REVISTA TRANSDISCIPLINAR
UNIVERSO da Saúde
ISSN 2965-2340

RISCOS E BENEFÍCIOS DO USO DE ISOTRETINOÍNA NO TRATAMENTO DA ACNE

Mateus da Costa Freitas
Discente do Curso de Farmácia, Universidade Salgado de oliveira.
Juliana Camila Muniz Cajé
Mestre, Docente da Universidade Salgado de Oliveira.
Claudio Cesar Cirne dos Santos
Doutor, Docente da Universidade Salgado de Oliveira.
Herbert Rodrigues Goulart

Resumo: O tratamento sistêmico da acne, através da isotretinoína, iniciou nos anos de 1982 e representou a maior conquista já obtida, fazendo parte de um dos medicamentos da dermatologia mais revolucionários junto com os corticoides e a penicilina. O fármaco é conhecido quimicamente como um composto derivado da vitamina A, ácido 13-cis-retinóico, que é indicado principalmente para o tratamento da acne nodulocistica e de outras dermatoses, como por exemplo, a dermatite seborreica, foliculites, psoríase pustular, entre outras. Esta droga vem representando a única forma capaz de curar ou levar à diminuição da acne por um longo período. Sem sombra de dúvidas, a prescrição deve-se proceder de acordo com as legislações vigentes e exclusivamente feita para os casos em que se têm perdido o controle da doença, que se pressupõe o risco de sérias cicatrizes, que possivelmente acarretarão em problemas psicossociais. São vários os efeitos adversos relatados da isotretinoína, o que justifica a importante cautela em relação ao seu uso. O principal efeito e o mais preocupante é a teratogenicidade, de forma que se torna importantíssima a conscientização do usuário dos riscos que a sua utilização possui. Em todo o mundo a acne está entre as mais comuns doenças de pele que ocorre de forma frequente causada por diversos fatores acometendo os folículos sebáceos. Essa doença afeta o desenvolvimento psicossocial por causar desfiguração, trazendo a baixa autoestima do doente e consequentemente isolamento do mesmo. Por esses motivos, é importante a conscientização de que a acne é uma doença que nem sempre está associada a falta de higiene, e sim, dentre outros fatores, uma enfermidade genético-hormonal inflamatória dos folículos que acomete a face, o tórax e as costas. O presente estudo visa analisar as relações entre os riscos oferecidos e o benefício da cura ou melhora da doença pela utilização da isotretinoína.
Palavras-chave: Acne, reações adversas, riscos, benefícios, isotretinoína, tratamentos.

Introdução

A acne é a inflamação crônica dos folículos pilossebáceos, principalmente da face, tórax e costas, cuja expressão clínica depende de fatores já bem conhecidos, um deles é o fator genético-hormonal. Geralmente autolimitada, com maior prevalência na adolescência (puberdade), onde ocorre a estimulação androgênica nas glândulas sebáceas, promovendo a hipersecreção, hiperqueratinização folicular, colonização pela bactéria Propionibacterium acnes, e inflamação local.1,2,3

Suas características clínicas variam desde as formas mais leves às formas mais graves. Com a formação de cistos pilossebáceos dilatados que contem sebo, epitélio queratinizado, bactérias e leveduras saprófitas podemos caracterizar a acne leve e com as formas desfigurantes que formam nódulos e fístulas com reação inflamatória intensa, podemos caracterizar a acne grave.3 Sendo a acne uma enfermidade de longa duração e com riscos de causar desfiguração do doente, independentemente da idade, faz-se necessário que o tratamento seja o mais precoce possível, para evitar as sequelas graves, como cicatrizes, que podem desencadear repercussões psicossociais sérias, influenciando negativamente à qualidade de vida desses indivíduos.2,3

Estudos demonstraram que o tratamento da acne se dá por intervenções farmacológicas que incluem apresentações tópicas, intralesionais e sistêmicas. Entre os anos de 1960 e 1990, foram introduzidos produtos tópicos retinóides, representados pela tretinoína, e antimicrobianos, como a eritromicina e a clindamicina. Os retinóides normalizam a maturação do epitélio dos folículos, reduzem a inflamação, e auxiliam na absorção de outros medicamentos tópicos. No tratamento de lesões inflamatórias, os antimicrobianos são eficazes e reduzem significantemente a quantidade de bactérias gram-positivas (Propionibacterium acnes) no local. À esses tratamentos tópicos, associavam-se alguns recursos como esfoliações, peelings químicos, extração de comedões e infiltração intralesional nos nódulos inflamatórios e nas cicatrizes hipertróficas, com corticoides, etc.2,3

