

Uso de medicamentos teratogênicos à base de ácidos retinóicos durante a gestação e sua relação com a malformação congênita

Caio Girardello^{1*}, Leonardo Ulian Peron¹, Adilson Fernando Vicente¹, Márcia Zilioli Bellini^{1,2}

¹Departamento de Medicina, Centro Universitário de Adamantina, Adamantina, SP, Brasil

²Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Centro Universitário de Adamantina, Adamantina, SP, Brasil

*Autor correspondente: 72718@fai.com.br

Resumo

O uso de medicamentos considerados teratogênicos no período gestacional é considerado extremamente prejudicial ao embrião, especialmente quando administrado no primeiro trimestre gestacional. Os retinoides fazem parte deste grupo de medicamentos que têm efeitos teratogênicos comprovados e, por isso, devem ser indicados só em situações de extrema cautela e cuidado pelos médicos. O objetivo deste estudo foi destacar o uso na gestação de medicamentos teratogênicos que têm o ácido retinóico como princípio ativo e seus impactos na ocorrência de malformação congênita. Como metodologia, foi adotada a revisão da literatura, com pesquisa realizada em bases de dados tais como LILACS, Bireme, SciELO e Ovid. Foram selecionados 15 artigos que compuseram a amostra final. Concluímos que o consumo de retinoides sistêmicos por mulheres em idade fértil constitui um grande risco de saúde pública devido à exposição fetal desnecessária e de alto risco, pois os medicamentos sistêmicos derivados de retinoides são conhecidos como os produtos de maior risco de teratogênese disponíveis no mercado atualmente.

Palavras-chave: Receptores do Ácido Retinóico; Tretinoína; Teratógenos; Teratogênicos.

Introdução

O tema do uso de medicamentos durante o período gestacional é relevante na atualidade, sendo igualmente debatido nas literaturas científicas nacional e internacional. Estudos têm mostrado que o uso de medicamentos durante a gravidez é muito comum, trazendo como consequências vários impactos na saúde pública.

Seu uso se deve a vários fatores, inclusive falta de orientação por parte da gestante, desconhecimento de reações adversas e malefícios causados pelo uso de drogas durante a gestação ou mesmo desconhecimento em relação à gravidez nos primeiros meses, especialmente quando ela ocorre involuntariamente durante o curso de algum tipo de tratamento medicamentoso à qual a mulher é submetida.

Teratógenos são fármacos que podem alterar o desenvolvimento intrauterino normal do crescimento fetal, estruturas anatômicas, funcionamento físico e desenvolvimento pós-natal. Esta definição abrange exposições ambientais, distúrbios médicos maternos, agentes infecciosos e condições genéticas (YAKUWA *et al.*, 2022).

O tratamento da acne leve a moderada é comumente realizada pela terapia tópica do ácido retinóico (AR) todo *trans*, um dos fármacos mais usados. Estudos realizados

nas últimas décadas têm apontado os ácidos retinóicos como compostos classificados como teratogênicos (SILVA, 2022). Assim, um questionamento foi feito sobre os possíveis impactos do uso de medicamentos teratogênicos à base de ácido retinóico na gestação e na ocorrência de malformações congênitas.

Portanto, o objetivo deste estudo foi destacar o uso de medicamentos teratogênicos que têm ácido retinóico como princípio ativo na gestação e seus impactos na ocorrência de malformação congênita.

Materiais e Métodos

Esta foi uma revisão bibliográfica integrativa, que se propôs a buscar, analisar e sintetizar o conhecimento disponível. A seleção das publicações foi feita em bases de dados de busca de artigos científicos (LILACS, Bireme, SciELO e Ovid), de maio a junho de 2022, escolhidas pelo maior número de publicações correspondentes ao tema proposto.

Para busca da amostra, foi usada a combinação com os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *teratogenicity* AND *isotretinoïn* AND *retinoic*. Para realizar a combinação dos DeCS, foi usado o operador booleano AND.

Resultados e Discussão

Um total de 15 artigos compôs a amostra deste estudo. A maioria dos estudos foi publicada em 2016 (4 estudos; 20%), depois em 2013, 2014, 2018, 2019 e 2021 (2 estudos por ano; 13,3%), e 2020 e 2022 (1 estudo por ano; 6,66%).

A Quadro 1 apresenta os estudos que compuseram as amostras e suas principais contribuições.

Quadro 1. Estudos selecionados para a revisão bibliográfica.

