

## **Implicações físicas em uma criança exposta a isotretinoína durante o período gestacional - Relato de caso**

Physical implications on a child exposed to isotretinoin during the pregnancy period - Case report

Implicaciones físicas en niño expuesto a isotretinoína durante el embarazo - Reporte de caso

Recebido: 29/06/2023 | Revisado: 11/07/2023 | Aceitado: 14/07/2023 | Publicado: 18/07/2023

**Joab Aguiar do Nascimento**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3223-6213>

Centro Universitário Estácio, Brasil

E-mail: joabaguiar1@hotmail.com

**Priscilla Paula Nascimento Gomes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5548-635X>

Centro Universitário Estácio, Brasil

E-mail: fisio.priscillagomes@gmail.com

**Quiria Ribeiro da Silva Monteiro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9326-4483>

Centro Universitário Estácio, Brasil

E-mail: quiria.silva@hotmail.com

### **Resumo**

A isotretinoína é um isômero sintético da tretinoína, composto derivado da vitamina A e substância ativa do medicamento Roacutan®, sendo o tratamento de primeira linha mais indicada para pacientes com acne severa e resistente, apesar de sua eficácia comprovada, a administração prolongada continua a ter controvérsias advindo seus potenciais efeitos adversos sendo estas alterações mucocutâneas e efeitos tóxicos sistêmicos e teratogênicos. Este trabalho trata-se de um relato de caso do tipo descritivo, qualitativo e exploratório, tendo por objetivo relatar as malformações fetais e implicações físicas em uma criança exposta a isotretinoína durante o período gestacional. Projeto aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa sob o número do parecer: 5.816.399. As anormalidades associadas ao paciente incluem: dismorfismo facial, anormalidades no ouvido externo (microtia), anormalidades oculares (microftalmia), depressão da ponte nasal, mordida aberta anterior e atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor, atraso motor generalizado, persistência de reflexos primitivos e tônicos, dificuldade em realizar as mudanças/trocas posturais e de decúbitos, e ausência de marcha, atraso no controle cervical, reações posturais, cognição e linguagem, comprometimento significativo da coordenação óculo-motriz. A isotretinoína é um fármaco com poderoso efeito teratogênico, a relação entre os riscos e benefícios do uso deste medicamento deve ser cuidadosamente avaliado, sendo uma contraindicação absoluta em gestantes pela possibilidade de alterações orgânicas e sistêmicas no feto, podendo apresentar incapacidades físicas, mentais, cognitivas e sociais.

**Palavras-chave:** Isotretinoína; Agenesia do corpo caloso; Doenças fetais; Gravidez.

### **Abstract**

Isotretinoin is a synthetic isomer of tretinoin, a compound derived from vitamin A and the active substance of the drug Roaccutan®, being the most indicated first-line treatment for patients with severe and resistant acne, despite its proven efficacy, prolonged administration continues to have controversies arising from its potential adverse effects, these being mucocutaneous changes and systemic and teratogenic toxic effects. This work is a descriptive, qualitative and exploratory case report, aiming to report fetal malformations and physical implications in a child exposed to isotretinoin during the gestational period. The project was approved by the Research Ethics Committee under opinion number: 5,816,399. Patient-associated abnormalities include: facial dysmorphism, outer ear abnormalities (microtia), ocular abnormalities (microphthalmia), depression of the nasal bridge, anterior open bite, neuropsychomotor developmental delays, generalized motor delay, persistence of primitive and tonic reflexes, difficulty in carrying out postural and decubitus changes and absence of gait, delay in cervical control, postural reactions, cognition and language, significant impairment of eye-motor coordination. Isotretinoin is a drug with a powerful teratogenic effect, the relationship between the risks and benefits of using this drug must be carefully evaluated, being an absolute contraindication in pregnant women due to the possibility of organic and systemic changes in the fetus, which may present physical, mental, cognitive disabilities and social.