Para tratamento de acne cística, administrado por via sistêmica, a isotretinoina (ácido 13-cis-retinóico) foi aprovada pelo FDA (Food and Drug Administration) em 19823. Segundo Brito et al., os retinóides são derivados sintéticos da vitamina A (retinol) e desenvolvem um papel fundamental no tratamento da acne, porque agem na lesão primária (microcomedo), além de seu importante papel na supressão sebácea. Medicamentos a base de retinóides são considerados medicamentos revolucionários da dermatologia, assim como os corticoides e a penicilina. Através destes medicamentos, os pacientes portadores de acne grave, que antes eram condenados a fazer tratamentos paliativos, tendo como consequência cicatrizes indeléveis, tiveram chance de cura real.3

O principal mecanismo de ação conhecido da isotretinoína ocorre através da interação do fármaco com as células da glândula sebácea, mais especificamente, com dois receptores para retinóides específicos: receptores de ácido retinóico e os receptores retinóides. Assim, como resultado o tamanho dessa glândula, a atividade e a quantidade de sebo produzida são diminuídas em 75% quatro semanas após o início do tratamento, sendo que ao fim, cerca de 90% dos casos obtém completa redução das lesões.2,4

No que concerne aos parâmetros farmacocinéticos, entre duas a quatro horas após a administração oral, atinge-se a concentração plasmática máxima. Pelo processo de oxidação as enzimas do citocromo P450, metabolizam a isotretinoína na parede estomacal. A meia vida destes fármacos varia de sete a trinta e nove horas podendo chegar de cinco a sete dias no estado de equilíbrio dinâmico, por meio de repetidas administrações. Possui uma absorção consideravelmente boa, pois liga-se mais de 90%, à albumina plasmática. Sua excreção ocorre pela via urinária, onde é encontrada em baixas quantidades na forma não conjugada. Entre 53% a 74% da isotretinoína é eliminada nas fezes.4

Apesar dos benefícios, a isotretinoína possui um grande potencial teratogênico e várias possíveis reações adversas, por isso, o tratamento deve ser restrito aos casos de acne mais graves e refratários a outras medidas terapêuticas. Os riscos e os benefícios precisam ser cuidadosamente avaliados nos pacientes com predisposição a desenvolver alterações em órgãos ou sistemas.3

Desta forma, o principal objetivo deste trabalho é demonstrar os riscos e benefícios do uso de isotretinoína para o tratamento da acne, conscientizando que a acne é uma doença, em todo o mundo, uma das mais comuns em relação à pele, podendo acarretar sérios problemas psicossociais. Enfatizando a importância do tratamento correto da acne, que precisa ser contínuo e ininterrupto. Também, relatar, a cura da acne através desse medicamento, lembrando sempre que só deve ser utilizado, nos casos de extrema

necessidade, que são os casos mais graves e os refratários de outras medidas terapêuticas, pois os malefícios que o mesmo pode causar não são poucos.

Revisão da Literatura

A acne

A acne acomete primariamente áreas com concentração grande de folículos pilossebáceos, que são: face, tórax anterior e dorso. Sua fisiopatologia envolve quatro fatores: glândulas com hiperprodução de sebo, processo de queratinização alterado, Propionibacterium acnes colonizando o local e mediadores inflamatórios que são liberados naderme adjacente e nos folículos.6,7

De forma geral, a produção sebácea depende da resposta da unidade pilossebácea e dos androgênios circulantes no sangue, pois os queratinócitos e as células sebáceas possuem enzimas capazes de metabolizar esses hormônios. Através disso, essas células se diferenciam e se rompem com o tempo, liberando lipídeos no ducto folículo e sebáceo.6

