

Alterações laboratoriais bioquímicas após a administração de isotretinoína

Biochemical laboratory changes after isotretinoin administration

Cambios bioquímicos en laboratorio después de la administración de isotretinoína

Recebido: 04/06/2024 | Revisado: 16/06/2024 | Aceitado: 19/06/2024 | Publicado: 21/06/2024

Carmelita Benigna Scussel

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9106-8698>
Centro Universitário Dinâmica das Cataratas, Brasil
Email: carmelita.paco@hotmail.com

Jennifer Ribeiro de Franca

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9288-8982>
Centro Universitário Dinâmica das Cataratas, Brasil
E-mail: jennifer.1999.ribeiro@gmail.com

Paola Fernanda Fedatto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7862-5009>
Centro Universitário Dinâmica das Cataratas, Brasil
Email: paolafedatto@udc.edu.br

Resumo

A acne é uma doença crônica e multifatorial que envolve a inflamação das unidades pilosebáceas. Para formas moderadas ou graves de acne que não respondem à terapia convencional, a isotretinoína oral é a terapia mais indicada por dermatologistas. Um composto retinóide derivado da vitamina A, altamente eficaz no tratamento de acne, atua nas principais causas implicadas em sua patogênese. No entanto, algumas alterações laboratoriais podem ser observadas com seu uso. Este estudo teve como objetivo identificar as alterações laboratoriais que podem ocorrer no perfil lipídico (TG e CT) e na função hepática (ALT e AST) em pacientes com acne submetidos ao tratamento com isotretinoína. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura fundamentada em artigos científicos indexados nas bases de dados MEDLINE/PubMed, SciELO e LILACS nos últimos cinco anos, utilizando as palavras-chave “acne” e “isotretinoína”. A prevalência de anomalias laboratoriais relacionadas ao uso de isotretinoína revelou variações entre os estudos, porém, predominantemente, destacou-se o aumento nos níveis dos analitos TG, CT, ALT e AST. Além disso, observou-se uma discrepância na recomendação da frequência de monitoramento entre os autores avaliados. Em sua maioria, os estudos apontaram que as alterações nos analitos em questão foram de natureza leve, transitória e reversível, frequentemente normalizando após o término do tratamento. De maneira geral, os estudos indicam que a vigilância frequente pode ser de maior relevância para pacientes com sobrepeso ou com fatores de risco específicos, enquanto uma frequência reduzida pode ser adequada para a maioria dos pacientes, dada a baixa ocorrência de alterações clinicamente significativas.

Palavras-chave: Acne vulgar; Isotretinoína; Análises clínicas; Vitamina A.

Abstract

Acne is a chronic and multifactorial disease involving inflammation of the pilosebaceous units. For moderate to severe forms of acne that do not respond to conventional therapy, oral isotretinoin is the most indicated therapy by dermatologists. A retinoid compound derived from vitamin A, highly effective in acne treatment, acts on the main causes implicated in its pathogenesis. However, some laboratory alterations may be observed with its use. This study aimed to identify laboratory alterations that may occur in the lipid profile (TG and TC) and liver function (ALT and AST) in acne patients undergoing isotretinoin treatment. It is an integrative literature review based on scientific articles indexed in the MEDLINE/PubMed, SciELO, and LILACS databases over the last five years, using the keywords "acne" and "isotretinoin". The prevalence of laboratory abnormalities related to isotretinoin use revealed variations among studies, however, predominantly, there was an increase in levels of the analytes TG, TC, ALT, and AST. Additionally, a discrepancy was observed in the recommendation of monitoring frequency among the evaluated authors. Most studies indicated that the alterations in the analytes in question were mild, transient, and reversible in nature, often normalizing after treatment completion. Overall, the studies suggest that frequent monitoring may be more relevant for overweight patients or those with specific risk factors, while reduced frequency may be appropriate for most patients, given the low occurrence of clinically significant alterations.

Keywords: Acne vulgar; Isotretinoin; Clinical analysis; Vitamin A.

Resumen

El acné es una enfermedad crónica y multifactorial que implica la inflamación de las unidades pilosebáceas. Para formas moderadas o graves de acné que no responden a la terapia convencional, la isotretinoína oral es la terapia más

indicada por los dermatólogos. Un compuesto retinoide derivado de la vitamina A, altamente efectivo en el tratamiento del acné, actúa sobre las principales causas implicadas en su patogénesis. Sin embargo, pueden observarse algunas alteraciones en laboratorio con su uso. Este estudio tuvo como objetivo identificar las alteraciones en laboratorio que pueden ocurrir en el perfil lipídico (TG y CT) y en la función hepática (ALT y AST) en pacientes con acné sometidos a tratamiento con isotretinoína. Se trata de una revisión integrativa de la literatura basada en artículos científicos indexados en las bases de datos MEDLINE/PubMed, SciELO y LILACS en los últimos cinco años, utilizando las palabras clave "acné" e "isotretinoína". La prevalencia de anomalías laboratoriales relacionadas con el uso de isotretinoína reveló variaciones entre los estudios, pero predominantemente se destacó el aumento en los niveles de los analitos TG, CT, ALT y AST. Además, se observó una discrepancia en la recomendación de la frecuencia de monitoreo entre los autores evaluados. En su mayoría, los estudios señalaron que las alteraciones en los analitos en cuestión fueron de naturaleza leve, transitoria y reversible, a menudo normalizándose después del término del tratamiento. En general, los estudios indican que la vigilancia frecuente puede ser de mayor relevancia para pacientes con sobrepeso o con factores de riesgo específicos, mientras que una frecuencia reducida puede ser adecuada para la mayoría de los pacientes, dada la baja ocurrencia de alteraciones clínicamente significativas.

Palabras clave: Acné vulgar; Isotretinoína; Análisis clínico; Vitamina A.

1. Introdução

A acne é uma doença inflamatória cutânea multifatorial que afeta as unidades pilosebáceas. Segundo uma pesquisa realizada pelo Global Burden of Disease Project em 2010, a acne acomete 9,4% da população em todo o mundo (Tamer et al., 2019). Seu mecanismo primário envolve secreção excessiva de sebo, hiperproliferação de queratinócitos no folículo piloso, colonização bacteriana pela *Propionibacterium acnes* e inflamação crônica. O fator fisiopatológico principal é provavelmente o aumento da produção de sebo induzido por hormônios andrógenos, principalmente o sulfato de desidroepiandrosterona (DHEAS) (Kaźmierska et al., 2022).

O tratamento da acne é determinado pela gravidade da doença, em casos de acne não inflamatória ou em estágio leve de inflamação, são comumente utilizados por dermatologistas, a tretinoína tópica, adapaleno, peróxido de benzoíla, ácido azelaico, e antibióticos orais como a eritromicina ou clindamicina (Alajaji et al., 2021). Em pacientes com acne moderada são prescritos antibióticos sistêmicos, como doxiciclina e minociclina, combinados com medicamentos tópicos. As opções de tratamento de primeira linha para acne grave incluem peróxido de benzoíla, eritromicina/claritromicina tópica, retinóides tópicos, antibióticos orais e isotretinoína oral. Os contraceptivos orais contendo estrogênio são consideradas opções de tratamento de segunda linha em mulheres com acne inflamatória. Além disso, foi sugerido que o laser de corante pulsado e o laser de diodo de 1.450 nm, poderiam ser utilizados como alternativas terapêuticas (Tamer et al., 2019).

