – artralgia, dor muscular e hiperostose;
- Sistema hematopoiético – leucopenia, anemia, trombocitopenia e trombocitose;
- Trato gastrointestinal – náusea, vômitos, boca seca, dor abdominal, doença inflamatória intestinal e sangramento intestinal;
- Trato geniturinário – proteinúria, hematúria e perda de função renal.

Apesar das inúmeras reações adversas relatadas, a isotretinoína apresenta-se como alternativa favorável no tratamento de patologias relacionadas com a regulação da diferenciação epitelial, mesmo mediante as limitações ao seu uso, devido sua elevada toxicidade, grande potencial teratogênico e baixa estabilidade química²⁶.

Devido ao potencial teratogênico e às reações adversas que podem ocorrer durante o tratamento com a isotretinoína, o uso deste fármaco deve ser restrito aos casos mais graves, como os de Grau III e IV²⁷. Os pacientes que possuem a acne classificada em Grau I ou II é recomendada a adoção de algumas medidas terapêuticas alternativas, como, por exemplo, medicamentos antiinflamatórios associados a antibacterianos²⁸.

A isotretinoína não é indicada em casos onde ocorra a insuficiência hepática, em pacientes que possuam menos de 15 anos de idade, que tenham carência de condição para seguir as orientações médicas, elevação dos triglicerídeos e do nível de colesterol sérico²⁵.

A dose preconizada deste medicamento é de 0,5mg/kg por dia, porém, pode variar de 0,5 a 2mg/kg/dia. Para a maioria dos pacientes, a dose varia de 0,5-1mg/kg/dia administrada em duas doses por dia²⁹. A duração do tratamento varia em função da dose diária, pois a resposta terapêutica e seus efeitos adversos variam de acordo com o paciente³⁰.

Segundo o fluxograma de tratamento da acne com isotretinoína, é necessário dosar antes do início do tratamento: enzimas hepáticas (AST, ALT), colesterol total, triglicérides, glicemia, hemograma, plaquetas, Beta-HCG e tempo de protrombina (TP), além de repetir após 30 dias e a cada 3 meses de tratamento: triglicérides e enzimas hepáticas, com a finalidade de se obter a resposta terapêutica esperada, necessária à redução do número e da gravidade das lesões^{31, 32}.

É fundamental a atuação do profissional farmacêutico, no que diz respeito à saúde pública e na relação com o paciente, a partir do conceito da atenção farmacêutica, pois o farmacêutico é o responsável pela orientação da farmacoterapia e pela concretização do objetivo terapêutico³³.

Segundo Piana e Canto³³ a atenção farmacêutica é um conceito centrado no paciente, sendo a alternativa que visa à qualidade do processo de utilização dos medicamentos e almeja resultados satisfatórios e concretos.

A relação entre farmacêutico e paciente é essencial no que diz respeito à farmacoterapia bem-sucedida, pois estabelece a melhor opção de tratamento, quais os medicamentos utilizados e suas posologias, esclarecendo as possíveis reações adversas e interações medicamentosas.

Em tratamentos com a isotretinoína, o farmacêutico deve avaliar o risco/benefício dessa terapia, além de monitorar as possíveis reações adversas como: distúrbios hormonais, alterações de comportamento, ginecomastia, como tendinite, ruptura de tendão, alterações cardíacas, nefropatias, e infecções recorrentes³⁴.

Na prática da atenção farmacêutica, o profissional é responsável por melhorar significativamente os resultados da terapia, através de aconselhamento, elaboração de protocolos clínicos, instrução das informações básicas sobre a isotretinoína, importantes para o desenvolvimento efetivo da terapia³⁴.

É possível observar a eficácia do trabalho farmacêutico, através do aumento da aceitação dos pacientes aos protocolos de tratamentos, da diminuição dos custos nos sistemas de saúde, pelo fato do monitoramento das reações e interações medicamentosas, o que reflete diretamente na qualidade de vida dos pacientes³⁵.

É função de o farmacêutico orientar o paciente, principalmente se este for mulher em idade fértil, tornando-se necessário o acompanhamento através da atenção farmacêutica, onde existe um profissional apto a esclarecer todas as dúvidas do paciente, sendo capaz de informá-lo respeito dos procedimentos de seu tratamento. Ressalta-se que o monitoramento tanto do médico quanto do farmacêutico representa segurança e sucesso no tratamento³⁶.