O distúrbio da queratinização folicular envolve a descamação anormal dos corneócitos que se acumulam nos folículos sebáceos formando uma lesão microscópica, o microcomedo. O folículo acumula bactérias, fragmentos celulares e lipídios, aumentando de tamanho e originando o comedo, lesão clinicamente detectável, podendo ser inflamatória (causada por bactérias ou por estímulos hormonais) ou não.6,7

O principal microorganismo envolvido na etiopatogenia da acne vulgar é a bactéria anaeróbia gram-positiva Propionibacterium acnesdo gênero Corynebacterium. Esta bactéria faz parte da biota normal da pele. Esta hidrolisa ostriglicérides do sebo resultando em ácidos graxos livres que induzem à queratinização e irritam a parede folicular, desencadeando o processo inflamatório local.6,7

As lesões inflamatórias incluem pústula, nódulos, ou pápula, podendo haver progressão de um tipo de lesão para outro e até formação cicatricial. O que facilita o surgimento da inflamação periglandular dérmica é a alteração da capacidade de barreira epidérmica encontrada nos portadores de acne,graças à passagem de substâncias irritantes do lúmen glandular para a região, principalmente por ação dos ácidos graxos livres.6,7

Uso de fotoprotetores

As seguintes recomendações são feitas por especialistas da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD): Para atingir sua máxima eficácia o protetor solar leva, aproximadamente, trinta minutos. O fator de proteção solar (FPS) mínimo recomendado pelos médicos é de trinta ou maior, sendo que a cada duas horas, se faz necessário a reaplicação do produto, assim como em caso de exercícios, mergulho ou suor excessivo. É necessário aplicar o produto uniformemente em quantidadesque variam o equivalente a uma colher de chá rasa para o rosto e três colheres de sopa para o corpode modo a não deixar nenhuma área desprotegida. É aconselhável o uso de filtros oil-free (sem óleo), pois são mais agradáveis e não deixam a pele gordurosa e com os poros obstruídos, o que poderia ocasionar o surgimento de acne.5

O sol deve ser evitado no período entre as dez e dezesseis horas. Mesmo em baixo do guarda-sol não há proteção, pois, a radiação solar reflete na areia, água, concreto, e etc. Portanto, quem está à sombra também necessita utilizar fotoprotetor, para não sofrer os efeitos da radiação.5 De acordo com a SBD, um fotoprotetor eficiente deve oferecer boa

proteção contra a radiação ultravioleta A (UVA) e ultravioleta B (UVB). A radiação UVA tem comprimento de onda mais longo e sua intensidade pouco varia ao longo do dia. Ela penetra profundamente na pele e é a principal responsável pelo fotoenvelhe-cimento e pelo câncer de pele. Já a radiação UVB tem comprimento de onda mais curto e é mais intensa entre as dez e dezesseis horas, sendo a principal responsável pelas queimaduras solares e pela vermelhidão na pele. A exposição solar em excesso também pode causar tumores benignos (não cancerosos) ou malignos, como o carcinoma e o melanoma. Por esses motivos, se faz necessária, a conscientização da importância do uso de fotoprotetores, pois no caso da acne em especial, a pele está ainda mais sensibilizada, avermelhada, por isso o protetor é indispensável.

Principais Tratamentos Tópicos

Dentre os principais tratamentos tópicos, estão os retinoides, bactericidas e bacteriostáticos. Os retinoides isolados ou em associação, geralmente são considerados os de primeira linha no tratamento da acne leve a moderada, pois controlam o desenvolvimento do microcomedo, reduzem as lesões inflamatórias e os comedões e minimizam a formação de novas lesões.São utilizados com o objetivo de minimizar o uso de antibióticos devido à resistência microbiana. Os bactericidas e bacteriostáticos reduzem a população de P. acnes no ducto pilossebáceo, dificultando a inflamação desse local. Todos os antibióticos tópicos podem trazer reações como irritação local, mas se comparado os efeitos adversos com os dos antibióticos sistêmicos, são menos significativos.6

Outro tratamento que também pode ser mencionado é o peeling. A renovação e o refinamento da pele são resultados do estímulo causado por este procedimento. Essa renovação se inicia na camada basal da epiderme seguido da reação inflamatória nesse tecido, provocando a síntese de colágeno e a reparação do tecido, tendo a melhora do aspecto da pele. Essa retirada de células que constitui o estrato córneo, também tem como objetivo aumentar a absorção de outros princípios ativos, que poderão ser utilizados logo após como coadjuvantes. O peeling é indicado para tratamento de alterações estéticas como rugas, estrias, acne, fotoenvelhecimento, revitalização, cicatrizes, dentre outras onde realmente se encontra benefícios.5,8

