

Avaliação dos efeitos adversos clínicos e alterações laboratoriais em pacientes com acne vulgar tratados com isotretinoína oral*

Evaluation of clinical adverse effects and laboratory alterations in patients with acne vulgaris treated with oral isotretinoin

Maria de Fátima de Medeiros Brito¹
Juliana Cordeiro Souza Galindo³
Josemir Belo dos Santos⁵

Iara Pessoa Sant'Anna²
Lígia Helena Pessoa de Melo Rosendo⁴

Resumo: FUNDAMENTOS: A isotretinoína oral revolucionou o manejo da acne. Os efeitos adversos observados, durante o tratamento, são divididos em dois grupos: mucocutâneos e sistêmicos. Anormalidades laboratoriais, principalmente, as dislipidemias e aumento das enzimas hepáticas são relatados.

OBJETIVO: Avaliar a tolerabilidade da isotretinoína oral, com atenção, no metabolismo lipídico, função hepática e reações adversas clínicas.

MÉTODOS: Foram incluídos 150 pacientes com diagnóstico clínico de acne submetidos a tratamento com isotretinoína oral. Avaliações clínicas e laboratoriais foram feitas, após um mês e a cada três meses, até completar o tratamento.

RESULTADOS: Dos 150 pacientes 48% eram do sexo feminino e 52% do sexo masculino. A idade variou de 15 a 32 anos. Quanto aos efeitos adversos cutâneos e mucosos da isotretinoína, queilite foi o mais frequente, ocorrendo em 94% pacientes. Efeitos clínicos sistêmicos foram bem menos comuns. Os níveis de colesterol, triglicerídeos, transaminases, foram avaliados e não mostraram alterações significativas, ao longo do tratamento.

CONCLUSÃO: Os pacientes apresentaram efeitos adversos, compatíveis com os da literatura, e, em sua maioria, controlados com medicações sintomáticas. Podemos concluir que a isotretinoína é uma droga segura, em relação a seus efeitos adversos, tanto clínicos como laboratoriais.

Palavras-chave: Acne vulgar; Isotretinoína; Isotretinoína/efeitos adversos

Abstract: BACKGROUND: Oral isotretinoin therapy has completely changed the treatment of acne. The clinical adverse effects of isotretinoin are classified into two groups: mucocutaneous and systemic toxic. Laboratory alterations such as dyslipidemia and increase of hepatic enzymes are reported.

OBJECTIVES: To evaluate the tolerability of oral isotretinoin with special attention to lipid metabolism, hepatic function, and clinical adverse reactions.

METHODS: 150 patients clinically diagnosed with acne being treated with oral isotretinoin were included in the study. Clinical and laboratory evaluations were conducted before the start of therapy, one month after, and every three months thereafter until the completion of treatment.

RESULTS: Of the 150 patients evaluated, 48% were female and 52%, male. They were aged from 15 to 32 years. The most prevalent mucocutaneous adverse reaction associated with isotretinoin therapy was cheilitis, reported by 94% of the patients. Systemic clinical effects were much less common. Cholesterol, triglyceride, and transaminase levels were assessed and significant changes were not observed during treatment.

CONCLUSION: Patients showed adverse effects compatible to those described in the literature, which are mostly controlled with symptomatic medication. Isotretinoin is a safe drug and adverse and laboratory effects are well tolerated.

Keywords: Acne vulgaris; Isotretinoin; Isotretinoin/ adverse effects

Recebido em 12.02.2007.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 03.07.2009.

* Trabalho realizado na Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros (CISAM), Universidade de Pernambuco (UPE) - Recife (PE), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest:* None
Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding:* None

¹ Doutora e Mestre em Medicina Tropical - área de concentração Dermatologia - Universidade Federal Pernambuco (UFPE) - Recife (PE), Brasil.

² Professora substituta da Universidade Federal Pernambuco (UFPE) e Dermatologista da Universidade de Pernambuco / Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros (UPE/CISAM) - Recife (PE), Brasil.

³ Professora substituta da Universidade Federal Pernambuco (UFPE) - Recife (PE), Brasil.