Autores	Periódicos e Base de Dados	Objetivos	Tipos de trabalho	Principais fatores apontados nos trabalhos
Choi <i>et al.</i> (2013)	CMAJ	Analisar as evidências na literatura sobre a teratogenicidade da tretinoína	Revisão da literatura	Embora alguns casos clínicos de suspeita de embriotoxicidade relacionada à tretinoína tenham sido descritos, estudos de coorte prospectivos mostraram claramente a segurança da tretinoína
Manders <i>et al.</i> (2013)	Ned. Tijdschr Geneeskd	Apresentar um relato de caso de uma mulher de 29 anos que engravidou logo	Relato de caso	Considerando a teratogenicidade da isotretinoína, toda mulher na fase fértil da vida deve usar

		após a interrupção da isotretinoína		contracepção enquanto estiver tomando a medicação. Porém, se ela engravidar, o risco individual de ter um filho com anormalidade congênitas pode ser estimado de forma cuidadosa e confiável, determinando a data precisa da concepção por meio de ultrassonografia e a data em que a isotretinoína foi interrompida.
Rouzés <i>et al.</i> (2014)	Therapie	Avaliar os efeitos das medidas regulatórias implementadas sucessivamente na França desde 1996 para prevenir a exposição fetal à isotretinoína.	Revisão da literatura	O fortalecimento do plano de prevenção de gestações, estabelecido na França em março de 2010, parece ter tido resultado positivo na diminuição da incidência de gestações expostas. Para os autores, é obrigatório não administrar isotretinoína oral em pacientes em idade fértil ou com risco de gravidez, a não ser quando ela é de fato recomendada.
Lagan <i>et al.</i> (2014)	Pharmacoe pidemiol. Drug Saf.	Determinar com que rapidez os consumidores podem comprar isotretinoína <i>online</i> e os procedimentos e informações de segurança associados.	Levantamento descritivo transversal em 50 farmácias	Concluiu-se que a <i>internet</i> oferece uma brecha para a compra de medicamentos conhecidos por causar anomalias congênitas, que deve ser abordada pelas agências reguladoras de medicamentos no mundo.
Haque <i>et al.</i>	J. Pak Med.	Investigar o	Ensaio	Concluiu-se que,

(2016)	Assoc .	efeito protetor do ácido folínico na capacidade de eclosão e defeitos de desenvolvimento em um modelo teratogênico de embrião de galinha induzido por ácido retinóico.	clínico	independentemente da presença de ácido folínico, a exposição pré-natal ao ácido retinoico alterou significativamente as características de eclosão nos grupos experimentais em relação ao controle.
Veraldi <i>et al.</i> (2016)	J Clin Aesthet Dermatol.	Analisar os riscos do uso de tretinoína sobre a saúde humana.	Revisão de literatura	Em humanos, foi observada absorção percutânea mínima de tretinoína após aplicações tópicas. Observou-se também que a aplicação tópica de tretinoína em doses usadas na acne provavelmente induz efeitos sistêmicos.
Bauer <i>et al.</i> (2016)	Expert Rev. Clin. Pharmacol.	Avaliar a segurança da isotretinoína e sua associação com essas condições	Revisão de literatura	Os resultados evidenciaram que há poucas evidências do aumento na incidência de depressão, suicídio ou doença inflamatória intestinal com o uso de isotretinoína. Além disso, os dados indicam que os aumentos transitórios das transaminases e dos níveis lipídicos normalmente não requerem a descontinuação da terapia.
Kovitwanichk anont <i>et al.</i> (2018)	Int. J. Dermatol.	Fornecer uma revisão baseada em evidências dos programas de gerenciamento de risco para	Revisão bibliográfica	Concluiu-se que um programa bem sucedido deve priorizar a educação sobre contracepção eficaz, minimizando quaisquer riscos para assegurar

