

Efeitos do uso da Isotretinoína e Acitretina nos tecidos bucais - Revisão de Literatura

Effects of use of Isotretinoin and Acitretin in oral tissues – Literature Review

Victor Da Silva Mendes¹
Fernando de Oliveira Costa¹
Peterson Antônio Dutra Oliveira¹
Alcione Maria Soares Dutra Oliveira¹

¹ Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

alcionemsdo@gmail.com

RESUMO

Diversos tipos de fármacos para o controle e tratamento de condições sistêmicas podem causar efeitos adversos nos tecidos bucais. A Isotretinoína e a Acitretina são retinóides sintéticos que, atualmente, representam o grupo mais potente de queratolíticos. Estas medicações atuam na pele diminuindo o tamanho das células das glândulas sebáceas, inibindo a sua atividade e reduzindo a produção de sebo. Além disso, altera a maturação e aderência de queratinócitos reduzindo assim o componente inflamatório da acne. Apesar de sua eficácia no controle da acne, a isotretinoína tem sido associada a vários efeitos adversos. Este estudo consiste em uma revisão de literatura que aborda os efeitos do uso da Isotretinoína e Acitretina nos tecidos bucais.

Descritores: Retinóides. Isotretinoína. Acitretina. Tecidos bucais.

ABSTRACT

Various types of drugs available for the control and treatment of systemic conditions can cause adverse effects on the oral tissues. Isotretinoin and Acitretin are synthetic retinoids that currently represent the most potent keratolytic group. These medications act on the skin by decreasing the size of the cells of the sebaceous glands, inhibiting their activity and reducing the production of sebum. In addition, it changes the maturation and adherence of keratinocytes thus reducing the inflammatory component of acne. Despite its effectiveness in controlling acne, isotretinoin has been associated with several adverse effects. This study consists of a literature review that addresses the effects of the use of Isotretinoin and acitretin in oral tissues.

Key words: Retinoids. Isotretinoin. Acitretin. Oral tissues.

INTRODUÇÃO

A acne vulgar é a doença cutânea mais frequente acometendo de 85 a 100% da população em algum momento da vida. É caracterizada por lesões que resultam da ação dos hormônios sobre as glândulas sebáceas da pele, afetando as áreas com maior densidade de folículos sebáceos.¹

A Isotretinoína é um medicamento que apresenta eficácia sobre todos os fatores envolvidos na patogênese da acne.² Essa medicação diminui significativamente as dimensões celulares e a produção de sebo das glândulas, inverte o efeito andrógeno sobre essas estruturas, alterando a maturação e

aderência de queratinócitos e reduzindo o componente inflamatório da acne.^{3,4}

Apesar de sua eficácia no controle da acne, a isotretinoína tem sido associada a vários efeitos adversos, incluindo teratogenicidade, hiperlipidemia, pancreatite, leucopenia, trombocitopenia e transaminite.⁵

Acitretina (Neotigason®) é um retinóide sintético de segunda geração, monoaromático, que substituiu o etretinato (Tigason®) no tratamento da psoríase. Esta medicação também tem ação em distúrbios da queratinização, em dermatoses como do líquen plano, lúpus

eritematoso, líquen nítido, líquen escleroatrófico, líquen amilóide, pustulose subcórnea, hiperplasia angiolímfóide com eosinofilia, foliculite eosinofílica, em linfomas cutâneos e na quimioprevenção e tratamento de câncer cutâneo em.⁶⁻⁹

Estudos que avaliaram os efeitos da Isotretinoína e Acitretina na cavidade bucal são escassos. Entretanto, existem vários relatos de lesões bucais em indivíduos durante a terapia com os retinóides.¹⁰⁻¹³

Neste contexto, o objetivo deste estudo é buscar, na literatura científica, evidências sobre os efeitos colaterais na cavidade bucal em indivíduos usuários de Isotretinoína e Acitretina.