⁴ Pós-graduanda em Dermatologia da Universidade Federal Pernambuco (UFPE) - Recife (PE), Brasil.

⁵ Professor e Chefe do Serviço de Dermatologia da Universidade Federal Pernambuco (UFPE) - Recife (PE), Brasil.

INTRODUÇÃO

Acne é uma doença inflamatória crônica da unidade pilosebácea, geralmente autolimitada, de prevalência mais frequente em adolescentes. É caracterizada clinicamente pela formação de comedões, pápulas eritematosas, pústulas, e menos frequentemente por nódulos ou pseudocistos.¹ Os tratamentos convencionais tópicos e sistêmicos são eficazes e melhoram as lesões, mas a instituição do tratamento com isotretinoína oral revolucionou o manejo da acne severa e resistente, podendo levar à remissão longa e até a cura definitiva.^{1,2}

A isotretinoína é um tipo de retinoide e, desde sua introdução, há cerca de 25 anos, tem sido amplamente utilizado para o tratamento tópico e sistêmico de várias dermatoses: psoríase, desordens de queratinização, genodermatoses queratóticas e acne severa, além de tratamento e/ou quimioprevenção do câncer de pele e outras neoplasias. Os retinoides atuam no crescimento e diferenciação das células epidérmicas, assim como interferem na atividade da glândula sebácea e possuem propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias.³

Os retinoides são derivados sintéticos da vitamina A (retinol) e desenvolvem um papel fundamental, no tratamento da acne, porque agem na lesão primária: o microcomedo,⁴ além de seu importante papel na supressão sebácea.

As indicações convencionais do tratamento com isotretinoína oral são: acne nódulo-cística e acne resistente ao tratamento convencional. A dose diária é calculada de acordo com o peso do paciente e varia de 0,5 a 1,0 mg/kg. Para prevenir as recidivas, é recomendada uma dose cumulativa entre 100 e 150 mg/kg. O custo e o receio, em relação aos efeitos colaterais, são fatores que ainda limitam seu uso por parte dos médicos e pacientes.⁵

Os efeitos adversos clínicos da isotretinoína, assim como de outros retinoides, são divididos em dois grupos: efeitos mucocutâneos e efeitos tóxicos sistêmicos.

As alterações nas membranas mucosas e pele são decorrentes da diminuição da produção de sebo, redução da espessura do estrato córneo e alteração da função de barreira da pele.³ A maioria dos pacientes desenvolve ressecamento e fissuras de lábios, pele e mucosas. A secura labial ocorre em 100% dos casos e queilite em 95%, já podendo ser observadas, nos primeiros dez dias do tratamento.⁶

Geralmente, estes sintomas são controlados com hidratantes labiais e antibióticos ou antifúngicos, se necessário. O ressecamento da mucosa nasal (50%) e oral (40%) também são comuns.⁶ A epistaxe ocorre em, aproximadamente, 30% dos casos.⁶ Olhos secos e

blefaroconjuntivite surgem em 25% dos pacientes, sendo controladas com lubrificantes oculares.⁶ Dermatite asteatósica, prurido e descamação da pele são freqüentes (25%), podendo surgir fissuras digitais.⁶ A fotossensibilidade ocorre em 40% dos casos, por conta da diminuição das camadas do estrato córneo. O eflúvio telógeno pode surgir em até 25% dos pacientes, desaparecendo após o término do tratamento.

As infecções cutâneas por *S. aureus* podem ocorrer, por causa do aumento de sua colonização, decorrente da redução da produção do sebo.⁷ Em pacientes atópicos, pode haver a piora da dermatite. Fragilidade ungueal, granulomas periungueais e paroníquias são observados.³

A toxicidade sistêmica dos retinoides pode atingir músculos, ossos, trato gastrointestinal, sistema nervoso central, olhos, ouvidos, tireoide e rins. Primeiramente, alterações ósseas foram observadas em pacientes tratados para distúrbios de queratinização, durante longo período. Após o tratamento com retinoides, frequentemente, é observada dor óssea, contudo sem sequelas. O uso a longo prazo de isotretinoína, em pacientes com acne, não causa alterações ósseas preocupantes, sendo a grande maioria hiperostoses assintomáticas e insignificantes.⁸