**Keywords:** Isotretinoin; Agenesis of corpus callosum; Fetal diseases; Pregnancy.

## Resumen

La isotretinoína es un isómero sintético de la tretinoína, compuesto derivado de la vitamina A y principio activo del fármaco Roaccutan®, siendo el tratamiento de primera línea más indicado para pacientes con acné severo y resistente, a pesar de su probada eficacia, la administración prolongada sigue teniendo controversias derivadas de sus potenciales efectos adversos, siendo estas alteraciones mucocutáneas y efectos tóxicos sistémicos y teratogénicos. Este trabajo es un reporte de caso descriptivo, cualitativo y exploratorio, con el objetivo de relatar malformaciones fetales e implicaciones físicas en un niño expuesto a isotretinoína durante el período gestacional. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación bajo el dictamen número: 5.816.399. Las anomalías asociadas con el paciente incluyen: dismorfismo facial, anomalías del oído externo (microtia), anomalías oculares (microftalmía), depresión del puente nasal, mordida abierta anterior, retrasos en el desarrollo neuropsicomotor, retraso motor generalizado, persistencia de reflejos primitivos y tónicos, dificultad para realizar cambios posturales y de decúbito, ausencia de la marcha, retraso en el control cervical, reacciones posturales, cognición y lenguaje, deterioro significativo de la coordinación ojo-motora. La isotretinoína es un fármaco con un potente efecto teratogénico, se debe evaluar cuidadosamente la relación entre los riesgos y beneficios del uso de este fármaco, siendo una contraindicación absoluta en mujeres embarazadas debido a la posibilidad de cambios orgánicos y sistémicos en el feto, que puede presentar alteraciones físicas, mentales, discapacidades cognitivas y sociales.

**Palabras clave:** Isotretinoína; Agenesia del cuerpo calloso; Enfermedades fetales; Embarazo.

## 1. Introdução

A isotretinoína (13-cis-ácido retinóico) é um isômero sintético da tretinoína, composto derivado da vitamina A, sendo a substância ativa do medicamento Roaccutan® (nome comercial brasileiro), apresenta-se como um pó cristalino amarelo ou laranja claro (Cajueiro et al., 2014; Erenel et al., 2018; Segóvia & Girol, 2019; Lima et al., 2020).

A tretinoína é comumente usada em preparações dermatológicas, administrada por via sistêmica, principalmente no tratamento da acne vulgar (Khalil et al., 2020). Mundialmente a acne é a oitava doença mais prevalente, afetando 9,4% da população (Tan & Bhate, 2015; Alshammari et al., 2020). Esta condição autolimitada prejudica significativamente a capacidade de qualidade de vida em variados graus (Alshammari et al., 2020).

Atualmente por ser um poderoso retinóide de ação antisseborreica a isotretinoína é o tratamento de primeira linha mais indicada para pacientes com acne severa e resistente a outras formas de tratamento (Bauer et al., 2016; Gollnick et al., 2016; Landis, 2020). Suas propriedades farmacológicas atuam principalmente reduzindo o tamanho das glândulas sebáceas, consequentemente diminuindo a produção de sebo, como resultado, altera os lipídios da superfície da pele inibindo a formação e números de comedões, potencializando o combate aos microrganismos (Khalil et al., 2020).

No entanto, apesar de sua eficácia comprovada, a administração prolongada da isotretinoína continua a ter controvérsias advindo seus potenciais efeitos adversos sendo estas alterações mucocutâneas e efeitos tóxicos sistêmicos. Os efeitos mucocutâneos envolvem a pele e as membranas mucosas; os efeitos tóxicos sistêmicos podem atingir a região músculoesquelética, bem como os sistemas nervosos, hematopoiético, linfático, geniturinário, entre outros, onde a reação de maior gravidade é a teratogenicidade (Cajueiro et al., 2014; Landis, 2020).

Descreve-se como teratogenicidade o potencial efeito colateral de muitos medicamentos, tornando-se capazes de causar defeitos em um feto em desenvolvimento (Aral & Vecchio-sadus, 2011).

