



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS - UFAM
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA - ICET
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA



GLENDIA DE SOUZA MARQUES

**REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE OS PROBLEMAS
ENVOLVIDOS NO USO DA ISOTRETINOÍNA ORAL NO
TRATAMENTO DA ACNE**

ITACOATIARA - AM

2024

GLEND A DE SOUZA MARQUES

**REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE OS PROBLEMAS
ENVOLVIDOS NO USO DA ISOTRETINOÍNA ORAL NO
TRATAMENTO DA ACNE**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Farmácia da
Universidade Federal do Amazonas
(UFAM), como requisito para obtenção
do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof(a). Dr(a). Cristiane Vizioli de Castro Ghizoni

ITACOATIARA - AM

2024

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

M357r Marques, Glenda de Souza
Revisão integrativa sobre os problemas envolvidos no uso da isotretinoína oral no tratamento da acne / Glenda de Souza Marques . 2024
55 f.: il.; 31 cm.

Orientadora: Cristiane Vizioli de Castro Ghizoni
TCC de Graduação (Farmácia) - Universidade Federal do Amazonas.

1. Isotretinoína. 2. Roacutan®. 3. Reação adversa. 4. Consequências. I. Ghizoni, Cristiane Vizioli de Castro. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

GLEND A DE SOUZA MARQUES

REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE OS PROBLEMAS ENVOLVIDOS
NO USO DA ISOTRETINOÍNA ORAL NO TRATAMENTO DA ACNE

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Farmácia da
Universidade Federal do Amazonas (UFAM)
como requisito parcial para obtenção do
grau de Bacharelado.

Este trabalho foi defendido e aprovado pela banca em 26/07/2024

BANCA EXAMINADORA

Prof(a). Dr(a). Cristiane Vizioli de Castro Ghizoni - UFAM
Orientadora

Prof. Dr. Flávio Nogueira da Costa- UFAM
Avaliador

Prof(a). Dr(a). Giana Thaís Kaufmann - UFAM
Avaliador

AGRADECIMENTOS

Com o coração cheio de gratidão, dou mérito por essa conquista em primeiro lugar ao meu Deus, dono dos meus dias, do meu coração e a qual amo mais que tudo nessa vida. Nos dias maus, nos dias confusos e nos momentos em que quase desisti, era a sua mão que me ajudava a andar, mesmo fraca e sem ânimo algum. Mas tudo isso fazia parte do seu plano grandioso e do sonho que um dia ele sonhou especialmente para mim. Tudo valeu a pena e eu só consigo ver o quanto Ele é fiel e bom o tempo todo. Em Isaías 41:10 diz: Por isso não tema, pois estou com você; não tenha medo, pois sou o seu Deus. Eu o fortalecerei e o ajudarei; eu o segurarei com a minha mão direita vitoriosa.

Aos meus pais, Márcia e Marcelo, dedico minha gratidão mais que especial, obrigada por todo ensinamento, por todo investimento, pela confiança e oração. Mãe, a senhora é minha base, melhor amiga. No seu abraço, no seu cheiro, conversas e beijos encontro uma paz que não consigo descrever. Pai, também meu melhor amigo, provedor, homem profissional e ético, saiba que foi essencial no meu crescimento. Nunca esquecerei de como acordava a mim e minha irmã todas as manhãs, dizendo e profetizando que seríamos doutoras, advogadas, engenheiras e etc. Bem, suas palavras tiveram poder, aqui estou eu, farmacêutica. Sinto-me em uma dívida sem fim, mas o que eu puder retribuir, com certeza farei com todo amor e obediência. Vocês se resumem em os melhores presentes dado por Deus para cuidar de mim nesse mundo tumultuoso. Amo vocês, meus amores.

As minhas irmãs, Marcela e Clara Beatriz, obrigada por existirem. Mana se orgulha muito pelas mulheres que vocês estão se tornando, lindas e cheias de sonhos. Não há regras quando se existe amor, estaremos sempre uma pelas outras. Obrigada por acreditarem e torcerem de forma genuína por mim. Também amo vocês.

Dedico também a minha família (avós, primos, tios), dando ênfase principalmente a minha passarinha, Maria Lourença, que mesmo a puxões de orelha na infância, sempre torceu em me ver conquistando os meus sonhos, mas devido a sua doença delicada e triste que é o mal de alzheimer, não pode

ver. Ei vizinha, eu consegui! Aos meus avós Francisco, Maria do Rosário e Antônio, obrigada por toda preocupação, oração, carinho e amor. Essa conquista também dedico a vocês e os amo.

Aos meus amigos queridos de graduação, Aline Thaise, Amanda Cristine, Geovana Souza, Mateus Lucas e Maylane, obrigada por terem tornado esses anos na faculdade mais leves e felizes. Desejo sucesso a cada um nessa nova fase como profissionais farmacêuticos. A minha amiga de igreja que também considero uma irmã, Dani, obrigada por ter me ajudado em oração, por ter me escutado e saber o pior de mim e ainda assim me escolher como amiga. Sucesso também em sua carreira profissional, torço e vibro por você. Amo cada um de uma forma especial.

A minha companheira de estágio, Cristynne, grata sou pela amizade que construímos. Nesses momentos de aprendizagem, onde enfrentamos dificuldades, procuramos sempre nos ajudar e confiar uma na outra. Isso tudo tornou as coisas mais leves.

À minha orientadora, Cristiane Vizioli de Castro Ghizoni, agradeço por ter aceitado me orientar nesse trabalho importante, ter dedicado seu tempo e paciência nessa missão especial. Seu incentivo e ajuda foi crucial.

RESUMO

A acne é uma condição clínica caracterizada como uma inflamação crônica da pele, bastante frequente principalmente nos jovens, aparecendo principalmente na puberdade. Uma das opções de tratamento é a isotretinoína oral, vendida como Roacutan® nas doses de 10 ou 20 mg para acne de grau moderado a grave. A isotretinoína mostra bons resultados com a redução da produção de sebo pelas glândulas sebáceas, assim prevenindo a formação de acne. No entanto, o uso desse medicamento está associado a uma série de efeitos adversos. Dessa forma, apesar de melhorar a pele dos pacientes, esse medicamento pode trazer outros problemas de pele, nas mucosas e sistêmicos, o que gera preocupações entre os médicos, e também aos farmacêuticos que aviam essas receitas. O objetivo deste trabalho foi analisar de forma abrangente e crítica os problemas da isotretinoína no tratamento da acne, explorando as consequências do seu uso, protocolos de administração e considerações de segurança para o paciente. Foi realizada uma revisão integrativa utilizando como plataforma de busca inicial o Google Acadêmico e os trabalhos selecionados foram das plataformas como Scielo, AcervoMais e EmNuvens. Foram aplicados critérios de inclusão e exclusão para facilitar o estudo, com foco em trabalhos publicados de 2010 a 2024. No total foram selecionados 10 trabalhos e de acordo com os autores as principais reações adversas citadas foram ressecamento da pele e de membranas mucosas. Outras também são: alterações laboratoriais como aumento do colesterol, triglicerídeos e das enzimas hepáticas, alopecia, fotossensibilidade, efeitos teratogênicos (desenvolvimento pré-natal anormal) além de possível depressão, porém este é um efeito adverso que vem sendo estudado. Apesar de a isotretinoína apresentar variadas reações adversas, na mesma proporção possui uma terapia segura e efetiva no tratamento da acne. No entanto, deve-se ter cuidado com a dose e o tempo de tratamento dos pacientes. Devido a isso, mostra-se a importância de um acompanhamento farmacêutico no acesso às informações sobre reações adversas, dessa forma evitar a suspensão desnecessária do medicamento ou complicações mais sérias.

Palavras-chave: Isotretinoína; Roacutan®; Reação adversa; Consequências.

ABSTRACT

Acne is a clinical condition characterized as a chronic inflammation of the skin, quite common especially in young people, appearing mainly during puberty. One of the treatment options is oral isotretinoin, sold as Roaccutan® in doses of 10 or 20 mg for moderate to severe acne. Isotretinoin shows good results by reducing sebum production by the sebaceous glands, thus preventing the formation of acne. However, the use of this medication is associated with a series of adverse effects. Therefore, despite improving patients' skin, this medication can cause other skin, mucosal and systemic problems, which raises concerns among doctors, and also among pharmacists who fill these prescriptions. For this study, an integrative review was carried out using Google Scholar as the initial search platform and the works selected were platforms such as Scielo, AcervoMais and EmNuvens. Inclusion and exclusion criteria were applied to facilitate the study, focusing on works published from 2010 to 2024. This work had the objective comprehensively and critically analyze the problems of isotretinoin in the treatment of acne, exploring the consequences of its use, administration protocols and patient safety considerations. In total, 10 studies were selected and, according to the authors, the main adverse reactions cited were dryness of the skin and mucous membranes, laboratory changes such as increased cholesterol, triglycerides and liver enzymes, alopecia, photosensitivity, teratogenic effects (prenatal development abnormal) in addition to possible depression, but this is an adverse effect that has been studied. However, care must be taken with the dose and duration of treatment for patients. Due to this, the importance of pharmaceutical monitoring in accessing information about adverse reactions is demonstrated, thus avoiding unnecessary suspension of the medication or more serious complications.

Keywords: Isotretinoin, Roaccutane, Adverse reaction, Consequences.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Acne grau I - Acne comedoniana	16
Figura 2: Acne grau II - Acne pápulo-pustulosa	16
Figura 3: Acne grau III - Acne nódulo-cística	17
Figura 4: Acne grau IV - Acne conglobata	17
Figura 5: Acne grau V - Acne fulminans	17
Figura 6: Esquema das principais estruturas da pele	18
Figura 7: Subcamadas da epiderme	19
Figura 8: Mecanismo de formação da acne	21
Figura 9: Isotretinoína em sua forma tópica vendida como Isotrex®	22
Figura 10: Isotretinoína em sua forma oral vendida como Roacutan®	22
Figura 11: Fluxograma da seleção dos trabalhos que abordam as reações adversas	32

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Estudos selecionados que trabalharam com os efeitos adversos da isotretinoína	34
Quadro 2: Resumo dos efeitos adversos comuns e raras com o uso da isotretinoína	40
Quadro 3: Estudos relacionados com o acompanhamento farmacoterapêutico da isotretinoína	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CYP: citocromo P

DHT: dihidrotestosterona

ICET: Instituto de Ciências Exatas e Tecnologias

mg/Kg/dia: miligrama por quilograma por dia

mg/mL: miligrama por mililitro

NASPP: Núcleo de Atenção à Saúde e Práticas Profissionalizantes

ng/mL: nanograma por mililitro

Pág. e págs.: página e páginas

RAR: receptores de ácido retinoico

RNA: ácido ribonucleico

RXR: receptores retinoides X

TCC: trabalho de conclusão de curso

TER: termo de esclarecimento e responsabilidade

TGI: trato gastrointestinal

UFAM: Universidade Federal do Amazonas

µm: micrômetro

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	14
2.	REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1.	CONCEITOS SOBRE ACNES	16
2.2.	ESTRUTURA DA PELE	18
2.2.1.	<i>Epiderme</i>	18
2.2.2.	<i>Derme</i>	19
2.2.3.	<i>Hipoderme</i>	19
2.2.4.	<i>Glândulas anexas</i>	20
2.3.	A PELE COMO BARREIRA PROTETORA	20
2.4.	A PELE COM TENDÊNCIA ACNEICA	20
2.5.	TIPOS DE ISOTRETINOÍNA	22
2.6.	CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DA ISOTRETINOÍNA	23
2.6.1.	<i>Absorção</i>	23
2.6.2.	<i>Distribuição</i>	23
2.6.3.	<i>Metabolismo</i>	23
2.6.4.	<i>Eliminação</i>	24
2.7.	MECANISMO DE AÇÃO DA ISOTRETINOÍNA	24
2.8.	REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS ESPERADOS COM O USO DA ISOTRETINOÍNA	25
2.9.	PROTOCOLO DE ADMINISTRAÇÃO DA ISOTRETINOÍNA (ROACUTAN®)	26
2.9.1.	<i>Dose e duração do tratamento</i>	26
2.9.2.	<i>Acompanhamento do paciente durante o tratamento</i>	26
2.9.3.	<i>Acompanhamento farmacoterapêutico</i>	27
2.10.	LEGISLAÇÃO SOBRE O USO DA ISOTRETINOÍNA	28
3.	OBJETIVOS	30
3.1.	OBJETIVO GERAL	30
3.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
4.	METODOLOGIA	31
5.	RESULTADOS E DISCUSSÕES	33