A osteoporose tem sido observada com hipervitaminose A e, depois de longo tempo de tratamento com etretinato, mas não com isotretinoína.⁹ Entretanto, Leachman et al (1999) demonstraram perda de densidade óssea em pacientes, cerca de 4,4%, após 6 meses de uso de isotretinoína, sem que houvesse alterações dos níveis de cálcio, comparados a um grupo controle.¹⁰ As mialgias podem ocorrer, principalmente, em pacientes com atividades físicas rigorosas, algumas vezes, são acompanhadas de aumento da creatinofosfoquinase (CPK).¹¹ Os efeitos no SNC são raros. Sinais individuais de hipertensão intracraniana como náuseas, cefaleia e vômitos são observados ocasionalmente. Síndrome de pseudotumor cerebral é rara e tem como fatores de risco o uso associado de tetraciclina e seus derivados.^{3,12} Anteriormente, a associação causal entre a terapia com isotretinoína e depressão, psicose ou suicídio tinha sido sugerida, todavia ainda há dúvidas sobre esta real ligação.¹³⁻¹⁵ Quanto aos efeitos colaterais oftalmológicos, além de ressecamento ocular, podem ocorrer: alteração da acuidade visual, diminuição da visão noturna e mudanças na percepção das cores.^{16,17} Como efeitos gastrointestinais, citamos constipação intestinal.

Houve relato de casos de piora de doença inflamatória intestinal, durante o tratamento com

retinoides.¹⁷ A pancreatite e o hipotireoidismo são mais relacionados a outros retinoides. Toxicidade hematológica é mais observada, com o uso de bexacaroteno, e há poucos relatos de casos relacionados com isotretinoína.¹⁸ Reações alérgicas como: urticária, eritema polimorfo e erupções pitiríase rósea like já foram descritas, mas não são comuns. Alterações laboratoriais graças à toxicidade hepática e hematológica, além de dislipidemias, também devem ser avaliadas. Elevações discretas, insignificantes estatisticamente, nos resultados destes testes, ocorrem em quase todos os pacientes e, rapidamente, retornam aos níveis pré-tratamento, após suspensão da droga.^{1,5}

A medida sérica das enzimas hepáticas e lipídeos é considerada como rotina pela maioria dos médicos, no início e durante o tratamento,¹⁹ porém a frequência da monitorização laboratorial rigorosa tem diminuído, ao longo destes 20 anos de experiência, e, cada vez mais, enfatizam-se os cuidados com relação aos efeitos teratogênicos e ao uso rigoroso de métodos contraceptivos.²⁰ Estudos recentes mostram que não há necessidade de um seguimento laboratorial nos pacientes, em tratamento com isotretinoína oral.^{19, 20, 21, 22, 23}

Uma importância maior tem sido atribuída à elevação dos triglicerídeos,²⁰ porém os estudos revelam dados variados: há relato de elevação de TGO (transaminase glutâmica oxalacética), em cerca de 6% dos casos; e TGP (transaminase glutâmica pirúvica), em 2,5%; colesterol total, em 14%; e triglicerídeos, em 5%.²¹ Outro estudo revela que apenas 1,5% dos pacientes teve os triglicerídeos medidos num valor acima de 400mg%.¹⁹

O impacto psicossocial causado em pacientes portadores de acne severa e de suas cicatrizes torna imprescindível a instituição de um tratamento precoce, seguro e eficiente, para melhorar sua qualidade de vida.

Para quadros de acne mais leves irresponsivos a terapias convencionais, a utilização isotretinoína ainda sofre resistência, por parte de alguns médicos, embora seja uma droga razoavelmente segura, em relação aos efeitos colaterais, quando o paciente é bem monitorado. Com este trabalho, temos o objetivo de avaliar a constância nas reações adversas clínicas, secundárias ao uso da isotretinoína, em pacientes com acne vulgar, assim como a gravidade e intensidade das mesmas, além de observar a frequência de alterações laboratoriais e o impacto dessas alterações no manejo dos pacientes.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de série de casos, no qual foram incluídos 150 pacientes, com diagnóstico

clínico de acne, perante os quais foram submetidos a tratamento com isotretinoína oral. O acompanhamento foi realizado no ambulatório de Dermatologia do Centro Integrado de Saúde Amauri de Medeiros (CISAM)/Recife/Brasil.