Discussão

A acne é uma doença que ocorre frequentemente em adolescentes tanto do sexo masculino quanto feminino, embora a ocorrência da acne seja mais precoce na adolescência em mulheres. O gênero masculino costuma apresentar as formas mais graves e intensas da acne. Nas mulheres, a presença de acne provavelmente está diretamente relacionada a disfunções hormonais e ao ciclo menstrual.

A isotretinoína é um isômero sintético da tretinoína, conhecido como ácido 13-*cis*retinóico. É um medicamento pertencente à classe dos retinóides, que são derivados sintéticos da vitamina A (retinol) e desenvolvem um papel fundamental, no tratamento da acne, devido a sua ação na lesão primária além de seu importante papel na supressão sebácea.

A isotretinoína corrige as quatro anomalias encontradas na acne através da redução do tamanho das células das glândulas sebáceas e da inibição da sua atividade diminuindo assim a produção de sebo e aumentando a separação das células foliculares pilosebáceas.

A isotretinoína afeta também o processo de queratinização, diminuindo o número de precursores da queratina. Por esses efeitos, reduz significativamente o crescimento do *Propionibacterium acnes* nas lesões, diminuindo a inflamação.

De acordo com o termo de consentimento informado, seguindo os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas preconizadas pelo Ministério da Saúde é de responsabilidade médica o esclarecimento das informações relativas aos benefícios e potenciais riscos do tratamento, além de tirar todas as dúvidas do paciente³⁷.

Mesmo que a eficácia da isotretinoína seja comprovada, existe o confronto direto com seus efeitos adversos, onde na maioria dos casos, ocasiona alterações metabólicas de alto grau, o que dificulta a conclusão do tratamento. A isotretinoína também possui inúmeras contraindicações, o que restringe seu uso, como no caso de mulheres grávidas, devido a um de seus principais efeitos, a teratogenicidade; indivíduos com problemas hepáticos, renais, hipervitaminose A, entre outras.

As mulheres devem tomar contraceptivos orais e fazer outro tipo de controle da natalidade, além de ter um resultado negativo de teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com isotretinoína.

Segundo os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, é recomendado o uso de método contraceptivo, desde um mês antes do tratamento a até um mês após seu final. Campanhas educativas ou a atenção farmacêutica nesse grupo especial de paciente pode melhorar a efetividade do tratamento, assim como, diminuir os índices de reações adversas serias ou letais³⁸.

Os efeitos colaterais da isotretinoína são dose-dependentes, ou seja, podem ser minimizados de acordo com a redução da dose administrada, com exceção da teratogenicidade e reações reversíveis, como, mialgias, hiperosteose esquelética, dor óssea, diminuição da densidade mineral óssea e alterações laboratoriais^{39, 40}.

Ao avaliar os riscos e benefícios do tratamento, observa-se que a isotretinoína ainda representa um avanço no tratamento da acne. Entretanto é necessário observar que o monitoramento bastante rigoroso de certas condições é imprescindível e indispensável para um tratamento seguro e satisfatório com a isotretinoína.

É muito importante que o farmacêutico clínico tenha a consciência de que a sua atividade favorece a possibilidade de que ele se torne agente de prevenção e promoção em saúde. Tornando-se necessário que, além de conhecimentos técnicos e científicos que suportem suas decisões clínicas, este profissional seja capaz também de compreender criticamente a dinâmica de funcionamento da sociedade estando atento aos determinantes patológicos que dela emanam para que, finalmente, possa agir de maneira a contribuir para uma sociedade mais saudável.

Para que haja uso racional do medicamento, uma série de eventos é necessária. Em primeiro lugar, é essencial que seja definido claramente o objetivo terapêutico do uso da medicação, posteriormente, e necessário que seja prescrito o medicamento apropriado, de acordo com dados de eficácia, de segurança e de adequação ao indivíduo.

É importante que a prescrição seja adequada quanto à forma farmacêutica e ao regime terapêutico; que o medicamento esteja disponível de modo oportuno e acessível, e que responda a critérios de qualidade exigidos. Porém, a dispensação dos medicamentos deve ocorrer em condições adequadas, além de haver a correta orientação ao usuário, e este deve cumprir o regime terapêutico da melhor maneira possível, afins de que surjam resultados terapêuticos desejados.

O uso racional de medicamentos consiste em maximizar os benefícios obtidos pelo uso dos fármacos, em minimizar os riscos decorrentes de sua utilização, além de reduzir os custos totais da terapia para o indivíduo e a sociedade, cabendo ao farmacêutico destinar as informações ao médico e ao paciente sobre todas as variáveis que envolvem a prescrição e a utilização da isotretinoína.

Conclusão

A isotretinoína, conhecida como ácido 13-*cis*retinóico, possui estrutura química semelhante à vitamina A, por ser derivada da mesma. Este fármaco realiza a interação com as células por meio de dois receptores, os retinóicos e os esteróides. Promove a diferenciação celular, inibe a função e o tamanho das glândulas sebáceas, e controla a proliferação de microorganismos, atenuando o processo inflamatório da pele.

A maioria das reações adversas envolvendo o uso de isotretinoína está relacionada à pele e membranas mucosas, sistema nervoso central, músculo-esquelético, hematopoiético e linfático, gastrointestinal, cardiorrespiratório e geniturinário.

A isotretinoína é contraindicada para mulheres em idade fértil, caso não haja a utilização de um método contraceptivo, pois, quando administrada no primeiro trimestre de gestação, a isotretinoína pode ocasionar abortos espontâneos ou mesmo a má formação do feto, sendo estes efeitos também observados dentro de quatro meses após o término do tratamento. Desta forma, o principal uso da isotretinoína é no tratamento da acne grave e resistente às terapias convencionais.

Por isso é importante o acompanhamento e a atenção farmacêutica, pois o paciente necessita de informações para que não haja dúvidas sobre o medicamento e sua forma de uso, sendo assim, evitados problemas futuros.

Faz-se necessário enfatizar também a importância da realização de pesquisas para alertar a população acerca da necessidade de fazer, em cada paciente, a avaliação adequada da relação risco versus benefício do tratamento.

Referências

1. Montagner S, Costa A. Diretrizes modernas no tratamento da acne vulgar: da abordagem inicial à manutenção dos benefícios clínicos. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2010; 2(3): 205-213.
2. Silva Junior ED, Sette IMF, Belé LF, Janebro DI, Pereira GJS, Barbosa JAA, et al. Isotretinoin in the treatment of acne: risks x benefits. *Brazilian Journal of Pharmacology*. 2009; 90(3): 186-189.
3. Bieski GL. Riscos e benefícios do uso do medicamento isotretinoína para o tratamento da acne. *FACIDER- Revista Científica*. 2016; 1(9): 7-15.

4. Schmitt JV, Tavares M, Cerci FB. Adult women with acne have a higher risk of elevated triglyceride levels with the use of oral isotretinoin. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2011; 86(4): 807-810.
5. Vieira AS, Beijamini V, Melchior AC. The effect of isotretinoin on triglycerides and liver aminotransferases. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2012; 87(3) 382-387.
6. Nguyen R, Su J. Treatment of acne vulgaris. *Paediatrics Child Health*. 2010; 3: 119-25.
7. Araujo APS, Delgado DC, Marçal R. Acne different types and forms of treatment. VII International Meeting of Scientific Production, 2011.
8. Figueiredo A, Massa A, Picoto A, Soares AP, Basto AS, Lopes C, et al. Evaluation and treatment of the patient with acne - Part I: Epidemiology, etiopathogenesis, clinical, classification, psychosocial impact, myths and realities, differential diagnosis and complementary studies. *Revista Portuguesa de Clinica Geral*. 2011; 27:59-65.
9. Haider A, Shaw JC. Treatment of acne vulgaris. 2004;292(6):726-35.
10. Piana M, Canto GS. Atenção Farmacêutica em Dermatologia: Fármacos e Antiacnéicos. *Saúde*, 2010; 36: 39-54.
11. Cajueiro ES, Lima LBR, Partata AK. Isotretinoína e suas propriedades farmacológicas. *Revista Científica do ITPAC*. 2014;7(1):4-16.
12. Sampaio SAP, Bagatin E. Experiência de 65 anos no tratamento da acne e de 26 anos com isotretinoína oral. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2008; 83(4).
13. Costa CS, Bagatin E. Evidence on acne treatment. *Medical Journal*. 2013;131(3):193-197.
14. Diniz DGA, Lima EM, Filho NRA. Isotretinoína: perfis farmacológico, farmacocinético e analítico. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2002;38(4).
15. Brito MFM, Sant'Anna IP, Galindo JCS, Rosendo LHPM. Evaluation of clinical adverse effects and laboratory abnormalities in patients with acne vulgaris treated with oral isotretinoin. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2010;85(3):331-337.
16. Zanotto Filho A. Efeitos diferenciais do retinol e do ácido retinoico na proliferação, morte e diferenciação celular: o papel da mitocôndria e da xantina

oxidase nos efeitos pró-oxidantes da vitamina A. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas e Bioquímica). Universidade Federal do Rio Grande de Sul, Porto Alegre, 2009.

17. Borges MB, Ribeiro RKB, Costa FPP, Cavalcante JC, Bieski GL. Avaliação laboratorial do perfil lipídico e testes de lesão hepatocelular em pacientes com acne vulgar sob o uso de isotretinoína oral. *Revista Brasileira de Clínica Medica*. 2011;9(6):397-402.

18. ANVISA. Portaria nº. 344, de 12 de maio de 1988. Brasília, Ministério da Saúde, 1988.

19. Pereira WGO, Damascena RS. Evaluation of Potential Adverse Effects in patients using oral isotretinoin for the treatment of vulgar acne: A Bibliographic Review. *Id on Line Multidisciplinary and Psychology Journal*. 2017;11(35):42-55.

20. Silva MR, Carneiro SCS, Ponzio HÁ, Gontijo BFA, Cardoso AEC, Almeida FA, Zaitz C. Multicenter open clinical study of the effectiveness and tolerability of the adapalene gel at 0.1% in patients with acne vulgaris. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2003;78(2):115-167.

21. Fragoso YD, Campos NS, Tenreiro BF, Guillen FJ. Systematic review of the literature on vitamin A and memory. *Dementia e Neuropsychol*. 2012;6(4):219-222.

22. Sampaio SAP, Bagatin E. Experiência de 65 anos no tratamento da acne e de 26 anos com isotretinoína oral. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2008; 83(4):361-367.

23. Rao PK, Bhat RM, Nandakishore B, Dandakeri S, Martis J, Kamath GH. Safety and efficacy of low-dose isotretinoin in the treatment of moderate to severe acne vulgaris. *Indian Journal of Dermatology*. 2014;59(3):316-318.

24. Madeira N, Santos T, Santos Z, Marques AR. Isotretinoin, depression and suicide. *Clinical Psychiatric Journal*. 2012;(39)2:76-77.

25. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº. 1159, de 18 de novembro de 2015. Brasília, Ministério da Saúde, 2015.

26. Diniz DGA. Obtaining, characterizing and evaluating cytotoxicity on neoplastic cells of isotretinoin encapsulated in liposomes and polymeric nanocapsules. (Dissertação em Pós-Graduação em Ciências da Saúde). Brasília, UNB-UFG-UFMS, 2008.

27. Brasil. Ministério da saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Departamento de sistemas e redes assistenciais. Protocolos clínicos e Diretrizes terapêuticas. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
28. Goodman LS, Gilman AG. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 10 ed., Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2003.
29. Schmitt JV, Masuda PY, Miot HA. Acne in women: Clinical patterns in different age-groups. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2009;84:349-54.
30. Freitas LD, Santos EN. Pharmaceutical care and the use of isotretinoin. Instituto Farmacológica. 1997.
31. Silva P. Farmacologia. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan. 2002.
32. Landau M, Mesterman R, Ophir J, Mevorah B, Alcalay J, Harel A, et al. Clinical significance of markedly elevated serum creatine kinase levels in patients with acne on isotretinoin. *Acta Derm Venereol*. 2001;81:350-2.
33. Knutson K, Pershing LK. Medicamentos Tópicos. In: Gennaro ARR. A ciência e a prática da farmácia. 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
34. Duailibe DS, Alves NS. Isotretinoína – amplitude terapêutica e potencialidade tóxica. 61f. (Monografia de Bacharelado em Farmácia Bioquímica). Araguaína, FAHESA/ITPAC, 2007.
35. Milstone LM, Insogna KL, Anchman SA. Isotretinoin does have an adverse effect on bone mineral density. *Journal of American Academy of Dermatology*. 2005;(53)1:181.
36. Teixeira MAG, Franca ER. Mulheres adultas com acne: aspectos comportamentais, perfil hormonal e ultra-sonográfico ovariano. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 2007;7(1):39-43.
37. Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;45:150-157.
38. Chivot M. Treatment of acne by isotretinoin (general course). *Rev Prat*. 2002;52:845-9.
39. Furtado T, Santos SMB. Treatment of acne by isotretinoin-contraindications and counter arguments. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 1990;65(5):726-734.
40. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet*. 2012;379(9813):361-72.