5.1. TRABALHOS SELECIONADOS SOBRE REAÇÕES ADVERSOS	33
5.2. REAÇÕES ADVERSAS RELACIONADAS AO USO DA ISOTRETINOÍNA	37
5.3. PROTOCOLOS DE ADMINISTRAÇÃO (DOSE E DURAÇÃO DE TRATAMENTO)	41
5.4. TRABALHOS SELECIONADOS QUE ABORDAM O TEMA DE ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO	42
5.5. PAPEL DO FARMACÊUTICO NO ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO	45
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
7. REFERÊNCIAS	48
8. ANEXO	54

1. INTRODUÇÃO

A acne é uma doença dermatológica crônica que acomete milhares de pessoas no mundo todo, atingindo principalmente a face, o dorso e o tórax. Em sua etiopatogenia, com frequência há evolução de lesões comedonianas, caracterizadas por cravos abertos que são com pontos pretos e cravos fechados que são com pontos brancos, para lesões inflamatórias das glândulas sebáceas e dos folículos pilosos, levando aos diferentes níveis de acometimento da pele. A acne não oferece riscos à vida, mas pode levar à formação de cicatrizes na face e devido a isso, pode causar significativas repercussões psicossociais e prejuízo na qualidade de vida dos indivíduos que são afetados (Figueiredo *et al.*, 2011; Bhate; Williams, 2013; Silva; Costa; Moreira, 2014).

A acne é uma das patologias dermatológicas mais frequentes entre os adolescentes, com predomínio de mais de 90% durante a puberdade. O pico de incidência ocorre na faixa etária entre 15 e 17 anos, persistindo na idade adulta em 12 a 14% desses indivíduos, afetando principalmente as mulheres (Barnes *et al.*, 2012; Kontochristopoulos; Platsidaki, 2017; Wolkenstein *et al.*, 2017; Costa; Velho, 2018). Dessa forma, a acne tardia, definida pela sua presença em pessoas após os 25 anos de idade, se divide em dois tipos: persistente e de início tardio. A acne persistente caracteriza-se pelo início na adolescência e persistindo na idade adulta, enquanto a acne de início tardio é aquela com manifestação inicial após os 25 anos de idade (Costa; Velho, 2018).

O quadro clínico é determinado de acordo com nível da acne e a aparência da lesão, visto que alguns pacientes podem desenvolver manifestações mais graves, levando a ocorrência de cicatrizes, manchas e alterações na superfície da pele. Mesmo com o tratamento, a acne pode causar agravos de natureza física, ainda mais se cuidada tardiamente, permanecendo sequelas mesmo após a regressão dos quadros inflamatórios. Para os tratamentos são disponibilizados atualmente produtos cosméticos e terapias sistêmicas, no caso, tratamento com medicamentos orais específicos, dependendo do nível da acne (Deuschle, 2016).

A isotretinoína é um retinoide oral usualmente prescrito para pacientes com casos mais graves de acne e que não obtiveram boa resposta terapêutica a outros métodos (Soyuduru *et al.*, 2019; Lima; Barros; Neto, 2020). A isotretinoína pertence à lista de medicamentos “C2” da Portaria 344, de 12 de maio de 1998, portaria a qual regulamenta medicamentos sujeitos a controle especial, podendo então ser comercializado somente mediante apresentação da prescrição médica (Oliveira *et al.*, 2020).

Considerando que o Roacutan® é eficiente no tratamento de acnes de graus moderados a graves, no entanto, carrega consigo uma série de problemas devido às potenciais reações adversas. Este trabalho teve por finalidade responder à pergunta: quais os problemas envolvidos no uso da isotretinoína no tratamento da acne? Para isso, foi feito um levantamento das reações existentes (comuns e raras), a fim de gerar uma reflexão sobre os efeitos adversos que podem aparecer durante o tratamento e se o paciente deve prosseguir ou parar esse tratamento.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. CONCEITOS SOBRE ACNES

É uma doença que apresenta inflamações crônicas e que afeta os folículos pilosebáceos da pele, trazendo impacto negativo na qualidade de vida de indivíduos que sofrem com essa patologia. Assim, é reconhecida como uma das doenças de pele mais tratada no mundo atualmente (Zaenglein *et al.*, 2016; Costa; Velho, 2018).

A acne pode ser classificada conforme sua gravidade em cinco graus (Figuras 1, 2, 3, 4 e 5, págs. 16 e 17) conforme segue (López-Estebarez; Herranz-Pinto; Dréno, 2017; Oliveira; Torquetti; Nascimento, 2020):

- Grau I (acne comedoniana): considerada não inflamatória e com a presença de comedões ou cravos, abertos e fechados;

Figura 1: Acne grau I - Acne comedoniana.



Fonte: Dermatologia.net (2024)

- Grau II (acne pápulo-pustulosa): observa-se uma manifestação conjunta de comedões, pápulas (leões de acne) e pústulas (bolinhas de pus);

Figura 2: Acne grau II - Acne pápulo-pustulosa.



Fonte: Dermatologia.net (2024)

- Grau III (acne nódulo-cística): aparecem uma maior presença de nódulos e cistos, e são bastante doloridos;

Figura 3: Acne grau III - Acne nódulo-cística.



Fonte: Dermatologia.net (2024)

- Grau IV (acne conglobata): manifestada pela formação de múltiplos nódulos inflamatórios, abscessos e fístulas;

Figura 4: Acne grau IV - Acne conglobata.



Fonte: Dermatologia.net (2024)

- Grau V (acne fulminans): é o caso mais raro e grave da acne, com presença de muitos nódulos inflamatórios, abscessos e fístulas, podendo causar febre, leucocitose e artralgia.

Figura 5: Acne grau V - Acne fulminans.

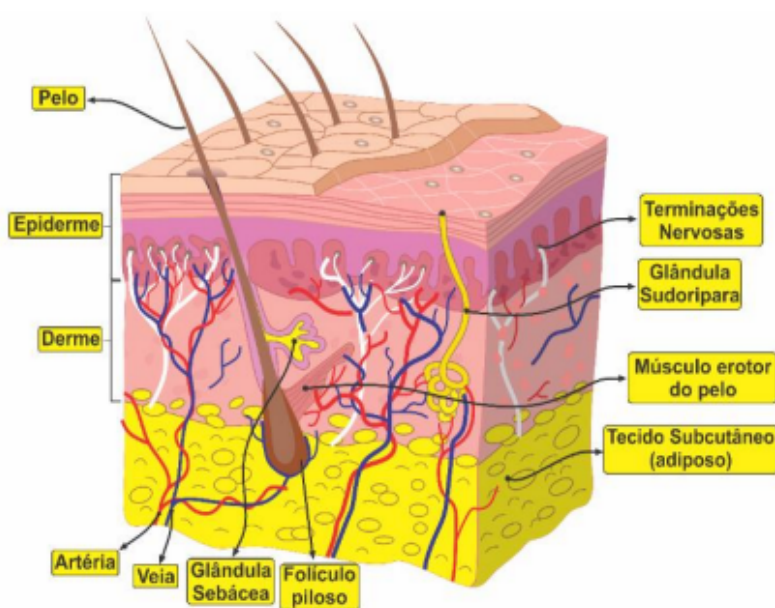


Fonte: Pereira *et al.* (2011)

2.2. ESTRUTURA DA PELE

A pele é o maior órgão do corpo humano, faz parte de mais de 16% do peso corporal e tem como função principal isolar as partes internas do ambiente externo. A pele é constituída por três camadas: epiderme, derme, hipoderme e seus anexos (Figura 6, pág. 17; Domansky; Borges, 2012).

Figura 6: Esquema das principais estruturas da pele.



Fonte: Silva *et al.* (2024)

2.2.1. Epiderme

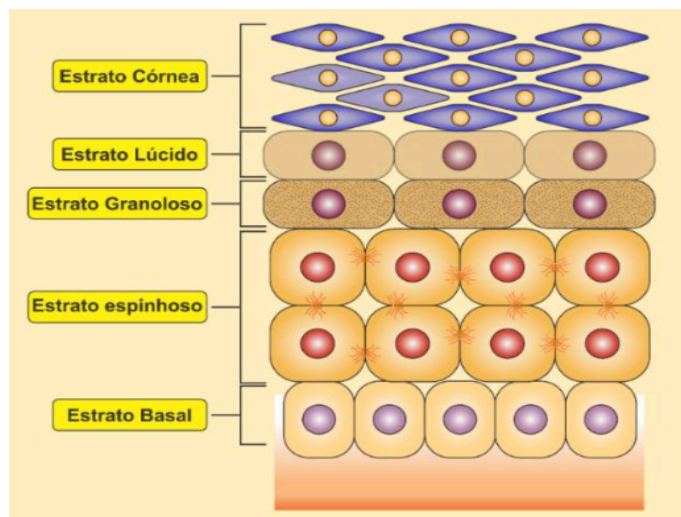
A camada externa da pele é a epiderme, sendo avascular (sem presença de vasos) com espessura de 75 a 150 μm , tendo como função principal, proteção contra agentes externos. É constituída de células epiteliais achatadas sobrepostas que as considerando de dentro para fora, estão dispostas em: camada basal, espinhosa, granulosa, lúcida e córnea (Figura 7, pág. 19; Domansky, 2012; Alves, 2019).

Conforme descrito por Rittié e Fisher (2015) as subdivisões mais profundas se resumem em:

- (1) Estrato córneo: constituído por células mortas, sem núcleo, citoplasma cheio de queratina, que são descartadas pela descamação da pele.
- 2) Estrato Lúcido: constituído por queratinócitos

com os núcleos citoqueratinizados, suas organelas estão sendo destruídas por enzimas e é a subcamada mais delgada da epiderme. 3) Estrato granuloso: composto por células achatadas e com grânulos, elas secretam substâncias no meio intercelular, como lipídeos que são responsáveis pela formação da barreira impermeável de compostos e água. 4) Estrato espinhoso: composto por células ligeiramente achatadas com núcleo central, ligam-se entre si através de desmossomos. 5) Estrato Basal: constituído por células em formato semelhante a cubos, e existe grande atividade mitótica, responsáveis pela renovação celular.

Figura 7: Subcamadas da epiderme.



Fonte: Silva *et al.* (2024)

2.2.2. Derme

A segunda camada é a derme sendo composta por tecido conjuntivo denso irregular. É uma camada cutânea que fica entre a epiderme e o tecido subcutâneo, constituído ricamente por fibras de colágeno e elastina. É eficiente para promover a sustentação da epiderme e tem participação nos processos fisiológicos e patológicos do órgão cutâneo (Oliveira, 2012; Tassinari, 2019).

2.2.3. Hipoderme

A última camada é formada pela hipoderme, considerada um órgão endócrino, constituída por adipócitos (gorduras), tem as funções de

armazenamento energético, proteger contra choques, formar uma manta térmica e modelar o corpo (Tassinari, 2019).