REVISÃO DA LITERATURA

Histórico dos retinóides

Os retinóides são derivados da vitamina A (retinol) e estão classificados em três gerações: 1ª geração, não aromáticos (tretinoína e isotretinoína); 2ª geração, monoaromáticos (etretinato e acitretina- metabólito ativo do etretinato) e 3ª geração, poliaromáticos (adapaleno e tazaroteno).¹⁴ Verifica-se, na literatura, a administração de retinóides tanto sistêmica quanto tópica para o tratamento de acne vulgar e cística, psoríase, leucoplasia oral, leucoplasias dérmicas e foliculites.¹⁵

Isotretinoína

A Isotretinoína é o ácido 13-cis-retinóico, um isômero sintético da tretinoína, administrado por via sistêmica. Foi aprovada para uso em acne em 1982 e trata-se, sem dúvida, de um dos medicamentos mais revolucionários da história da dermatologia ao lado da penicilina e dos corticóides. Seu uso proporcionou aos portadores de acne grave, até então submetidos somente aos tratamentos paliativos e cicatrizes indeléveis, uma real chance de cura.¹⁶ A medicação atua na pele inibindo a diferenciação sebácea no interior da glândula sebácea, assim como a hiperqueratinização. A redução da

produção de sebo deixa a glândula sebácea e a superfície da pele inóspita para o *Propionibacterium acnes*.¹⁷

Dados referentes aos Estados Unidos mostram que entre os anos de 1982 e 2000, o número de prescrições de Isotretinoína atingiu 19,8 milhões, sendo que, de 1982 para 1983, houve aumento de 800.000 e de 1983 a 2000 de 250%. Só no ano 2000 foram registrados dois milhões de prescrições.¹⁸

No Brasil, os estudos com a Isotretinoína iniciaram-se em 1982, com a demonstração da eficácia dessa medicação no tratamento da acne. Em 1985 ocorreu a primeira publicação brasileira, evidenciando o resultado de um estudo que teve como amostra 25 indivíduos acometidos pela acne vulgar. A população do estudo foi tratada com diferentes dosagens, pelo fato de não haver uma concentração estabelecida, na literatura, para esse tratamento. Verificou-se que 24 casos tiveram um resultado excelente e apenas um indivíduo mostrou resposta regular ao medicamento. Com o passar dos anos, apenas dois casos apresentaram recidiva. Já, em 1993 iniciou-se a comercialização do fármaco no Brasil.^{19,20}

O perfil farmacocinético da Isotretinoína é análogo ao da vitamina A. Após administração oral, o pico de concentração plasmática da droga é atingido em cerca de 2 a 4 horas. Aproximadamente, 20% são absorvidos quando administrada com estômago vazio, aumentando para 40% quando em presença de alimento.²¹⁻²³

Isotretinoína e Tretinoína são interconvertidas in vivo, e cerca de 20% a 30% da dose de isotretinoína são aparentemente metabolizados nesta rota. O principal metabólito do fármaco é a 4-oxo-isotretinoína que é excretada pela bile após ser conjugada com o ácido glicurônico, possuindo meia-vida média de eliminação de 25 horas. Com a administração repetida, a concentração de equilíbrio é estabelecida em 5 a 7 dias.^{23,24}

Essa medicação corrige as quatro anomalias encontradas na acne. Diminui o

tamanho das células das glândulas sebáceas e inibe a sua atividade reduzindo assim, a produção de sebo, aumentando a separação das células foliculares pilossebáceas. Afeta o processo de queratinização, diminui o número de precursores da queratina, torna os desmossomos menores e menos desenvolvidos: o extrato córneo se torna menos organizado e mais fino pela perda de camadas superficiais. Por esses efeitos reduz significativamente o crescimento do *Propionibacterium acnes* nas lesões e diminui a inflamação.^{25,26}

A Isotretinoína é excretada pela via urinária, sendo possível detectar na urina a presença de quantidades baixas de Isotretinoína não conjugada. Entretanto, a excreção de aproximadamente 53 a 74% da droga ocorre nas fezes, como resultado de uma absorção incompleta, eliminação biliar ou recirculação enteroepática.²⁷