A teratogenicidade é um potencial efeito colateral dos retinóides orais, esse efeito pode vir por hipervitaminose, estima-se que a cada ano, somente nos EUA, mais de 60.000 casos de toxicidade de vitaminas sejam relatados afetando 1 em cada 57 mulheres que ingerem mais de 10.000 UI diariamente de vitamina A. Ao contrário das vitaminas solúveis em água, as vitaminas lipossolúveis tendem a se acumular no corpo (Olson et al., 2022).

Reputa-se que a isotretinoína composto derivado da vitamina A, aumenta o risco de malformação fetais em 25 vezes. E que aproximadamente 20-35% dos fetos expostos à isotretinoína no útero desenvolvem ao nascimento defeitos, incluindo malformações cardiovasculares, craniofaciais, tímicas e do sistema nervoso central (Kovitwanichkanont & Driscoll, 2018; Olson et al., 2022).

Dados sobre gestação durante o tratamento com isotretinoína oral mostram que na Coreia, a incidência de exposição à isotretinoína é de aproximadamente 3 gestações por 10.000 nascimentos (Kim et al., 2018; Choi et al., 2021), nos Estados Unidos, em 2002, demonstraram que ocorreram quatro gestações para cada 1.000 pacientes tratadas. No Brasil, poucos estudos retratam a incidência de gestações e o consumo de isotretinoína, porém até 2002 cerca de 11 milhões de indivíduos foram tratados com isotretinoína, estimou-se que ocorreu aproximadamente 0,4 gestação para cada 1.000 pacientes (Sampaio & Bagatin, 2008).

O objetivo do presente caso clínico foi relatar as malformações fetais e implicações físicas em uma criança exposta a isotretinoína durante o período gestacional.

## 2. Metodologia

Este trabalho trata-se de um relato de caso do tipo descritivo, qualitativo e exploratório, conforme as diretrizes disponíveis baseadas em Yin, (2015); Pereira et al. (2018).

O projeto foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas do Acre - HCA/FUNDHACRE, sob o número do parecer: 5.816.399.

Por se tratar de um menor de idade para a realização do estudo os responsáveis legais leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme Resolução 196/96 e 510/16, sendo garantido o resguardo das informações dadas em confiança e a proteção contra a sua revelação não autorizada mantendo o direito dos responsáveis do participante da pesquisa de manter o controle sobre suas escolhas e informações pessoais e de resguardar sua intimidade, sua imagem e seus dados pessoais; garantia do acesso aos resultados da pesquisa; garantia de desistir a qualquer momento de participar da pesquisa, sem qualquer prejuízo.

## 3. Descrição do Caso

Paciente do sexo masculino, quatro anos e dois meses de idade cronológica. Antes de descobrir a gestação, genitora relata ter feito uso do medicamento isotretinoína por seis meses para tratar um quadro grave e persistente de acne. Antes de iniciar o tratamento farmacológico, ela assinou um “Termo de Esclarecimento e Responsabilidade sob o uso de Isotretinoína” declarando ter sido informada claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso da medicação, ciência que não deveria engravidar durante o período do seu tratamento e por dois meses após ter terminado o uso, ciência que haveria um alto risco de o recém-nascido venha a ter severos defeitos congênitos em caso de gravidez durante o uso de isotretinoína em qualquer dose, mesmo durante um curto período de tempo.

Genitora relata que não apresentava ciclo menstrual regular devido a Síndrome dos Ovários Policísticos, na qual realizava o exame Beta HCG trimestralmente para confirmar que não estava grávida e seguir o tratamento com a medicação. Durante o tratamento atrasou o intervalo de realização dos exames, ao realizar descobriu a gravidez e suspendeu o seu uso, porém relata que durante esse período não sentiu nenhum sintoma gravídico, descobrindo estar grávida na 19ª semana de gestação, iniciou-se o acompanhamento pré-natal e as investigações fetais. A ultrassonografia evidenciava possível quadro de hidrocefalia, o qual meses após a possibilidade foi descartada.