Periodicamente, os pacientes foram examinados e as avaliações clínicas e laboratoriais feitas antes, após um mês e a cada três meses, até completar o tratamento. Durante as consultas, foram preenchidos questionários, elaborados especificamente para a pesquisa.

Pacientes com menos de quatro consultas mensais foram excluídos do estudo durante o tratamento, ou que perderam o seguimento, após o término do mesmo. A dose média de isotretinoína foi 120/mg/kg, com ajuste de acordo com o peso e evolução clínica, variando de 0,5 a 1mg/kg/dia.

A coleta dos dados foi realizada, através de revisão dos questionários constantes nos prontuários dos pacientes, os quais haviam sido preenchidos pelos médicos assistentes nas consultas, durante o tratamento. Cálculos de prevalência, incidência, média e desvio padrão foram utilizados para análise das variáveis do estudo. Para o processamento dos dados, foi utilizado o aplicativo EXCEL 2000.

RESULTADOS

Dos 150 pacientes estudados, 72 (48%) eram do sexo feminino e 78 (52%) do sexo masculino. A idade variou de 15 a 32 anos, sendo 29% deles menores de 18 anos, 56% com idade entre 18 e 25 anos e 15% maiores de 25 anos (Gráfico 1).

Quanto aos efeitos colaterais cutâneo mucosos da isotretinoína, queilite foi o mais frequente, ocorrendo em 141(94%) pacientes. Em seguida, aparecem

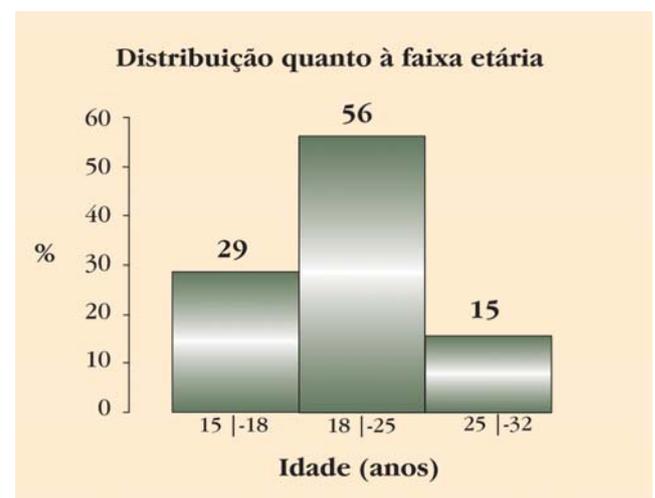


GRÁFICO 1: Distribuição quanto à faixa etária dos pacientes com acne, tratados com isotretinoína oral, acompanhados no CISAM, Recife- PE

xerodermia em 71(47,3%) pacientes e ressecamento de mucosas em 70(46,7%). A descamação palmo-plantar surgiu em 31(20,7%) casos, epistaxe em 32(21,3%), blefarconjuntivite em 48(32%), alopecia em 34(22,7%), fragilidade ungueal em 38(25,3%) e granuloma piogênico em 20(13,3%). Piodermites ocorreram em 29(19,3%) pacientes, sendo 13 casos de furúnculos, 9 de foliculite e 6 de impetigo. Piora inicial importante do quadro acneico (flare up) ocorreu em 9(6%) dos pacientes (Gráfico 2).

Os efeitos clínicos sistêmicos foram bem menos comuns. A dor osteomuscular foi o mais frequente, ocorrendo em 17(11,3%) casos, seguido de cefaleia em 14(9,3%). Queixas auditivas surgiram em 2(1,3%) pacientes. Taquicardia ocorreu em 1 caso (Gráfico 2). Não houve relatos de outros efeitos sistêmicos clínicos ou psiquiátricos.

Os níveis de colesterol, triglicerídeos, transaminases e fosfatase alcalina foram avaliados, antes do início do tratamento, e em mais dois momentos do acompanhamento. Apesar de apresentarem algumas variações, as taxas não sofreram alterações significativas ao longo do tratamento (Tabela 1 e Gráfico 3).

