



CENTRO UNIVERSITÁRIO DOUTOR LEÃO SAMPAIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

RAYRA MIRELLA RODRIGUES GONÇALVES

**PERFIL LIPÍDICO E DOS MARCADORES HEPÁTICOS DE PACIENTES EM USO
DE ISOTRETINOÍNA ATENDIDOS EM UM LABORATÓRIO CLÍNICO DA
CIDADE DE CRATO- CE**

Juazeiro do Norte – CE
2021

RAYRA MIRELLA RODRIGUES GONÇALVES

**PERFIL LIPÍDICO E DOS MARCADORES HEPÁTICOS DE PACIENTES EM USO
DE ISOTRETINOÍNA ATENDIDOS EM UM LABORATÓRIO CLÍNICO DA
CIDADE DE CRATO- CE**

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Ma. Helenicy Holanda Nogueira Veras

RAYRA MIRELLA RODRIGUES GONÇALVES

**PERFIL LIPÍDICO E DOS MARCADORES HEPÁTICOS DE PACIENTES EM USO
DE ISOTRETINOÍNA ATENDIDOS EM UM LABORATÓRIO CLÍNICO DA
CIDADE DE CRATO- CE**

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Ma. Helenicy Holanda Nogueira Veras

Data de aprovação: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof^a: _____
Ma. Helenicy Nogueira Holanda Veras
Orientadora

Prof^a: _____
Ma. Ana Luiza de Aguiar Rocha Martin
Examinadora 1

Prof^a: _____
Ma. Maria Karollyna do Nascimento Silva Leandro
Examinadora 2

DEDICATÓRIA

*Àqueles que deram tudo de si para
que eu fosse o melhor de mim.*

AGRADECIMENTOS

Ao bom Deus, pela fidelidade e providência;

A painho e mainha, pelo apoio e amor incondicionais;

Ao meu irmão, Rian, pela companhia nas madrugadas e pela parceria certa;

À minha irmã de alma, Andrine, por estar sempre perto e ser essa amiga tão fiel e única;

À minha avó, Maria do Socorro, pelas orações e exemplo de fé;

Aos meus familiares, pela ajuda e incentivo;

Às amigas que fiz durante a graduação, Gislanya, Ana Victória, Vanessa, Maria Luiza, Bianca e Maria Hellen, por dividirem esse sonho comigo;

A melhor orientadora que eu poderia ter, Helenicy Veras, pela paciência, pelas correções e pelo exemplo de profissional e ser humano;

A todos os professores que passaram pelo meu caminho até aqui.

PERFIL LIPÍDICO E DOS MARCADORES HEPÁTICOS DE PACIENTES EM USO DE ISOTRETINOÍNA ATENDIDOS EM UM LABORATÓRIO CLÍNICO DA CIDADE DE CRATO - CE

Rayra Mirella Rodrigues Gonçalves¹; Helenicy Nogueira Holanda Veras².

RESUMO

Esse estudo avaliou e caracterizou o perfil laboratorial de pacientes usuários de isotretinoína atendidos em um laboratório de análises clínicas, investigando os efeitos do tratamento sobre o perfil lipídico e as transaminases. Foi uma pesquisa de caráter retrospectivo observacional, com abordagem descritiva e quantitativa, realizada a partir de uma coleta de dados através do Sistema de Informação Laboratorial *Shift*[®], coletando-se laudos liberados no período de julho de 2020 a julho de 2021. Buscou-se informações como sexo, idade, tempo de uso do medicamento, doenças pré-existentes e uso de outros fármacos e os resultados das dosagens bioquímicas (Colesterol total, HDL, LDL, Triglicerídeos, não-HDL, AST e ALT). Foram encontrados 638 laudos, dos quais 202 não participaram do estudo em virtude de preencherem algum(s) do(s) critério(s) de exclusão estabelecidos. Dos 436 laudos considerados, 19,03% (n=83) apresentaram elevação sérica dos triglicerídeos; 15,94% (n=64) desenvolveram hipercolesterolemia; 5,96% (n=26) apresentaram elevação da AST e 7,33% (n=32) evoluíram com aumento da ALT. Destes, nenhum paciente obteve níveis séricos compatíveis com a interrupção da terapêutica (triglicerídeos > 800 mg/dL e transaminases >2,5 vezes o normal). Diante disso, observou-se que o uso da isotretinoína oral pode cursar com alterações nas provas de perfil lipídico e lesão hepática que, embora não determinem a interrupção do tratamento, reforçam a importância do monitoramento através de exames laboratoriais nas diferentes fases da terapia.