A isotretinoína (ácido 13-cis-retinóico) é um composto sistêmico derivado da vitamina A, recomendado para o tratamento das formas graves de acne, como a acne inflamatória grave nodulocística e conglobata, e em casos de acne resistentes a outras opções terapêuticas. A acne nodulocística se caracteriza por nódulos firmes e dolorosos localizados abaixo da superfície da pele, além de inchaços vermelhos inflamados na superfície cutânea (Abukhalil et al., 2024). A acne conglobata se apresenta com comedões dolorosos, desfigurantes, duplos ou triplos interconectados, cistos, nódulos inflamatórios e abscessos profundos (Hafsi et al., 2023).

Aprovada para o tratamento da acne nos Estados Unidos em 1982, na Europa em 1983 e no Brasil em 1990, a isotretinoína revolucionou o manejo das formas graves de acne, pois atua em todas as principais causas implicadas em sua patogênese (Bagatin et al., 2020). É altamente eficaz devido às suas propriedades anti-inflamatórias, que exercem efeitos significativos na redução da produção de sebo e na diminuição da incidência de infecção por *Propionibacterium acnes*, normaliza a diferenciação dos queratinócitos foliculares, reduzindo o tamanho e a secreção das glândulas sebáceas, além de inibir o crescimento e a resposta inflamatória dos queratinócitos, o que resulta na diminuição do acúmulo de células que levam à formação de comedões nos folículos sebáceos (Ding et al., 2023).

Estudos têm demonstrado que a isotretinoína apresenta superioridade em relação a outros tratamentos para acne, como antibióticos e produtos tópicos, na melhoria dos resultados dos pacientes, incluindo a redução da inflamação e na resolução dos

sintomas da acne. No entanto, é importante observar que o tratamento com isotretinoína está associado a efeitos colaterais (Abukhalil et al., 2024).

O tratamento com isotretinoína frequentemente acarreta toxicidade mucocutânea, manifestada através dos sintomas como ressecamento da pele e mucosa nasal, lábios rachados e olhos secos. Além disso, o uso desse medicamento tem sido associado a diversas complicações, incluindo blefarite, papiledema, perda de apetite, náuseas, dor abdominal, dor de cabeça, letargia, depressão, dores musculares, dores articulares, defeitos congênitos. Adicionalmente, observa-se alterações dos níveis de triglicérides (TG), colesterol total (CT), e testes de função hepática, incluindo as transaminases alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). Devido a esses riscos, é recomendada a realização de testes laboratoriais, incluindo perfil lipídico, função hepática e teste de gravidez, durante o uso de isotretinoína (Evaristo & Bagatin, 2019).

Este fármaco é contraindicado no caso de gravidez, amamentação, hipersensibilidade à isotretinoína (vitamina A ou aos componentes da fórmula), diabetes mellitus, em casos de obesidade com distúrbio de CT e TG. Seu uso deve ser evitado ou realizado com cuidado nos casos de: insuficiência hepática, alterações no metabolismo de lipídios expressas pelo nível sérico de TG > 500 mg/dL ou nível sérico de CT > 300 mg/dL (Ministério da Saúde, 2015).

Desta forma, objetivo do presente estudo é identificar as alterações laboratoriais que podem ocorrer no perfil lipídico (TG e CT) e na função hepática (ALT e AST) em pacientes com acne submetidos ao tratamento com isotretinoína.

2. Metodologia

Este estudo de revisão integrativa seguiu meticulosamente o protocolo proposto por Machado et al. (2018). Esse protocolo abrangeu várias etapas essenciais, como a formulação da questão de pesquisa, a criação de estratégias para a coleta de dados, a avaliação e seleção dos estudos que compuseram a amostra final por meio da revisão conjunta de dois avaliadores, a análise e comparação dos resultados dos estudos selecionados, a síntese e interpretação dos achados da revisão, e a apresentação dos resultados acompanhada de uma avaliação crítica da literatura relevante (Machado et al., 2018).

A questão de pesquisa "Quais são as alterações nos parâmetros laboratoriais do perfil lipídico e da função hepática associadas ao uso de isotretinoína no tratamento da acne?" foi elaborada utilizando a estratégia PICo, que é um acrônimo para População, Interesse e Contexto, importante na definição da questão norteadora (Roever et al., 2021). A população de interesse são pacientes em tratamento para acne, enquanto a interferência analisada é o uso de isotretinoína. Como contexto, considerou-se a ausência de isotretinoína ou outras intervenções.

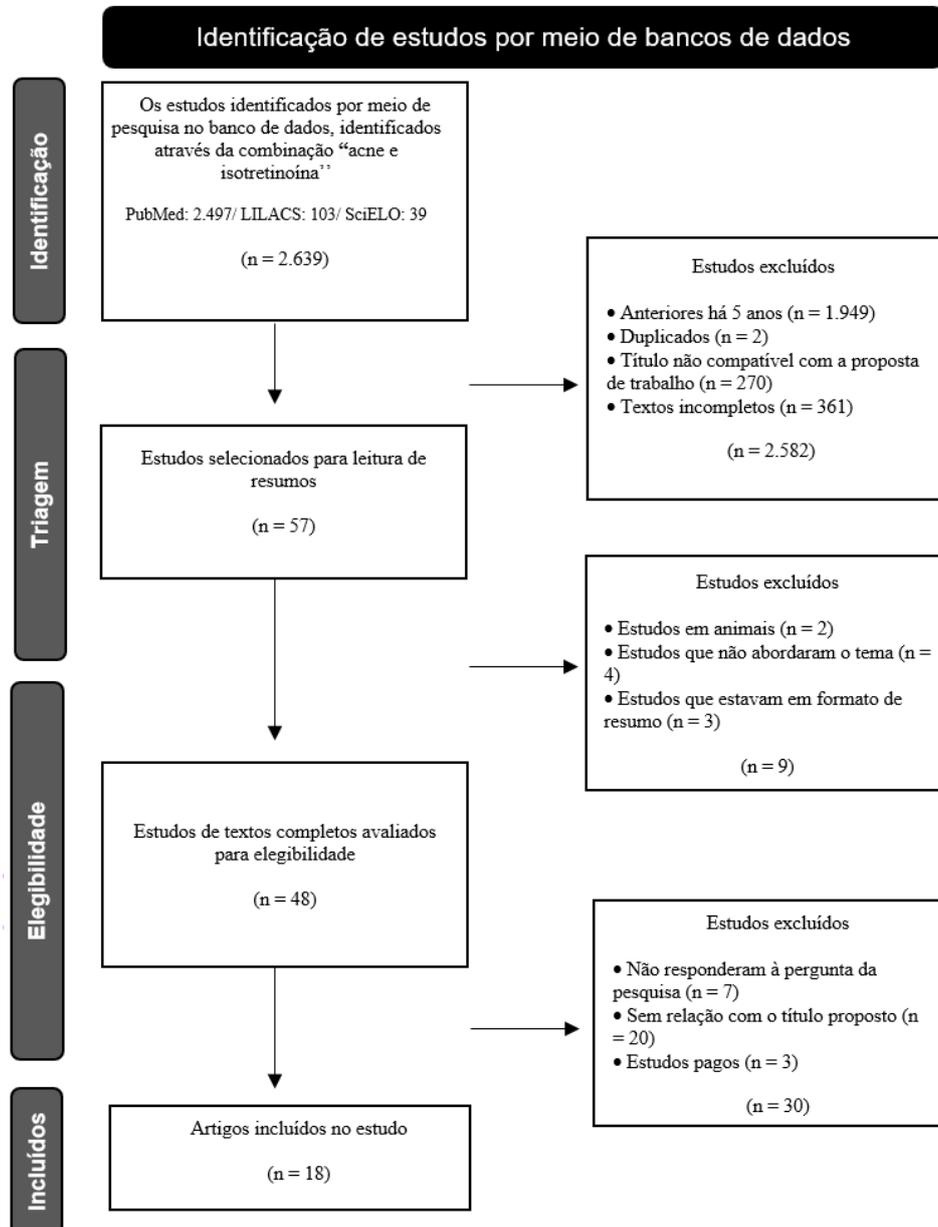
Na busca e seleção dos artigos, foram consultadas bases de dados amplamente reconhecidas, como o MEDLINE/PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), acessadas através da plataforma da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Utilizou-se o operador booleano "E" em português, "AND" em inglês e "Y" em espanhol para combinar as palavras-chave "acne" e "isotretinoína".