Isotretinoína Oral

O ácido 13-cis-retinóico também conhecido como isotretinoína, foi sintetizado em 1955. Seu uso para tratamento da acne iniciou-se em 1976 na Europa, e nos Estados Unidos em 1980. O primeiro relato de cura pela isotretinoína oral no Brasil ocorreu em 1982. Em 1985, por ainda não haver um consenso sobre a dose diária ideal, houve uma experiência com doses variadas em 25 doentes, tendo como resultado apenas um paciente com melhora regular do quadro e os outros 24 com excelente melhora. Esses 25 pacientes foram acompanhados durante muitos anos, revelando apenas dois casos recidivos.2,4

Na glândula sebácea ocorre o mecanismo de ação principal da isotretinoína, onde encontra-se receptores para retinóides específicos que se ligam ao fármaco, ocasionando redução da atividade glandular, do seu tamanho e da quantidade se secreção sebácea produzida em 75% após tratamento de quatro semanas. 2,4

Alguns pré-requisitos devem ser cumpridos obrigatoriamente para que a prescrição deste medicamento seja segura. Dentre eles o exame clinico dermatológico minucioso e a avaliação laboratorial inicial, incluindo um completo exame hematológico para avaliação das dosagens de triglicérides, colesterol e frações, e transaminases hepáticas. Durante o

tratamento faz-se mensalmente ou sempre que for necessário exame clínico e ou laboratorial. Caso haja risco de gravidez se faz necessária a prescrição de anticoncepcional oral para as mulheres.2

Utiliza-se para dose inicial a variação de um a dois miligramas/quilograma/dia, podendo reduzir essa dose após 45 a 60 dias. No mínimo, o tratamento deve durar cinco meses, na dependência da dose diária e do peso do doente, até atingir a dose total mínima de 120 miligramas por quilo.2

O uso de isotretinoína traz uma série de reações adversas, sendo que a grande maioria delas está relacionada à pele e mucosas, músculo esquelético, sistema nervoso central, gastrointestinal, hematopoiético e linfático, cardiorrespiratório e geniturinário. Dentre essas e outras reações, observa-se a ocorrência de alterações nos pacientes das taxas de colesterol, triglicérides, e da glicose, ocasionando-se risco de doenças coronarianas. O fármaco é altamente teratogênico caso seja administrado no primeiro trimestre de gestação, o que pode ocasionar má formação do feto ou até mesmo abortos espontâneos, que ainda podem ocorrer dentro de quatro meses após o fim do tratamento3, ou seja, é necessário o acompanhamento assíduo do médico prescritor à paciente tratada pelo medicamento mesmo após o término desse tratamento, realizando prescrição de anticoncepcional desde antes do início do tratamento, solicitando exame sanguíneo para doseamento do hormônio Beta Gonadotrofina Coriónica Humana(Beta- HCG) garantindo uma maior segurança ao tratamento/pós tratamento. Devido a isso, a isotretinoína deve preferencialmente ser utilizada no tratamento da acne grave e resistentes a terapias convencionais, avaliando adequadamente a relação entre risco versus benefício.3

Este medicamento é contraindicado em especial para mulheres gravidas, pessoas com hipervitaminose A, insuficiência hepática, hiperlipidemias, devendo ser utilizado com cautela em pacientes com antecedentes de quadros depressivos. Deve-se evitar a exposição solar durante o tratamento por ele apresentar efeito fotossensibilizante. Por produzir hipertensão intracraniana, seu uso não deve ser associado com outros retinóides e/ou tetraciclinas.4

Este fármaco faz parte dos dez medicamentos associados à depressão segundo o Food and Drugs Administration (FDA), ocupando o quarto lugar. Efeitos relacionados ao uso de isotretinoína, particularmente a idealização do suicídio e a depressão, foram evidenciados por pesquisas na área das patologias referentes a transtornos psicológicos onde houve relatos de alterações bioquímicas e estruturais muito parecidas com as que ocorrem na depressão. Existem inúmeros receptores retinóides cerebrais, como por exemplo, na amigdala, córtex pré-frontal e hipocampo, lugares do sistema nervoso central onde os retinóides também atuam ainda de forma mal esclarecida.4