		isotretinoína na Austrália, Europa, Cingapura, Nova Zelândia e EUA.		que as mulheres não sejam inadvertidamente tratadas para acne nestes casos.
Khaksary-Mahabady <i>et al.</i> (2018)	Int. J. Morphol.	Avaliar os efeitos protetores da quercetina em fetos de tecido renal de rato.	Ensaio clínico	Concluiu-se que a quercetina pode proteger os fetos contra danos causados e prevenir sua incidência provavelmente pelo seu efeito antioxidante
Segovia & Girol (2019)	CuidArte Enferm	Analisar as evidências sobre o uso indiscriminado e a ocorrência de depressão e teratogenicidade .	Revisão da literatura	O uso indiscriminado deste medicamento para tratamento de acne, sem o conhecimento dos efeitos causados ao feto contribui para ocorrência de malformações irreversíveis em crianças.
Barandeh <i>et al.</i> (2019)	J Cell Biochem	Examinar os efeitos de curcumina em embriões tratados com AR.	Ensaio clínico	Os resultados indicaram que curcumina pode diminuir os efeitos tóxicos e teratogênicos do ácido retinóico em embriões de camundongos.
Bagatin & Costa (2020)	Expert Rev Clin. Pharmacol.	Revisar as vantagens e riscos do uso de tretinoína como medicamento para acne.	Revisão da literatura	A teratogenicidade é o efeito adverso mais grave após o uso desta classe de medicamentos, exigindo controle rigoroso. Porém, foi também observado que nenhuma outra opção terapêutica, mesmo tópica combinada com antibióticos orais, tem os mesmos resultados para o tratamento da

				acne.
Abdelhamed <i>et al.</i> (2021)	Droga Saf.	Quantificar as taxas de exposição fetal durante o uso de tratamentos comuns para acne.	Ensaio clínico	A exposição fetal aos tratamentos da acne variou de acordo com os níveis de teratogenicidade, com taxas reduzidas entre as usuárias de isotretinoína e, em menor grau, de doxiciclina/minociclina. Adolescentes tiveram baixas taxas de gravidez, mas diferenças menos pronunciadas foram observadas na exposição fetal em tratamentos de acne.
Ylmaz (2022)	Curr. Mol. Pharmacol.;	Revisar as atividades tóxicas, genotóxicas e carcinogênicas da isotretinoína	Revisão da literatura	A isotretinoína foi considerada um agente tóxico em todos estudos. Todos pesquisadores propuseram que a apoptose é a única via de efeitos adversos da isotretinoína. Porém, as informações sobre genotoxicidade, teratogenicidade e carcinogenicidade da isotretinoína são limitadas e controversas. Estudos mais detalhados devem esclarecer o potencial genotóxico e carcinogênico da isotretinoína. Os pacientes devem ser informados corretamente, os riscos do tratamento devem ser explicados e a conscientização deve ser aumentada.

O ácido retinóico é um composto fisiológico do sangue humano e seus níveis sanguíneos variam de 1.000 a 7.000 pg/mL (geralmente 1.500-5.000 pg/mL). O ácido retinóico é ainda um derivado vitamínico sintético, tendo propriedades tóxicas e teratogênicas quando em contato com órgãos embrionários, atuando de forma dose-dependente e tempo-dependente conforme estudos realizados com camundongos (BARANDEH *et al.*, 2019).

A isotretinoína é o composto mais conhecido desta classe de medicamentos, sendo caracterizado por ser um derivado sintético da vitamina A que está disponível como fármaco desde 1982. Neste ano, quando foi introduzida no mercado por Hoffman-La Roche (Roche), a isotretinoína continuou sendo o tratamento mais eficaz para acne grave e recalcitrante. Entretanto, seu uso também tem sido cercado de controvérsias devido a sua teratogenicidade e associações inconsistentes relacionadas ao desencadeamento de quadros de depressão, ideação suicida, doença inflamatória intestinal, aumento dos níveis lipídicos e de transaminases, entre outros (BAUER *et al.*, 2016).

Segovia e Girol (2019) ressaltaram que o uso indiscriminado deste medicamento para tratamento de acne, sem o conhecimento dos efeitos causados ao feto, contribui para ocorrência de malformações irreversíveis em crianças.

Veraldi *et al.* (2016) afirmaram que foi observada absorção percutânea mínima de tretinoína após aplicações tópicas em humanos. Observou-se ainda que a aplicação tópica de tretinoína em doses usadas na acne provavelmente induz efeitos sistêmicos.

Apesar dos indícios, não há um consenso definitivo sobre os riscos e margem de segurança no uso de tretinoína. De acordo com Choi *et al.* (2013), estudos de coorte prospectivos mostraram claramente a segurança da tretinoína tópica como agente embriotóxico embora casos clínicos de suspeita de embriotoxicidade relacionada à tretinoína tenham sido descritos.

Bauer *et al.* (2016) revisaram os dados sobre a segurança da isotretinoína e sua associação com essas condições. Uma busca minuciosa e abrangente sobre os temas foi realizada usando as bases de dados PubMed e Google Acadêmico. Os resultados obtidos apontaram poucas evidências do aumento na incidência de depressão, suicídio ou doença inflamatória intestinal com o uso de isotretinoína apesar das percepções errôneas comuns. Além disso, os dados indicaram que os aumentos transitórios nas transaminases e nos níveis lipídicos normalmente não requerem a descontinuidade da terapia.

