

RISCOS E BENEFÍCIOS DO USO DA ISOTRETINOÍNA NO TRATAMENTO DA ACNE VULGAR: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Daniel Ferreira Heringer¹
Ana Lara Nunes do Carmo¹
Deyliane Aparecida de Almeida Pereira²
Ivonaldo Aristeu Gardingo³
Fernanda Cristina Ferrari⁴
Vitor Guimarães Lage⁵
deyliane.univertix@gmail.com

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Ciências da Saúde

RESUMO

A acne vulgar é uma das patologias mais recorrentes no mundo e apresenta como forma de tratamento mais eficaz o uso da isotretinoína. A isotretinoína, derivado da vitamina A, conhecido como Roacutan®, possui uma eficácia altamente comprovada no controle da doença, contudo seu uso pode apresentar riscos. Logo, este estudo tem como objetivo descrever quais os principais riscos e benefícios do uso da isotretinoína no tratamento da acne vulgar, e analisar seus efeitos fisiológicos e psicológicos na vida dos pacientes. Trata-se de uma revisão de literatura, de caráter descritivo e qualitativo, realizada nas plataformas do PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e Google Acadêmico. Para isto, utilizou-se os descritores: Isotretinoin (Isotretinoína); Acne Vulgaris (Acne Vulgar); Therapeutics (Terapêutica); Risk Assessment (Medição de Risco), combinadas pelo operador “and”. No Google Acadêmico adotou-se a frase “Riscos e benefícios do uso da isotretinoína no tratamento da acne vulgar”. Selecionou-se artigos, publicados no período de 2016-2022, em português e inglês, nos quais obteve-se 14 produções elegíveis para análise qualitativa temática e 1 trabalho adicionado de acordo com o escopo do estudo, totalizando assim 15 produções utilizadas. Os resultados demonstraram que o uso do Roacutan® apresenta alterações bioquímicas, gastrintestinais, mucocutâneas, teratogênicas e no sistema nervoso. Com relação aos riscos psicológicos, os estudos se mostraram inconclusivos. Conclui-se que há necessidade da realização de novos estudos acerca do tema, sobretudo quanto aos seus possíveis efeitos psicossociais do uso do medicamento.

PALAVRAS-CHAVES: Isotretinoína; Acne Vulgar; Terapêutica; Medição de Risco.

¹ Graduando (a) do 4º Período do Curso de Medicina do Centro Universitário Vértice – UNIVÉRTIX.

² Licenciatura e Bacharel em Educação Física – UFV. Mestre em Educação Física – UFV. Doutora em Ciências da Nutrição UFV. Professora do Centro Universitário Vértice – UNIVÉRTIX – Matipó. Coordenadora do Núcleo de Pesquisa e Estudos: Educação e Saúde – NUPES.

³ Farmacêutico Bioquímico pela UFOP. Especialista em análises clínicas e citopatologia e em gestão de qualidade. Professor do Centro Universitário Univértix - Matipó/MG

⁴ Farmacêutica, Mestre e Doutora em Ciências Farmacêuticas (UFOP). Professora do Centro Universitário Vértice – UNIVÉRTIX.

⁵ Médico de Família e Comunidade - UFJF/GV. Professor do Centro Universitário Vértice – UNIVÉRTIX – Matipó/MG.

INTRODUÇÃO

A acne é uma doença dermatológica de ordem genética e hormonal caracterizada pela inflamação dos folículos pilossebáceos da face, costas e tórax (PEREIRA, 2017), que se encontra em cerca de 80% a 90% da população mundial em algum momento da vida, principalmente dos 16 aos 20 anos de idade (BAGATIN *et al.*, 2020).

As manifestações clínicas desta patologia são características e, normalmente, o diagnóstico é feito de forma clínica pelo profissional dermatologista. É classificada em 5 tipos diferentes, de acordo com o grau de severidade e com o tipo de lesão que surge na pele. Assim, há a acne do tipo I, II e III, menos severas e mais comuns e as acnes mais graves, do tipo IV ou conglobatae do tipo V ou acne fulminans (MELO, 2021).