Palavras-chave: Isotretinoína. Alterações laboratoriais. Dosagens bioquímicas.

LIPID AND HEPATIC MARKER PROFILE OF PATIENTS USING ISOTRETINOIN ATTENDED IN A CLINICAL LABORATORY IN THE CITY OF CRATO – CE

Rayra Mirella Rodrigues Gonçalves¹; Helenicy Nogueira Holanda Veras².

ABSTRACT

This study evaluated and characterized the laboratory profile of patients using isotretinoin treated in a clinical analysis laboratory, investigating the effects of treatment on the lipid profile and transaminases. It was a retrospective observational research, with a descriptive and quantitative approach, carried out from data collection through the *Shift*[®] Laboratory Information System, collecting reports released in the period from July 2020 to July 2021. Information was collected such as gender, age, duration of medication use, pre-existing diseases and use of other drugs and the results of biochemical measurements (total cholesterol, HDL, LDL, Triglycerides, non-HDL, AST and ALT). A total of 638 results were achieved, of which 202 did not participate in the statistical study, as they met some of the established exclusion criteria(s). Of the 436 reports considered, 19.03% (n=83) had serum triglyceride elevations; 15.94% (n=64) developed hypercholesterolemia; 5.96% (n=26) had increased AST and 7.33% (n=32) evolved with increased ALT. Of these, none of the patients had serum levels compatible with discontinuation of therapy (triglycerides >800mg/ml and transaminases >2.5 times normal). Therefore, it was observed that the use of oral isotretinoin can lead to alterations in the lipid profile and liver function tests which, although they do not determine the interruption

of treatment, reinforce the importance of monitoring through laboratory tests in the different phases of therapy.

Keywords: Isotretinoin. Laboratory changes. Biochemical dosages.

1

¹ Discente do curso de Biomedicina. mirellarodrigues2013@gmail.com. Centro Universitário Leão Sampaio.

² Docente do curso de Biomedicina. helenicy@leaosampaio.edu.br. Centro Universitário Leão Sampaio.

1 INTRODUÇÃO

Entre todos os fármacos antiacne existentes no mercado, a isotretinoína é considerada a mais eficaz. Ela age como uma espécie de hormônio e sua atividade biológica se dá a partir da ligação e ativação dos receptores do ácido retinóico (RAR) e os receptores retinóides X (RXR). Esse retinóide se alia aos fatores de transcrição e ao complexo ligante-receptor que se junta as regiões promotoras dos genes-alvo promovendo a regulação de sua expressão, induzindo ou suprimindo a transcrição gênica. O RNA mensageiro já transcrito migra para o citoplasma e no ribossomo tem a capacidade de induzir a síntese do material proteico que regula a proliferação, diferenciação celular, a inflamação e o funcionamento das glândulas sebácea. (MARQUES et al.,2021)

Apesar de ser amplamente utilizada, alguns riscos estão relacionados ao seu uso, sendo a ação teratogênica o mais relevante, mas há também relatos de inflamação intestinal, aumento de níveis lipídicos e das transaminases, alterações no sistema esquelético e em menor proporção, ainda depressão e suicídio (BAUER et al., 2016; BISET; BORGES et al., 2011; LELUBRE et al., 2018).