DISCUSSÃO

Em relação à distribuição, quanto ao sexo, não houve diferenças significativas. A distribuição, quanto à faixa etária, evidenciou que a maioria dos pacientes tinha entre 18 e 25 anos (56%).

A acne é uma patologia que surge, tipicamente, na puberdade e adolescência, e o fato de a maioria dos pacientes, avaliados nesta pesquisa, ter acima de 18 anos pode ser justificado pelas tentativas terapêuticas prévias, sem resposta, além disso, outro

fator a ser considerado é a sua procedência, já que eles são provenientes do sistema público de saúde, onde há dificuldade de acesso a centros especializados e para os quais a isotretinoína só é liberada gratuitamente para acne nos graus 3 ou 4. Corrobora-se a este dado, a falta de informação e o temor podem levar a um início de tratamento mais tardio nestes pacientes avaliados, visto que demonstrou-se receio para com os efeitos colaterais divulgados da medicação.

A peridiocidade dos efeitos colaterais mucocutâneos foi semelhante à da literatura. A queilite ocorreu em 94% dos casos, sendo semelhante à descrita em Sampaio, 2001. Há autores que descrevem queilite em 100% dos pacientes, sendo um marcador de ação do medicamento.¹⁸ A xerodermia e o ressecamento das mucosas ocorreram em 47% dos casos, dados também compatíveis com a literatura⁶ - conforme descrito na introdução do trabalho. Observa-se que outros efeitos cutâneos mucosos, apresentados pelos pacientes, foram semelhantes aos da literatura. Nenhum dos efeitos citados foi motivo de suspensão da droga, visto que foram controlados com hidratantes labiais e corporais, colírios, avaliações oftalmológicas e orientações. Os pacientes que apresentaram piodermites também não precisaram suspender a droga. Granuloma piogênico ocorreu em 13% dos casos. A exata incidência de granuloma piogênico ou reações granuloma like secundárias ao uso de isotretinoína é desconhecida.²⁴ Foi encontrado um relato de três casos em 66 pacientes(4,5%), tratados com isotretinoína para acne nódulo cística, que desenvolveram resposta granuloma piogênico like, inflamatórias e hemorrágicas em lesões de acne prévias que levaram

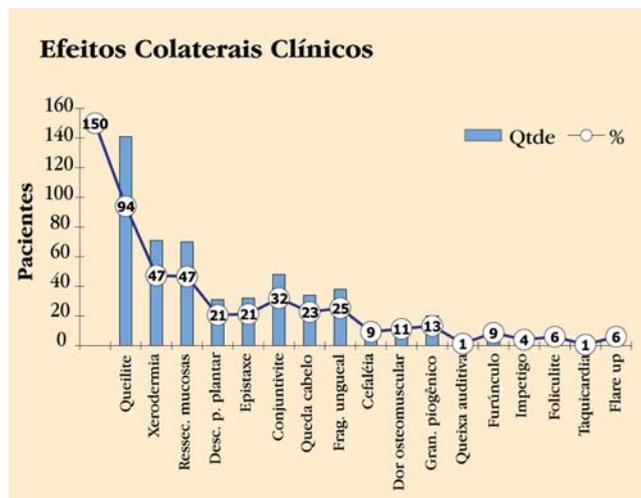


GRÁFICO 2: Distribuição dos efeitos colaterais clínicos, nos pacientes com acne, tratados com isotretinoína oral, acompanhados no CISAM, Recife- PE