2.2.4. *Glândulas anexas*

A partir da derme ou do tecido adiposo subcutâneo são originados apêndices, que formam discontinuidades importantes na estrutura da pele. Incluem as unidades pilosebáceas (foliculos pilosos e glândulas sebáceas associadas), as glândulas apócrinas e écrinas (Gupta; Agrawal; Vyas, 2012).

2.3. A PELE COMO BARREIRA PROTETORA

A pele tem como função básica e essencial de prevenir a invasão por agentes externos, por isso serve como uma barreira protetora no corpo. O principal colaborador pela manutenção da integridade da pele é o estrato córneo (Kakadia; Conway, 2015).

Como função também, a pele desenvolve defesas imunológicas importantes, tendo um papel vital para as células apresentadoras de antígenos, células de Langerhans em junção com os queratinócitos, os mastócitos e os subconjuntos de linfócitos T. Todas essas estruturas e mais as secreções oleosas que são produzidas pelas glândulas sebáceas, servem para proteger principalmente a derme contra agressões mecânicas, no controle da quantidade de água presente nos tecidos e nas perdas de calor (Fernandes, 2016).

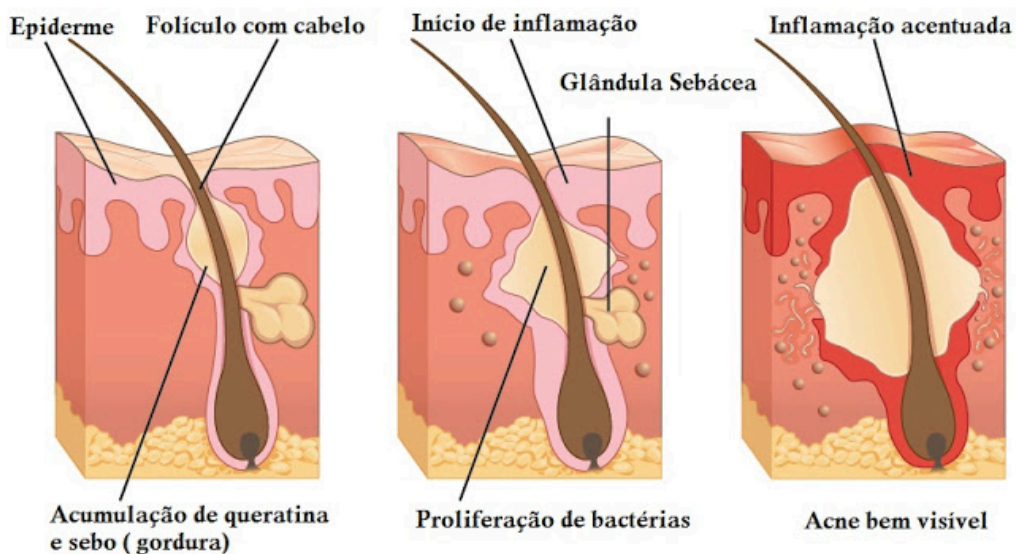
2.4. A PELE COM TENDÊNCIA ACNEICA

Segundo Lavers; Courtenay (2011) e Lavers (2014) as glândulas sebáceas numa pele saudável produzem sebo em uma quantidade normal, quantidade ideal para manter a integridade e função da pele. O movimento de queratinócitos também é considerado um evento comum do ducto folicular saudável. Em decorrência ao crescimento do pelo, isso leva à expulsão do sebo produzido e simultaneamente acontece o movimento dos queratinócitos. Em casos de pele com tendência acneica, nota-se uma mudança na unidade

pilosebácea, pois ocorre a hiperqueratinização folicular anormal, a descamação do exterior diminui e há aumento da proliferação de queratinócitos no folículo piloso. Agindo em conjunto, acontece uma produção excessiva de sebo e uma perturbação da maturidade dos queratinócitos, isso aumenta a adesão entre as células que revestem o ducto pilosebáceo. Este conecta o folículo e resulta no bloqueio da unidade pilosebácea e desenvolvimento de microcomedões.

O canal folicular inclui não só queratinócitos, mas também bactérias *Propionibacterium acnes* e ácidos graxos livres os quais são produzidos a partir de triglicerídeos, pela atividade da enzima lípase libertada pela bactéria (Akaza *et al.*, 2014). Os folículos sebáceos, ao apresentar um microcomedão (Figura 8, pág. 21), disponibilizam um ambiente anaeróbio e rico em lipídeos que favorece a colonização pela bactéria *P. acnes* (Williams; Dellavale, 2012).

Figura 8: Mecanismo de formação da acne.



Fonte: Saber atualizado (2019)

Pele, principalmente oleosa, são mais acometidas pela acne, pois o sebo é produzido de forma exagerada (Vyas; Sonker; Gidwani, 2014). A hiperseborreia que acontece devido a hiperplasia, ocorre por influência principalmente hormonal. Quando metabolizado, o hormônio testosterona é reduzido a dihidrotestosterona (DHT) por ação da enzima 5 α -redutase tipo I e a DHT é responsável pelas alterações sebáceas nas áreas seborreicas (Figueiredo *et al.*, 2011).

Em doentes com acne, o sebo apresenta alterações na sua composição. Este torna-se mais espesso, irritante e por isso se torna comedogênico (Zouboulis; Jourdan; Picardo, 2014). Para diferentes tons de pele, o processo de acne também pode variar. Indivíduos com tons de pele mais escuros, por exemplo, estão mais suscetíveis a hiperpigmentação pós-inflamatória (Fernandes, 2016).

2.5. TIPOS DE ISOTRETINOÍNA

O tratamento da acne com isotretinoína pode ser feito por duas vias: oral ou tópica, sendo vendida nas farmácias como Isotrex® e Roacutan® como mostram as figuras 9 e 10 (pág. 23).

Figura 9: Isotretinoína em sua forma tópica vendida como Isotrex®.



Fonte: Pharmica (2020)

Figura 10: Isotretinoína em sua forma oral vendida como Roacutan®.



Fonte: Mundo Boa Forma (2015)

Atualmente, o tratamento mais comum para a acne de graus 3 (moderado) a 5 (grave) é feito com a isotretinoína oral de 10 ou 20 mg (Kolbe;

Silva, 2017). A mesma é o único tratamento para acne que pode reduzir de forma prolongada ou até mesmo curar, por induzir a diminuição da glândula sebácea. A isotretinoína reduz a secreção sebácea e diminui a hiperqueratinização do canal infundibular, enquanto reduz a inflamação local (Andrade Jr.*et al.*, 2019).

2.6. CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DA ISOTRETINOÍNA

2.6.1. Absorção

A isotretinoína oral é absorvida no trato gastrointestinal (TGI) e sua biodisponibilidade é 1,5 a 2 vezes superior ao ser ingerida com alimentos em relação a sua ingestão em jejum. Por ser um fármaco lipofílico, a biodisponibilidade aumenta se os alimentos ingeridos juntos forem ricos em gorduras. A sua concentração plasmática atinge valores máximos após 1 a 4 horas para uma dose de 100 mg de isotretinoína (Khalil; Darwish; Al-Qahtani, 2020; Fallah; Rademaker, 2021; PubChem, 2021).

Em um estudo comparativo com uma dose oral de 40 mg, os indivíduos em jejum atingiram uma concentração máxima de 314 ng/mL em 2,9 horas. Já os indivíduos que receberam uma refeição rica em gordura e doses orais também de 40 mg atingiram uma concentração máxima de 395 ng/mL em 6,4 horas (PubChem, 2021).

2.6.2. Distribuição

A isotretinoína liga-se às proteínas plasmáticas, especificamente à albumina, sendo rapidamente distribuída para o plasma (Fallah; Rademaker, 2021).

2.6.3. Metabolismo

A metabolização acontece no fígado pelo sistema enzimático do citocromo P450 (CYP P450) sendo transformada em três principais metabólitos: ácido 4-oxo-isotretinoína, ácido trans retinoico e ácido

4-oxo-tretinoína, sendo o primeiro o principal metabólito. Ocorre oxidação para 4-oxo-isotretinoína, isomerização em pequenas quantidades para tretinoína e conjugação glicurônica antes de sua eliminação biliar e urinária (PubChem, 2021; Eurofarma Bulas).

2.6.4. Eliminação

A excreção dos metabólitos e da isotretinoína conjugados são eliminados na urina, enquanto o fármaco não metabolizado é eliminado nas fezes. O seu tempo de meia-vida varia entre 7 e 39 horas com um tempo médio de eliminação de 20 horas, enquanto o tempo de meia-vida da 4-oxo-isotretinoína é superior variando entre 17 e 50 horas e com um tempo médio de eliminação de 29 horas (PubChem, 2021; Khalil; Darwish; Al-Qahtani, 2020). Após o fim do tratamento, a isotretinoína demora de 2 a 4 semanas para desaparecer totalmente do sangue (Venereologia, 2006).

2.7. MECANISMO DE AÇÃO DA ISOTRETINOÍNA

A isotretinoína atua como uma espécie de hormônio e sua atividade biológica inicia após se ligar e ativar os receptores do ácido retinoico (RAR) e os receptores retinoides X (RXR). Na sequência, se alia aos fatores de transcrição, então o complexo ligante-receptor se une a regiões promotoras dos genes-alvo, promovendo a regulação de sua expressão, induzindo a transcrição gênica. O RNA mensageiro passa para o citoplasma e no ribossomo ocorre a síntese do material proteico (tradução) que regula a proliferação e diferenciação celular, a inflamação e o funcionamento das glândulas sebáceas (Borges *et al.*, 2011).

A isotretinoína e seus metabólitos reduzem a produção de sebo e o crescimento da *P. acne*. Resumidamente, induzem apoptose nos sebócitos, levando a uma diminuição na produção de sebo, consequentemente redução na formação de comedões e hiperqueratinização. Também reduz o tamanho dos ductos sebáceos e torna o microambiente menos hospitaleiro para bactérias causadoras de acne. Pode aumentar os mecanismos imunológicos e

alterar a quimiotaxia dos monócitos para reduzir a inflamação (Oliveira *et al.*, 2020).

2.8. REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS ESPERADOS COM O USO DA ISOTRETINOÍNA

De acordo com Neto *et al.* (2015), a isotretinoína oral pode causar inúmeras reações adversas e tem vasto potencial teratogênico (desenvolvimento pré-natal anormal). Consequentemente o tratamento com a isotretinoína para acne só deve ser indicado em situações moderadas a graves (graus III, IV e V).

Dependendo da dose do retinoide utilizado, os efeitos benéficos vão acontecer na mesma proporção das reações adversas, sendo divididos em efeitos mucocutâneos e sistêmicos. No entanto, com o tratamento é esperado, na maioria dos casos, que as reações indesejadas sejam reversíveis, com exceção para teratogenicidade (Borges *et al.*, 2011; Bagatin *et al.*, 2020).

Com o tratamento, as reações esperadas são ressecamento da pele, mucosa e lábios, que ocorre em cerca de 99% dos pacientes, devido a redução da produção de sebo. Outros, ainda comuns, são o ressecamento da mucosa nasal e a xerostomia (boca seca), que ocorrem em torno de 50 a 40 % dos casos, e podem levar a epistaxe (sangramento do nariz). Outros menos frequentes são queixas oftalmológicas, como xeroftalmia (alteração das lágrimas) e blefarconjuntivite (vermelhidão, coceira e sensação de corpo estranho nos olhos) ocorrendo em 25% dos casos, mas são comumente controlados com o uso de colírios lubrificantes (Naccer; Cambruzzi, 2020).