Os critérios de inclusão foram definidos para englobar artigos originais que estivessem integralmente disponíveis online e fossem publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol. Esses artigos deveriam conter informações sobre alterações no perfil lipídico e hepático após a administração de isotretinoína em pacientes com acne durante o período de 2019 a 2024, visando analisar as evidências científicas mais recentes. Durante o processo de seleção, foram excluídos artigos de revisão, teses, dissertações ou qualquer outro material que não estivesse diretamente relacionado aos objetivos da pesquisa, utilizando como critério de exclusão a análise do título e do resumo.

A busca nas três bases de dados resultou em 2.639 artigos sobre acne e isotretinoína, sendo 2.497 da base MEDLINE/PubMed, 103 da LILACS e 39 da SciELO. Foram excluídos artigos com mais de cinco anos, duplicados, com títulos não compatíveis com o tema ou incompletos, resultando em uma pré-seleção de 57 artigos para leitura dos resumos. Após essa etapa, restaram 48 artigos para leitura integral, seguindo os mesmos critérios de exclusão. Ao final, 18 artigos foram

selecionados para compor esta revisão. O fluxograma do processo de busca e seleção dos artigos, seguindo as diretrizes do PRISMA, está apresentado na Figura 1 (PRISMA, 2020).

Figura 1 - Fluxograma de seleção de artigos da revisão integrativa, adaptado da diretriz PRISMA, 2020.



Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

Os dados dos resultados foram extraídos utilizando um instrumento adaptado da literatura pelos autores, abrangendo características de identificação do artigo, descrição metodológica e os resultados encontrados. Esses resultados foram organizados e apresentados em tabelas de fichamento (Tabelas 1 e 2). A análise dos artigos foi conduzida de maneira descritiva, com a síntese das evidências de cada publicação.

3. Resultados e Discussão

A isotretinoína é indicada para o tratamento de acne inflamatória grave e casos de acne resistente a outras opções terapêuticas, incluindo antibióticos e agentes tópicos. As doses de isotretinoína utilizadas na prática médica para o tratamento

de acne variam de 0,5 a 2 mg/kg por dia e são administradas de 16 a 24 semanas. A dose cumulativa comumente recomendada está entre 120-150 mg/kg ao longo deste período. Essa abordagem busca maximizar a eficácia terapêutica e minimizar o risco de efeitos colaterais adversos (Alajaji et al., 2021).

Para interpretar adequadamente os resultados dos estudos analisados, é imperativo ter em mente os valores laboratoriais de referência considerados como normais. De acordo com estudos citados, os níveis aceitáveis para as enzimas hepáticas AST são de até 38 U/L para homens e até 32 U/L para mulheres, enquanto os valores para ALT são de até 41 U/L para homens e até 31 U/L para mulheres (Yoneda, 2016). Quanto ao perfil lipídico, os valores normais para CT devem ser inferiores a 200 mg/dL e para TG inferiores a 150 mg/dL (Souza et al., 2016).

Os critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde brasileiro para a interrupção do tratamento com isotretinoína, incluem a elevação dos níveis de TG \geq 800 mg/dL e a presença de AST e ALT excedendo 2,5 vezes o valor normal. Não há, contudo, um limite específico estipulado para o CT nestes critérios. Em tais situações, é recomendada a suspensão do tratamento e a repetição dos exames após um intervalo de 15 dias. Caso as transaminases hepáticas retornem aos valores normais, a reintrodução da isotretinoína pode ser considerada em doses reduzidas, com monitoramento rigoroso. Persistindo as anormalidades nos exames, uma investigação adicional para hepatopatia é indicada. É fundamental destacar a importância da vigilância especial em pacientes com fatores de risco aumentado para hepatotoxicidade, como histórico de consumo de álcool, antecedentes de doenças hepáticas e uso concomitante de outros medicamentos (Ministério da Saúde, 2015).

Neste estudo, de um total de 18 artigos analisados, houve a inclusão de 14 estudos clínicos observacionais (Tabela 1), que serão abordados a seguir, e 4 estudos de revisão literária (Tabela 2). Observou-se uma divergência nas recomendações sobre a frequência dos exames laboratoriais. Enquanto 8 artigos não endossam a necessidade de uma monitorização frequente, apenas 4 destacam sua importância significativa e 6 artigos não oferecem detalhes específicos sobre a frequência de monitorização. Em relação a prevalência de alterações nas enzimas hepáticas e nos níveis lipídico, entre os 18 estudos analisados, 7 deles as alterações foram consideradas relevantes. A seguir, serão descritos os estudos específicos que abordaram essas alterações e suas conclusões, que também podem ser observadas na Tabelas 1 e 2.

Evaristo e Bagatin (2019) conduziram uma análise detalhada em 279 prontuários de pacientes diagnosticados com acne, os quais foram prescritos tratamentos com isotretinoína. Neste estudo, foi constatada uma frequência abaixo de 18% de anormalidades laboratoriais. Em 46 pacientes (17,89%), os níveis de CT e TG excederam os limites superiores de referência, enquanto em 29 pacientes (11,28%), os níveis de AST e ALT estavam elevados comparados aos valores de referência. Embora a prática médica atual ainda preconize a avaliação do perfil lipídico e hepático antes do início do tratamento com isotretinoína, seguida de repetições desses exames mensalmente nos primeiros meses e, posteriormente, a cada três meses, os autores sugerem que os exames sejam realizados apenas quando houver alterações clinicamente relevantes. Esta abordagem pode otimizar o processo de monitorização e reduzir a quantidade de testes desnecessários (Bagatin et al., 2020).

Alajaji et al. (2021), em seu estudo realizado na Arábia Saudita, investigaram 407 pacientes diagnosticados com acne e tratados com isotretinoína oral. No início do estudo, destacaram a importância da realização de exames laboratoriais antes do tratamento, considerando que alguns pacientes podem iniciar o tratamento já apresentando alguma alteração basal que necessita de investigação. Os resultados mostraram que não houve aumento significativo nos níveis de ALT ($p = 0,407$) e AST ($p = 0,315$) em pacientes com acne tratados com isotretinoína, tanto antes quanto ao término do tratamento. Entretanto, os níveis de CT e TG aumentaram durante o tratamento, sendo este aumento significativo ($p < 0,001$), mas com relevância clínica limitada. Foi observado que pacientes com maior peso corporal apresentam maior risco de elevação nos níveis de ALT e TG ao final do tratamento.

A frequência de monitoramento laboratorial para pacientes em tratamento com isotretinoína varia entre dermatologistas, sendo que muitos recomendam monitoramento mensal para pacientes com acne em isotretinoína. No entanto,

os autores sugerem a redução da frequência de monitoramento laboratorial para pacientes saudáveis com exames laboratoriais basais normais, baseando-se na ponderação dos resultados e na falta de evidências estatísticas e clínicas robustas (Alajaji et al., 2021).