Rouzés *et al.* (2014) avaliaram os efeitos das medidas regulatórias implementadas sucessivamente na França desde 1996 para prevenir a exposição fetal à isotretinoína. Os cinco estudos de farmacovigilância mostraram persistência de gestações expostas à isotretinoína; neste último estudo, a incidência foi estimada entre 0,32 e 0,95 por 1.000 mulheres em idade fértil tratadas. O fortalecimento do plano de prevenção de gestações, estabelecido na França em março de 2010, parece ter tido resultado na diminuição da incidência de gestações expostas, mas essa tendência deve ser confirmada. Entretanto, essas gestações são quase inevitáveis, pois a maioria delas se explica pelo descumprimento das condições de prescrição e dispensação. Diante destas evidências,

na visão dos autores, é obrigatório não administrar isotretinoína oral, a não ser em casos em que ela é de fato recomendada.

Haque *et al.* (2016) investigaram o efeito protetor do ácido folínico sobre a capacidade de eclosão e os defeitos de desenvolvimento em um modelo teratogênico de embrião de galinha induzido por ácido retinóico. Foi realizado um estudo experimental em que ovos de galinha foram divididos em dois grupos experimentais e um grupo controle. O primeiro grupo experimental foi injetado com ácido retinóico para induzir um modelo defeituoso, enquanto o segundo grupo experimental foi injetado concomitantemente com ácido folínico para observar seus efeitos protetores nos defeitos induzidos pelo ácido retinóico no processo de desenvolvimento e eclosão. Ambos grupos foram comparados com o grupo controle pareado por idade. Um total de 90 ovos fertilizados foram divididos em três grupos. Os grupos experimentais tiveram eclosão significativamente mais tardia e assistida em relação ao grupo controle, mas a diferença entre os grupos experimentais quanto ao modo e dia de eclosão foi insignificante. Concluiu-se que a exposição pré-natal ao ácido retinóico alterou significativamente as características de eclodibilidade nos grupos experimentais em relação ao controle independentemente da presença de ácido folínico.

Khaksary-Mahabady *et al.* (2018) destacaram que a exposição pré-natal de fetos de ratos ao retinoide induziu algumas malformações em vários órgãos. Os efeitos teratogênicos de algumas drogas podem ser prevenidos pela aplicação de drogas antioxidantes e estimulação do sistema imunológico materno. Além disso, a quercetina é um flavonoide natural que tem excelentes propriedades antioxidantes. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos protetores da quercetina contra a atRA em fetos de tecido renal de rato. Este estudo foi realizado em 40 ratas grávidas, que foram divididas em 7 grupos. O grupo controle recebeu solução salina normal e os grupos de teste receberam DMSO, quercetina (75 mg/kg), quercetina (200 mg/kg), atRA (25 mg/kg), atRA (25 mg/kg) mais quercetina (75 mg/kg) e atRA (25 mg/kg) mais quercetina (200 mg/kg), intraperitonealmente aos 8-10 dias de gestação. Os fetos foram coletados no 20º dia de gestação. Os rins foram coletados e colocados em solução de formalina (10%) tamponada. Em seguida, os rins foram seccionados pelo método de rotina, corados e examinados histologicamente. Conclui-se que a quercetina pode proteger os fetos contra os danos da atRA e prevenir sua incidência provavelmente pelo seu efeito antioxidante.

Kovitwanichkanont *et al.* (2018) afirmaram que vários programas de gerenciamento de risco foram implementados em todo mundo desde a introdução da isotretinoína, buscando prevenir seu uso na gravidez. Os autores então buscaram fornecer uma revisão baseada em evidências dos programas de gerenciamento de risco para isotretinoína na Austrália, Europa, Cingapura, Nova Zelândia e EUA. A eficácia desses programas e os fatores que levam à exposição à isotretinoína na gravidez foram analisados criticamente em um esforço para informar a direção futura em relação à elaboração do programa regulatório ideal. Rigorosos programas de gerenciamento de risco, tais como o iPLEDGE nos EUA e o Programa de Prevenção da Gravidez (PPP) na Europa, podem não ser eficazes na redução dos riscos de exposição fetal à isotretinoína quando usados isoladamente. Há evidências de que essa regulação extenuante resulta em aumento do medo de riscos teratogênicos, mas não se traduz em uma taxa reduzida

de gestações expostas à isotretinoína. Um programa bem-sucedido deve priorizar a educação sobre contracepção eficaz, minimizando requisitos estranhos, para assegurar que as mulheres não sejam inadvertidamente subtratadas para acne.