A acne vulgar é caracterizada por uma inflamação crônica da unidade pilossebácea (COSTA *et al.*, 2018), que tem diversas opções de tratamento, sendo o mais comum deles o uso de medicamentos tópicos, como o peróxido de benzofila, e sistêmicos, como a isotretinoína (ZAENGLIN *et al.*, 2016).

O ácido 13-cis-retinóico ou isotretinoína é um composto derivado do retinol, e participa de um grupo de compostos relacionados à vitamina A (CONCEIÇÃO, 2021). Utilizado de forma oral para o tratamento de acnes mais agressivas, essa substância comercialmente conhecida como Roacutan® possui uma eficácia altamente comprovada e atua reduzindo a produção de glândulas sebáceas, sua atividade e tamanho, regula a queratinização folicular desordenada e evita a proliferação bacteriana (MELO, 2021).

Entretanto, mesmo sendo um fármaco de excelência na sua atuação, o mesmo apresenta uma série de efeitos adversos que podem dificultar a finalização do tratamento do paciente. Dentre esses efeitos é possível citar alterações bioquímicas como o aumento do colesterol, triglicérides, e aminotransferases, efeitos mucocutâneos (na pele e membranas mucosas), gastrintestinais, cardiorrespiratórios, geniturinários e no sistema nervoso (CONCEIÇÃO, 2021). Além de todas as reações já citadas, o fármaco não é indicado para gestantes devido ao seu efeito teratogênico (PEREIRA, 2017).

Logo, mesmo em meio aos benefícios do uso desse fármaco, a ocorrência desses sintomas adversos pode trazer riscos com a sua utilização, sendo necessário um acompanhamento laboratorial e uma avaliação cuidadosa durante a terapêutica, bem como que os profissionais da saúde conheçam as evidências científicas sobre seus efeitos. Assim, este trabalho tem como diferencial a sistematização de tais evidências, analisando o impacto na vida do paciente relacionados ao uso da isotretinoína, no tratamento da acne vulgar.

Desse modo, tendo em vista o que foi supracitado, o presente artigo tem como objetivo principal descrever quais os principais riscos e benefícios do uso da isotretinoína no tratamento da acne vulgar, como também, analisar seus efeitos fisiológicos e psicológicos na vida dos pacientes. Buscando responder a pergunta norteadora: “Quais são os riscos e benefícios do uso da isotretinoína no tratamento da acne vulgar?”

Esse trabalho tem como relevância social por apresentar informações sobre o uso deste medicamento de forma clara, atualizada, simplificada e com embasamento científico à população, haja visto o grande número de jovens e adolescentes no Brasil e mundo que fazem o uso do mesmo.

METODOLOGIA

O artigo em questão trata-se de uma revisão de literatura, de caráter descritivo, o que significa acentuar características acerca dos fenômenos, sobretudo sobre os riscos e benefícios do uso da isotretinoína e qualitativo, uma vez que foi realizado a partir de outras produções científicas existentes, as quais descrevem aspectos sobre o assunto investigado (GIL, 2002).

Para isto, foram utilizadas as seguintes bases de pesquisas eletrônicas: *US National Library of Medicine* (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Google Acadêmico. A seleção das bases decorre por serem locais que disponibilizam documentos científicos e técnicos da área da saúde ou da medicina (PubMed e BVS), e por possuírem acesso gratuito e interface amigável para realização das pesquisas científicas (Google Acadêmico).

A busca foi realizada no mês de julho de 2022 utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), Isotretinoin (Isotretinoína); Acne Vulgaris (Acne Vulgar);

Therapeutics (Terapêutica); Risk Assessment (Medição de Risco), tanto em português quanto em inglês, combinadas pelo operador booleano AND. No Google Acadêmico, adicionalmente, utilizou-se a frase “Riscos e benefícios do uso da isotretinoína no tratamento da acne vulgar”. Adotou-se como critérios de inclusão estudos publicados nos últimos 6 anos (entre 2017-2022), idiomas inglês e português, disponíveis na íntegra e gratuitamente. E, como critérios de exclusão, foram determinados que produções fora do período desejado ou cujo assunto não condizia com o objetivo proposto seriam excluídas do presente artigo.