Para Brito *et al.* (2010) a nível sistêmico as reações adversas podem atingir os ossos (dor óssea), os músculos, tireoide, rins, olhos, ouvidos, trato gastrointestinal e alterações neuropsíquicas. As alterações laboratoriais também são percebidas em função da toxicidade hepática, hematológica e alterações no lipidograma.

Para as gestantes a isotretinoína causa riscos, pela sua ação teratogênica, principalmente durante o primeiro trimestre de gravidez. Devido a esses riscos, o medicamento só é prescrito quando estiver excluída a possibilidade de gravidez (Borges *et al.*, 2011). A teratogenicidade é o risco

mais grave e irreversível, por isso é obrigatório aguardar a menstruação para iniciar o tratamento, deve-se orientar a contracepção adequada durante e até um mês depois de completar o tratamento (Picosse *et al.*, 2016).

2.9. PROTOCOLO DE ADMINISTRAÇÃO DA ISOTRETINOÍNA (ROACUTAN®)

2.9.1. Dose e duração do tratamento

Por definição farmacológica, existe uma dose mínima e máxima diária necessária para que não haja recidivas da acne após o uso da isotretinoína. Esse parâmetro varia de 0,5 a 1,0 mg/Kg/dia, mas pacientes com lesões muito avançadas podem receber doses de até 2 mg/Kg/dia. A quantidade e frequência podem ser ajustadas observando a resposta clínica e a ocorrência de reações adversas. Para a dose total cumulativa, que refere-se à soma total do medicamento administrado ao longo de um período de tempo prolongado, o recomendado é atingir uma dose total cumulativa de 120 a 150 mg/Kg para diminuir as recidivas (Ministério da Saúde. Portaria nº. 1159, de 18 de novembro de 2015).

O tempo de tratamento, na maioria dos casos, será de 4 a 6 meses, podendo ser estendido até 9 meses no caso de resposta insuficiente (Nast, 2012). Caso houver persistência das lesões, um segundo período de tratamento pode ser iniciado após 2 meses do término do anterior (Ministério da Saúde. Portaria nº. 1159, de 18 de novembro de 2015).

Para iniciar o tratamento, o médico deve pesar o paciente e determinar a dose inicial (recomendada entre 0,5 - 1,0 mg/Kg/dia). Assim, como exemplo, um paciente com peso corporal de 80 Kg, iniciando com a dose mínima, tomaria 40 mg/dia (80 Kg x 0,5 Kg/dia). Com esse valor, o médico irá determinar a quantidade por dia de comprimido que o paciente irá tomar, que nesse exemplo, seria de 2 comprimidos de 20 mg.

Para definir o tempo de tratamento usa-se a dose cumulativa, assim tem-se 9.600 mg/Kg (80 Kg como peso do paciente x 120 mg/dia da dose cumulativa mínima) a 12.000 mg/Kg (80 Kg como peso do paciente x 150 mg/dia da dose cumulativa máxima). Na sequência, divide esses valores pela

dose diária para se ter o tempo de tratamento, que nesse caso seria de 8 meses (9.600 mg/Kg / 40 mg = 240 dias) a 10 meses (12.000 mg/Kg / 40 mg = 300 dias). No entanto, deve-se avaliar a dose e o tempo de tratamento, junto com os resultados do tratamento e as reações adversas (Ministério da Saúde. Portaria nº. 1159, de 18 de novembro de 2015).

2.9.2. Acompanhamento do paciente durante o tratamento

Para Picosse *et al.* (2016) é importante nortear o paciente sobre as reações a nível cutâneo-mucosas. Como já conhecidos as reações esperadas na pele, é preciso acompanhar o tratamento com o uso tópico de outros produtos para diminuir os efeitos indesejados, nesse caso, orientando principalmente o uso de lubrificantes labiais, hidratantes para a pele, mucosas nasais e conjuntivais, além desses, fazer o uso do protetor solar diariamente.

Além dos cuidados a níveis cutâneo-mucosas, o paciente precisa fazer acompanhamento da função hepática um mês antes e um mês depois do início do tratamento. Os triglicerídeos devem ser verificados a cada três meses, e em caso de pacientes diabéticos é preciso verificar os níveis de glicose (Moraes; Sanches; Coelho, 2014).

Em caso de anormalização de valores de triglicerídeos séricos acima de 800 mg/mL corre risco de pancreatite. Com transaminases hepáticas séricas acima de 2,5 vezes dos valores normais deve-se interromper o tratamento e repetir os exames depois de 15 dias. Havendo a normalidade das transaminases, pode-se reintroduzir a isotretinoína em dose mais baixa, com controle estrito. Não havendo mudança nessa alteração, o paciente deverá ser encaminhado para investigação de hepatopatia (Brasil, 2015).

De acordo com Pontes e Lobo, (2021) a obesidade se inclui no grupo das contraindicações ao uso da isotretinoína em relação aos distúrbios de colesterol ou triglicerídeos, além de doenças como diabetes insulino-dependente, doença hepática, renal, epilepsia, depressão e psicose.

Para pacientes portadores ou com suspeita de diabetes é recomendado que os níveis de glicose sanguínea sejam verificados constantemente, pois podem ocorrer aumentos na glicemia de jejum (Bula Isotretinoína, 2024).

Para grávidas e mulheres que amamentam, o Roacutan® por ser teratogênico, pode ocasionar graves defeitos físicos ao feto quando ocorrer gravidez durante o seu uso ou até mesmo um mês após sua interrupção. Por este motivo, não deve ser tomado por mulheres grávidas ou que possam engravidar. Durante a gravidez a administração da isotretinoína, em qualquer quantidade ou mesmo durante curtos períodos, existe um risco extremamente alto de nascimento de uma criança deformada. Todos os fetos expostos podem potencialmente ser afetados. Há também um risco elevado de aborto espontâneo.

Como a isotretinoína apresenta riscos conhecidos (reações adversas), salienta-se a importância do termo de esclarecimento e responsabilidade (TER; anexo 8; págs. 54 e 55), com a intenção de conscientizar, esclarecer e auxiliar os pacientes que irão iniciar o tratamento da acne com o Roacutan®. Dessa forma, é necessário analisar o grau da acne em que aquele paciente se encontra e assim prosseguir para um acompanhamento profissional de qualidade, para que esse paciente tenha menos riscos possíveis com o uso do fármaco (Gonçalves *et al.*, 2021). Este termo é obrigatório para o paciente ou o responsável legal ter conhecimento dos riscos, benefícios e reações adversas devido ao uso de medicamento preconizado neste protocolo (Moraes; Coelho; Sanches, 2014).

2.9.3. Atenção farmacêutica na farmacoterapia

A atenção farmacêutica é definida como um conjunto de atitudes, comportamentos, compromissos, inquietudes, valores éticos, funções, conhecimentos, responsabilidades e destreza do farmacêutico na prestação da farmacoterapia, a fim de ajudar nos resultados terapêuticos que contribuam com a melhoria da saúde e qualidade de vida do paciente (Silva; Costa; Moreira, 2014).

O farmacêutico deve orientar o paciente durante o ato de dispensação, quanto às interações medicamentosas, cuidados na administração, conservação adequada do fármaco, questionar sobre reações alérgicas, se esse paciente faz uso de outros medicamentos, reforçar a importância do cumprimento correto do tratamento, bem como, acompanhar a realização de

exames laboratoriais periódicos. Além de, verificar o uso de medidas contraceptivas pelas pacientes tratadas com medicamentos que podem levar a teratogenicidade, como é o caso da isotretinoína (Silva, 2022). Assim, de acordo com Lemes (2020) é importante que o acompanhamento seja realizado pelo farmacêutico, em qualquer estabelecimento no qual a isotretinoína for dispensada.

2.10. LEGISLAÇÃO SOBRE O USO DA ISOTRETINOÍNA

De acordo com a Portaria Nº 344, de 12 de maio de 1998, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a qual regulamenta a venda de medicamentos sujeitos a controle, a isotretinoína é um fármaco de receita especial da lista C2. Este fármaco só pode ser comercializado sob prescrição médica, com retenção de receita e apresentação de termo fornecido pelo prescritor, que deve relatar a utilização do medicamento e suas possíveis restrições de uso e reações adversas. Utiliza-se a Notificação de Receita Especial, de cor branca, que possui validade de 30 dias.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Analisar de forma abrangente e crítica o impacto da isotretinoína no tratamento da acne, explorando as consequências do seu uso, protocolos de administração e considerações de segurança para o paciente.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Fazer um levantamento bibliográfico com foco nas reações adversas associados ao uso de isotretinoína;
- Analisar os protocolos de administração da isotretinoína (dose e duração do tratamento);
- Examinar o papel do farmacêutico no acompanhamento farmacológico.

4. METODOLOGIA

A metodologia aplicada foi a revisão integrativa. Esta tem uma abordagem metodológica referente às revisões, a qual permite a inclusão de estudos experimentais e também não-experimentais para uma compreensão completa do que está sendo analisado. Combina dados da literatura teórica e empírica, além de incorporar um vasto leque de objetivos como: definição de conceitos, revisão de teorias e evidências, e análise de problemas metodológicos de um tópico particular (Souza; Silva; Carvalho, 2010).

A busca de dados foi precedida da seguinte pergunta norteadora: quais os problemas envolvidos no tratamento da acne fazendo o uso da isotretinoína oral? Existem variadas pesquisas envolvendo a isotretinoína, além de muitos trabalhos com informações repetidas. No entanto, foi escolhido abordar o tema focando nos problemas envolvidos ao uso da isotretinoína de forma mais direta, por ser uma parte mais escassa na pesquisa bibliográfica.