Adesão ao Tratamento

Ao longo dos anos as lesões acneicas tendem a retornar, sendo que a interrupção do tratamento é a principal causa. Dessa maneira, a melhor forma de evitar a recorrência das lesões é continuar a terapia. A resistência microbiana levou à não recomendação do uso dos antimicrobianos, que por muito tempo, foram utilizados por um longo período pelos pacientes portadores de acne. Os retinóides previnem o desenvolvimento de microcomedos (precursores das lesões acneicas), já os antibióticos não têm essa função.6

O retinóide tópico é a droga de escolha apresentada pelas diretrizes internacionais para manutenção terapêutica, desde 2013, da acne vulgar. A resolução de lesões já

existentes e a prevenção do desenvolvimento de novas, são resultados da monoterapia e manutenção terapêutica da acne com o uso de retinoides tópicos como preferência.6

Através da compreensão do comportamento clínico da afecção e da gravidade da doença, por parte do paciente, a adesão terapêutica será facilitada. Um forte argumento para conquistar a adesão do paciente ao medicamento é que os retinóides também diminuem a hiperpigmentação que acorre após a inflamação.6

A adesão do paciente ao tratamento é imprescindível, para evitar possíveis recorrências. Se faz necessário investir na relação profissionais de saúde-paciente, o que pode ter grandes resultados em relação à adesão. Adaptar o uso dos medicamentos à rotina do paciente, explicando como a doença se comporta também pode melhorar muito essa questão.

Metodologia

Inicialmente foi realizada uma pesquisa de artigos científicos voltados à acne e à isotretinoína, através da internet, por meio de uma biblioteca eletrônica ao qual seleciona artigos científicos brasileiros e internacionais de confiança, denominado SciELO Brasil (Scientific Electronic Library Online).

A pesquisa ocorreu na Universidade Salgado de Oliveira, na cidade de São Gonçalo - RJ - Brasil, com universitários de diversos cursos e períodos, com faixa etária entre 18 e 25 anos. No total, 100 indivíduos responderam o questionário, todos voluntariamente se dispuseram a responder, pois consideraram, em algum momento, ter tido problemas relacionados à acne. Os participantes foram informados do sigilo das informações colhidas. Houve um termo de Consentimento Livre e Esclarecido, que foi assinado pelos mesmos.

Os resultados foram analisados e expressos na forma de gráficos para possibilitar uma análise quantitativa da pesquisa, e quando necessário, confrontando os dados com a literatura.

Resultados e Discussões

Primeiramente, foi verificado através da pesquisa o nível de conhecimento dos universitários, em relação à acne. Através da análise da Figura, identificou-se que, na amostra de 100 indivíduos, 27% não sabem a verdadeira causa do aparecimento da acne, 25% consideram que sabem, e 48% não tem certeza se sabe ou não. Dos participantes que consideravam saber a verdadeira causa, 52% tem um pensamento correto sobre o assunto. Em relação aos que estão em dúvida, 50% tem um pensamento correto. No total 38% realmente sabem, demonstrando a carência de esclarecimentos que podem ser feitos por profissionais da saúde, o que diminuiria inclusive, os preconceitos e mitos relacionados a essa doença.

Em relação a como tratar e cuidar da acne, 39% relatam não saber, 26% acreditam saber, e 35% ficaram em dúvida. Dos que sabem como tratar e cuidar, 65% pensam de forma correta e 51% dos que estão em dúvida também pensam de forma correta. No total 35% sabem de fato os meios de tratamento desta patologia, através disso, nota-se que a maioria dos pesquisados faz ou fez tratamentos ineficazes sem procurar a orientação de um profissional.

Foi analisado também, o grau de dificuldade psicossocial que a doença causou. Pôde-se observar que 25% dos indivíduos consideraram que tiveram ou que têm pouca

dificuldade social e ou psicológica em relação à presença da acne, 49% relataram ter muita dificuldade, o que comprova os dizeres da literatura em relação às sequelas: que a acne pode causar, como cicatrizes, manchas, desnivelamentos da pele, dentre outros, que podem desencadear repercussões psicossociais sérias, influenciando negativamente a qualidade de vida desses indivíduos2,3.