A dose preconizada é de 0,5mg/kg diária, variando de 0,5 a 2mg/kg/dia. Para a maioria dos indivíduos, a dose varia de 0,5-1mg/kg/dia administrada em duas doses diárias. A dose cumulativa é de 120mg/kg a 150mg/kg para uma série terapêutica. A remissão completa da acne ocorre, geralmente, no período de 16-24 semanas de tratamento. A duração varia em função da dose diária, pois, a resposta terapêutica e seus efeitos adversos são dose-dependente, variando de acordo com o indivíduo. Segundo o protocolo de tratamento da acne com Isotretinoína, previamente ao tratamento devem-se realizar as seguintes avaliações: enzimas hepáticas (AST, ALT), colesterol total, triglicérides, glicemia, hemograma, plaquetas e tempo de protrombina (TP).²⁸

Acitretina

A Acitretina é um retinóide de segunda geração, indicada para o tratamento de diversas desordens da queratinização, como psoríase, ictiose, queratose palmo-plantar, doença de Darier, pitiríase rubra pilar e queratose liquenóide crônica. Esta medicação é empregada como adjuvante no tratamento de câncer de pele, pênfigos,

doença de Kyrle, doença de Gröver, líquen escleroatrófico e lúpus eritematoso sistêmico.²⁹

A Acitretina vem sendo utilizada como tratamento alternativo a isotretinoína nos casos de acne cística ou conglobata e hidradenite supurativa.³⁰

Em psoríase, a Acitretina está indicada nas formas pustulosa, eritrodérmica, palmoplantar e em placa com envolvimento de mais de 20% da superfície corporal. Na artrite psoriásica, parece ser menos efetiva do que o Metotrexato e a Ciclosporina, mas não existem estudos controlados para essa indicação. Na maioria das vezes, consegue-se controlar as lesões com doses de 0,5 a 0,6mg/kg/dia³¹ ou 25 a 30mg/dia, em dose única durante ou imediatamente após a refeição principal do dia. Na evolução, a dose deve ser ajustada de acordo com a resposta e a tolerância individual, sendo 75mg/dia a dose máxima recomendada para adultos.

Alguns estudos sugerem que a melhor estratégia de utilização dos retinóides é o regime inicial de baixa dose (10mg) seguida de aumento progressivo a cada duas a quatro semanas, até atingir a dose máxima tolerada.^{7,32}

Os retinóides se ligam a receptores nucleares alterando a expressão de uma variedade de genes, entretanto o mecanismo de ação da acitretina na psoríase não está totalmente esclarecido. Admite-se que a droga tem efeitos imunomoduladores e antiinflamatórios, além de agir sobre o crescimento e a diferenciação celular epidérmica. Enquanto na epiderme ela reduz a proliferação de queratinócitos e estimula a diferenciação celular, na derme, inibe a migração de neutrófilos para a epiderme e reduz os linfócitos T CD25 na lesão em 50 a 65%, interferindo nas ações induzidas por diferentes citocinas.^{7,9,33}

Entre os efeitos colaterais, a teratogenicidade é o mais grave. A acitretina é droga embriotóxica e teratogênica (categoria X), sendo as principais malformações congênitas anomalias do SNC (hidrocefalia,

microcefalia), malformações oculares (microcefalia), orelhas pequenas ou ausentes, dismorfia facial, fenda palatina, alterações ósseas com defeitos nos membros, anomalias cardiovasculares, defeito tímico, deficiência do hormônio da paratireóide e retardo mental.^{7,8,33}