Os achados de Dhafiri et al. (2023) estão alinhados com os estudos de Alajaji et al. (2021). Realizado em clínicas dermatológicas em Al-Ahsa, no Reino da Arábia Saudita, o estudo de Dhafiri et al. identificou um aumento nos níveis de ALT e AST, porém sem relevância clínica significativa ($p > 0,05$). Eles recomendam o monitoramento laboratorial frequente apenas para pacientes com sobrepeso.

Park et al. (2023) observaram em suas pesquisas um aumento significativo ($p \leq 0,05$) nos níveis de transaminases e no perfil lipídico. Com base nesses resultados, recomendam que os testes laboratoriais de ALT, AST e TG sejam realizados a cada 5 a 6 meses. A dosagem de LDL (lipoproteína de baixa densidade, frequentemente associada ao “colesterol ruim”) e CT deve ser realizada no primeiro e no segundo mês de tratamento. Além disso, eles defendem um monitoramento mais frequente apenas para pacientes obesos ou aqueles que apresentem fatores de risco específicos, como hepatites virais e consumo adicional de drogas ou álcool.

Barbieri et al. (2020) conduziram um estudo de coorte retrospectivo com 1.863 pacientes, no qual observaram alterações nos níveis de AST e ALT em menos de 0,5% dos pacientes, e as anormalidades nos níveis de TG em menos de 1% dos pacientes. Os autores, apoiam a redução na frequência do monitoramento laboratorial, pois não houve alterações significativas.

No estudo de Murshidi et al. (2024), que investigaram 892 pacientes tratados com isotretinoína para acne durante seis meses, observaram um aumento na proporção de pacientes com níveis anormais de TG e CT desde o início até o final do tratamento ($p \leq 0,05$). Por outro lado, não foram encontradas diferenças significativas no número de pacientes com alterações em AST e ALT ao longo do tratamento ($p > 0,05$). Considerando essas alterações irrelevantes para a clínica, os autores sugerem que o monitoramento laboratorial extensivo é desnecessário.

Os estudos mencionados até o momento sugerem que as alterações lipídicas não requerem monitoramento frequente, divergindo das recomendações do Ministério da Saúde brasileiro. No entanto, alguns autores defendem a importância da monitorização frequente e contínua, como nos estudos descritos a seguir:

Um estudo realizado na Palestina com a participação de 548 pacientes submetidos à terapia com isotretinoína identificou elevação das transaminases em 43 participantes. Diante dessas alterações, defendem a necessidade de solicitar exames laboratoriais frequentes para garantir a segurança do paciente (Abukhalil et al., 2024). Em apoio a essa posição, o estudo de Yaldiz et al. (2020), que avaliou 30 pacientes em tratamento com isotretinoína, registrou um aumento nos níveis de AST ($p = 0,01$), CT ($p \leq 0,001$) e TG ($p \leq 0,001$), porém observou redução nos níveis de ALT ($p = 0,02$). Esses resultados confirmam o impacto negativo no perfil lipídico e sustentam a conclusão de que os níveis de lipídios no sangue devem ser monitorados durante o tratamento.

Nazarian et al. (2019) descreveram um estudo de caso envolvendo um jovem de 16 anos, cujos níveis de ALT aumentaram de 13 U/L para 288 U/L após 20 semanas de tratamento com isotretinoína oral, na dose diária de 1,0-1,4 mg/kg. Apesar de assintomático, o paciente manteve níveis elevados de ALT por aproximadamente 8 meses após a interrupção da terapia. Quando a isotretinoína oral foi readministrada para tratar acne facial intratável três anos depois, as transaminases permaneceram normais durante todo o tratamento. Diante deste contexto, os autores defendem a frequência regular de exames laboratoriais, embora a patogênese e o prognóstico da hepatotoxicidade induzida por retinóides permaneçam desconhecidos.

No estudo de Tamer et al. (2019), os níveis de glicemia plasmática em jejum, creatinina e enzimas hepáticas permaneceram semelhantes três meses após o tratamento com isotretinoína, em comparação com os níveis basais. No entanto, houve um aumento significativo nos níveis séricos lipídicos de CT ($p \leq 0,001$), HDL (lipoproteína de alta densidade,

frequentemente associada ao “colesterol bom”, $p = 0,025$), LDL ($p \leq 0,001$) e TG ($p = 0,007$), sugerindo a necessidade de exames laboratoriais frequentes.

Tallmadge et al. (2021) investigaram se jovens com sobrepeso e obesidade recebem doses adequadas de isotretinoína para acne, comparando-os com jovens de peso normal, uma vez que pacientes com Índice de Massa Corporal (IMC) elevado podem estar subdosados, o que pode prolongar o tratamento e aumentar os efeitos colaterais. Foi conduzida uma revisão retrospectiva de prontuários envolvendo 550 pacientes jovens, com idades entre 10 e 24 anos, que completaram pelo menos dois meses de terapia com isotretinoína para acne. Destes, 367 (67%) estavam com peso normal ou abaixo do peso, 101 (18%) apresentavam sobrepeso e 82 (14,9%) eram obesos. Embora houvesse um aumento significativo nos níveis de transaminases e TG associado ao aumento do IMC, apenas um caso de elevação de TG foi clinicamente significativo. Os resultados sugerem que as estratégias de tratamento atuais de 0,5-1 mg/kg/dia para uma dose cumulativa de 120-150 mg/kg, podem ser apropriadas e seguras para jovens com sobrepeso e obesos.

O tratamento com isotretinoína em pacientes com acne aumenta a adiponectina e diminui a leptina, hormônios do tecido adiposo. Isso afeta o metabolismo, a regulação imunológica e a inflamação. Estudos de Garba et al. (2020) e Mohamed et al. (2021) exploraram como os genes desses hormônios podem influenciar, entre outros efeitos, nos perfis lipídicos e hepáticos durante o uso da isotretinoína. Compreender essas interações pode melhorar o uso do tratamento, minimizando efeitos adversos e maximizando os benefícios para pacientes com acne.

Garba et al. (2020) conduziram um estudo investigando a relação entre os polimorfismos genéticos nos genes da adiponectina, rs1501299 e rs2241766, e a resposta aos efeitos colaterais em pacientes com acne tratados com isotretinoína na população jordaniana em 221 pacientes. Os resultados revelaram que os níveis séricos de LDL, CT, TG, AST e ALT aumentaram significativamente ($p \leq 0,001$) um mês após o tratamento com isotretinoína oral, enquanto o HDL sérico diminuiu ($p \leq 0,001$). Não houve associação significativa entre os genótipos rs2241766 e a alteração dos parâmetros bioquímicos, sugerindo que rs2241766 pode não influenciar esses parâmetros após o uso de isotretinoína em pacientes com acne. Além disso, não foi observada associação significativa entre a alteração do perfil lipídico e das enzimas hepáticas após o tratamento com isotretinoína oral. No entanto, a mudança percentual no HDL pelo tratamento mostrou uma associação com os genótipos GG e GT de rs1501299, destacando a importância da farmacogenômica nos tratamentos com isotretinoína oral.