Pode-se perceber que as Figuras 1 e 2 se interligam, justamente pelo que foi falado anteriormente sobre a adesão do paciente ao tratamento medicamentoso. Na Figura 1 nota-se que os tratamentos tópicos tiveram poucos resultados positivos, pois quase cinquenta por cento dos pacientes que fizeram este tipo de tratamento, não obtiveram resultado.

Figura 1 - Distribuição quanto aos tipos de tratamento utilizados pelos pesquisados, relatando a cura ou a falta de eficácia do tratamento, e também, a não utilização de qualquer tratamento.



Figura 2 - Adesão ou não ao tratamento, independente do que foi utilizado.



Na Figura 2 percebe-se que 91% dos participantes alegaram não ter feito o tratamento de forma correta e ininterrupta, o que comprova os argumentos da literatura, que diz que o tratamento interrompido tende a causar recorrência das lesões acneicas.

A Figura 3 comprova o que a literatura diz em relação ao ressecamento das mucosas, que é relatado por 100% dos usuários do medicamento. O mesmo acontece quanto à dor de cabeça e as alterações sanguíneas em geral no qual acometeu 50% dos participantes. A literatura também menciona a comprovação de que realmente a isotretinoína pode causar depressão / pensamento suicida, que atingiu 25%. As dores articulares e musculares que 25% relatou, também foi exposto quando a mesma fala que as reações adversas acometem o músculo esquelético.

Figura 3 - Distribuição dos efeitos adversos relatados pelos usuários de isotretinoína.