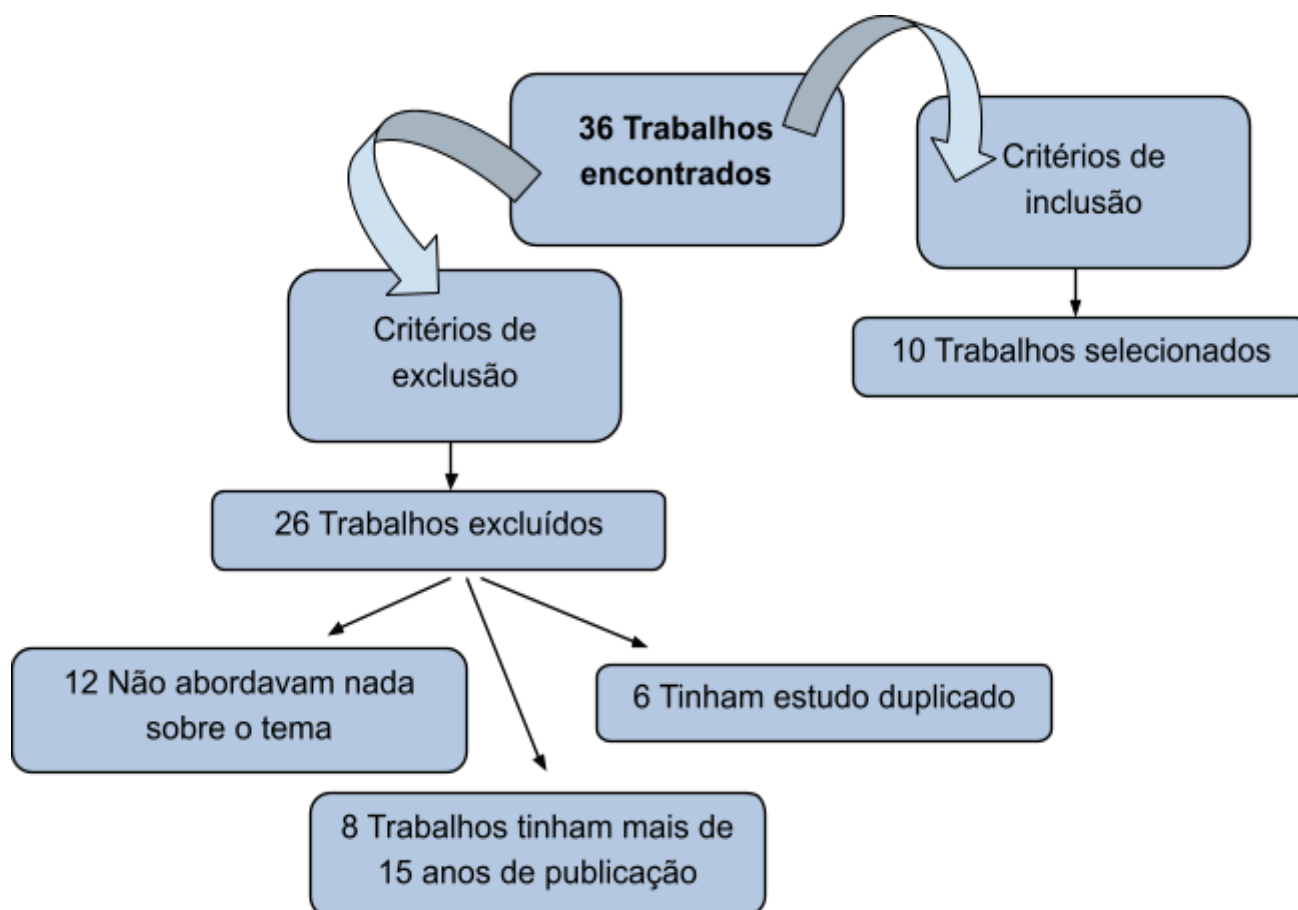
O levantamento bibliográfico abrangeu trabalhos científicos dos anos de 2010 a 2024. Foi utilizado como plataforma de busca inicial o Google Acadêmico e os trabalhos selecionados foram das plataformas como Scielo, AcervoMais e EmNuvens. Esses bancos de dados são conhecidos por conterem uma ampla variedade de artigos acadêmicos e científicos em diversas áreas. As buscas foram conduzidas utilizando os seguintes termos em português: "isotretinoína", "acne vulgar", "Roacutan", "consequências do uso da isotretinoína" e "reação adversa da isotretinoína"; e em inglês: "isotretinoin", "acne vulgaris", "Roaccutane", "consequence of using isotretinoin" and "adverse reaction to isotretinoin".

Foram adotados como critérios de inclusão: (1) relevância ao tema; (2) publicações em português e inglês; (3) estudos publicados nos últimos 15 anos; (4) estudos que discutam os problemas causados pela isotretinoína no tratamento da acne. Os critérios de exclusão utilizados foram: (1) estudos publicados antes de 2010; (2) ausência de informações sobre os problemas causados pela isotretinoína.

Ao todo, a seleção inicial abrangeu um total de 36 trabalhos (Figura 11; pág.31), e após uma leitura seletiva e minuciosa foram excluídos 26, pois 12 não abordavam o tema, 8 tinham publicações com mais de 15 anos e 6

estavam com estudos duplicados, isso tudo de acordo com os critérios de exclusão. Ao final, 10 artigos foram incluídos por abordarem o tema central desta pesquisa, que são as reações adversas.

Figura 11: Fluxograma da seleção dos trabalhos selecionados que abordam as reações adversas.



Fonte: Autor (2024)

Os mesmos 10 trabalhos selecionados para comparação dos efeitos adversos, foram utilizados para comparar as doses e os tempos de tratamentos. Enquanto, para investigar o papel do farmacêutico no acompanhamento farmacoterapêutico foram selecionados 4 trabalhos diferentes dentre os 26 trabalhos excluídos inicialmente..

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1. TRABALHOS SELECIONADOS SOBRE REAÇÕES ADVERSOS

O quadro 1 (págs. 34 a 36) apresenta os 10 trabalhos selecionados tendo as colunas com: autores, ano de publicação, principais objetivos e principais conclusões relacionadas ao tema de estudo. Quanto ao idioma de publicação foram: 1 em inglês e 9 em português. Ao considerar o tipo de trabalho, 3 são revistas, 3 artigos de revisão, 1 monografia, 1 dissertação (mestrado) e 2 jornais. Sobre o tipo de pesquisa: Brito *et al.* (2010), Oliveira *et al.* (2020), Lemes *et al.* (2020), Gonçalves *et al.* (2021) e Silva *et al.* (2023) são pesquisas com questionário; Silva *et al.* (2022) além de uma pesquisa com questionário também é uma revisão bibliográfica; Goulart (2013) é uma pesquisa experimental com ratos machos; Moraes; Coelho; Sanches (2014) e Pereira e Damascena (2017) são revisões bibliográficas; Naccar e Cambuzzi (2020) além de revisão bibliográfica é uma pesquisa com os prescritores.

Quadro 1: Estudos selecionados no levantamento bibliográfico no período de 2010 a 2023 que trabalharam com as reações adversas e protocolo de administração da isotretinoína.

N°	Título do artigo	Autores e ano de publicação	Objetivos	Conclusão
1	Avaliação dos efeitos adversos clínicos e alterações laboratoriais em pacientes com acne vulgar tratados com isotretinoína oral.	Brito <i>et al.</i> (2010)	Avaliar a tolerabilidade da isotretinoína oral, com atenção, no metabolismo lipídico, função hepática e reações adversas clínicas.	Os pacientes apresentaram efeitos adversos, compatíveis com os da literatura, e, em sua maioria, controlados com medicações sintomáticas. Concluíram que a isotretinoína é uma droga segura, em relação a seus efeitos adversos, tanto clínicos como laboratoriais.
2	Efeito do Roacutan® (isotretinoína) sobre o aparelho reprodutor de ratos Wistar adultos.	Goulart (2013)	Avaliar os efeitos do tratamento com Roacutan® 20 mg sobre o compartimento intertubular de testículos de ratos Wistar adultos.	O tratamento com Roacutan® nas doses 0,2 e 0,4 mg/animal/dia causou redução do compartimento intertubular, acompanhado pela redução do percentual de macrófago, do número de células de Leydig e, conseqüentemente, a redução de níveis de testosterona plasmática. Entende-se que o uso do Roacutan® por homens deve ser feito com cautela.
3	O tratamento da acne vulgar com isotretinoína.	Morais; Coelho; Sanches (2014)	Verificar se há outros estudos que comprovem a eficácia de isotretinoína no tratamento da acne.	A droga realmente é muito eficiente, o que faz com que ela seja cada vez mais prescrita pelos especialistas.
4	Avaliação dos potenciais efeitos adversos em pacientes em uso de isotretinoína oral para o tratamento de acne	Pereira e Damascena (2017)	Identificar através de minuciosa pesquisa bibliográfica os potenciais efeitos adversos do tratamento de acne vulgar com a isotretinoína.	Ainda que a isotretinoína apresente uma série de reações adversas, a mesma possui uma terapia efetiva no tratamento da acne, solucionando mais de 80 % dos casos. Desta forma o farmacêutico deve frisar os riscos teratogênicos, posologia, possíveis

	vulgar: uma revisão bibliográfica.			reações e interações medicamentosas para uma farmacoterapia bem-sucedida.
5	Isotretinoína: novas facetas de utilização.	Naccer e Cambruzzi (2020)	Avaliar os benefícios clínicos da terapêutica com o retinoide em outras patologias, além da sua indicação clássica e estimar o conhecimento dos possíveis prescritores.	Foi avaliada a relevância da compreensão do emprego da isotretinoína, uma vez que este princípio ativo se apresenta como uma nova opção terapêutica para diversas doenças.
6	Isotretinoína no tratamento da acne: riscos e benefícios.	Oliveira <i>et al.</i> (2020)	Detectar os riscos e benefícios do uso de isotretinoína no tratamento de acne grave.	Dentre a amplitude de problemas acarretados pela acne vulgar, a isotretinoína apresenta-se como o tratamento mais eficaz. Apesar de o fármaco denotar uma boa efetividade, concomitantemente é possuído de uma série de efeitos adversos expressivos que frequentemente dificulta o término do tratamento. Diante dos fatos expostos se faz necessário um tratamento e acompanhamento adequado com a participação de uma equipe multidisciplinar e inclusão relevante do farmacêutico, já que o mesmo é quem conhece a farmacologia do medicamento, seus efeitos adversos e interações.
7	Avaliação do conhecimento e o uso de isotretinoína com alunos de uma instituição de ensino superior do município de Anápolis - Goiás.	Lemes <i>et al.</i> (2020)	Avaliar o conhecimento e o uso de isotretinoína com alunos de uma instituição de ensino superior do município de Anápolis - Goiás.	Ambos os sexos procuram o uso da isotretinoína para tratamento. Desta forma, o estudo realizado buscou conhecer mais sobre o perfil dos usuários desse fármaco, juntamente com os efeitos adversos mais apresentados e se houve recidivas da acne após o uso.
8	Uso indiscriminado de isotretinoína no tratamento da acne	Gonçalves <i>et al.</i> (2021)	Revisar na literatura sobre os principais efeitos adversos da isotretinoína oral, os riscos para a saúde de indivíduos que fazem	Entende-se que o uso indiscriminado da isotretinoína traz complicações sérias à vida do paciente, podendo

	severa e seus efeitos adversos.		uso sem o acompanhamento profissional e discutir sobre os benefícios e malefícios desse medicamento.	ser atribuído à falta de informação sobre o risco da droga farmacêutica.
9	Riscos e benefícios do uso da isotretinoína em mulheres: Desenvolvimento de creme hidratante facial de Aloe vera com ácido glicólico para combate dos efeitos adversos cutâneos.	Silva <i>et al.</i> (2022)	Conscientizar sobre os riscos e benefícios do uso do Roacutan® (isotretinoína), no público feminino; promover o uso de cosméticos feitos a partir de ativos naturais, bem como suas propriedades eficazes no tratamento dos efeitos adversos cutâneos.	Este trabalho destina-se a complementar o conhecimento geral sobre a isotretinoína, comercialmente conhecido como Roacutan®, com a ajuda de outras pesquisas e artigos publicados. Foi coletado novos dados através de pesquisas que mostrassem o conhecimento público sobre este tema, onde foi descoberto que os possíveis riscos e efeitos adversos deste medicamento ainda não são conhecidos pelo público. Por isso, o objetivo do grupo é aumentar a conscientização sobre seus riscos e benefícios, e a importância de prevenir o uso imprudente do medicamento, além de oferecer uma alternativa aos efeitos adversos cutâneos citados, sendo este, um hidratante facial de Aloe vera e ácido glicólico.
10	Isotretinoína no tratamento da acne vulgar nos pacientes do Núcleo de Atenção à Saúde e Práticas Profissionalizantes (NASPP) no município de Guanambi - BA: expectativas, experiências e desafios.	Silva <i>et al.</i> (2023)	Analisar as expectativas, experiências e desafios dos pacientes do NASPP, no município de Guanambi - BA, que utilizam a isotretinoína no tratamento da acne vulgar.	As expectativas e experiências dos participantes são congruentes e que os desafios encontrados não interferiram suficientemente para que os pacientes desajassem abandonar o tratamento.

Fonte: Autor (2024)

5.2. REAÇÕES ADVERSAS ENVOLVIDAS NO USO DA ISOTRETINOÍNA RELATADAS NOS ARTIGOS

O tratamento normalmente é realizado com o uso de antimicrobianos, retinoides e agentes abrasivos. A isotretinoína, apesar de ser um fármaco de eficácia no tratamento da acne, no desenvolvimento de uma série de reações adversas, principalmente relacionados a alterações bioquímicas, à pele e membranas mucosas. Apontaram que ressecamento da pele, lábios, mucosa nasal, bucal e ocular, elevação de enzimas hepáticas, colesterol e triglicérides são reações comuns ao uso da isotretinoína. Como reações sistêmicas apontaram que a medicação pode atingir os ossos, causando dor óssea, músculos, tireoide, rins e o trato gastrointestinal. Essas reações tanto mucocutâneas quanto sistêmicas são corroboradas pelos outros nove estudos citados na tabela anterior.