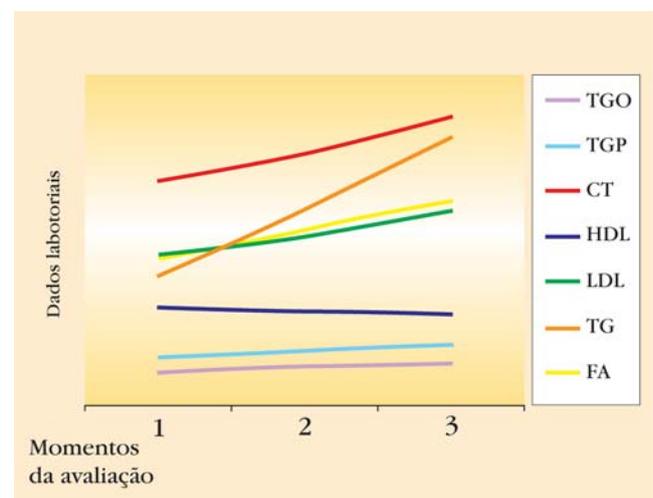


GRÁFICO 3: Evolução dos dados laboratoriais dos pacientes com acne, tratados com isotretinoína oral, acompanhados no CISAM, Recife- PE

TABELA 1: Distribuição da média e desvio padrão dos exames laboratoriais, dos pacientes com acne, tratados com isotretinoína oral, acompanhados no CISAM, Recife- PE

Exames laboratoriais	(Média ± DP)	
TGO	23,26	2,73
TGP	21,79	2,60
Colesterol total	152,89	18,67
HDL	56,25	1,78
LDL	102,88	13,48
Triglicerídeos	118,13	41,20
Fosfatase alcalina	105,30	17,84

à suspensão da droga em dois deles e à necessidade do uso de prednisona em todos.²⁴ Os nossos casos não foram severos, não sendo necessária a suspensão do tratamento. Nosso resultado de 13%, talvez tenha sido maior, pois consideramos casos menos exuberantes e que surgiram não só em lesões de acne, mas também em outros locais. Não houve relatos de reações alérgicas como: urticária, eritema polimorfo ou erupção pitiríase rósea like. Quanto aos efeitos sistêmicos, estes ocorreram em poucos casos. Tivemos 14 casos de cefaleia, no entanto nenhum de síndrome de hipertensão intracraniana. As cefaleias não foram motivo para suspensão da droga, em nenhum caso. Apesar dos 48 casos de blefaropatia, não houve relatos de outras queixas visuais, tais como: perda de visão noturna ou de cores ou alterações outras de acuidade visual. Dois pacientes relataram queixas auditivas não especificadas nos questionários. Não há relatos sobre a frequência de hipo ou disacusia, com o uso de isotretinoína. Piora da acuidade auditiva tem sido reportada, com o uso da droga, que inclusive tem persistido, após a suspensão da mesma.¹⁷ Não se sabe o mecanismo pelo qual ocorre e os pacientes devem ser encaminhados para um otorrinolaringologista para avaliação.¹⁷ Não havia descrição de qual a queixa auditiva, nem da severidade da mesma, nos dados colhidos para a pesquisa, no entanto, também, não foram motivo de suspensão da medicação, fato que nos faz pensar que as queixas não eram graves. Dor osteomuscular foi referida por 11,3% dos pacientes. Artralgias e mialgias ocorrem em usuários de retinóides, principalmente, se praticam exercícios físicos intensos. No geral são controladas com analgésicos.³ Mialgias ocorrem em 15% dos casos, segundo dados de literatura¹⁸, sendo compatíveis com os encontrados. Alterações musculares, com aumento de CPK, tem sido descritas em 16 a 51% de pacientes com acne, tratados com isotretinoína.¹¹ Landau et al, em 2001, publicaram um trabalho em que avaliaram a