Paciente nasceu a termo de parto por cesariana às 39 semanas e cinco dias de idade gestacional, com Apgar sete ao 1º minuto de nascimento e nove ao 5º minuto, peso de 3010g, comprimento de 45cm, perímetro cefálico de 35cm. Durante o período de 17 dias permaneceu internado na Unidade de Cuidados Intermediários (UCI), posteriormente recebendo alta hospitalar.

Descobriu-se a primeira anormalidade ao segundo dia de vida, através de uma ressonância nuclear magnética, na qual evidenciava a agenesia do corpo caloso.

Ao segundo mês de vida iniciou-se o acompanhamento assistido por equipe multiprofissional, destes, médico, fonoaudiologia, fisioterapia, terapia ocupacional, nutricionista. E terapias auxiliares como o método Cuevas Medek Exercises (CME) e Hidroterapia.

Aos dois meses de idade para verificar a função auditiva periférica e central realizou-se o exame audiológico de Emissões Otoacústicas Evocadas (EOA) com o objetivo de avaliar a formação, integridade e funcionalidade da cóclea mais especificamente das células ciliadas externas do recém-nato, na qual, apresentou alteração auditiva no ouvido direito.

Com o desenvolvimento da criança e acompanhamento com profissional neuropediatra, outras síndromes e anormalidades começaram a ser descobertas e acrescentadas a seu diagnóstico clínico, destas: síndrome de moebius com encefalopatia crônica não evolutiva secundária com agenesia do corpo caloso. Sob registro CID10:G80.0 (Paralisia Cerebral quadriplégica espástica), CID10:Q87.0 (Síndrome com malformações congênitas afetando predominantemente o aspecto da face).

Atualmente as anormalidades associadas ao paciente incluem: dismorfismo facial, anormalidades no ouvido externo unilateral à esquerda (microtia), anormalidades oculares bilaterais (microftalmia), depressão da ponte nasal, mordida aberta anterior e atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) (atraso motor generalizado, persistência de reflexos primitivos e tônicos, dificuldade em realizar as mudanças/trocas posturais e de decúbitos, e ausência de marcha, atraso no controle cervical, reações posturais, cognição e linguagem, comprometimento significativo da coordenação óculo-motriz (Figura 1).

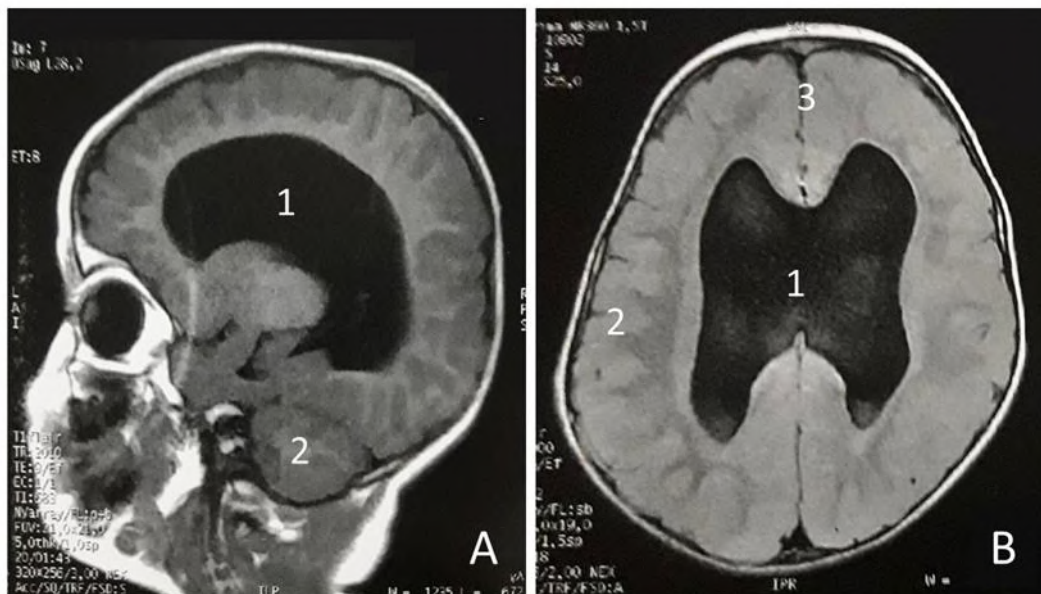
**Figura 1** – Principais normalidades associadas à administração de isotretinoína durante o período gestacional no paciente A.A.S. (A) presença de reflexos primitivos e tônicos; (B) mordida aberta anterior; (C) microtia à esquerda; (D) microftalmia bilateral e depressão da ponte nasal.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Exames complementares radiográficos de Ressonância Nuclear Magnética evidenciando os seus principais achados nas imagens (Figura 2).