Antes de iniciar o tratamento com isotretinoína, os pacientes são submetidos a uma investigação laboratorial, que inclui a avaliação da atividade das enzimas hepáticas (AST e ALT) e perfil lipídico (dosagem de colesterol total, HDL, não-HDL, LDL e triglicerídeos). Para mulheres ainda é solicitado a dosagem do β -HCG, pois a possibilidade de gravidez deve ser sempre excluída, visto que este fármaco apresenta potencial teratogênico. Essa investigação é imprescindível, pois independente da via de administração, os medicamentos podem interferir por meio de diversos mecanismos farmacológicos, metabólicos, químicos e físicos nos métodos empregados nas análises dos exames laboratoriais, podendo refletir em alterações de funções vitais do organismo (BRASIL, 2015; KOLBE; SILVA, 2017).

Em diferentes momentos do tratamento, ainda é necessário que o paciente se submeta a investigações laboratoriais através de análises bioquímicas, para avaliar funções de diferentes órgãos que possam ser afetados com o uso do medicamento (LEMES et al.,2020).

Dessa forma, os indivíduos submetidos à essa terapia medicamentosa devem possuir conhecimento sobre os riscos e benefícios envolvidos, e serem avaliados individualmente, passando por uma análise detalhada que caracterize e classifique sua situação com base nos critérios estabelecidos pelos profissionais de saúde que o acompanham. Tudo isso é necessário para que, ao final do tratamento, seja alcançado um bom resultado, evitando o comprometimento permanente de funções essenciais ao organismo. Assim sendo, esse estudo

visou analisar os exames laboratoriais de pacientes usuários de isotretinoína, e identificar as possíveis alterações mais prevalentes nesses resultados.

2 METODOLOGIA

2.1 TIPO DE ESTUDO, COLETA DE DADOS E LOCAL DA PESQUISA

Tratou-se de um estudo retrospectivo, observacional com abordagem descritiva e quantitativa. Os dados para pesquisa foram coletados através do Sistema de Informação Laboratorial *Shift*[®] em um laboratório particular de análises clínicas da cidade de Crato-CE, em Setembro de 2021. Foram coletados laudos liberados no período de Julho de 2020 a Julho de 2021. Como instrumento de coleta de dados, foi utilizado uma tabela para extração de informações relevantes para o estudo.

Coletaram-se informações como sexo e idade dos pacientes; doenças preexistentes e o uso de outros medicamentos, se relatado; tempo de uso da isotretinoína, além dos resultados do colesterol total, triglicerídeos, LDL, HDL, não-HDL, ALT e AST.

2.1.1 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos no estudo laudos de pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos que estavam usando isotretinoína em doses que variavam de 0,5 a 2mg/kg por no mínimo 2 meses e que não apresentavam doenças que podiam ser confundidas com efeitos adversos, sendo excluídos aqueles que apresentavam doença hepática, diabetes, distúrbio de coagulação e dislipidemias prévias, e que também não estivessem fazendo uso de outros medicamentos.

2.2 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram submetidos a análise descritiva por meio de tabelas e gráficos, utilizando os recursos fornecidos pelo *Excel*[®]; mediante a extração dos parâmetros laboratoriais relevantes e disponíveis para a pesquisa contidos nos laudos liberados pelo laboratório.

2.3 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

O presente estudo foi submetido à avaliação do comitê de ética e pesquisa do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio - UNILEÃO através da Plataforma Brasil sob o número CAAE 52735521.8.0000.5048, correspondendo ao disposto na resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

O laboratório parceiro assinou uma Declaração de Anuência da Instituição Co Participante, destacando a ciente disposição em fornecer os dados e participar da realização da pesquisa; não havendo citações de nomes de funcionários ou pacientes dos referidos laudos, com finalidade de manter sigilo sobre as informações fornecidas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