Na mesma linha de estudos, Mohamed et al. (2021) avaliou o impacto do polimorfismo genético rs7799039 do gene da leptina (LEP) na resposta e nas alterações bioquímicas das enzimas hepáticas, perfil lipídico e IGF-1 em pacientes egípcios com acne vulgar que receberam isotretinoína oral na dose de 0,5 mg/kg por 6 meses. Foram incluídos 100 pacientes com acne vulgar, divididos em 3 grupos conforme o polimorfismo genético rs7799039 do gene LEP: A (rs7799039 CC), B (rs7799039 AC) e C (rs7799039 AA). Os níveis de CT apresentaram diferenças significativas entre os 3 genótipos do LEP no início e após o tratamento com isotretinoína ($p \leq 0,001$) nos níveis de AST. Os pacientes do Grupo A estão associados a níveis significativamente mais baixos de AST ($p \leq 0,001$) e CT ($p \leq 0,001$) após o tratamento. Após o tratamento, os pacientes dos Grupos A e B apresentaram níveis significativamente mais baixos ($p \leq 0,05$) de plaquetas, HDL e IGF-1 em comparação com os valores iniciais. No entanto, os mesmos grupos apresentaram níveis significativamente mais altos ($p \leq 0,05$) de AST, ALT, TG, CT e LDL. O Grupo C mostrou níveis significativamente mais baixos de IMC, plaquetas e HDL, enquanto houve um aumento significativo em ALT, CT, TG e LDL após o tratamento.

Em conclusão, a resposta e as alterações lipídicas associadas ao tratamento com isotretinoína oral estão correlacionadas com variações genéticas no rs7799039 do gene LEP. O genótipo CC do rs7799039 do LEP mostrou a maior resposta e o menor aumento nos níveis de AST e CT. Os genótipos CC e AC estão associados a uma diminuição significativa no IGF-1 em pacientes com acne vulgar. Portanto, o genótipo CC do rs7799039 do LEP pode ser utilizado como um dos critérios de seleção para pacientes elegíveis que se beneficiariam do tratamento oral de 6 meses com isotretinoína na dose de

0,5 mg/kg.

Um estudo recente investigou a suplementação de óleo de prímula em pacientes submetidos ao tratamento com isotretinoína. As pesquisas indicam que a suplementação com óleo de prímula pode melhorar os perfis lipídicos devido à presença de ácidos graxos ômega-6 (Ferreira et al., 2022). Esses ácidos graxos auxiliam na redução dos níveis de colesterol CT e TG, além de aumentar os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL). A combinação do óleo de prímula com uma dieta balanceada também pode beneficiar as enzimas hepáticas.

Em comparação ao tratamento exclusivo com isotretinoína, a combinação deste com óleo de prímula demonstrou efeitos positivos nas concentrações lipídicas. Após 9 meses de tratamento exclusivo com isotretinoína, os pacientes apresentaram um aumento significativo ($p \leq 0,001$) nos níveis de ALT, AST, CT e TG. Por outro lado, o grupo tratado com isotretinoína e suplementado com óleo de prímula apresentou, após 9 meses, uma redução estatisticamente significativa nos níveis de AST ($p = 0,036$) e CT ($p = 0,025$), sem alterações significativas nos níveis de ALT ($p = 0,151$). Contudo, foi observado um aumento significativo nos níveis de TG ($p = 0,025$) (Kazmierska et al., 2022).

Portanto, os resultados sugerem que a adição de óleo de prímula à terapia com isotretinoína pode contribuir para a melhoria do perfil lipídico, particularmente pela redução dos níveis de AST e CT. Entretanto, é necessário monitorar os níveis de TG devido ao aumento observado.

Tabela 1 - Análise da estrutura física dos resumos dos estudos observacionais retrospectivos.

N.	Autores/ Ano	Objetivo(s)	Metodologia	Resultados
1	Evaristo e Bagatin (2019)	Analisar a eficácia da prescrição de isotretinoína no tratamento da acne em um hospital público brasileiro.	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo de coorte retrospectivo; • n = 1.526 prontuários de pacientes com acne; • Período: 2011 a 2018. 	Em relação ao perfil lipídico, 46 pacientes apresentaram níveis de CT e TG acima do limite superior de referência, nas transaminases hepáticas 29 pacientes excederam o limite superior de referência.
2	Nazarian et al. (2019)	Descrever as alterações nos testes de função hepática após o uso e interrupção da isotretinoína no tratamento da acne.	<ul style="list-style-type: none"> • Relato de caso • Paciente de 16 anos, sexo masculino, que apresentou um aumento no nível de ALT. 	O nível de ALT elevou-se de uma linha de base de 13 para 288 U/L após 20 semanas de tratamento. Embora o paciente tenha permanecido assintomático, os níveis de ALT não retornaram aos limites normais por aproximadamente 8 meses após a descontinuação da terapia.
3	Tamer et al. (2019)	Analisar as alterações no perfil químico sanguíneo, parâmetros hematológicos e biomarcadores de inflamação em pacientes com acne e submetidos a tratamento com isotretinoína.	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo retrospectivo; • n = 70 pacientes (59 mulheres e 11 homens); • Média de idade: 18 a 37 anos; • Pacientes que fizeram pelo menos 03 meses de tratamento com isotretinoína para acne; • Período: 2017 a 2018. 	Os níveis séricos médios de AST antes e depois da terapia foram $15,88 \pm 3,94$ e $16,12 \pm 3,33$ U/L, respectivamente. Os níveis séricos médios de ALT antes e depois da terapia foram $13,84 \pm 6,52$ e $15,50 \pm 12,09$ U/L, respectivamente. Os níveis séricos médios de CT antes e após a terapia foram $163,77 \pm 25,52$ e $175,00 \pm 30,24$ mg/dl, respectivamente. Os níveis séricos médios de TG foram $76,38 \pm 29,72$ e $84,42 \pm 31,61$ mg/dl, respectivamente.
4	Barbieri et al. (2020)	Determinar a incidência de anormalidades laboratoriais em pacientes com acne que estão sendo tratados com isotretinoína.	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo de coorte retrospectivo; • Pacientes que receberam isotretinoína para acne; • n = 1.863 pacientes (49% sexo feminino); • Média de idade: 18,2 anos; • Período: 2008 a 30 de junho de 2017; • Banco de dados de registros eletrônicos de saúde OptumInsights. 	Entre os 1.863 pacientes tratados com isotretinoína, menos de 1% apresentaram TG de grau 3 ou superior, e anormalidades nos testes de função hepática foram observadas em 0,5% dos pacientes examinados.
5	Garba et al. (2020)	Demonstrar o efeito dos polimorfismos genéticos, rs2241766 e rs1501299, do gene da adiponectina em relação aos efeitos colaterais de pacientes tratados com isotretinoína.	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo transversal; • n = 221 pacientes (94,7% sexo feminino, 5,3% masculino); • Média de idade: 23,9 anos. 	Foram detectadas alterações no perfil lipídico com aumento significativo de ALT após tratamento com isotretinoína ($p = 0,007$).