**Figura 2** – Ressonância Nuclear Magnética. (A) Vista Sagital, evidenciando (1) ectasia ventricular (dilatação de ventrículos) com agenesia de corpo caloso; (2) Mal formação de fossa posterior. (B) Vista Transversal/Axial, apresenta (1) Ectasia ventricular (dilatação de ventrículos); (2) Sulcos cerebrais preservados; (3) Linha média dentro da normalidade.



Fonte: Elaborado pelos autores.

#### 4. Discussão

No caso clínico descrito, ao exame de ressonância nuclear magnética (RNM), o paciente apresenta imagens compatíveis com agenesia do corpo caloso, Zia et al. (2019), descrevendo o uso específico da RMN para determinadas regiões do corpo, como o encéfalo, onde produz imagens muito detalhadas e definidas mostrando os limites entre a substância cinzenta e branca.

Em estudo realizado por Pacheco et al. (2014), que objetivou descrever um relato clínico pré e pós-intervenção neurofuncional pediátrico em paciente com agenesia de corpo caloso, os achados dos exames radiográficos realizados no presente estudo foram semelhantes ao deste trabalho, onde em vista sagital evidenciou-se uma malformação cerebral, especificamente a agenesia do corpo caloso. Pânzaru et al. (2022), pormenoriza que a agenesia do corpo caloso é uma das malformações cerebrais mais comuns em humanos, apresentando incidência relatada de 1,8 por 10.000 nascidos vivos.

De acordo com a literatura, Szabó et al. (2016); Pânzaru et al. (2022), descrevem que as anomalias do corpo caloso são as malformações cerebrais congênicas mais frequentes do sistema nervoso central, resultando em comprometimento moderado a grave do neurodesenvolvimento.

Os achados apresentados são similares a outros encontrados na literatura, em crianças expostas a isotretinoína nos períodos iniciais da gestação, abrangendo do primeiro ao quarto mês gestacional indicando deformidades faciais, auriculares e do sistema nervoso central (Kim et al., 2018, Segóvia & Girol, 2019; Choi et al., 2021).

Além das anormalidades mencionadas a literatura descreve outros possíveis acometimentos, tais como: Dismorfismo facial; anormalidades craniofaciais (fendapalatina), sistema nervoso central (microcefalia, hidrocefalia, malformação/anormalidade cerebelar); anormalidades no ouvido externo (microtia/anotia); anormalidades oculares (microftalmia, anormalidades da retina ou do nervo óptico); anormalidades cardiovasculares (malformações como tetralogia de Fallot, transposição de grandes vasos sanguíneos, defeitos septais e anormalidades do arco aórtico); anormalidades tímicas e nas glândulas paratireoidais (Erenel et al., 2018; Segóvia & Girol, 2019; Cha et al., 2022; Olson, Ameer & Goyal, 2022).

Dentre os atrasos do desenvolvimento neuropsicomotor apresentados no paciente, destacam-se os atrasos motores generalizados, persistência de reflexos primitivos e tônicos, dificuldade nas mudanças/trocas posturais e de decúbitos, ausência de marcha, atraso no controle cervical, reações posturais, cognição e linguagem, comprometimento significativo da coordenação óculo-motriz.