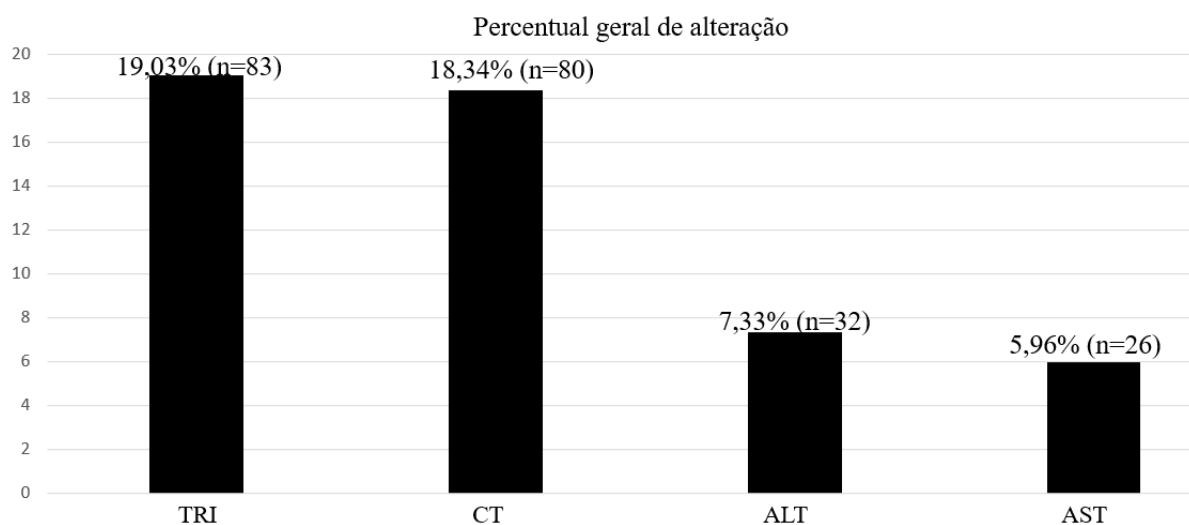
Foram identificados 638 laudos, dos quais 202 não participaram do estudo estatístico em virtude de preencherem algum(s) do(s) critério(s) de exclusão já mencionado(s). Desta forma, a pesquisa englobou 436 laudos, sendo 56,42% (n=246) de indivíduos do sexo feminino e 43,58% (n=190) do sexo masculino.

Foi caracterizada a média da faixa etária, compreendida em torno de 21,44 anos; abrangendo um intervalo que se estende dos 18 aos 45 anos de idade, sendo 33,04% (n=144) mulheres entre 18 e 25 anos e 38,76%(n=169) homens nessa mesma faixa etária. Maiores de 25 anos, 23,39%(n=102) eram mulheres e 4,81%(n=21) eram do sexo masculino, sugerindo que a doença não está restrita à puberdade, assim como Baldassin et al., (2017) traz em seu estudo uma média de idade semelhante, 21,42 anos, em um intervalo que se estende dos 16 aos 44 anos.

Dos 436 pacientes, 19,03% (n=83) apresentaram elevação sérica dos triglicerídeos; 18,34% (n=80) desenvolveram elevação do LDL ou colesterol total; 5,96% (n=26) apresentaram elevação da AST e 7,33% (n=32) evoluíram com aumento da ALT, como mostra o Gráfico 1 (pág. 11).

Esses resultados foram semelhantes aos de Borges et al. (2011), onde 19,95% dos pacientes apresentaram aumento nas dosagens de triglicerídeos, 15,27% nas dosagens de colesterol total e 12,55% nos marcadores de perfil hepático (AST e ALT).

Gráfico 1: Percentual geral de alteração nos testes laboratoriais



Legenda: CT= colesterol total; TRI= triglicerídeos; AST= aspartato aminotransferase; ALT= alanina aminotransferase.

Fonte: prontuários de um laboratório de análises clínicas.

A análise comparativa da porcentagem de alteração nos resultados por exame, com base nos valores séricos dessas dosagens, o sexo e a idade estão representados na tabela abaixo:

Tabela 2: Percentual de resultados alterados por exame, sexo e faixa etária.