6	Yaldiz et al. (2020)	<p>Analisar a possível influência da terapia com isotretinoína na função auditiva e apresentar evidências de sua correlação com os níveis simultâneos de lipídios no sangue.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo de coorte; • n = 30 pacientes; • Os pacientes receberam 0,5 mg/kg de terapia com isotretinoína; • Média de idade: 18 a 35 anos. 	<p>Não houve diferença estatisticamente significativa entre a média pura pré-tratamento e pós-tratamento, limiares de audiometria tonal e valores de EOAPD; no entanto, o aumento do CT, TG e foram estatisticamente significativos.</p>
7	Alajaji et al. (2021)	<p>Determinar a frequência de alterações laboratoriais de TG, CT e transaminases hepáticas em pacientes com acne tratados com isotretinoína.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo retrospectivo de um único centro • Período: 2016 a 2021; • n = 407 pacientes (198 mulheres e 209 homens); • Média de idade: 22,5 anos; • Pacientes com acne tratados com isotretinoína por pelo menos 04 meses. 	<p>Não houve relação estatística entre o total de dose cumulativa e anormalidades laboratoriais em ALT, AST, TG e CT. No início do estudo os níveis médios de AST foram 23,8 U/L, de ALT 25,5 U/L, CT 162,4 mg/dL, TG 80,7 mg/dL. Na última consulta, os níveis médios de AST foram de 24,9 U/L, de ALT 23,7 U/L, CT 176,9 mg/dL e TG 96,1 mg/dL.</p>
8	Mohamed et al. (2021)	<p>Examinar o efeito do polimorfismo rs7799039 no gene LEP e avaliar como ele influencia o perfil lipídico de resposta e as enzimas hepáticas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo caso-controle transversal; • n = 100 pacientes; • Pacientes com acne vulgar que receberam 0,5 mg/kg de isotretinoína oral durante 06 meses; • Média de idade: 18 a 35 anos. 	<p>CT, TG foram elevados significativamente ($p \leq 0,001$) nos três tipos de genótipos.</p>
9	Tallmadge et al. (2021)	<p>Comparar o tratamento de isotretinoína para acne em jovens com sobrepeso em relação aos de peso normal com o objetivo de avaliar a adequação das estratégias de dosagem utilizadas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo retrospectivo; • Período: 2012 a 2019; • n = 550 pacientes; • Média de idade: 10 a 24 anos; • Pacientes que completaram pelo menos 02 meses de terapia com isotretinoína para acne. 	<p>Apesar do aumento significativo nos níveis de ALT e TG conforme o IMC aumentou, apenas um caso de elevação dos TG foi clinicamente relevante.</p>
10	Kaźmierska et al. (2022)	<p>Avaliar o efeito da suplementação com óleo de prímula em pacientes com acne tratados com isotretinoína, através dos parâmetros lipídicos do sangue e atividade das transaminases.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo ensaio randomizado; • n = 50 pacientes; • Média de idade: 22,0 anos; • Período: 2015 a 2020; • Foram divididos em dois grupos, um apenas com isotretinoína (25 pacientes) e o restante com isotretinoína combinada com óleo de prímula, por 09 meses. 	<p>Após 9 meses de tratamento com isotretinoína, os pacientes apresentaram um aumento estatisticamente significativo ($p \leq 0,001$) de ALT, AST, CT, LDL e TG e diminuição do HDL ($p=0,013$). O grupo tratado com isotretinoína e suplementado com óleo de prímula após 9 meses mostrou um efeito estatisticamente significativo na diminuição dos níveis de AST ($p=0,036$), CT ($p=0,025$) e LDL ($p=0,003$), sem alteração no ALT ($p=0,151$) e aumentou os níveis de HDL ($p \leq 0,001$) e TG ($p=0,025$).</p>
11	Dhafiri et al. (2023)	<p>Demonstrar a prevalência de alterações nas enzimas hepáticas durante o uso de isotretinoína.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo retrospectivo; • Período: 2021 a 2022; • n= 97 pacientes, 69,1% do sexo feminino e 30,9% do sexo masculino; • Média de idade: 20 anos; • Pacientes com acne tratados com isotretinoína. 	<p>O resultado deste estudo indica que a prevalência de níveis elevados de AST e ALT com isotretinoína oral foi baixo. Portanto, o monitoramento laboratorial frequente não é recomendado, uma vez que a elevação não foi associada a qualquer morbidade e carrega encargos financeiros e emocionais.</p>
12	Park et al. (2023)	<p>Analisar o protocolo ideal de exames laboratoriais e a frequência recomendada para pacientes em tratamento com isotretinoína para acne.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo retrospectivo; • Período: 2005 a 2020; • n= 30 pacientes, 19 sexo masculino e 11 sexo feminino; • Média de idade: 22,8 anos. 	<p>Os níveis de AST, ALT, TG e HDL mudaram significativamente entre 5 e 6 meses. No entanto, os níveis LDL e de CT diminuíram significativamente entre 1 e 2 meses.</p>
13	Abukhail et al. (2024)	<p>Analisar as práticas clínicas atuais, a aderência às diretrizes clínicas, a eficácia percebida, os efeitos colaterais relatados e os impactos do tratamento com isotretinoína na Palestina.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo descritivo transversal; • Período: 2023; • n= 548 participantes, sexo feminino 96%, sexo masculino 4%; • Média de idade: 22,6 anos; • Pacientes com histórico de tratamento com isotretinoína; • Questionário on-line usando plataformas de mídia social (Facebook, Inc e Instagram). 	<p>Os efeitos colaterais predominantes foram rachaduras, lábios ressecados e xerodermia, experimentados por 96,2% dos participantes, 7,8% tiveram as enzimas hepáticas aumentadas e 6,8% os níveis de CT aumentados.</p>

14	Murshidi et al. (2024)	Compreender o impacto da isotretinoína nos níveis de ALT, AST, TG, CT e nos parâmetros inflamatórios em pacientes com acne.	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo retrospectivo descritivo; • n= 892 prontuários de pacientes que receberam isotretinoína para acne, (76,57% mulheres e 23,43% homens); • Média de idade: 21,83 anos; • Período: 2018 a 2023. 	Observou-se aumento na proporção de pacientes com TG e CT alterados desde o início até o sexto mês ($p \leq 0,05$). Por outro lado, não foram encontradas diferenças no número de pacientes com AST, ALT e hemograma anormais ao longo do tratamento ($p > 0,05$). Além disso, houve uma diminuição na razão NLR e no IIF após o sexto mês de tratamento com isotretinoína em relação ao basal ($p = 0,012$ e $p = 0,021$, respectivamente).
----	------------------------	---	---	--

Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

Os estudos de revisão sistemática desempenham um papel crucial na obtenção de uma compreensão abrangente e aprofundada de um determinado tema de pesquisa. Ao reunir e sintetizar os principais achados de diferentes estudos, eles proporcionam uma visão ampla e informada da área de pesquisa em questão. Incorporar esses estudos em uma pesquisa visa enriquecer o conhecimento sobre o tema, agregando informações relevantes e atualizadas. A seguir, são apresentados os trabalhos que realizaram revisões sobre o tema (Brizola & Fantin, 2016).

Kapala et al. (2022) conduziram uma revisão sistemática da literatura, constatando que a isotretinoína impacta nos testes de função hepática e no perfil lipídico, com uma tendência a maior elevação dos níveis de lipídios em comparação com as enzimas hepáticas. No entanto, foi evidente que, na maioria dos casos analisados, os valores retornam ao normal após o término da terapia com este medicamento. A frequência dos exames laboratoriais não foi abordada neste estudo.

Bettoli et al. (2019) conduziram um estudo que combinou revisão da literatura com suas próprias experiências profissionais para discutir o uso da isotretinoína oral no tratamento da acne. Eles concluíram que a isotretinoína pode levar a alterações nos níveis de CT, TG e transaminases hepáticas, porém essas anormalidades laboratoriais são geralmente insuficientes para requererem o monitoramento mensal. No entanto, o estudo não forneceu detalhes específicos sobre a magnitude das alterações ou sua frequência. Esses aspectos exigiriam uma análise mais aprofundada dos resultados do estudo, incluindo dados quantitativos sobre as alterações nos parâmetros laboratoriais e uma discussão sobre sua relevância clínica.