Os efeitos mucocutâneos apresentam maior frequência, são dose-dependentes e reversíveis com diminuição da dose ou suspensão do tratamento e incluem: queilite (de 82 a 96%), boca seca, nariz seco, epistaxe, olhos secos, intolerância a lentes de contato, blefarconjuntivite, xerose, prurido, fotossensibilidade, descamação palmoplantar e de polpas digitais, descamação cutânea, fragilidade cutânea, pele aderente, dificuldade de cicatrização, colonização da pele por *S. aureus*, unhas frágeis, distrofia ungueal, granulomas piogênicos periungueais, alopecia, alteração da textura do cabelo, vaginite, uretrite e sangramento retal.^{7,9,34} Foram relatados casos de Queilite, com efeitos dose-dependentes.³⁵⁻³⁷

Efeitos adversos dos Retinóides

Os efeitos adversos da Isotretinoína bem como de outros Retinóides, são divididos em dois grupos, sistêmicos e mucocutâneos. As alterações na pele e membranas mucosas são devido a uma redução da produção de sebo, afinamento do estrato córneo e alterações na função de barreira da pele.³⁸

Foram observadas alterações dos níveis de colesterol, triglicérides e glicose que implicam em possíveis riscos de doenças coronarianas e que a redução à normalidade ocorreu após o término do tratamento. Os achados desse estudo mostram que uma parcela significativa dos indivíduos (30%) apresentou alterações laboratoriais que podem, a partir da susceptibilidade genética, desenvolverem ou não algum problema cardiovascular.³⁹

A maioria dos indivíduos sob uso de Isotretinoína e Acitretina desenvolvem secura e rachaduras (fissuras) nos lábios, pele e mucosa oral. O ressecamento labial ocorre em 100% dos casos e a queilite em

95%. Esses sintomas podem ser observados dentro dos 10 primeiros dias de tratamento e muitas vezes são controlados com hidratantes labiais e antibióticos ou antifúngicos, se necessário. A secura da mucosa oral (40%) e nasal (50%) são, também, achados comuns. A epistaxe pode ocorrer em, aproximadamente, 30% dos casos. Além disso, podem surgir blefarconjuntivite e ressecamento ocular em cerca de 25% dos indivíduos, podendo ser controlados com lubrificantes oculares. A frequência de pele escamosa, prurido e dermatite asteatótica atinge 25% e podem ocorrer fissuras digitais. A fotossensibilidade ocorre em 40% dos casos sendo decorrente da redução nas camadas do estrato córneo. O eflúvio telógeno pode afetar até 25% dos indivíduos, desaparecendo após o término do tratamento. Infecções de pele causadas por *Streptococcus aureus* podem se desenvolver devido a um aumento em sua colonização, resultantes da redução da produção de sebo. A dermatite pode piorar em indivíduos atópicos e pode ser observada fragilidade da unha, granuloma piogênico periungueal e paroníquia.⁴⁰⁻⁴²

Reações alérgicas como urticária, eritema polimorfo e erupções de pitiríase rósea têm sido descritas, mas não são comuns. Alterações laboratoriais devido à toxicidade hepática e hematológica, bem como dislipidemias, também devem ser avaliadas. Discretas elevações, estatisticamente não significativas, nos resultados destes testes ocorrem em aproximadamente 100% dos casos, mas os níveis retornam ao normal após a suspensão da droga.³⁸

A toxicidade sistêmica dos retinóides pode afetar os músculos, ossos, trato gastrointestinal, sistema nervoso central, olhos, orelhas, tireóide e os rins. Alterações ósseas foram observadas em indivíduos tratados por um longo período para distúrbios de queratinização. O uso prolongado de isotretinoína por indivíduos com acne geralmente não causa alterações ósseas graves sendo, a maioria,

assintomático e hiperostose insignificante.³²

Devido ao grande potencial teratogênico e várias reações adversas, o tratamento com isotretinoína deve ser restrito aos casos de acne graves e refratárias. Para prescrição dessa medicação deve observada os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas preconizados pelo Ministério da Saúde. A relação risco e benefício deve ser cuidadosamente avaliada nos indivíduos com predisposição a alterações em órgãos ou sistemas.²⁸