Ademais, o artigo de Silva Júnior *et al.* (2009), “Isotretinoína no tratamento da acne: riscos x benefícios”, foi adicionada por ter sido motivador, e indutor a realização dessa revisão atualizada. Dessa forma, ela foi selecionada e adicionada ao corpo de discussão da temática.

Foram encontrados com base nos dados, 17.825 estudos correlacionados nas bases de dados pesquisadas, e 1 artigo motivador por outras fontes, sendo então selecionados 19 artigos para análise, em seguida foram excluídos 4 artigos após a leitura completa, resultando, assim, em 15 artigos para a análise final, conforme exposto na figura 1.

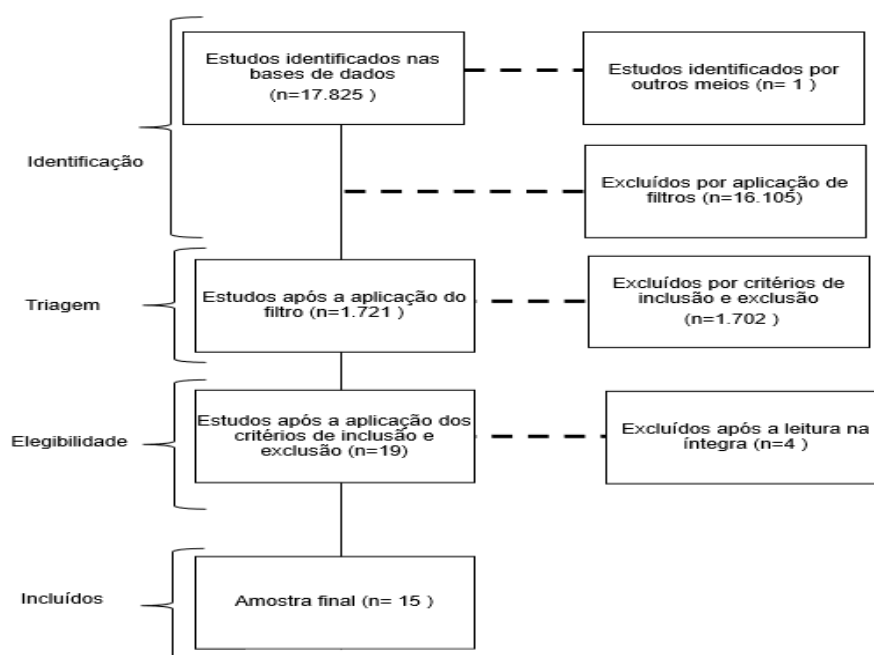


Figura 1: Fluxograma do processo de seleção do estudo
 Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

As produções científicas elegíveis foram lidas na íntegra e realizada a análise qualitativa temática. De acordo com Souza (2019), essa forma de pesquisa consiste em um método de análise qualitativa de dados, que busca identificar, analisar, interpretar e relatar padrões a partir de dados qualitativos. A análise temática é realizada por meio de 6 fases diferentes, sendo eles: a familiarização com os dados, codificação de aspectos relevantes dos dados de modo sistemático, busca dos temas, revisão dos temas, definir e nomear de forma clara os temas e a produção do relatório (SOUZA, 2019).

Por fim, os dados foram sumarizados em textos, expondo os assuntos convergentes e divergentes em relação à temática investigada.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Fisiopatologia da Acne

A acne é uma das doenças dermatológicas mais comuns no mundo, que afeta as glândulas sebáceas do pêlo, se inicia com o aparecimento de “cravos” ou comedões e evolui para um processo inflamatório. Nesse contexto, sua ocorrência é mediada por quatro fatores determinantes: hipersecreção de glândulas sebáceas, processo de queratinização, liberação de mediadores inflamatórios na pele e pela colonização do folículo piloso por patógenos como o *Propionibacterium acnes* e *Staphylococcus albus* (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

As lesões associadas à colonização da bactéria *Propionibacterium acnes* liberam substâncias irritantes que ativam células do sistema imune como basófilos, eosinófilos, neutrófilos e monócitos, gerando um processo inflamatório local ocasionando pústulas, pápulas, nódulos e cistos inflamatórios. Ademais, pode ser classificada quanto a sua gravidade em acne inflamatória e não inflamatória e, também, clinicamente, a qual é dividida em cinco graus diferentes de ocorrência (PEREIRA, 2017).