De acordo com Ding et al. (2023), o tratamento com isotretinoína demonstrou estar potencialmente associado ao estresse oxidativo, bem como a anormalidades hepáticas e lipídicas em pacientes com acne. Seus estudos sugerem que a disfunção hepática pode ocorrer em até 15% dos pacientes tratados com este medicamento. No entanto, não especificaram o intervalo de tempo recomendado para a realização dos exames laboratoriais.

Em relação a Bagatin et al. (2020), os efeitos colaterais clínicos (mucocutâneos) e laboratoriais (função hepática e perfil lipídico) são dose-dependentes, previsíveis, gerenciáveis e reversíveis, exceto a teratogenicidade. As dosagens séricas mais frequentemente alteradas são: TG (44%), CT e LDL (33%) e enzimas hepáticas (11%). Os autores recomendam os exames de perfil lipídico e hepático no início e após dois meses; posteriormente, apenas os exames alterados devem ser repetidos, conforme a história clínica do paciente.

Tabela 2 - Análise da estrutura física dos resumos dos estudos de revisão sistemática.

N.	Autores/ Ano	Objetivo(s)	Metodologia	Resultados
1	Bettoli et al. (2019)	Fornecer uma abordagem informativa e prática para ajudar a otimizar o tratamento com isotretinoína oral em pacientes com acne.	<ul style="list-style-type: none"> • Revisão da literatura; • Os autores incluíram na pesquisa: uso de isotretinoína oral versus antibióticos orais; efeitos psicológicos do tratamento da acne e da isotretinoína; efeitos colaterais da terapia com isotretinoína e as opções de tratamento cosmético. 	Observou-se que o tratamento eficaz não só ajuda a minimizar o risco de lesões permanentes de cicatrizes físicas, mas ajuda nos aspectos psicológicos, e tal melhoria na qualidade de vida dos pacientes. Porém pode apresentar elevações nos níveis de CT e TG, AST e ALT.

2	Bagatin et al. (2021)	Compartilhar a experiência e recomendação dos dermatologistas brasileiros sobre o uso oral do medicamento.	<ul style="list-style-type: none">• Revisão da literatura;• Método Delphi;• Bases de dados consultadas: Cochrane Skin Group Specialized Register, Cochrane Library, MEDLINE, PubMed, Embase e LILACS	Com 100% de aprovação dos autores, comprovaram a eficácia da isotretinoína oral no tratamento da acne, inclusive como coadjuvante na correção de cicatrizes. As alterações laboratoriais correspondem a 2% dos eventos adversos detectados, as dosagens de TG (44%), CT e LDL (33%) e enzimas hepáticas (11%).
3	Kapała et al. (2022)	Estabelecer os eventos adversos da terapia com isotretinoína entre os ensaios clínicos e sua prevalência.	<ul style="list-style-type: none">• Revisão da literatura;• Período: 2021 a 2022;• Bases de dados: PubMed, Clinical Trials e Cochrane Librar;• Estudos publicados em inglês de 1980–2021;• Foram incluídos 30 ensaios clínicos. Que forneceram 3.274 pacientes que sofriam de acne.	Os eventos adversos comuns e menos graves relacionados à isotretinoína oral incluem condições mucocutâneas como xerose, fragilidade da pele, alterações eritemais e prurido ou erupções cutâneas, anormalidades hepáticas, elevação de ALT e AST, e anormalidades nos testes lipídicos, elevação de TG e CT.
4	Ding et al. (2023)	Analisar os efeitos da isotretinoína a partir de aspectos fisiológicos e psicológicos detalhadamente.	<ul style="list-style-type: none">• Revisão da literatura no PubMed;• Período: 2018 a 2023;127 artigos foram incluídos neste estudo.	Os resultados indicam que a isotretinoína pode causar teratogenicidade, reações cutâneas, reações oculares, alterações nos indicadores sanguíneos, acne fulminante ocasional, LDL, os níveis CT, TG, ALT e AST podem aumentar após o tratamento com isotretinoína.

Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

As alterações nos perfis lipídicos e hepáticos são geralmente de baixa magnitude e ocorrem precocemente, tipicamente após 6 a 8 semanas de tratamento, e geralmente não têm repercussões significativas no seguimento posterior do paciente, e os efeitos são transitórios e reversíveis, e a interrupção do tratamento raramente é necessária (Evaristo, 2019).

O mecanismo exato pelo qual a isotretinoína provoca elevação nas enzimas hepáticas ainda não está totalmente esclarecido. No entanto, acredita-se que os ácidos retinóides livres possam interferir na síntese de glicoproteínas ou na expressão genômica dos hepatócitos. Essa interferência pode comprometer a integridade e a função das membranas celulares dos hepatócitos, resultando em lesão celular (Borges et al., 2011). Essa perspectiva abre espaço para uma investigação mais aprofundada dos mecanismos moleculares subjacentes à ação da isotretinoína no fígado, o que poderia fornecer informações valiosas para o desenvolvimento de estratégias de monitoramento e intervenção mais eficazes quanto ao uso de isotretinoína.

Quanto às alterações no perfil lipídico, uma possível explicação reside no aumento da absorção de gordura da dieta, o que resultaria em uma síntese aumentada de CT e TG no fígado. A hipertrigliceridemia, caracterizada pelo excesso de TG circulantes no sangue, é uma preocupação significativa, já que pode estar associada à ocorrência de pancreatite aguda (Kapała et al., 2022).

A ocorrência de anormalidades laboratoriais associadas à isotretinoína varia entre diferentes estudos e há uma notável discrepância na frequência do monitoramento laboratorial entre os médicos prescritores. Portanto, a prática de monitoramento mensal entre pacientes tratados com isotretinoína carece de evidências sólidas (Alajaji et al., 2021).

4. Conclusão

Este estudo investigou, por meio de uma revisão da literatura, as possíveis alterações na função hepática e nos níveis lipídicos em pacientes com acne, durante e após o tratamento com isotretinoína, com base em análises laboratoriais. Foram analisados exames que avaliam a atividade das enzimas hepáticas (AST, ALT) e os níveis de lipídios (CT e TG). Os resultados indicam que a isotretinoína oral pode causar elevação nos níveis de ALT, AST, CT e TG, mas a incidência dessas anormalidades laboratoriais é baixa. É importante destacar que tais efeitos são controláveis, reversíveis e geralmente não apresentam gravidade. No entanto, o monitoramento laboratorial frequente continua a ser uma prática comum, o que pode não ser favorável, considerando os custos. A maioria dos estudos incluídos nesta revisão integrativa concluiu que as alterações nos

perfis lipídico e hepático são baixas e transitórias, não sendo indicada a descontinuação do tratamento. Os autores não recomendam o acompanhamento laboratorial frequente, pois os níveis elevados de lipídios e enzimas hepáticas tendem a retornar ao normal após a interrupção da isotretinoína. Contudo, sugerem que em pacientes obesos ou com fatores de risco específicos, como hepatites virais ou consumo adicional de drogas ou álcool, o monitoramento laboratorial mais frequente pode ser necessário.

Para trabalhos futuros, recomenda-se investigar fatores de risco que possam predispor os pacientes a desenvolver alterações laboratoriais durante o tratamento com isotretinoína. Além disso, também é importante identificar preditores que possam ajudar a prever quais pacientes estão em maior risco de desenvolver alterações laboratoriais significativas.