Leachman et al.⁴³ demonstraram perda de densidade óssea, cerca de 4,4%, após 6 meses de uso da isotretinoína, sem que houvesse alterações dos níveis de cálcio, comparados a um grupo controle. Um estudo de série de casos de Brito et al.⁴⁴ avaliaram 150 indivíduos que seriam submetidos ao tratamento com Isotretinoína oral Observou-se que a queilite foi o efeito colateral cutâneo mais frequente, 141(94%) dos casos. A segunda maior manifestação foi a xerodermia 71 (47,3%) seguida pelo ressecamento de mucosas em 70(46,7%). A queilite é considerada um marcador de ação do medicamento.¹²

Embora o efeito colateral bucal mais recorrente do uso destas medicações seja a queilite^{11,12} poucas investigações avaliaram este aspecto os quais são apresentados como relatos de efeitos colaterais do fármaco nos tecidos bucais. Com relação as manifestações orais decorrentes do uso de isotretinoína Blank et al.⁴⁵, Arias-Santiago⁴⁶ e Engin et al.⁴⁷ relataram a presença de granuloma piogênico gengival nos seus casos clínicos.

Devido ao seu efeito sebosupressor e à xerostomia Lupi-Pegurier et al.⁴⁸ levantaram a hipótese de que indivíduos usuários de isotretinoína pudessem ter risco aumentado para a doença cárie dentária. Entretanto, essa possível associação não se encontra estabelecida na literatura fazendo-se necessárias novas investigações com maior número de participantes e rigor metodológico.⁴⁸

Huog & Chang¹³ relataram o caso de um indivíduo de 15 anos fazendo uso de Isotretinoína com queixa de dor e edema no lábio inferior. A condição foi diagnosticada como abscesso labial em consequência de evolução de queilite associada à colonização de *Staphylococcus aureus*.

CONCLUSÕES

A Isotretinoína e a Acitretina são retinóides sintéticos que representam o grupo mais potente de queratolíticos.

Os efeitos adversos clínicos dos retinóides são divididos em dois grupos, sistêmicos e mucocutâneos. Alterações na pele e mucosas são decorrentes da redução de sebo, afinamento do estrato córneo e alterações na função de barreira da pele.

Na literatura consultada, identificou-se que a queilite é a manifestação mais, frequentemente, relatada nos tecidos bucais. Adicionalmente, uma vez que somente relatos de casos são reportados, observa-se uma escassez de evidências científicas mais consistentes quanto aos efeitos destas medicações nos tecidos bucais. Verificou-se, também, ausência de descrição do exame bucal na metodologia dos estudos analisados.

Assim, fazem-se necessárias novas investigações com metodologias mais adequadas para avaliar os efeitos do uso dos retinóides nos tecidos bucais.

REFERÊNCIAS

1. Figueiredo A, Massa A, Picoto A, Soares AP, Basto AS, Lopes C, et al. Avaliação e tratamento do doente com acne – Parte I: Epidemiologia, etiopatogenia, clínica, classificação, impacto psicossocial, mitos e realidades, diagnóstico diferencial e estudos complementares. **Rev Port Clin Geral**. 2011 Jan-Feb;27:59-65.
2. Cunliffe WJ. Suicide in dermatological patients. **Br J Dermatol**. 1997 Aug;137(2):246-50.