De acordo com Melo (2021) a acne pode ser de Grau I, forma mais leve, não inflamatória ou comedoniana e que possui comedões abertos ou fechados; Grau II, uma acne inflamatória, que apresenta pápulas e pústulas de conteúdo purulento e está agregadas aos comedões; Grau III, um tipo de acne nódulo-cística na qual aparecem nódulos mais exuberantes; Grau IV ou acne conglobata, na qual existe

formação de fístulas e abscessos e a Acne grau V ou acne fulminans, que é caracterizada por causar febre, leucocitose, eritema inflamatório ou necrose, poliartralgia, hemorragia das lesões, além das alterações de graus III e IV.

O impacto da acne vulgar acomete em sua maioria jovens adolescentes, podendo influenciar no seu comportamento, provocando a redução da autoestima e da autoconfiança, podendo levar ao distanciamento social e até mesmo à depressão. Assim, para o tratamento da doença é necessário analisar sua gravidade, a presença ou não de um processo inflamatório e a presença de cicatrizes, visando proporcionar uma melhora na qualidade de vida dos pacientes (MELO, 2021). Além disso, o tratamento da patologia é feito de acordo com o grau da acne e, também, o critério do profissional dermatologista, podendo utilizar antibióticos e agente tópicos, mas em geral, a terapêutica mais eficaz é com o uso da isotretinoína.

Riscos e benefícios do uso da isotretinoína no tratamento da Acne Vulgaris

O tratamento tradicional para Acne Vulgar pode consistir em monoterapias tópicas, monoterapias orais ou combinações de agentes tópicos e orais, como peróxido de benzoíla e antibióticos, antibióticos e retinóides, agentes tópicos com retinóides e antibióticos ou somente a isotretinoína. Contudo, em geral, casos de Acne Vulgar moderados, graves, recorrentes e resistentes, têm como principal tratamento a isotretinoína (ZAENGLEIN *et al.*, 2016).

A isotretinoína, por ser um ácido da Vitamina A, afeta diretamente as células e o seu funcionamento, o que provoca, tanto os benefícios esperados do tratamento, quanto os diversos efeitos adversos e impacta diretamente no tratamento do paciente, tanto a sua indicação para o tratamento quanto sua adesão (ZAENGLEIN *et al.*, 2016).

A isotretinoína é o único fármaco que atua diretamente em todas as quatro fisiopatologias da acne, reduzindo a hiperqueratinização acroinfundibular e a comedogênese, suprimindo a sebogênese, diminuindo a população de *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) e modulando a inflamação pela regulação negativa

dos receptores de membrana dos queratinócitos, sebócitos, monócitos, células da córnea e células imunes (BAGATIN *et al.*, 2020).

A isotretinoína, por conseguir atuar em todas as fisiopatologias, consegue ser utilizada como monoterapia para remissão prolongada ou cura da acne (BAGATIN *et al.*, 2020). Outro ponto a ser levado em consideração, é o fato dela ser efetiva para o tratamento de acne moderada que é resistente a outras terapias ou recorrente após descontinuação dos outros métodos de tratamento, como antibioticoterapia (ZAENGLEIN *et al.*, 2016).

Um dos pontos de atuação do medicamento é nas glândulas sebáceas, o que faz a supressão da sebogênese. Essa supressão causa uma diminuição do estrato córneo da pele o que a torna mais fina e causa perda das camadas mais superficiais, diminuindo assim a inflamação nas lesões e promovendo a redução das colônias de bactérias causadoras da acne (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Um dos pontos mais importantes na terapia com a isotretinoína é o fato de que sua ação promove melhora da acne, em geral, em 1 a 2 meses do início do tratamento. Essa ação, normalmente tem como primeiro ponto de melhora da acne a face e depois o tronco (BIESKI, 2016).