	Mulheres (18 a 25)	Homens (18 a 25)	Mulheres (+25)	Homens (+25)
AST	8,1% (n=7)	5,42% (n=9)	0,08% (n=8)	10,5% (n=2)
ALT	8,6% (n=10)	4,81% (n=8)	1,1% (n=11)	18,7% (n=3)
CT	27,2% (n=27)	16,3% (n=22)	39,13% (n=27)	30,8% (n=4)
TRI	32,3% (n=32)	23,7% (n=32)	23,19% (n=16)	23,1% (n=3)
HDL	18,1% (=18)	52,6% (n=71)	17,39% (n=12)	61,5% (n=8)
LDL	14,1% (n=14)	11,1% (n=15)	23,19% (n=16)	23,1% (n=3)
Não-HDL	16,1% (n=16)	13,3% (n=18)	18,84% (n=13)	30,8% (n=4)
TOTAL	28,54% (n=124)	40,13% (n=175)	23,62%(n=)103	6,19% (n=27)

Legenda: CT= colesterol total; TRI= triglicerídeos; LDL= lipoproteína de baixa densidade; HDL= lipoproteína de alta densidade; Não-HDL= soma dos colesteróis (IDL+VLDL+LDL).

Entre as mulheres de 18 a 25 anos, a dosagem de triglicerídeos apresentou o maior percentual de alteração, chegando a atingir 32,3% (n=37), assim como Schmitt et al., (2010), que sugere que mulheres com acne persistente representam uma população mais suscetível aos efeitos colaterais da Isotretinoína, especialmente elevações pronunciadas nos níveis séricos de

triglicerídeos. Já entre os homens dessa mesma idade, os resultados do HDL abaixo dos valores de referência contabilizam 52,6% (n=71), que também mostra grande relevância nos homens com mais de 25 anos 61,5% (n=8), divergindo do que é mostrado no estudo de Brito et al., (2010), onde apesar de apresentarem algumas variações, as taxas não sofreram alterações significativas ao longo do tratamento. Para as mulheres com idade superior a 25 anos, a alteração na dosagem de colesterol total mostrou maior porcentagem de resultados alterados 39,13% (n=27), sendo semelhante ao que é visto na pesquisa de De Andrade Junior et al.,2019, que traz 36,4% de sua amostra com alterações, ainda que mínimas, nas dosagens séricas de colesterol total.

De acordo com os valores de referência adotados por este estudo para avaliação dos parâmetros laboratoriais, nenhum paciente apresentou níveis séricos compatíveis com a interrupção da terapêutica ou com a redução da dosagem administrada do fármaco (triglicerídeos > 800 mg/dL e transaminases >2,5 vezes o normal), conforme é indicado pelo protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde (PICON et al.,2010).

Este estudo constatou uma maior prevalência da acne vulgar na população adolescente e adulto jovem, visto que a média da faixa etária dos pacientes submetidos à terapia com a isotretinoína ficou em torno de 21,44 anos de idade, próximo do que foi visto por Baldassin et al.,(2017). O número de pacientes que apresentou aumento dos triglicerídeos, isto é, ultrapassou o intervalo superior de normalidade, adotado como 150 mg/dL, foi de 19,03% da amostra (n=83). (PICON et al.,2010).

Elevações significativas também foram observadas nas taxas séricas de colesterol total. O número de pacientes que apresentou aumento nesse índice, ultrapassando o intervalo superior de normalidade para os níveis desta variável, adotado como 190 mg/dL, foi de 18,34% da amostra (n=80), compatível com o que revela o estudo de Pontes e Lobo (2021). As alterações nos níveis séricos do LDL colesterol contabilizaram 11,00% (n=48), levando em consideração o índice terapêutico adotado nesse estudo (<130 mg/dL - baixo risco), e o não-HDL 11,7% (n=51) (<160 mg/dL - baixo risco). Todavia, os níveis séricos do HDL colesterol, em boa parte dos pacientes, aproximadamente 24,7% (n=108), apresentou decréscimos em comparação a seus valores de referência (>40 mg/dL).