3. Cooper AJ. Isotretinoin: Which dosage? **Australas J Dermatol.** 2011;38:183-4.
4. Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. **J Am Acad Dermatol.** 2001;45:S150-7.
5. Vieira AS, Beijamini V, Melchioris AC. The effect of isotretinoin on triglycerides and liver aminotransferases. **An Br Derm.** 2012;87(3):382-7.
6. Saurat IH. Retinoids and psoriasis: Novel issues in retinoid pharmacology and implications for psoriasis treatment. **J Am Acad Dermatol.** 1999 Sep;41(3 Pt 2):S2-6.
7. Berbis P. Acitrétine. **Ann Derm Ven.** 2001;128:737-45.
8. Koo J. Systemic sequential therapy of psoriasis: a new paradigm for improved therapeutic results. **J Am Acad Derm.** 1999;41(3):25-8.
9. Brecher AR, Orlow SJ. Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents. **J Am Acad Derm.** 2003;49:178-82.
10. Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. **Arch Dermatol.** 2000;136(10):1231-6.
11. Habif TP. **Doenças de pele: diagnóstico e tratamento.** 2. ed. São Paulo: Artmed, 2002.
12. Azulay RD, Azulay DR, Azulay-Abulafia L. **Dermatologia.** 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. 963p.
13. Huoh KC, Chang KW. Lip Abscess Associated With Isotretinoin Treatment of Acne Vulgaris. **Arch Dermatol.** 2013;149(8):960-1.
14. Millikan LE. Adapalene: an update on newer comparative studies between the various retinoids. **Int J Dermatol.** 2000;39(10):784-8.
15. Pimenta FJ. Molecular alterations in the tumor suppressor gene WWOX in oral leukoplakias. **Or Oncol.** 2008;44(8):753-8.
16. Silva ED, Sette JMF, Belém LF, Janebro DI, Pereira GJS, Barbosa JAA, et al. Isotretinoína no tratamento da acne: riscos x benefícios. **Rev Bras Farmacol.** 2009;90(3):186-9.
17. Leite Júnior AC, Leite AC. Benefícios da isotretinoína no tratamento da acne nódulocística em pacientes hiperandrogênicas devido à síndrome dos ovários policísticos. **Med Cut Ib Latino-Am.** 2005;33(5):211-8.
18. Wysowski DK. Use of isotretinoin (Accutane) in the United States: rapid increase from 1992 - 2000. **J Am Acad Dermatol.** 2002;46:505-9.
19. Sampaio SAP, Bagatin E. Experiência de 65 anos no tratamento da acne e de 26 anos com isotretinoína oral. **An Bras Dermatol.** 2008;83(4):361-7.
20. Ofuchi AS. **Administração prolongada do ácido 13-cis-retinóico (isotretinoína) em camundongos machos adolescentes: comportamentos emocionais e quantificação de transcritos de componentes do sistema serotoninérgico central.** 2010. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Programa de Pós-graduação em Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.
21. Nankervis R, Davis SS, Day NH, Shaw PN. Effect of lipid vehicle on intestinal lymphatic transport of isotretinoin in the rat. **Int J Pharmacol.** 1995;119(2):173-81.
22. White GM. Acne therapy. **Disease-a-month.** 1999;45(8):301-30.
23. Marcus R, Coulston AM. Fat-Soluble Vitamins. In: Hardman JG, Goodman Gilman NA, Limb Ird LE. **Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics.** 10. ed. New York: Mc Graw Hill; 2001. p. 1773-1791.
24. Brazzel RK, Colburn WA. Pharmacokinetics of the retinoids isotretinoin and etretinate. **J Am Acad Dermatol.** 1982;6(4):643-51.
25. Diniz DGA, Lima EM, Antoniosi Filho NR. Isotretinoína: perfis farmacológico, farmacocinético e