incidência, curso e significância clínica do aumento dos níveis de CPK em pacientes com acne, tratados com isotretinoína. Dos 442 pacientes avaliados, sete pacientes tiveram níveis de CPK acima de 5.000UI/L, dos quais só dois tinham queixa de mialgia. Atividade física ou injeção intramuscular, antes do teste sanguíneo, foi reportada em seis pacientes e os valores de CPK retornaram ao normal, após o término do tratamento. Os autores concluíram que o aumento de CPK, com ou sem mialgia, durante o uso de isotretinoína, é um fenômeno benigno.¹¹ Os níveis de CPK não foram dosados, nos nossos pacientes, e eles foram orientados a evitar exercícios físicos intensos e usar analgésicos, com controle do quadro. De efeitos mais importantes e raros, descrevemos 1 caso de taquicardia, sendo descrito na literatura um caso de taquicardia atrial (confirmada por monitorização por Holter de 24 hs) secundária ao uso da isotretinoína, em um homem de 16 anos, após 1 semana do início da droga, permanecendo assintomático, desde que descontinuada a mesma.²⁵ A relação temporal entre o uso da medicação e os sintomas fizeram os autores sugerirem a relação causal com a droga. Devemos ficar atentos a este possível efeito raro da isotretinoína. Não foi possível colher dados sobre melhor investigação deste paciente, por tratar-se de um estudo retrospectivo. Não houve relato de nenhuma queixa psiquiátrica em nossos pacientes. Este é um fato que preocupa muitos médicos, durante a prescrição de isotretinoína. Como comentado anteriormente, ainda há dúvidas sobre a real relação da droga com tendência à depressão ou suicídio.^{13,14} Um estudo de corte, realizado no Canadá, comparou o risco relativo estimado de suicídio entre pacientes com acne, tratados com isotretinoína ou antibióticos orais. O estudo incluiu 7535 pacientes, em uso de isotretinoína, e 14376, em uso de antibióticos orais e não evidenciou associação entre isotretinoína e aumento do risco de suicídio.¹⁴

A análise dos exames laboratoriais mostra uma variação discreta, quase insignificante, das enzimas hepáticas. Da mesma forma, os níveis de colesterol e suas frações, fosfatase alcalina variaram de maneira pouco representativa (Tabela 1, Gráfico 3). Os níveis dos triglicerídeos, por sua vez, variaram em maior proporção, corroborando o que se observa na literatura.²¹ Nenhum dos valores avaliados foi estatisticamente significativo e em nenhum dos pacientes, já que a medicação precisou ser suspensa ou ter sua dose alterada.

Os pacientes estudados apresentaram efeitos adversos compatíveis com os da literatura consultada e foram, em sua maioria, controlados com medicações sintomáticas, portanto não sendo, em nenhum dos casos, motivo de suspensão da droga.

Efeitos sistêmicos foram raros e por conta das características do nosso desenho ser retrospectivo, de tal forma que tivemos dificuldades em avaliar melhor o paciente, visto que este apresentou taquicardia e a confirmação de sendo secundário à droga, no entanto, serve para reforçar a lembrança deste.

Um outro fator também a ser considerado é o de que nossos pacientes, em sua grande maioria, possuíam acne graus 3 ou 4, de longa data, e, para os mesmos, o ganho com os resultados da medicação superou o desconforto dos efeitos colaterais apresentados. Quanto aos efeitos psiquiátricos, não tivemos nenhum caso. Os níveis de colesterol, triglicérides, transaminases, fosfatase alcalina, apesar de apresentarem algumas variações, não sofreram alterações significativas, ao longo do tratamento. Apesar de sua segurança e tolerabilidade, avaliação clínica e laboratorial rotineira e uma boa relação médico-paciente são de fundamental importância para o sucesso do tratamento.

CONCLUSÕES

Diante dos dados analisados e de acordo com o que se observa na literatura, a isotretinoína é uma droga segura e com efeitos colaterais laboratoriais bem tolerados.

O excelente resultado em pacientes tratados com acne moderada e severa supera as alterações bioquímicas e hematológicas a que estão expostos os pacientes tratados.

Enfatizar os efeitos teratogênicos e instituir um método anticoncepcional para as pacientes do sexo feminino deverá ser feito de maneira obrigatória.

A isotretinoína é droga a ser utilizada com segurança, se o acompanhamento for adequado, nos casos de acne vulgar, para os quais os benefícios superam os riscos. □