ISSN 2965-2340

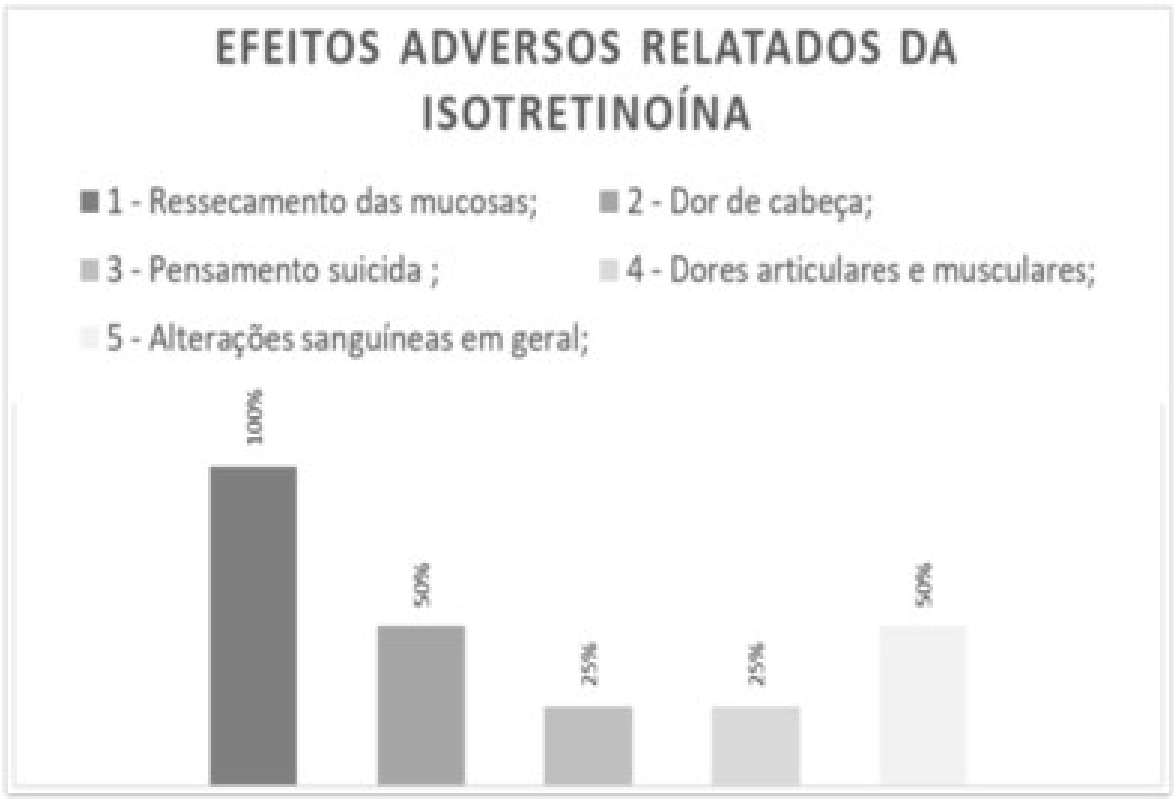
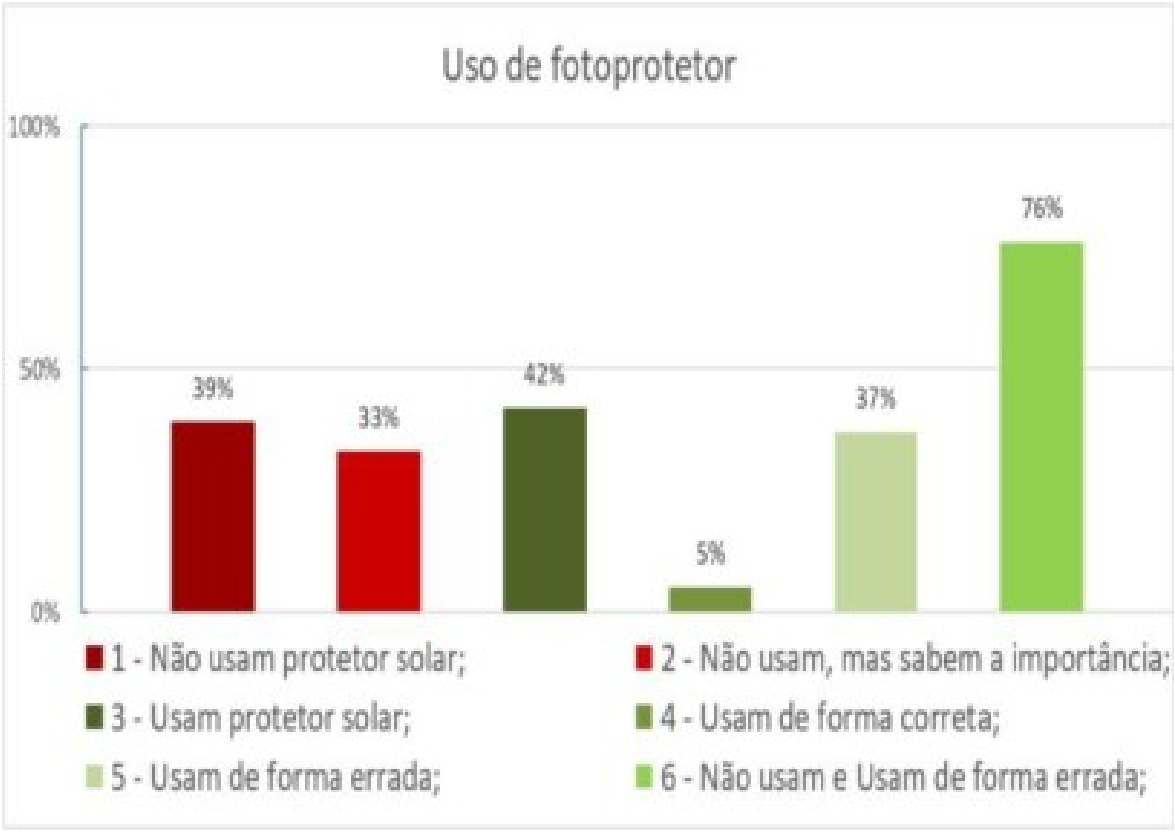


Figura 4 - Distribuição quanto ao uso de fotoprotetor pelos pesquisados.



Através da Figura 4, pode-se perceber que a grande maioria não usa ou usa de forma incorreta o fotoprotetor, o que motiva aos profissionais da saúde, em especial os

farmacêuticos, a orientar de forma mais clara acerca da importância do uso correto deste produto. Na mesma figura, nota-se uma diferença percentual de 6% (maior que a porcentagem de uso correto) entre os que não usam e os que não usam sabendo a importância, o que significa que esses seis por cento alegaram não considerar importante, evidenciando a existência de pessoas, mesmo no ambiente atual com informação de fácil acesso, que não se importam com a saúde da pele, demonstrando o quão importante é a atuação dos profissionais de saúde na conscientização da população.