No que diz respeito às transaminases hepáticas, foram detectadas de modo geral, leves elevações em suas taxas séricas. A aspartato aminotransferase (AST) mostrou uma elevação (homens >39 U/L e mulheres >37 U/L) média em 5,96% dos pacientes (n=26), e a alanina

aminotransferase (ALT) apresentou aumento (homens >45 U/L e mulheres >37 U/L) em 7,33% da amostra do estudo (n=32), semelhante ao que é descrito por Brito (2010), que mostra aumento de AST em 6,0% e 7,5% em ALT, com base no seu espectro amostral adotado.

Desta maneira, este levantamento de dados mostrou que alguns pacientes desenvolveram alterações nos níveis sanguíneos de quaisquer variáveis, mas nenhuma delas chegou a culminar com a descontinuidade do tratamento ou mesmo redução da dose administrada, tomando-se como base o protocolo do Ministério da Saúde e demais controles (PICON et al.,2010). Nesse espectro amostral, nenhum paciente obteve algum valor laboratorial que tornasse necessária a interrupção da terapia, por uma resposta anormal ou inesperada à isotretinoína.

O aumento dos níveis de triglicerídeos nos pacientes em tratamento com isotretinoína oral pode estar relacionado a uma redução na taxa de remoção desses lipídios da corrente sanguínea (DE MARCHI et al.,2006). Além disso, ainda foi visto que após o término do tratamento, o aumento nos níveis de triglicerídeos parece ser reversível na maioria dos pacientes que fazem ajustes na dieta e incluem a atividade física regular à rotina. Outros estudos também revelaram um aumento na fração de LDL e uma redução na fração de HDL (BRASIL, 2010).

Os níveis aumentados de colesterol, triglicerídeos, AST e ALT reforçam a importância do acompanhamento do paciente por uma equipe multiprofissional (MINELLA; MARTINS, 2016). Ele deve ser informado sobre a importância de uma dieta balanceada com baixo consumo de gordura e ingestão restrita de álcool, visando prevenir ou minimizar possíveis alterações bioquímicas que propiciem aumentar o risco de doenças cardiovasculares ou hepáticas (PIANA E CANTO, 2010). Nesse sentido, vários estudos ressaltam que a introdução de determinados alimentos na dieta do paciente pode favorecer o controle dos níveis de triglicerídeos causados por essa terapia medicamentosa.

Com base no que foi descrito, percebe-se que os achados obtidos neste estudo se assemelham aos resultados já citados na literatura (DE MARCHI et al.,2006; BASIL, 2010; RODRIGUES et al.,2014), constatando, de fato, que pode existir um aumento considerável nas taxas séricas de lipídios e das enzimas hepáticas em pacientes submetidos ao tratamento com isotretinoína oral, como também afirma Damascena e Pereira (2017). Embora muitos estudos tenham confirmado esses resultados, o padrão das alterações variou entre o que já foi pesquisado. Essas diferenças podem ser justificadas pela diversidade no tamanho das amostras e pelos critérios usados para classificar os resultados em normais e anormais.

4 CONCLUSÃO

Este estudo revelou que alterações causadas nas provas de perfil lipídico e lesão hepática podem ocorrer com doses comumente administradas na prática clínica e depois de um período relativamente curto de tratamento com isotretinoína oral, sem distinção de sexo e idade, embora sejam mais perceptíveis em jovens e adultos jovens por serem o maior público-alvo da terapêutica. Essas alterações são, na grande parte dos pacientes, benignas do ponto de vista fisiopatológico, pois se mantêm dentro dos limites da normalidade na maioria dos usuários e geralmente tendem a regredir ao final da terapia.