Contudo, verifica-se eventos adversos desencadeando a “Doença Inflamatória Intestinal” (DII), ou seja, distúrbios inflamatórios crônicos do sistema digestivo, como doença de Crohn e colite ulcerativa. A DII seria outro efeito colateral que tem sua associação relacionada ao uso de isotretinoína, pois o uso pode gerar sintomas gastrointestinais, como a colite ulcerativa (MELO, 2021). Contudo, outros ainda são incipientes as evidências científicas quanto essa relação causal (ZAENGLEIN *et al.*, 2016; BAGATIN *et al.*, 2020; HABESHIAN, 2020; COSTA *et al.*, 2018).

Outro efeito que merece ser relatado é a teratogênese, que se apresenta de maneira mais expressiva na gravidez. No ano de 1982 foi realizada uma pesquisa nos Estados Unidos, em que após a introdução do uso da isotretinoína em mulheres grávidas, houve um grande aumento na taxa de malformações congênitas (ZAENGLEIN *et al.*, 2016).

Nesse sentido, segundo dados da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD, 2020) a gravidez pode evoluir normalmente em 65% a 85% dos casos, mas pode haver aborto espontâneo em cerca de 11% a 20% e embriopatias em 18% a

28% dos casos. Tais embriopatias provocam anormalidades no sistema nervoso central e cardíaco, assim como irregularidades no timo e craniofaciais, sendo os principais efeitos decorrentes da teratogenicidade deste fármaco (BAGATIN *et al.*, 2020).

Cabe destacar que, o efeito teratogênico é também o único efeito colateral irreversível da isotretinoína. Isso ocorre devido a facilidade com que essa substância de caráter apolar atravessa a membrana placentária, podendo levar a um aumento exacerbado de lise e morte celular, e, conseqüentemente reduz a mobilidade das células mesenquimais transformando o tecido mesodérmico (MELO, 2021).

No que tange ao aparecimento de cicatrizes e queloides, pacientes acometidos por acne grave tendem a desenvolver lesões que, normalmente, podem evoluir para o seu surgimento. Em especial, procedimentos estéticos são evitados pelos pacientes pelo fato da isotretinoína ser um ácido retinóico que afeta a queratinização da pele e com isso a pele fica mais fina (SILVA JÚNIOR *et al.*, 2009), gerando uma preocupação quanto a possibilidade de cicatrizes e queloides. Contudo, de acordo com Bagatin *et al.* (2020), não foi observada evidência de que seja preciso evitar procedimentos superficiais, bem como, segundo Habeshian (2020), não foi encontrada uma tendência a cicatrizes hipertróficas e queloides relacionadas ao uso do fármaco.

De acordo com o Bagatin *et al.* (2020) os efeitos mucocutâneos são comuns e afetam cerca de 90% - 100% dos pacientes. Dentre eles se destacam, fissuras labiais e de pele, queilite, xerodermia, ressecamento das mucosas e diminuição do fluxo salivar (PEREIRA, 2017; ALMEIDA, 2019). Essas alterações ocorrem, dentre diversos fatores, devido a alteração do estrato córneo da pele, o que a torna mais fina, e uma possível hipervitaminose que causa a secura dos lábios bem como dos olhos e mucosas (SILVA JÚNIOR *et al.*, 2009).

Em determinados casos menos comuns podem ser observados fotossensibilidade, dermatites e prurido. Outro ponto de relevância são os sintomas musculoesqueléticos gerados, que causam dores musculares e articulares (COSTA *et al.*, 2018). De acordo com Melo (2021), tratamentos a longo prazo podem gerar hiperostoses esqueléticas ou idiopáticas difusas e ossificação extra esquelética.

Também se observa, frequentemente, alterações nos níveis séricos de colesterol e triglicerídeos nos pacientes em uso da isotretinoína (BAGATIN *et al.*, 2020; BIESKI, 2016; ALMEIDA, 2019; ZAENGLIN *et al.*, 2016; SILVA JÚNIOR *et al.*, 2009; OLIVEIRA *et al.*, 2020), sendo triglicerídeos (44%), colesterol total, LDL-colesterol (33%) (BAGATIN *et al.*, 2020). Colesterol e triglicerídeos são lipídios que quando em excesso podem se depositar nas artérias, o que pode gerar problemas cardiovasculares. Apesar de não terem sido encontradas evidências de que essas elevações aumentem o risco cardiovascular do paciente, isso tem de ser levado em consideração de acordo com a história do paciente, com a recomendação de exames periódicos de sangue (BAGATIN *et al.*, 2020).