- analítico. **Rev Bras C Farm.** 2002;38(4):415-29.
26. Nascimento CR, Martins ALGP, Milagres SP, Bastazini Jr I. Recidiva de acne após tratamento com isotretinoína oral: seguimento de cinco anos. **Surg Cosm Dermatol.** 2011;3(3):188-91.
 27. Allen JG, Bloxham DP. The pharmacology and pharmacokinetics of the retinoids. **Pharmacol Therap.** 1989;40(1):1-27.
 28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Departamento de sistemas e redes assistenciais. **Protocolos clínicos e Diretrizes terapêuticas.** Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
 29. Gollnick HP, Dummer U. Retinoids. **Clin Dermatol.** 1997;15(5):799-810.
 30. Scheman AJ. Nodulocystic acne and hidradenitis suppurativa treated with acitretin: a case report. **Cutis.** 2002;69(4):287-8.
 31. Laing ME, Murphy GM, Buckley CC. Acne successfully treated with acitretin in a patient with peanut allergy. **Brit J Dermatol.** 2008;159(1):250-1.
 32. Ling MR. Acitretin: optimal dosing strategies. **J Am Acad Dermatol.** 1999;41(3):13-7.
 33. Yamauchi PS, Rizk D, Kormelli T, Parnaik R, Lowe NJ. Current systemic therapies for psoriasis: Where are we now? **J Am Acad Dermatol.** 2003;49(2 Suppl):S66-77.
 34. Katz HI, Waalen J, Leach EE. Acitretin in psoriasis: An overview of adverse effects. **J Am Acad Dermatol.** 1999;41(3 Pt 2):S7-S12.
 35. Gupta AK, Ellis CN, Tellner DC, Anderson TF, Voorhees JJ. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of fish oil and low-dose UVB in the treatment of psoriasis. **Brit J Dermatol.** 1999;120(6):801-7.
 36. Pilkington T, Brodgen RN. Acitretin. A review of its pharmacology and therapeutic use. **Drugs.** 1992;43(4):597-627.
 37. George R, Weightman W, Russ GR, Bannister KN, Mathew TH. Acitretin for chemoprevention of non-melanoma skin cancers in renal transplant recipients. **Austral J Dermatol.** 2002;43(4):269-73.
 38. Fitzpatrick's. **Dermatol Gener Med.** 6th ed. New York: McGraw Hill; 2003.
 39. Furtado T, Santos SNMB. Tratamento da acne pela isotretinoína - contra-indicações e argumentos contrários. In: **Anais da XI Radla – Reunião Anual de Dermatologistas Latino Americanos;** Caxambú. São Paulo: SBD; 1990;65(5):221-3.
 40. Rivitti EA, Sampaio SAP. **Dermatologia.** São Paulo: Artes Médicas; 2001. 1156p.
 41. Williams REA, Doherty VR, Perkins W, Aitchison TC, Mackie RM. Staphylococcus aureus and intranasal mupirocin in patients receiving isotretinoin for acne. **Brit J Dermatol.** 1992;126:362-66.
 42. Orfanos CE, Zouboulis CC, Almond-Roesler B, Geilen CC. Current use and future potential role of retinoid drugs in dermatology. **Drugs.** 1997;53(3):358-88.
 43. Leachman SA, Insogna KL, Katz L, Ellison A, Milstone LM. Bone densities in patients receiving isotretinoin for cystic acne. **Arc Dermatol.** 1999;135(8):961-5.
 44. Brito MFM, Galindo JCS, Santos JB, Sant'Anna JP, Rosendo LHPM. Avaliação dos efeitos adversos clínicos e alterações laboratoriais em pacientes com acne vulgar tratados com isotretinoína oral. **An Bras Dermatol.** 2010;85(3):331-7.
 45. Blanc D, Zultak M, Wendling D, Lonchampt F. Eruptive pyogenic granulomas and acne fulminans in two siblings treated with isotretinoin a possible common pathogenesis. **Dermatol.** 2004;177(1):16-18.
 46. Arias-Santiago S, Aneiros-Cachaza J, Husein-ElAhmed H, Fernandez-Pugnaire MA. Uncommon side effects of isotretinoin therapy: Paronychia

- and pyogenic granuloma. **J Am Acad Dermatol.** 2011;64(2):37.
47. Senel E, Karabulut YY, Kaytez SK. Gingival pyogenic granuloma developing during isotretinoin treatment. **Arch Turk Dermatol Venerol.** 2014;48(2):111-13.
48. Lupi-Pégurier L, Muller-Bolla M, Fontas E, Ortonne JP. Reduced salivary flow induced by systemic isotretinoin may lead to dental decay. A prospective clinical study. **Dermatol.** 2007;214(3):221-6.