Manders *et al.* (2013) afirmaram que, de acordo com o programa de prevenção da gravidez, o contraceptivo deve ser usado até pelo menos um mês após a interrupção da medicação. Os autores apresentaram um relato de caso de uma mulher de 29 anos que engravidou logo após a interrupção da isotretinoína. Ela foi encaminhada ao ginecologista para fazer um aborto. Entretanto, como ela desejava continuar a gravidez, recebeu aconselhamento pessoal sobre o risco de ter um filho com anomalias congênitas. Após uma gestação sem intercorrências, ela deu à luz um filho saudável. Os autores concluíram que, dada a teratogenicidade da isotretinoína, todas mulheres na fase fértil da vida devem usar contracepção enquanto estiverem tomando a medicação. Porém, se elas engravidarem, o risco individual de ter um filho com anormalidades congênitas pode ser estimado de forma cuidadosa e confiável, determinando a data precisa da concepção por meio de ultrassonografia e a data em que a isotretinoína foi interrompida.

Lagan *et al.* (2014) buscaram determinar a rapidez com que os consumidores podem comprar isotretinoína *online* e os procedimentos e informações de segurança associados. Foi realizado um levantamento descritivo transversal em 50 farmácias identificadas a partir de mecanismos de busca comumente usados. As características das farmácias eletrônicas e os critérios específicos da isotretinoína PPP foram avaliados. As compras de isotretinoína em 7 farmácias, que não têm logotipos de autenticação e não exigem receita médica, foram avaliadas quanto à adesão à política de PPP, procedimentos de compra e qualidade do composto. Um total de 43 (86,0%) das e-farmácias não possuíam selo/logotipo de autenticação. A isotretinoína pode ser comprada em 42 locais sem receita médica válida. Estavam faltando informações sobre: isotretinoína causando defeitos congênitos (25 dos 50 locais), não tomar isotretinoína na gravidez (24 locais) e não tomar isotretinoína se planejar ou estar em risco de gravidez (33 locais). Das 8 tentativas de compra, 7 foram concluídas sem qualquer bula. Todos foram verificados como isotretinoína. Concluiu-se que a *internet* oferece uma brecha para a compra de medicamentos conhecidos por causar anomalias congênitas, que precisa ser abordada pelas agências reguladoras de medicamentos em todo mundo. O PPP atual para isotretinoína pode estar falhando em proteger mães e bebês de danos evitáveis. Os médicos precisam estar cientes disso, e o público precisa ser informado sobre os riscos potenciais de seu uso.

Conclusão

Os retinoides fazem parte deste grupo de medicamentos com efeitos teratogênicos comprovados; por isso, eles devem ser indicados só em situações de extrema cautela e cuidado pelos médicos. Além disso, o uso clínico destes medicamentos está associado diretamente não só a seu potencial teratogênico, mas também a vários efeitos adversos e implicações ao paciente. Porém, há pouca informação disponível na literatura sobre as principais causas, complicações e

estatísticas relacionadas ao uso de retinoides no período gestacional não só no Brasil mas no mundo.

Apesar das inegáveis vantagens dos tratamentos à base de retinoides sistêmicos, seu uso indiscriminado nos últimos anos, especialmente nos casos de automedicação, tem despertado grande preocupação no meio científico. Não devido a seus efeitos colaterais, mas devido a seus efeitos teratogênicos, quando consumidos pelas mulheres em idade fértil.

Como os medicamentos sistêmicos derivados dos retinoides são os produtos de maior risco de teratogênese disponíveis no mercado atualmente, e seu uso expõe os fetos desnecessariamente e com alto risco, o consumo de retinoides sistêmicos por mulheres em idade fértil constitui um grande risco de saúde pública.

Agradecimentos

Agradecemos aos professores do curso de Medicina do Centro Universitário de Adamantina, especialmente à Profa. Dra. Liliana Marttos Nicoletti Tóffoli, que nos inspirou a fazer esta revisão bibliográfica em suas aulas de Embriologia Médica.