Efeitos fisiológicos e psicológicos do uso da isotretinoína na vida dos pacientes com Acne Vulgaris

Dentre os diversos efeitos causados pelo ácido, destacam-se os possíveis efeitos psicológicos que seriam causados pelo uso da isotretinoína. (BAGATIN *et al.*, 2020, Li *et al.*, 2019 e HUANG, 2017) relatam a associação de danos psicossociais relacionados a acne prévios ao tratamento como a depressão e suicídio, e os autores demonstram que o tratamento com isotretinoína têm proporcionado melhora dos sintomas depressivos em pacientes com acne.

Por outro lado, tem-se a depressão relatada como efeito colateral do medicamento, embora haja inconsistência de dados relacionados aos efeitos colaterais da isotretinoína, a possível associação entre este medicamento e a depressão é relatada desde 1983 nos Estados Unidos da América. Essa controvérsia permanece em aberto pois existem diversos fatores dificultadores para o estudo desse efeito, gerando assim a inconsistência dos resultados e uma grande diferença entre eles (HUANG, 2017).

Artigos e estudos maiores e/ou mais recentes como os de Bagatin *et al.* (2020), Zaenglein *et al.* (2016), Conceição (2021), Habeshian, (2020), Li *et al.* (2019) e Souza (2022) não encontraram riscos aumentados de depressão nos pacientes submetidos a tratamentos com a isotretinoína, dentre os quais foram consideradas duas revisões sistemáticas com meta-análises.

Contudo, Melo (2021) argumentou ser possível apresentar pensamentos e atentados suicidas, depressão e psicoses, não determinando se seria diretamente relacionado ao uso do fármaco. Logo, percebe-se que o tema permanece controverso, uma vez que isotretinoína é uma substância lipofílica que pode atravessar a barreira hematoencefálica e interagir o tecido neurológico (HUANG, 2017). Além disso, contrariamente à crença de que a depressão seria causada pelo uso da isotretinoína, foi vista uma perceptível melhora nos sintomas depressivos em pacientes com acne em tratamento com o fármaco (BAGATIN *et al*, 2020; LI *et al.*, 2019; HUANG, 2017).

O suicídio, como um efeito da isotretinoína, foi pobremente explorado nos artigos selecionados, contudo destaca-se que não foi encontrada nenhuma associação causal entre o suicídio e o uso da isotretinoína (BAGATIN *et al*, 2020). Por outro lado, em outro estudo de Coorte nacional realizado na França por Droitcourt (2019), não houve diminuição nem aumento da taxa de suicídios, o que sugere que essa associação não pode ser descartada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A acne vulgar é uma das doenças dermatológicas mais comuns do mundo e afeta principalmente jovens e adolescentes. A isotretinoína, um ácido derivado da vitamina A, comercialmente conhecido como Roacutan®, de acordo com os estudos encontrados, se mostrou o fármaco mais eficaz no tratamento da acne.

Embora o medicamento tenha apresentado resultados positivos no tratamento da doença, apresenta também uma série de riscos que podem dificultar o tratamento do paciente e devem ser minuciosamente analisados. Foram encontradas alterações bioquímicas, gastrintestinais, musculoesqueléticas, mucocutâneas, e no sistema nervoso. Resultados relacionados com o uso da isotretinoína e a depressão e o suicídio ainda são inconclusivos. É contraindicado para pacientes gestantes devido a sua alta teratogenicidade.