Foi considerado uso incorreto do protetor, aqueles que usavam menos de cinco vezes ao dia, ou não reaplicava o produto de duas em duas horas, como preconizado pela Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Conclusão

O tratamento com isotretinoína oral é indicado e restrito aos casos mais graves e refratários a outras medidas terapêuticas, devido ao risco de reações adversas sérias, como doenças coronarianas, depressão, teratogenicidade, dentre outras já citadas. Nesses quadros mais graves, observa-se que o benefício da cura é maior que o risco, pois apesar de tudo, o medicamento é seguro e têm sua eficácia comprovada.

Em relação ao tratamento da doença acometida de forma menos grave ou mais leve, deve-se adotar medidas terapêuticas alternativas como o uso de antibacterianos ou retinóides tópicos associados, pois os riscos que a isotretinoína oral causaria seriam maiores que os benefícios, já que as terapias citadas também possuem eficácia, desde que, conforme o estudo de adesão ao tratamento, os mesmos sejam utilizados assiduamente.

Através do estudo pode ser observado que é extremamente necessária a atuação dos profissionais de saúde em informar os pacientes e à população em geral sobre as verdadeiras causas da acne, o impacto psicológico e social que ela causa, seus tratamentos, a importância da adesão ao tratamento, e o uso correto de fotoprotetores não somente para evitar manchas relacionadas à acne, mas também para prevenção de outras doenças.

De forma geral, deve ser avaliado individualmente caso a caso, observando as respostas dos tratamentos, visando sempre a minimização dos riscos ao paciente.

REFERÊNCIAS

BRITO, M.F.M.; et al. Avaliação dos efeitos adversos clínicos e alterações laboratoriais em pacientes com acne vulgar tratados com isotretinoína oral. An. Bras. Dermatol., Rio de Janeiro, v. 85, n. 3, p. 331-337, June 2010.

CAJUEIRO, E.S.; LIMA, L.B.R.; PARTATA, A.K.; Isotretinoína e suas propriedades farmacológicas. Revista Científica do ITPAC, Araguaína, v.7, n.1,Pub.4, Janeiro2014.

COSTA, A.;ALCHORNE, M.M.A.;GOLDSCHMIDT, M.C.B.; Fatores etiopatogênicos da acne vulgar. An Bras Dermatol. 2008;83:451-9

COSTA, C.S.; BAGATIN, E.; Evidências sobre a terapia da acne. São Paulo Med. J., São

Dermatology. v. 2, n.3, p. 205-213, 2010.

DINIZ, D.G.A.; LIMA, E.M.A.F.; NELSON, R.; Isotretinoína: perfis farmacológico, farmacocinético e analítico. Rev. Bras. Cienc. Farm., São Paulo, v. 38, n. 4, p. 415-430, dez. 2002.

GOMES, R.K.; SANTOS, M.G.; Cosmetologia: descomplicando os princípios ativos. 2. ed. rev. e ampl. - São Paulo: Livraria Médica Paulista Editora, 2006.

MONTAGNER, S.; COSTA, A.; Diretrizes modernas no tratamento da acne vulgar: da abordagem inicial à manutenção dos benefícios clínicos. Surgical & Cosmetic

Paulo, v. 131, n. 3, p. 193-197, 2013.

PIMENTEL, A.S.; Peeling, máscara e acne. São Paulo: LivrariaMédica Paulista Editora, 2008.

SAMPAIO, S.A.P.; BAGATIN, E.; Experiência de 65 anos no tratamento da acne e de 26 anos com isotretinoína oral. An. Bras. Dermatol., Rio de Janeiro, v. 83, n. 4, p. 361-367, Aug. 2008.

SILVA, E.D.J.; SETTE, I.M.F.; BELÉM, L.F.; JANEBRO, D.I.; PEREIRA, G.J.S.; BARBOSA J.A.A.;et al. Isotretinoína no tratamento da acne: riscos x benefícios. Rev Bras Farm 2009;90:186-9.