Referências

- ABDELHAMED, A.; EZZ, E.D.; KARADAG, A.S.; AGAMIA, N.F.; MELNIK, B.C. The impact of isotretinoin on the pituitary-ovarian axis: An interpretative review of the literature. **Reprod Toxicol** ; 104: 85-95, 2021.
- ALBOGAMI, Y.; SARAYANI, A.; HINCAPIE-CASTILLO, J.M.; WINTERSTEIN, A.G. Real-World Fetal Exposure to Acne Treatments in the United States: A Retrospective Analysis from 2006 to 2015. **Drug Saf** ; 44(4): 447-454, 2021.
- BAGATIN, E.; COSTA, C.S. The use of isotretinoin for acne - an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects. **Expert Rev Clin Pharmacol** ; 13(8): 885-897, 2020.
- BARANDEH, B.; MAHABADI, J.A.; AZADBAKHT, M.; MOHAMMAD, G.H.S.; AMINI, A. The protective effects of curcumin on cytotoxic and teratogenic activity of retinoic acid in mouse embryonic liver. **J. Cell Biochem.**; 120(12): 19371-19376, 2019.
- BAUER, L.B.; ORNELAS, J.N.; ELSTON, D.M.; ALIKHAN, A. Isotretinoin: controversies, facts, and recommendations. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*; 9(11): 1435-1442, 2016.
- CHOI, J.S.; KOREN, G.; NULMAN, I. Pregnancy and isotretinoin therapy. **CMAJ**; 185(5): 411-3, 2013.
- HAQUE, A.; KHAN, M.Y. Does folic acid ameliorates retinoic acid induced teratogenicity in chick embryo? **J. Pak Med Assoc.**; 66(3): 302-5, 2016.
- KHAKSARY-MAHABADY, M.; RANJBAR, R.; NAJAFZADEH-VARZI, H.; MOHAMMADIAN, B.; GOHARI-BEHBAHANI, N. Protective effect of quercetin on histomorphometric changes in kidney of retinoid acid-treated rat fetuses. **Int. Journal Morphol** ; 36(1): 338-344, 2018.
- KOVITWANICHKANONT, T.; DRISCOLL, T. A comparative review of the isotretinoin pregnancy risk management programs across four continents. **Int J Dermatol.**; 57(9): 1035-1046, 2018.
- LAGAN, B.M.; DOLK, H.; WHITE, B.; UGES, D.R.A.; SINCLAIR, M. Assessing the availability of the teratogenic drug isotretinoin outside the pregnancy prevention programme: a survey of e-pharmacies. **Pharmacoepidemiol Drug Saf** ; 23(4): 411-8, 2014.
- MANDERS, K.C.; DE VRIES, L.C.; ROUMEN, F.J.M.E. Pregnancy after isotretinoin use. *Ned. Tijdschr Geneeskd*; 157(41): A6567, 2013.
- NAKAMURA, M.U.; KULAY JUNIOR, L.; PASQUALE, M. Uso de fármacos na gravidez: benefício e custo. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, 30(1):1-4, 2008.
- ROUZÉS, A.; JONVILLE-BÉRA, A.P. Exposure to isotretinoin during pregnancy in France: 25 years of follow-up. **Thérapie**; 69(1): 53-63, 2014.
- SEGÓVIA, L.; GIROL, A.P. Isotretinoína durante a gestação e malformações fetais associadas. **CuidArte, Enferm** ; 13(2): 93-98, dez.2019.
- SILVA, Rafaela Costa. **Desenvolvimento de nanocarreadores contendo ácido all-trans retinóico para administração oral e avaliação da atividade antitumoral em modelo de melanoma murino B16F10**. Dissertação de Mestrado Universidade Federal de Santa Catarina, 2022

VERALDI, S.; MICALI, G.; BERARDESCA, E.; DALL'OGGIO, F.; SINAGRA, J.L.; GUANZIROLI, E. Results of a Multicenter, Randomized, Controlled Trial of a Hydrogen Peroxide-based Kit versus a Benzoyl Peroxide-based Kit in Mild-to-moderate Acne. **J. Clin. Aesthet Dermatol.**;9(10):50-54, 2016.

YAKUWA, N., TAKAHASHI, K., ANZAI, T., ITO, N., GOTO, M., KOINUMA, S., ... & MURASHIMA, A. Pregnancy Outcomes With Exposure to Second-Generation Antipsychotics During the First Trimester. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 83, n. 4, p. 41335, 2022.

YILMAZ, S. Toxicity, Genotoxicity, and Carcinogenicity of Isotretinoin: A review. **Curr Mol Pharmacol.**; 2022.