Dessa forma, os estudos apontam a necessidade do acompanhamento dos pacientes em uso da isotretinoína, assim como a necessidade da realização de novas pesquisas acerca do assunto abordado, uma vez que, foi identificada a dificuldade dos pesquisadores em obter-se uma população grande e heterogênea o

suficiente, para realização de trabalhos mais fidedignos e conclusivos. Além disso, percebe-se uma escassez de pesquisas quanto ao uso da isotretinoína e seus efeitos em território brasileiro, o que limita a visão dessa problemática, uma vez que cada população e regiões do mundo tem suas diferenças que podem influenciar no desfecho do uso do medicamento. Logo, sugere-se que estudos futuros tenham ênfase nestas temáticas.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Cinthya Bárbara Pinheiro de Geron. Acne vulgar e o uso da isotretinoína: os prós e contra o tratamento. Orientador: Vera Lucia Matias Gomes. 2019. 39FL. Trabalho de conclusão de curso (Farmácia) - FAEMA, Ariquemes/RO. 2019

BAGATIN, Ediléia *et al.* Consenso sobre o uso da isotretinoína oral na dermatologia– Sociedade Brasileira de Dermatologia. **Anais Brasileiros de Dermatologia** (Portuguese), v. 95, S1, p. 19-38, 2020.

BIESKI, Gustavo Luiz. Riscos e benefícios do uso do medicamento isotretinoína para o tratamento da acne. **FACIDER-Revista Científica**, V. 1, n. 9, p. 1-15, 2016.
CONCEIÇÃO, Cristina Pereira; BUFAIÇAL, Daniela Medeiros Lobo de A.; MORAES FILHO, Aroldo Vieira. Isotretinoína: avaliação dos riscos e benefícios no tratamento da acne. **Saúde & Ciência em Ação**, v. 7, n. 1, p. 89-103, 2021.

COSTA, Caroline Sousa *et al.* Oral isotretinoin for acne. **Cochrane Database of Systematic Reviews** v.1, n. 11, p. 1-49, 2018.

DROITCOURT, Catherine *et al.* Risk of suicide attempt associated with isotretinoin: a nationwide cohort and nested case-time-control study. **International journal of epidemiology**, v. 48, n. 5, p. 1623-1635, 2019.

GIL, Antônio Carlos, 1946- Como elaborar projetos de pesquisa. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2002.

HABESHIAN, Kaiane ; COHEN, Bernard. Current issues in the treatment of acne vulgaris. **Pediatrics**, v. 145, n. Supplement 2, p. S225-S230, 2020.

HUANG, Yu-Chen; CHENG, Ying-Chih. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 76, n. 6, p. 1068-1076, 2017.

LI, Changqiang *et al.* Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: a systematic review and meta-analysis. **BMJ open**, v. 9, n. 1:e021549. p.1-9, 2019.

MELO, Julio Gabriel. Riscos e benefícios da isotretinoína. **Revista Científica Eletrônica de Ciências Aplicadas da FAIT**, v. 1 , n. 1, p. 1-15, 2021.

OLIVEIRA, Grazielle Alves *et al.* Isotretinoína no tratamento da acne: riscos e benefícios. **Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro**, v. 1, n.1, p. 1-20, 2020.

PEREIRA, Wesley Graciano de Oliveira; Damascena, Rodrigo Santos. Avaliação dos Potenciais Efeitos Adversos em Pacientes em Uso de Isotretinoína oral para o Tratamento de Acne Vulgar: Uma Revisão Bibliográfica. **Revista de psicologia**, v. 11, n. 35, p. 42-55, 2017.

SILVA JÚNIOR, Edilson Dantas *et al.* Isotretinoína no tratamento da acne: riscos x benefícios. **Rev. Bras. Farm**, v. 90, n. 3, p. 186-189, 2009.

SOUZA, Ana Beatriz Campos; SOUSA, Milena Nunes Alves. Efeitos psicológicos associados ao uso da isotretinoína. **Revista Contemporânea**, v. 2, n. 3, p. 1038-1052, 2022.

SOUZA, Luciana Karine. Pesquisa com análise qualitativa de dados: conhecendo a Análise Temática. **Arq. bras. psicol.**, Rio de Janeiro, v. 71, n. 2, p. 51-67, 2019.

ZAENGLEIN, Andrea; *et al.* Guidelines of care for the management of acne vulgaris. **J Am Acad Dermatol.**, v. 74, n. 5, p. 945-973, 2016.