Assim, frente a isso alguns achados são semelhantes aos encontrados no estudo de Barbosa (2021), que buscou evidenciar a relação entre possíveis atrasos no DNPM decorrido de prematuridade. Os resultados encontrados descrevem atrasos motores generalizados que podem ou não acompanhar atrasos cognitivos e de linguagem. Outros achados importantes no estudo foram casos em que ocorreram comprometimento significativo da coordenação óculo-motriz, e atraso no controle cervical e nas reações posturais.

Apesar de ter nascido a termo às 39 semanas e cinco dias de idade gestacional o DNPM do paciente estudado assemelham-se aos de uma criança prematura.

Outra condição descrita no estudo, apresentada pelo paciente, é a mordida aberta anterior que a literatura descreve como sendo resultante de ordem multifatorial como: Irrupção incompleta dos dentes anteriores, alterações nos tecidos linfonoides da região da orofaringe, que levam às dificuldades respiratórias e ao mau posicionamento da língua, persistência de um padrão de deglutição infantil e presença de hábitos bucais deletérios renitentes, sucção digital e de chupeta, pressionamento lingual atípico, respiração bucal e interposição lingual entre os incisivos (Silva et al., 2019).

Subsequente aos riscos teratogênicos onde encontra-se exposto o feto, as mulheres grávidas experimentam outros efeitos adversos, incluindo xerose, queilite e hipertrigliceridemia, além disso, há preocupação com o risco de depressão e suicídio nesta população (Kovitwanichkanont & Driscoll 2018).

## 5. Conclusão

A isotretinoína é um fármaco com poderoso efeito teratogênico. A relação entre os riscos e benefícios do uso deste medicamento deve ser cuidadosamente avaliado, sendo uma contraindicação absoluta em gestantes pela possibilidade de alterações orgânicas e sistêmicas no feto, podendo apresentar incapacidades físicas, mentais, cognitivas e sociais.

Dessa forma, faz-se necessário campanhas de conscientização sobre a temática, de modo a difundir, conscientizar e orientar, fazendo conhecer os potenciais efeitos adversos e danos advindos ao uso da medicação durante o período gestacional.

## Referências

- Alshammari, S. A., Alamri, Y., Alanazi, A. M., Almuhamna, S. A. & Alsnaidi, N. A. (2020). Prevalence and associated risk factors of acne relapse among saudi acne vulgaris patients using isotretinoin. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28 (3), 374-379.
- Barbosa, J. S. P., Torres, A. S. M., Teles, A. L. S., Galvão, D. S. C., Gameiro, I. N., Martins, M.A. & Simão, S. S. (2021). Fatores que promovem o atraso no desenvolvimento neuropsicomotor em prematuros: uma revisão. *Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde*, 3 (1), 18-21.
- Bauer, L. B., Ornelas, J. N., Elston, D. M., & Alikhan, A. (2016). Isotretinoin: controversies, facts, and recommendations. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 9 (11), 1435-1442.
- Cajueiro, E. S., Lima, L. B. R. & Partata, A. K. (2014). Isotretinoína e suas propriedades farmacológicas. *Revista Científica do ITPAC*, 7 (1).
- Cha, E. H., Kim, N., Kwak, H. S., Han, H. J. H., Joo, S. H., Choi, J. S., Chun, K. C., Kim, Y. A., Koh, J. W. & Han, J. Y. (2022). Pregnancy and neonatal outcomes after periconceptional exposure to isotretinoin in Koreans. *Obstetrics & Gynecology Science* 65 (2), 166-175.
- Choi, E. J., Kim, N., Kwak, H. S., Han, H. J., Chun, K. C., Kim, Y. A., Koh, J. W., Han, J. Y., Joo, S. H., Lee, J. S. & Koren, G. (2021). The rates of major malformations after gestational exposure to isotretinoin: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology Science*. 64 (4), 364-373.
- Erenel, H., Ozel, A., Oztunc, F., Kizilkilic, O., Comunoglu, N., Uludag, S. & Madazli, R. (2018). Antenatal Diagnosis of Fetal Retinoid Syndrome at 20 Weeks of Gestation: A Case Report, *Fetal and Pediatric Pathology*, 37 (4), 282-286.
- Gollnick, H. P., Bettoli, V., Lambert, J., Araviiskaia, E., Binic, I., Dessinioti, C., Galadari, I., Ganceviciene, R., Ilter, N. Kaegi, M., Kemeny, L., Lopez-Estebarez, J. L., Massa, A., Oprica, C., Sinclair, W., Szepietowski, J. C. & Dréno, B. (2016). A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30 (9), 1480-1490.