AGRADECIMENTOS

À Sarah Siqueira Pessoa de Melo, pela análise estatística do trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Rook's Textbook of Dermatology. 7th ed. London, UK; 2004. [CD ROM].
2. Chivot M. Treatment of acne by isotretinoin (general course). *Rev Prat.* 2002;52:845-9.
3. Orfanos CE, Zouboulis CC, Almond-Roesler B, Geilen CC. Current use and future potential role of retinoid drugs in dermatology. *Drugs.* 1997;53:358-88.
4. Chivot M. Retinoid therapy for acne. A comparative review. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6:13-9.
5. Fitzpatrick's. *Dermatology in General Medicine.* 6th ed. v. 2. New York: McGraw Hill; 2003.
6. Sampaio SPA, Rivitti EA. *Dermatologia.* São Paulo: Artes Médicas; 2001.
7. Williams RE, Doherty VR, Perkins W, Aitchison TC, Mackie RM. Staphylococcus aureus and intranasal mupirocin in patients receiving isotretinoin for acne. *Br J Dermatol.* 1992;126:362-4.
8. Ling TC, Parkin G, Islam J, Seukeran DC, Cunliffe WJ. What is the cumulative effects or long-term, low-dose isotretinoin on the development of DISH? *Br J Dermatol.* 2001;144:630-2.
9. DiGiovanna JJ, Sollitto RB, Abangan DL, Steinberg SM, Reynolds JC. Osteoporosis is a toxic effect of long-term etretinate therapy. *Arch Dermatol.* 1995;131:1263-7.
10. Leachman SA, Insogna KL, Katz L, Ellison A, Milstone LM. Bone densities in patients receiving isotretinoin for cystic acne. *Arch Dermatol.* 1999;135:961-5.
11. Landau M, Mesterman R, Ophir J, Mevorah B, Alcalay J, Harel A, et al. Clinical significance of markedly elevated serum creatine kinase levels in patients with acne on isotretinoin. *Acta Derm Venereol.* 2001;81:350-2.
12. Friedman DI. Medication-induced intracranial hypertension in dermatology. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6:29-37.
13. Magin P, Pond D, Smith W. Isotretinoin, Depression and suicide: a review of evidence. *Br J Gen Pract.* 2005;55:134-8.
14. Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arch dermatol.* 2001;137:1102-3.
15. Chu A, Cunliffe WJ. The inter-relationship between isotretinoin/acne and depression. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1999;12:263.
16. Safran AB, Haliqia B, Roth A, Saurat J-A. Ocular side-effects of oral treatment with retinoids. In: Saurat J-A, ed. *Retinoids: ten years on.* Basel: S. Karger; 1991. p. 315.
17. RxList.com [homepage]. [cited 2004 Aug 12]. Available from: http://www.rxlist.com/cgi/generic/isotret_ad.htm.
18. Azulay RD, Azulay DR. *Dermatologia.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
19. Altman RS, Altman LJ, Altman JS. A proposed set of new guidelines for routine blood tests during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Dermatology.* 2002;204:232-5.
20. Kunynetz RA. A review of systemic retinoid therapy for acne and related conditions. *Skin Therapy Lett.* 2004;9:1-4. Erratum in: *Skin Therapy Lett.* 2005;10:9.
21. Tallab T, Joharji H, Jazei M, Bahamdan K, Ibrahim K, Karkashan. Isotretinoin therapy: any need for laboratory assessment? *West Afr J Med.* 2004;23:273-5.
22. Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:S150-S7.
23. Alcalay J, Landau M, Zucker A. Analysis of laboratory data in acne patients treated with isotretinoin: is there really a need to perform routine laboratory tests? *J Dermatolog Treat.* 2001;12:9-12.
24. Exner JH, Dahod S, Pochi PE. Pyogenic Granuloma like acne lesions during isotretinoin therapy. *Arch Dermatol.* 1983;119:808-11.
25. Hasdemir C, Sagcan A, Sekuri C, Iidizli M, Ulucan C, Ceylan C. Isotretinoin (13-cis-retinoic acid) associated atrial tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28:348-9.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Maria de Fátima de Medeiros Brito
 Av. Beira Rio, 290/1601 - Ed. Saint Gabriel
 50750 400 Ilha do Retiro - Recife - PE
 Tel: 81 3226 6994 - 81 8887 7168
 Email: fatimabrito2@gmail.com

Como citar este artigo/How to cite this article: Brito MFM, Pessoa IS, Galindo JCS, Rosendo LHPM, Santos JB. Avaliação dos efeitos adversos clínicos e alterações laboratoriais em pacientes com acne vulgar tratados com isotretinoína oral. *An Bras Dermatol.* 2010;85(3):331-7.