Apesar das reações comuns serem prejudiciais, Silva (2023) acredita que o tratamento é de extrema importância para contribuir na melhora da qualidade de vida, e a isotretinoína (Roacutan®) é a terapia medicamentosa de melhor resultado.

Brito *et al.* (2010) fez um levantamento de dados através da aplicação de questionários para cento e cinquenta pacientes de um ambulatório de Recife (PE). Queixas comuns relatadas pelos pacientes foram: ocorrência de epistaxe (sangramento do nariz), blefarconjutivite (vermelhidão dos olhos), fotossensibilidade das córneas, queda de cabelo e pêlos, unhas fragilizadas e piodermite (celulite). A nível sistêmico, alguns pacientes relataram apresentar dor óssea, cefaleia, queixas auditivas e taquicardia.

Gonçalves *et al.* (2021) destaca como reação indesejada comum, não citada por outros trabalhos, halitose medicamentosa devido a hipossalivação causada pela isotretinoína. Outras reações comuns citadas neste trabalho são: prurido anal, erupções cutâneas, queimação e vermelhidão na pele. Os autores relataram como reações adversas raras: diarreia grave, dor forte no estômago, olhos e pele amarelados, alterações neuropsíquicas (mudanças de comportamentos, tentativas e pensamentos suicidas). Corroborando com

Gonçalves *et al.* (2021), Pereira e Damascena (2017) relatou também que o medicamento causou alterações de humor/comportamento.

Oliveira *et al.* (2020) encontraram em suas pesquisas como reações adversas mais comuns: prurido (coceiras que aparecem em diversas partes da pele), descamação da pele e dermatite. Enquanto o trabalho de Gonçalves *et al.* (2021) destacou apenas o prurido no ânus e o de Pereira e Damascena (2017) especificou que as dermatites são faciais.

Naccer e Cambruzzi (2020) fizeram um levantamento de dados com alunos de medicina e médicos, uma pesquisa em relação ao uso da isotretinoína no tratamento de acne e de outras doenças como rosácea, pitiríase e alopecia, além de uma revisão bibliográfica. Como resultado tiveram que o uso estava mais voltado para tratamento da acne do que de outras doenças, e a reação adversa mais relatada nestes pacientes foi ressecamento, porém não especificaram de qual tecido ou mucosa. Com a pesquisa bibliográfica, o trabalho apontou que o uso da isotretinoína pode causar resistência insulínica. Corroborando, dessa forma, com o trabalho de Moraes, Coelho e Sanches (2014), que alertou que pacientes diabéticos, durante o uso da isotretinoína, devem verificar os níveis de glicose devido à resistência insulínica. Entretanto, este trabalho deixou dúvidas quanto a frequência que se deve verificar os níveis de glicose, também se pacientes não diabéticos deveriam fazer essa análise, além de ambos os trabalhos não explicarem o mecanismo que leva à resistência insulínica.

O trabalho de Moraes, Coelho e Sanches (2014) relatou cefaleia, fotossensibilidade das córneas e fragilidade das unhas, além de ter destacado várias reações adversas que não apareceram em nenhum dos outros nove autores citados na tabela 1. Tais reações foram: sangramento e inflamação das gengivas, emagrecimento, sudorese, sede, diminuição da libido, impotência e insônia.

A reação adversa mais grave, além de irreversível, apontada pelos trabalhos selecionados é o teratogênico. Nove dos estudos destacam que o uso da isotretinoína não é liberado para gestantes. Naccer e Cambruzzi (2020) explica que a medicação atravessa a barreira placentária e, dessa forma, seu uso afeta diretamente o feto, podendo levar a abortos espontâneos e má formação. Moraes, Coelho e Sanches (2014) destacou que após quatro meses

do término do tratamento ainda podia-se ter no organismo ação da medicação, então somente após esse período a mulher deve pensar em engravidar. Brito *et al.* (2010) enfatizou que é necessário instituir obrigatoriamente um método anticoncepcional para as pacientes femininas. Pereira e Damascena (2017) enfatizou que a paciente deve estar segura, concordar e assinar o TER (anexo 8; págs. 54 e 55) com o comprometimento de não engravidar nesse período de tratamento.

Goulart (2013) fez um estudo investigativo para ver o efeito tóxico do Roacutan® nos homens, analisando alterações da morfofisiologia do aparelho reprodutor de ratos. Ratos da linhagem Wistar foram selecionados e divididos entre três grupos: 2 tratados e 1 controle. Os ratos tratados receberam 0,2 e 0,4 mg da droga em 1 mL de óleo de soja por dia, durante 60 dias. Após os ratos foram eutanasiados e foram feitas análises dos órgãos reprodutores, estereologia testicular, avaliação espermática e dosagem de testosterona sérica. Os resultados mostraram redução dos níveis de testosterona plasmática e do peso da próstata. Sobre a viabilidade espermática houve prejuízo na integridade das membranas espermáticas acompanhado da baixa motilidade total dos espermatozoides. Dessa forma, baseado nesses resultados, o fármaco parece exercer um efeito tóxico na porção endócrina testicular.

Lemes *et al.* (2020) desenvolveu uma pesquisa através de questionário com trezentos alunos em uma instituição de ensino superior do município de Anápolis (GO). Na pesquisa sobre as reações adversas, 14% dos pacientes reclamaram de depressão, 42% dor de cabeça, 25% falta de ar, 11% aumento do colesterol e 42% reclamaram de ressecamento dos olhos.

Silva *et al.* (2023) realizou um estudo através de perguntas, com seis participantes no NASPP de Guanambi (BA). Foram apontados como reações adversas: ressecamento de mucosas em geral, mal-estar, unhas frágeis, queda de cabelo, alterações laboratoriais (como aumento de triglicerídeos), oscilações de humor, piora das espinhas no começo do tratamento, dor de estômago (porém, o paciente tinha gastrite) e sangramento da boca.

Comparando os trabalhos Lemes *et al.* (2020) e Silva *et al.* (2023) as reações adversas apontadas nos questionamentos foram diferentes. Essas diferenças mostraram que os pacientes responderam ao tratamento de maneiras diferentes, tendo efeitos adversos são diferentes. Além disso, as

amostragens nos dois trabalhos são muito diferentes. Lemes *et al.* (2020) não relatou ressecamento da pele/mucosas como uma reação comum, sendo que esse efeito é característico do tratamento e apontado na maioria dos estudos.

Silva *et al.* (2022) fez uma ampla revisão de literatura focando em artigos sobre a isotretinoína. Logo após, foi feita uma pesquisa de campo através de questionário que contou com a participação de cento e vinte pessoas. Cerca de 56% das respostas apontaram que os pacientes não foram informados sobre os efeitos adversos do Roacutan® antes de iniciar o tratamento.

A maioria dos trabalhos citam os efeitos neurológicos com o tratamento, no entanto, os autores apontam que se deve ter cuidado ao relacionar o uso da isotretinoína com efeitos adversos que envolvem mudanças de comportamento, depressão, tentativas e pensamentos suicidas. Pois, para essas reações destacadas como raras, ainda não existem trabalhos que comprovem essa relação direta.

O quadro 2 (págs. 40 e 41) traz um resumo das reações adversas citadas nos trabalhos separados por comuns e raros.

Quadro 2: Resumo das principais reações adversas comuns e raras com o uso da isotretinoína segundo o que foram relatados pelos trabalhos selecionados na pesquisa.

Reações adversas comuns	Reações adversas raras
Ressecamento da pele e mucosas	Depressão
Descamação da pele	Mudanças de comportamentos
Dores musculares	Tentativa de suicídio
Dores articulares	Alopecia reversível
Dor na região lombar	Reações alérgicas a pele
Anemia	Olhos e peles amarelados
Diminuição de colesterol	Dor de barriga forte
Aumento das enzimas hepáticas	Sensibilidade nos olhos
Aumento dos triglicerídeos	Náusea

Blefarconjuntivite	Sangramento retal
Irritação ocular	Aumento da pressão intracraniana
Epistaxe	Diarreia grave
Queda de cabelo e pelos	Tontura
Unhas fragilizadas	Insônia
Cefaleia	Distúrbio visual
Prurido	Taquicardia
	Fotossensibilidade
	Sudorese

Fonte: Autor (2024)

5.3. PROTOCOLOS DE ADMINISTRAÇÃO (DOSE E DURAÇÃO DE TRATAMENTO)

Brito (2010); Morais, Coelho e Sanches (2014) e Gonçalves *et al.* (2021) corroboram quanto a dose diária ser calculada de acordo com o peso do paciente, variando de 0,5 a 1,0 mg/kg. Os trabalhos de Moraes, Coelho e Sanches (2014) e Gonçalves *et al.* (2021) concordam que o ideal é iniciar o tratamento com doses baixas, 0,5 mg/kg/dia, e após o primeiro mês analisar e regular a dose para 1,0 mg/kg/dia. Enquanto, o trabalho de Naccar e Cambruzzi (2020) apesar de seguir a mesma linha que os outros autores, sugere doses mais baixas com 0,2 a 0,5 mg/kg/dia no início e depois ajustar para 0,5 a 1,0 mg/kg/dia. Por outro lado, Goulart (2013) afirma que para pacientes com lesões mais graves a dose pode ser maior podendo chegar a 2 mg/Kg/dia. Os outros trabalhos não citam sobre a dose da isotretinoína no tratamento de acne.

Em relação ao tempo de tratamento com a isotretinoína, Naccar e Cambruzzi (2020) e Morais, Coelho e Sanches (2014) dizem que pode durar de 3 a 4 meses. No entanto, Gonçalves *et al.* (2021) discorda, dizendo que esse tempo de tratamento pode durar de 6 a 8 meses, para assim evitar uma

recidiva da acne. Enquanto, Goulart (2013) aponta um período intermediário entre esses autores, variando de 4 a 6 meses o tempo de tratamento.

Comparando as sugestões desses autores para as doses com o que foi exposto no referencial teórico (2.9.1.; pág 26) que foi retirado da Portaria nº. 1159, de 18 de novembro de 2015 do Ministério da Saúde, nota-se uma coerência, exceto para Naccar e Cambruzzi (2020) que sugerem doses mais baixas. Por outro lado, a maioria dos autores discordam da portaria quanto ao tempo de tratamento, sugerindo períodos mais curtos.

5.4. TRABALHOS SELECIONADOS QUE ABORDAM O TEMA DE ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO

O Quadro 3 (págs. 43 e 44) mostram as pesquisas que abordaram sobre o papel do farmacêutico e sua importância no tratamento com isotretinoína, e as colunas representam: autores, ano de publicação, principais objetivos e principais conclusões relacionadas ao tema deste trabalho. Quanto ao idioma de publicação, os 4 são em português. Ao considerar o tipo de trabalho, 3 são artigos de revisão e 1 é um boletim informativo.

Quadro 3: Estudos selecionados no levantamento bibliográfico no período de 2010 a 2022 que relacionaram o papel do farmacêutico com a farmacoterapia da isotretinoína.