Referências

- Abukhalil, A. D., Yousef, M., Ammar, M., Jaghama, W., Al-Shami, N., Naseef, H. A. & Rabba, A. K. (2024). Practices, efficacy, and reported side effects associated with isotretinoin treatment in Palestine. *Dovepress*, 18, 487–501.
- Alajaji, A., Alrawaf, F. A., Alosayli, S. I., Alqifari, H. N., Alhabdan, B. M. & Alnasser, M. A. (2021). Laboratory abnormalities in acne patients treated with oral isotretinoin: a retrospective epidemiological study. *Cureus Journal of Medical Science*, 13 (10), 1903.
- Bagatin, E., Costa, C. S., Rocha, M. A. D., Picosse, F. R., Kamamoto, C. S. L., Pirmez, R., Ianhez, M. & Miot, H. A. (2020). Consensus on the use of oral isotretinoin in dermatology. In: Brazilian Society of Dermatology. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 95 (1), 19-38.
- Barbieri, J. S., Shin, D. B., Wang, S., Margolis, D. J. & Takeshita, J. (2020). The clinical utility of laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne and changes to monitoring practices over time. *Journal of the American Academy Dermatology*, 82 (1), 72–79.
- Bettoli, V., Guerra-Tapia, A., Herane, M. I. & Piquero-Martín, J. (2019). Challenges and solutions in oral isotretinoin in acne: reflections on 35 years of experience. *Dovepress*, 12, 943–951.
- Borges, M. B., Ribeiro, R. K. B., Costa, F. P. P. & Cavalcante, J. C. (2011). Avaliação laboratorial do perfil lipídico e testes de lesão hepatocelular em pacientes com acne vulgar sob uso de isotretinoína. *Revista da sociedade Brasileira de Clínica Médica*, 9(6): 397-402.
- Brizola, J. & Fantin, N. (2016). Revisão da literatura e revisão sistemática da literatura. *Revista de Educação do Vale Arinos*, 3 (2), 23-39.
- Dhafiri, M. A., Kaliyadan, F., Almukhaimar, S., Alsultan, F., Hayim, E. A., Alnaim, R. & Aldossari, A. (2023). Isotretinoin use and liver enzymes changes: a single-center study in Saudi Arabia. *Cureus Journal of Medical Science*, 15 (12), 51263.
- Ding, R. L., Zheng, Y. & Bu, J. (2023). Physiological and psychological effects of isotretinoin in the treatment of patients with acne: a narrative review. *Dovepress*, 16, 1843–1854.
- Evaristo, L. S. B. F & Bagatin, E. (2019). Use of oral isotretinoin to treat acne in the public system: a hospital-based retrospective cohort. *São Paulo Medical Journal*, 137(4), 363–368.
- Garba, M., Khabour, O. F., Alzoubi, K. H., Abu-Siniyeh, A. & Al-Qarqaz, F. (2020). The association between adiponectin single nucleotide polymorphisms and side effects of isotretinoin in acne patients. *Hindawi*, 2020, 1-7.
- Hafsi, W., Arnold, D. L., Kassardjian, M. (2023). Acne conglobata. *StatPearls*.
- Ferreira, M. S., Rocha, K. D. C. & Garcia, C. E. R. (2022). Óleo de primula como suplemento alimentar. *Brazilian Journal of Development*, 8 (5), 41440-41455.
- Kapala, J., Lewandowska, J., Placek, W. & Owczarczyk-Saczonek, A. (2022). Adverse events in isotretinoin therapy: a single-arm meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19 (11), 6463.
- Każmierska, A., Bolesławska, I., Jagielski, P., Polńska, A., Dańczak-Pazdrowska, A., Kosewski, G., Adamski, Z. & Przystański, J. (2022). Effect of evening primrose oil supplementation on biochemical parameters and nutrition of patients treated with isotretinoin for acne vulgaris: a randomized double-blind trial. *Nutrients*, 14 (7), 1342.
- Machado, R. S., Fernandes, A. D. B. F., Oliveira, A. L. C. B., Soares, L. S., Gouveia, T. O. & Silva, G. E. F. (2018). Métodos de adaptação transcultural de instrumentos na área da enfermagem. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, 39. 2017-0164.
- Ministério da Saúde. (2015). Portaria Nº. 1159, de 18 de novembro de 2015. Aprova o Protocolo de uso da isotretinoína no tratamento da acne grave. *Secretaria de Atenção à Saúde*. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/protocolo_uso/protocolo_uso_isotretinoína_2015.pdf/view
- Mohamed, A. A., Hassnine, A., Elsayed, A., Montaser, M., Ismail, Y., El-Demery, A., Sultan, E., Aziz, R. S. A., Eldemiry, E., Hagag, R., El-Kholy, A. A. & Salah, E. (2021). Isotretinoin induced hyperlipidemia and impact of leptin gene rs 7799039 polymorphism in safety of acne patients. *Dovepress*, 14, 1679–1687.
- Murshidi, R., Hamad, S. B., Refaei, A. A., Shewaikani, N., Shaf'ei, M., Alshoubaki, S. N., Haddad, T. A., Khasawneh, T., Fkheideh, T., Abdallat, M. (2024). A novel predictive method for risk stratification in acne patients receiving isotretinoin: an analysis of laboratory abnormalities and changes in inflammatory parameters. *Taylor & Francis Journal of Dermatological Treatment*, 35 (1), 2301435.

Nazarian, R. S., Zheng, E., Halverstam, C., Cohen, S. R. & Wolkoff, A.W. (2019). Prolonged serum alanine aminotransferase elevation associated with isotretinoin administration. *Hindawi*, 2019, 1-3.

Park, Y. J., Shin, H. Y., Choi, W. K., Lee, A. Y., Lee, S. H. & Hong, J. S. (2023). Optimal laboratory testing protocol for patients with acne taking oral isotretinoin. *World Journal of Clinical Cases*, 11 (11), 2435-2442.

PRISMA. (2020). *Preferred reporting Items for systematic reviews and meta-analyses*. PRISMA Flow Diagram. Disponível em: <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>.

Roever, I., Gomes-Neto, M., Durães, A.R., Reis, P.E.O., Pollo-Flores, P., Silva, R.M.L. & Resende, E.S. (2021). Compreendendo o GRADE: PICO e qualidade dos estudos. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, 19(1), 54-61.

Souza, F.O, Júnior, C.Q.L., Siqueira, I.C., Oliveira, N.C., Tavares, R.S., ROCHA, T.M.D. & Moura, A.L.D. (2016). Avaliação do perfil lipídico de pacientes acima de 60 anos de idade atendidos em um laboratório-escola. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 49(1):70-5.

Tallmadge, M., Patel, A., Liegl, M.N., Pan, A., Barbeau, J. & Lalor, L. (2021). Isotretinoin use for acne in obese and overweight young people: A retrospective study. *Journal of the American Academy Dermatology*, 87 (2), 461-464.

Tamer, F., Yuksel, M.E. & Avci, E. (2019). Is mean platelet volume an inflammatory marker in acne patients treated with isotretinoin? *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica*, 28, 65-69.

Yaldiz, M., Kara, A., Güven, M., Solak, B., Kara, R. & Erdem, M.T. (2020). Assessment of auditory function and lipid levels in patients receiving oral isotretinoin (13-cis retinoid) therapy for acne vulgaris. *Advances in Dermatol Allergology*, 37 (3): 360-36.

Yoneda, G.S. (2016). Dosar simultaneamente aminotransferases ALT e AST é necessário? (monografia). *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP/ Departamento de Apoio Médico*, Ribeirão Preto, SP, Brasil.