- Khalil, N. Y., Darwish, I.A. & Al-Qahtani, A. A. (2020). Isotretinoin. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*, 45, 119-157.
- Kim, N. R., Yoon, S. R., Choi, J. S., Ahn, H. K., Lee, S.Y., Hong, D. S., Yun, J. S., Hong, S. Y., Kim, Y. H. & Han, J. Y. (2018). Isotretinoin exposure in pregnant women in Korea. *Obstetrics & Gynecology Science*, 61 (6), 649-654.
- Kovitwanichkanont, T., & Driscoll, T. (2018). A comparative review of the isotretinoin pregnancy risk management programs across four continents. *International Journal of Dermatology*, 57 (9), 1035–1046.
- Landis, M. N. (2020). Optimizing Isotretinoin Treatment of Acne: Update of Current Recommendations for Monitoring, Dosing, Safety, Adverse Effects, Compliance, and Outcomes. *American Journal of Clinical Dermatology*, 21 (3), 411-419.
- Lima, M. F. S., Barros, V. J. S. & Neto, M. P. L. (2020). Análise do consumo de isotretinoína oral no componente especializado da assistência farmacêutica do estado do Piauí. *Research, Society and Development*, 9 (2), e170922235.
- Olson, J; M., Ameer, M.A. & Goyal, A. (2022). Vitamin A Toxicity. In: StatPearls [Internet].
- Pacheco, S. C. S., Queiroz, A. P. A., Niza, N. T., Costa, L. M. R. & Ries, L. G. K. (2014). Intervenção neurofuncional pediátrica em agenesia do corpo caloso: relato de caso. *Revista Paulista de Pediatria*, 32 (3), 252-256.
- Pânzaru, M. C., Popa, S., Lupu, A., Gavrilovici, C., Lupu, V. V. & Gorduza, E. V. (2022). Genetic heterogeneity in corpus callosum agenesis. *Frontiers in Genetics*, 13.
- Pereira, A. S.; Shitsuka, D. M.; Parreira, F. J. & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [free e-book].
- Sampaio, S. A. P. & Bagatin, E. (2008). Experiência de 65 anos no tratamento da acne e de 26 anos com isotretinoína oral. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 83 (4).
- Segóvia, L. & Girol, A. P. (2019). Isotretinoína durante a gestação e malformações fetais associadas. *CuidArte Enfermagem*, 13 (2), 93-96.
- Silva, B. C., Santos, D. C. L., Flailban, E., Negrete, D. & Santos, R. L. (2019). Mordida aberta anterior - origem e tratamento. *Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo*, 31 (1), 68-73.
- Szabó, J., Zádori, D., Varga, E. T. & Vécsei, L. (2016). A rare case of thermoregulation disorder: Shapiro syndrome. *Orv Hetil*, 157 (7), 275-278.
- Tan, J. K. L. & Bhate, K. (2015). A global perspective on the epidemiology of acne. *British Journal of Dermatology*, 172 (1), 3-12.
- Yin, R. K. (2015). Estudo de Caso – Planejamento e Métodos.
- Zia, K., Siddiqui, T., Ali, S., Farooq, I., Zafar, M. S. & Khurshid, Z. (2019). Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy for Medical and Dental Applications: A Comprehensive Review. *European Journal of Dentistry*, 13 (01), 124-128.