REFERÊNCIAS

- BALDASSIN G. et al. Estudo retrospectivo sobre a prevalência do uso de contraceptivos orais e de medicamentos convencionais no tratamento da acne inflamatória. **Revista Científica UMC**, v.2, n.7, 2017.
- BATISTA. A; FONSECA, A. Types of Acne and Associated Therapy: A Review. **American Research Journal Of Pharmacy**, Coimbra, v. 1, 2016. Acesso em: 19.set.2021.
- BAUER, L. B. et al. Isotretinoin: controversies, facts, and recommendations. **Expert review of clinical pharmacology**, v. 9, n. 11, 2016.
- BISSET, N. et al. Assessment of medication adherence and responsible use of isotretinoin and contraception through Belgian Community pharmacies by using pharmacy refill data; **Patient Preference and Adherence**; v. 12,2018.
- BORGES, M.B. et al. Avaliação laboratorial do perfil lipídico e testes de lesão hepatocelular em pacientes com acne vulgar sob uso de isotretinoína oral. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v.9, n.6,2011.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº. 1159, de 18 de novembro de 2015**. Brasília, 2015.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria SAS/MS nº 143, de 31 de março de 2010**. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: acne grave. Diário oficial da União 01 de abril de 2010.
- BRITO, M.F.M. et al. Avaliação dos efeitos adversos clínicos e alterações laboratoriais em pacientes com acne vulgar tratados com isotretinoína oral. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85,2010.
- CAJUEIRO, E. S.; LIMA, L. B. R.; PARTATA, A. K. Isotretinoína e suas propriedades farmacológicas. **Revista Científica do ITPAC**, v. 7, n. 1, 2014.
- COSTA, I.; VELHO, G. M. C. C. Acne Vulgar no Adulto. **Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia**, v. 76, n. 3, 2018.
- DE MARCHI, M.A et al. Effects of isotretinoin on the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins and on the lipid profile in patients with acne. **Archives of dermatological research**, v. 297, n. 9, 2006.
- DE ANDRADE JUNIOR, F.P. et al. Uso de isotretinoína por mulheres em idade reprodutiva. **Arch Health Invest**. 400-404. 2019.
- DE OLIVEIRA, A.Z; TORQUETTI, C.B; DO NASCIMENTO, L.P.R. O tratamento da acne associado à limpeza de pele. **Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde**, v.4, n.1, 2019.
- DE OLIVEIRA PEREIRA, W.G, 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 on line REVISTA DE PSICOLOGIA**, v.11, n.35, 2017.

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**. Salvador, v. 16, n. 1, 2017.

LEMES, E. et al. 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, 2020.

MARQUES, M. O. et al. Alterações em cavidade oral associada ao uso da isotretinoína 121. **Revista Brasileira de Saúde Funcional**, v. 9, n. 1, 2021.

MINELLA, A.X; MARTINS, C.A.F.F. Os Efeitos da Isotretinoína no Tratamento da Acne. **Revista eletrônica biociências, biotecnologia e saúde**, v. 7, n. 16, 2016.

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

PICON, P.D. et al. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas**. Ministério da Saúde, 2010.

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

PRUDÊNCIO, K. Metodologia de pesquisa. **CEP**, v. 80020, 2011.

RODRIGUES, E.P; GONTIJO, E.E.L; DA SILVA, M.G. Perfil dos pacientes com acne tratados com Isotretinoína atendidos na clínica de dermatologia e Laser no período de 2009 e 2012, na cidade de Gurupi, Tocantins. **Científica do ITPAC, Araguaína**, v. 7, n. 3.

SCHMITT, J.V; TAVARES, M; CERCI, F.B. Mulheres adultas com acne apresentam maior risco de elevação de triglicerídeos ao uso de isotretinoína oral. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 4, 2011.

SILVA JÚNIOR, E.D.S; SETTE, I.M.F; BELEM, L.F; JANEIRO, D.I; PEREIRA, G.J.S; BARBOSA, J.A.A; MENEZES, M.D.S.F. Isotretinoína no tratamento da acne: riscos X benefícios. **Rev. Bras. Farm.**, 90(3), 2009

ZANE, L.T. et al A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. **Arch Dermatol**. 2006; 142:1016-22.