N°	Título do artigo	Autores e ano de publicação	Objetivos	Conclusão
1	Atenção farmacêutica em dermatologia: fármacos e antiacneicos.	Piana e Canto (2010)	Promover subsídios aos profissionais farmacêuticos para a realização da atenção farmacêutica na área dermatológica, especificamente quanto ao uso de fármacos antiacneicos.	Por existir uma ampla variedade de medicamentos empregados no tratamento da acne, alguns com potencial toxicidade, o relacionamento entre farmacêutico e paciente torna-se imprescindível para uma farmacoterapia bem-sucedida.
2	Abordagem terapêutica da acne na clínica farmacêutica	Neto <i>et al.</i> (2015)	Buscou-se realizar uma revisão da literatura sobre a abordagem terapêutica da acne vulgar dentro da competência clínica do profissional farmacêutico.	Atentando para o papel da colonização por <i>Propionibacterium acnes</i> , nessa condição clínica, a hiperqueratose retentiva, a produção exacerbada de sebo e a inflamação crônica característica, têm-se, desse modo, quatro vias terapêuticas viáveis para o manejo clínico da acne. Muitas vezes, o farmacêutico será o primeiro e o mais acessível profissional de saúde, sendo de extrema importância que ele seja capaz de resolver um problema de saúde menor ou encaminhar o paciente para atendimento específico, quando necessário.
3	Atenção farmacêutica voltada ao tratamento da acne na puberdade.	Barbosa (2022)	Analisar a atuação do farmacêutico frente a essa patologia e os medicamentos empregados em seu tratamento para melhorar a qualidade de vida do paciente.	A evolução das atribuições clínicas do farmacêutico é usada como estratégia para melhorar a qualidade de saúde no Brasil.

4	Acompanhamento farmacoterapêutico no uso da isotretinoína	Silva, (2022)	Esclarecer como as ações da atenção farmacêutica podem promover uma correta terapia e maior bem-estar para o paciente em tratamento com a isotretinoína	O acompanhamento farmacoterapêutico deve ressaltar numa dispensa correta da medicação, ressaltando a posologia, o risco de teratogenicidade, interações medicamentosas e possíveis reações adversas, promovendo através da atenção farmacêutica a efetividade e segurança do tratamento quanto aos pacientes que estiverem sob a sua supervisão.
---	---	---------------	---	--

Fonte: Autor (2024)

5.5. PAPEL DO FARMACÊUTICO NO ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO

Silva (2022) tem a visão de que a farmacoterapia deve vir acompanhada de alguns parâmetros principais como avaliação bioquímica, corretas informações, atitudes, comportamentos e habilidades do farmacêutico para desfrutar de resultados que contribuam para a saúde do paciente. Reforça que a falta de atenção farmacêutica pode levar a prejuízos no tratamento e até ao abandono da terapia. Ainda diz que o profissional farmacêutico está apto a realizar o acompanhamento farmacoterapêutico proporcionando melhorias significativas na qualidade de vida dos mesmos. Corroborando com o exposto, Piana e Canto (2010) que ainda complementa que a atenção farmacêutica é um modelo de prática farmacêutica que compreende atitudes, valores éticos, conhecimento científico, habilidades de comunicação e responsabilidades por parte do farmacêutico sobre a farmacoterapia, o uso racional de medicamentos e a prevenção de doenças. Para uma atenção farmacêutica de excelência, o profissional farmacêutico deve dispor de técnicas para realizar a dispensação dos medicamentos visando o entendimento do tratamento pelo paciente.

Barbosa (2022) cita que a atenção farmacêutica promove um atendimento personalizado, humanizado e cientificamente correto. Deste modo, deve informar a forma correta de utilizar os medicamentos, esclarecer sobre possíveis reações adversas e interações medicamentosas. Essas informações contribuem de forma efetiva para minimizar os riscos da automedicação e das intoxicações medicamentosas.

Neto *et al.* (2015) explica que o farmacêutico é um profissional de extrema importância e um dos mais acessíveis na área da saúde que o paciente procura. O autor também diz que o farmacêutico é capacitado a resolver um problema de saúde menor ou encaminhar o paciente para atendimento específico, quando achar necessário. Nesse contexto é imprescindível que o profissional conheça dentro de seu âmbito de atuação suas opções de farmacoterapia, bem como, a efetividade do arsenal disponível. Também foi citado no trabalho que é válido e importante a atenção farmacêutica no acompanhamento do paciente com medidas não farmacológicas, como indicação de rotinas de higiene ideais e mudanças em

hábitos de vida. Desse modo, somado com os esforços próprios do paciente, é possível obter um controle efetivo e um maior espaçamento na recorrência da doença.

A atenção farmacêutica por sua vez, faz um papel diferencial no acompanhamento de terapias para melhor bem estar do paciente, tópico a qual todos os autores concordam. Dessa forma, quando se trata da isotretinoína (Roacutan[®]) o farmacêutico deve estar atento a legislação vigente, confirmando se o paciente tem conhecimento e assinou o Termo de Esclarecimento e Responsabilidade - TER, perguntar sobre as informações passadas pelo médico, e em caso de mulheres enfatizar o uso de métodos contraceptivos. Com isso, o farmacêutico se certifica do conhecimento dos pacientes sobre as reações adversas e contribui passando informações sobre como melhorar a qualidade de vida durante o tratamento, fazendo, por exemplo, o uso de cremes hidratantes, lubrificantes e protetor solar.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A acne é uma doença dermatológica frequente que pode comprometer a qualidade de vida tanto de jovens quanto de adultos. Esta patologia se trata de um processo crônico decorrente de uma alteração hormonal que leva a ocasionar lesões leves como os comedões (cravos) a situações mais graves que incluem cistos, abscessos e cicatrizes. Devido a isso, esses pacientes podem desenvolver diversos problemas de autoestima, dependendo do nível acneico.

Diante dos dados analisados e de acordo com o que se observa na literatura, a isotretinoína é um medicamento seguro, aceitável e com a maior parte das reações adversas toleráveis. Mas, seus problemas não devem ser ignorados e exigem uma atenção cuidadosa. O tratamento deve ser acompanhado de perto através de exames laboratoriais e fácil acesso das informações sobre as reações adversas para assim, otimizar os resultados clínicos de forma segura para o paciente. Parte dessa conscientização se dá através do Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, onde o paciente concorda e assina sobre a problemática do uso do medicamento. Outra parte, depende dos esclarecimentos repassados pelos médicos e de uma boa atenção farmacêutica no momento da dispensação, visto que, a isotretinoína é a única alternativa no mercado para tratar os casos mais graves de pacientes com acnes.

7. REFERÊNCIAS

AKAZA, N.; AKAMATSU, H.; NUMATA, S.; MATSUSUE, M.; MASHIMA, Y.; MIYAWAKI, M.; YAMADA, S.; YAGAMI, A.; NAKATA, S.; MATSUNAGA, K.. Fatty acid compositions of triglycerides and free fatty acids in sebum depend on amount of triglycerides, and do not differ in presence or absence of acne vulgaris. **The Journal of Dermatology**, v. 41, n. 12, p. 1069-1076, 2014.

ALVES, D. G. L.; LIMA, D. F.; ROCHA, S. G.; KASHIWABARA, T. G. B. Estrutura e função da pele. **Medicina Ambulatorial IV. Montes Claros-MG: Dejan Gráfica e Editora**, 2019.

ANVISA, Isotretinoína. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acessado em 24 de maio de 2024.

BAGATIN, E.; COSTA, C. S.; ROCHA, M. A. D.; PICOSSE, F. R.; KAMAMOTO, C. S. L.; PIRMEZ, R.; IANHEZ, M.; MIOT, H. A. Anais Brasileiros de. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 95, p. 19-38, 2020.

BARBOSA, W. P. **ATENÇÃO FARMACÊUTICA VOLTADA AO TRATAMENTO DA ACNE NA PUBERDADE**, 2022. 32 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Faculdade de Farmácia de Cuiabá, Universidade de Cuiabá, 2022.caju

BARNES, L. E.; LEVENDER, M. M.; FLEISCHER JR, A. B.; FELDMAN, S. R. Quality of life measures for acne patients. **Dermatologic clinics**, v. 30, n. 2, p. 293-300, 2012.

BHATE, K.; WILLIAMS, H. C. Epidemiology of acne vulgaris. **British Journal of Dermatology**, v. 168, n. 3, p. 474-485, 2013.

BORGES, M. B.; RIBEIRO, R. K. B.; COSTA, F. P. P.; CAVALCANTE, J. C. Avaliação laboratorial do perfil lipídico e testes de lesão hepatocelular em pacientes com acne vulgar sob uso de isotretinoína oral. **Rev. Soc. Bras. Clín. Méd**, 2011.

BRASIL, **Portaria n.º 344, de 12 de maio de 1998**. (*) Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html. Acesso em: 20 de abril de 2024.

BRASIL, **Portaria n.º 1159, de 18 de novembro de 2015**.(*) Aprova o Protocolo de uso da isotretinoína no tratamento da acne grave. Disponível em:

https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/protocolo_uso/protocolouso_isotretinoína_2015.pdf/view. Acesso em: 24 de junho de 2024.

BRITO, M. F. M.; SANT'ANNA, I. P.; GALINDO, J. C. S.; ROSENDO, L. H. P. M.; SANTOS, J. B.. Evaluation of clinical adverse effects and laboratory alterations in patients with acne vulgaris treated with oral isotretinoin. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 85, p. 331-337, 2010.

COSTA, I. V.; VELHO, G. M. C. C.. Acne vulgar no adulto. **Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia**, v. 76, n. 3, p. 299-312, 2018.

DEUSCHLE, V. C. K. N.; HANSEN, D.; GIACOMOLLI, C. M. H.; REIS, G.. Caracterização das lesões e tratamentos utilizados na acne. **Revista Interdisciplinar de Ensino, Pesquisa e Extensão-REVINT**, v. 3, n. 1, 2016.

DOMANSKY, R. C.; BORGES, E. L.. **Manual para prevenção de lesões de pele: recomendações baseadas em evidências**. Editora Rubio, 2014.

FALLAH, H.; RADEMAKER, M.. Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing. **International journal of dermatology**, v. 60, n. 4, p. 451-460, 2021.

FERNANDES, M. S. R. S. M.. **Nanotecnologia na dermofarmácia: Aplicação ao tratamento da acne**. 2016. Tese de Doutorado.

FIGUEIREDO, A.; MASSA, A.; PICOTO, A.; SOARES, A. P.; BASTO, A. S.; LOPES, C.; RESENDE, C.; REBELO, C.; BRANDÃO, F. M.; PINTO, G. M.; OLIVEIRA, H. S.; SELORES, M.; GONÇALO, M.; BELLO, R. T. **Avaliação e tratamento do doente com acne—Parte I: Epidemiologia, etiopatogenia, clínica, classificação, impacto psicossocial, mitos e realidades, diagnóstico diferencial e estudos complementares**. 2011.

Dermatologia.net. Disponível em:

<<https://www.dermatologia.net/cat-doencas-da-pele/acne-cravos-e-espinhas/>>
Acesso em: 11 de julho. 2024.

GONÇALVES, A. F.; SANTOS, J. L. O. R.; BISET, Y. M. C. M.; RODRIGUES, J. L. G.. Uso indiscriminado de isotretinoína no tratamento da acne severa e seus efeitos adversos. **Revista Artigos. Com**, v. 32, p. e9216, 2021.

GOULART, A. C.. **Efeito do Roacutan® (isotretinoína) sobre o aparelho reprodutor de ratos Wistar adultos**. 2013. 63 p. Dissertação (Pós graduação em biologia animal. Faculdade de Ciências Biológicas de Viçosa, Universidade de Minas Gerais, 2018.

GUPTA, M.; AGRAWAL, U.; VYAS, S. P. Nanocarrier-based topical drug delivery for the treatment of skin diseases. **Expert opinion on drug delivery**, v. 9, n. 7, p. 783-804, 2012.

Information NCfB. PubChem Compound Summary for CID 5282379, Isotretinoin: PubChem; 2021 [Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Isotretinoin>].

Isotretinoína e ácido retinoico. **Saber atualizado**. 2019. Disponível em: <https://www.saberatualizado.com.br/2015/12/isotretinoína-e-ácido-retinoico-cont-ra.html>. Acesso em: 10 jul 2024.

ISOTRETINOÍNA: capsula mole. Farmacêutica Responsável Ivanete A. Dias Assi. São Paulo: Eurofarma Laboratórios Farmacêuticos S.A., 2024. 1 bula de remédio. 2 p. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=ISOTRETINO%C3%8DNA>. Acesso em: 24 jun 2024.

ISOTRETINOÍNA: capsulas gelatinosas. Farmacêutica Responsável Liana Gomes de Oliveira. São Paulo: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2022. 1 bula de remédio. 2 p. Disponível em: <https://www.roche.com.br/solucoes/farmacutica/medicamentos-roche#c296192f-a69b-4318-813f-291efbd304fa>. Acesso em: 30 jun 2024.

KAKADIA, P. G; CONWAY, B. R. Lipid nanoparticles for dermal drug delivery. **Current pharmaceutical design**, v. 21, n. 20, p. 2823-2829, 2015.

KHALIL, N. Y.; DARWISH, I. A.; AL-QAHTANI, A. A. Isotretinoin. In: **Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology**. Academic Press, 2020. p. 119-157.

KOLBE, A. C.; SILVA, F. L.. Uso da isotretinoína no tratamento da acne e sua relação com a halitose. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 16, n. 1, p. 101-105, 2017.

KONTOCHRISTOPOULOS, G.; PLATSIDAKI, E.. Chemical peels in active acne and acne scars. **Clinics in dermatology**, v. 35, n. 2, p. 179-182, 2017.

LAVERS, I.. Diagnosis and management of acne vulgaris. **Nurse prescribing**, v. 12, n. 7, p. 330-336, 2014.

LAVERS, I. I; COURTENAY, M.. A practical approach to the treatment of acne vulgaris. **Nursing Standard**, v. 25, n. 19, 2011.

LEMES, E. O.; ANDRADE, A. F.; DINIZ, E. A.; SOARES, G. C. V. Avaliação do Conhecimento e o Uso de Isotretinoína com Alunos de uma Instituição de

Ensino Superior do Município de Anápolis-Goiás. **Uniciências**, v. 24, n. 2, p. 201-204, 2020.

LIMA, M. F. S.; BARROS, V. J. S.; NETO, M. P. L. Análise do consumo de isotretinoína oral no componente especializado da assistência farmacêutica do estado do Piauí. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 2, p. e170922235-e170922235, 2020.

LÓPEZ-ESTEBARANZ, J. L.; HERRANZ-PINTO, P.; DRÉNO, B. Consensus-based acne classification system and treatment algorithm for Spain. **Actas Dermo-Sifiliográficas**. v. 108, n. 2, p. 120-131, 2017.

MINISTERIO DA SAUDE, PORTARIA Nº 1159, DE 18 DE NOVEMBRO DE 2015. Disponível em: <<http://bvsms>>.

MORAES, E. D.; COELHO, F. F.; SANCHES, M. I. Tratamento da acne vulgar com isotretinoína. 2014.

NACCER, B. N.; CAMBRUZZI, I.. Isotretinoína: novas facetas de utilização. **Universidade do Grande Rio. Duque de Caxias**, v. 30, 2020.

NAST, A.; ROSUMECK, S.; SAMMAIN, A.; SPORBECK, B.; RZANY, B. Methods report on the development of the Europe an S3 guidelines for the treatment of acne. **Journal of the European Academy of Dermatology Venereology**, v. 26, 2012.

NETO, E. M. R.; BARROS, K. B. N. T.; GIRÃO JR., F. J.; LOBO, P. L. D.; FONTELES, M. M. F. Abordagem terapêutica da acne na clínica farmacêutica. **Boletim Informativo Geum**. Ceará, 2015.

OLIVEIRA, A. Z.; TORQUETTI, C. B.; NASCIMENTO, L. P. R.. O tratamento da acne associado à limpeza de pele. **Revista brasileira interdisciplinar de Saúde–ReBIS**, v. 2, n. 3, 2020.

OLIVEIRA, G. A.; RUAS, C. S. L.; LACERDA, L. G.; COELHO, V. A.T.; NASCIMENTO, E. S.. Isotretinoína no tratamento da acne:: riscos e benefícios. **Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro**, v. 1, n. 1, 2020.

OLIVEIRA, P. K.; TOSATO, M. G.; ALVES, R. S.; MARTIN, A. A.; FÁVERO, P. P.; RANIERO, L. Análise da composição bioquímica da pele por espectroscopia Raman. **Revista Brasileira de Engenharia Biomédica**, v. 28, p. 278-287, 2012.

PAICHITROJJANA, A.; PAICHITROJJANA, A. Oral isotretinoin and its uses in dermatology: a review. **Drug Design, Development and Therapy**, p. 2573-2591, 2023.

PEREIRA, M. F.; RONCADA, E. M.; OLIVEIRA, C. M.; MONTEIRO, R.; ABREU, M. A. M. M.; ORTIGOSA, L. C. Acne fulminans e isotretinoína: relato de caso. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, p. 983-985, 2011.

PEREIRA, W. G. O.; DAMASCENA, R. S. Avaliação dos potenciais efeitos adversos em pacientes em uso de isotretinoína oral para o tratamento de acne vulgar: uma revisão bibliográfica. **ID online. Revista de Psicologia**, v. 11, n. 35, p. 42-55, 2017.

PIANA, M.; CANTO, G. S.. Atenção farmacêutica em dermatologia: fármacos e antiacneicos. **Saúde (Santa Maria)**, p. 39-53, 2010.

PICOSSE, F. R.; BONATTO, D. C.; MARQUES, K. H.; TALARICO FILHO, S.; AZULAY, D. R.; BAGATIN, E. Tratamento da acne vulgar moderada a grave com isotretinoína oral similar ao produto referência. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 8, n. 2, p. 121-127, 2016.

PONTES, L. B.; LOBO, L. C. Tratamento de acne vulgar com o uso de isotretinoína. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 7, n. 10, p. 1460-1477, 2021.

RITTIÉ, L.; FISHER, G. J. Natural and sun-induced aging of human skin. **Cold spring harbor perspectives in medicine**, v. 5, n. 1, p. a015370, 2015.

SILVA, A. **Acompanhamento farmacoterapêutico no uso da isotretinoína**. 2022.46 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em farmácia)- Faculdade de Pitágoras, São Luís, 2022.

SILVA, N. C.; BEZERRA, B. J. S.; SIMÃO, E. P.; TENÓRIO, F. C. A. M.; NETO, A. C. A.; SANTOS, N. P. S.; CORREIA, M. T. S.; ANDRADE, F. M. Morfofisiologia da pele e o processo de envelhecimento cutâneo. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 24, n. 4, p. e16051-e16051, 2024.

SILVA, R. B. A.; PACA, M. M.; DURÃES, A. T. S.; PRADO, A. L. Rocha; MENDES, L. R. V. B.; SOUZA, L. A. R.; AMORIM, J. S.; CAYRES, T. B. Isotretinoína no tratamento da acne vulgar nos pacientes do Núcleo de Atenção à Saúde e Práticas Profissionalizantes (NASPP) no município de Guanambi-BA: expectativas, experiências e desafios. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 6, p. 32380-32391, 2023.

SILVA, K. H. S.; TAVARES, L. B. S.; SANTOS, M. P.; SILVA, M. B.; NASCIMENTO, R. V. S.. Riscos e benefícios do uso da isotretinoína em mulheres: desenvolvimento de creme hidratante facial de Aloe vera com ácido glicólico para combate dos efeitos adversos cutâneos. 2022. 50 p. **Trabalho de Conclusão de Curso** (Graduado em Técnico em Farmácia)- Curso técnico em Farmácia de Mauá, Etec de São Paulo, Mauá, 2022.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein* (São Paulo), v. 8, p. 102-106, 2010.

SOYUDURU, G.; ADISEN, E. O.; OZER, I.; AKSAKAL, A. B.. The effect of isotretinoin on insulin resistance and adipocytokine levels in acne vulgaris patients. **Turkish Journal Of Medical sciences**, v. 49, n. 1, p. 238-244, 2019.

TASSINARY, J.; SINIGAGLIA, M.; SINIGAGLIA, G. Raciocínio clínico aplicado à estética facial. **Estética experts**, p. 32-42, 2019.

Venereologia SPdDe. **Trabalhos da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia**. 2006.

VYAS, A.; SONKER, A. K.; GIDWANI, B.. Carrier-based drug delivery system for treatment of acne. **The scientific world journal**, v. 2014, 2014.

WILLIAMS, H. C.; DELLAVALLE, R. P.; GARNER, S. Acne vulgaris. **The Lancet**, v. 379, n. 9813, p. 361-372, 2012.

WOLKENSTEIN, P.; MACHOVCOVÁ, A.; SZEPIETOWSKI, J.C.; TENNSTEDT, D.; VERALDI, S.; DELARUE, A. Acne prevalence and association with life style: a cross-sectional online survey of adolescents/young adults in 7 European countries. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 32, n. 2, p. 298-306, 2017.

ZAENGLEIN, A. L.; PATHY, A. L.; SCHLOSSER, B. J.; ALIKHAN, A.; BALDWIN, H. E.; BERSON, D. S.; BOWE, W. P.; GRABER, E. M.; HARPER, J. C.; KANG, Sewon.; KERI, Jonette E.; LEYDEN, James J.; REYNOLDS, Rachel V.; SILVERBERG, N. B.; GOLD, L. F. S.; TOLLEFSON, M. M.; WEISS, J. S.; DOLAN, N. C.; SAGGAN, A. A.; STERN, M.; BHUSHAN, R. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. **Journal of the American academy of dermatology**, v. 74, n. 5, p. 945-973. e33, 2016.

ZOUBOULIS, C. C.; JOURDAN, E.; PICARDO, M. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. **Journal of the Europe an Academy of Dermatology and Venereology**, v. 28, n. 5, p. 527-532, 2014.

8. ANEXO

TERMO DE ESCLARECIMENTO (TER) E RESPONSABILIDADE ISOTRETINOÍNA

Eu, _____
(nome do (a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento isotretinoína, indicado para o tratamento da acne grave.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas _____ pelo _____ médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer o seguinte benefício:

- melhora da pele.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- medicamento contraindicado na gestação ou em mulheres que planejam engravidar;
- medicamento contraindicado em casos de alergia ao fármaco, à vitamina A e a seus derivados;
- os efeitos adversos incluem pele e mucosas (boca, nariz, vagina) secas, coceiras na pele, rouquidão, ressecamento e problemas nos olhos (p. ex.: conjuntivite, catarata), queda ou aumento do crescimento dos cabelos, dores musculares, dores nas juntas, dores de cabeça, zumbido no ouvido, náusea, vômitos, diarreia, diminuição das células brancas e vermelhas do sangue, aumento ou diminuição das plaquetas (células da coagulação), aumento dos triglicérides ou do colesterol, aumento do ácido úrico no sangue, aumento da possibilidade de infecções. Os efeitos mais raros incluem inflamação do pâncreas (pancreatite) e inflamação do fígado (hepatite);
- pode ocorrer uma piora da acne nas primeiras semanas do tratamento;
- pacientes com problemas depressivos devem ser cuidadosamente acompanhados em caso de piora do quadro;
- recomenda-se a utilização de cremes com fator de proteção solar, visto que o sol pode provocar o aparecimento de reações na pele;
- o risco de ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que esse medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo

