

Experiência de 65 anos no tratamento da acne e de 26 anos com isotretinoína oral*

*A 65-year experience treating acne, including 26 years with oral isotretinoin**

Sebastião de Almeida Prado Sampaio¹

Edileia Bagatin²

Resumo: Este artigo especial foi extraído de uma palestra proferida pelo Prof. Sebastião Sampaio e elaborado em conjunto com a Profª Edileia Bagatin. Reflete a experiência dos autores no tratamento das principais formas de acne nos períodos pré e pós a introdução da isotretinoína oral que revolucionou a abordagem da doença. Esta droga representa a única opção capaz de levar à remissão prolongada ou cura da acne por atuar em todos os mecanismos etiopatogênicos conhecidos até o momento. Evidentemente, deve ser prescrita de acordo com as recomendações vigentes e reservada para casos de difícil controle, com tendência a cicatrizes e com sérias repercussões psico-sociais. Outras modalidades terapêuticas, tópicas e/ou sistêmicas, devem ser consideradas no início do tratamento e nos casos de intensidade leve a moderada.

Palavras-chave: Acne vulgar; Acne vulgar/prevenção e controle; Acne vulgar/terapia; Isotretinoína; Isotretinoína/uso terapêutico

Abstract: *This special article is based on the contents of a lecture given by Sampaio and was written together with Bagatin. It is a summary of the authors' experience treating various forms of acne before and after the introduction of oral isotretinoin, which revolutionized the management of the disease. Nowadays, this drug is considered the unique option to obtain a prolonged remission or cure of acne due to its action in all etiopathogenic factors involved in the disease. Therefore it should be prescribed in accordance to current recommendations, as well as for difficult cases, including those showing tendency to scars or serious psychological and social repercussions. Other topical and/or systemic therapeutic modalities should be considered in the initial approach and for mild and moderate cases.*

Keywords: *Acne vulgaris; Acne vulgaris/therapy; Acne vulgaris/prevention e control; Isotretinoin; Isotretinoin/therapeutic use*

HISTÓRICO DO TRATAMENTO DA ACNE

Antes da década de 1940, não havia tratamento efetivo para a acne. Aguardava-se a cura espontânea ou prescreviam-se as poucas opções existentes, tais como tópicos de baixa eficácia como enxofre, resorцина, ácido salicílico, etc.; tratamentos sistêmicos ineficazes como cálcio, auto-hemoterapia, arsênico, etc.; e radioterapia, que controlava a doença, produzindo atrofia da pele e das glândulas sebáceas, porém causa-

va efeitos adversos sérios e tardios conseqüentes ao dano acumulativo tipo actínico, radiodermite crônica e até câncer de tireóide.

Na década de 1940, passou-se a usar, por via sistêmica, os quimioterápicos e antibióticos como as tetraciclina, eritromicina, sulfas e sulfona; os corticóides e os antiandrógenos. As tetraciclina e a eritromicina eram usadas na dose inicial de 2g/dia, por meses e até

Aprovado pelo Conselho Editorial e aceito para publicação em 16.07.2008.

* Trabalho apresentado em palestra pelo prof. dr. Sebastião de Almeida Prado Sampaio na sessão: Encontro com os Mestres, durante a XXVI Radla – Reunião Anual de Dermatologistas Latino-Americanos de 2008 – Curitiba (PR), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro: Nenhum / Financial funding: None

¹ Professor emérito do Departamento de Dermatologia da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

² Professora adjunta do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

©2008 by Anais Brasileiros de Dermatologia

anos, depois diminuída para 1g/dia e mantidas com doses de um a 0,5g/dia. Posteriormente, surgiram outras opções como os derivados da eritromicina ou macrolídeos (roxitromicina e azitromicina) e das tetraciclina: doxiciclina, na dose inicial de 200mg/dia, depois diminuída para 100mg/dia e mantida nas doses de 100 a 50mg/dia; minociclina nas doses de 50 a 100mg/dia e linciciclina, nas doses de 150 a 300mg/dia.

Entre 1960 e 1990, produtos tópicos eficazes foram sendo introduzidos no tratamento da acne vulgar, tais como peróxido de benzoíla (1965), retinóides, representados pela tretinoína (1969), antibióticos, como a eritromicina e a clindamicina (1983) e ácido azelaico (1985). Aos tratamentos tópicos e/ou sistêmicos, associavam-se outros recursos, como extração de comedões, esfoliações ou *peelings* químicos, infiltração intralesional com corticóide nos nódulos inflamatórios e nas cicatrizes hipertróficas, crioterapia com gás carbônico (CO₂) ou nitrogênio líquido, drenagem cirúrgica de cistos e abscessos, etc.

Atualmente, a compreensão da etiopatogenia da acne ampliou-se de modo considerável. Além dos fatores já bem conhecidos, como a predisposição genética, o estímulo das glândulas sebáceas pelos andrógenos, com hipersecreção, a hiperqueratinização folicular, a colonização bacteriana dos folículos, principalmente pelo *Propionibacterium acnes*, desenvolveram-se muitas pesquisas sobre o papel da imunidade inata e adquirida, e da inflamação.^{1,2} Esses conhecimentos norteiam o tratamento, e todas as opções terapêuticas disponíveis, incluindo a isotretinoína oral, têm sido discutidas em reuniões periódicas de consenso entre experts do mundo todo, com as conclusões publicadas em seguida.³⁻⁵

Não há dúvidas de que a acne sempre deve ser tratada, o mais precocemente possível, independente da idade do doente, para evitar a evolução para as formas inflamatórias que podem deixar cicatrizes e desencadear repercussões psicossociais sérias, com impacto negativo na qualidade de vida desses indivíduos.^{6,7}

ISOTRETINOÍNA ORAL

Em 1955 foi sintetizada a isotretinoína ou ácido 13-cis-retinóico. Sua utilização no tratamento da acne inflamatória grave, dos tipos cística e conglobata, iniciou-se em 1976 na Europa e em 1980 nos Estados Unidos.⁸⁻¹⁰

No Brasil as observações iniciaram-se em 1982, e o primeiro paciente aqui tratado e curado pela isotretinoína oral é apresentado nas figuras 1 e 2. Em 1985, fez-se a primeira publicação brasileira,¹¹ relatando a experiência em 25 doentes, tratados com doses variadas, pois ainda não havia consenso. O resultado foi excelente em 24 desses casos e regular em apenas um. O seguimento desses doentes por muitos anos,

revelou apenas dois casos de recidiva.

Até este ano, a experiência de um dos autores (Samáio) acumula cerca de 4.000 doentes tratados e curados.

Sabe-se que o principal mecanismo de ação da isotretinoína ocorre na glândula sebácea, através da ligação a receptores para retinóides específicos,⁸ reduzindo sua atividade, seu tamanho e a quantidade de sebo produzida em 75% após quatro semanas de tratamento.

Para sua prescrição são obrigatórios o exame clínicodermatológico minucioso e a avaliação laboratorial inicial, compreendendo exame hematológico completo e dosagens de colesterol e frações, triglicérides e transaminases hepáticas. No seguimento do doente faz-se exame clínico mensal ou sempre que necessário, controle laboratorial quando existem alterações que o justifiquem e, para as mulheres, prescrição de anticoncepcional oral se houver risco de gravidez.¹²⁻¹⁴

A dose inicial utilizada varia de um a 2mg/kg/dia, podendo ser reduzida após 45 a 60 dias, com dose diária mínima de 0,5mg/kg/dia. A duração mínima do tratamento é de cinco meses, na dependência da dose diária e do peso do doente, até atingir-se a dose total mínima de 120mg/kg.^{15,16}

Os efeitos colaterais mais comuns e facilmente controláveis com medidas precocemente adotadas são: secura labial ou queilite; ressecamento da mucosa nasal podendo causar epistaxes; xerofthalmia, com risco de conjuntivite se não controlada, sobretudo em usuários de lentes de contato; secura da pele com descamação e prurido que pode ser mais intensa nos indivíduos atópicos, e discreta alopecia. Outras reações adversas já descritas mas raramente observadas são cefaléia, artralgias, dores musculares, principalmente em atletas, nervosismo, insônia, elevação do colesterol e triglicérides. Alguns eventos adversos relatados que os autores nunca observaram são pseudotumor cerebral, pelo uso concomitante das tetraciclina; diminuição da visão noturna; opacidade da córnea; e hiperostose.¹⁷⁻¹⁹

Outra complicação relativamente freqüente é a formação de tecido de granulação vegetante nas próprias lesões da acne ou após outros ferimentos. O tratamento pode ser feito com a aplicação de ácido tricloroacético a 70% (Figura 3).

As contra-indicações relativas são obesidade com distúrbio de colesterol ou triglicérides; diabetes insulino dependente; doença hepática, renal ou sistêmica; epilepsia, depressão e psicose. Para o controle dessas condições devem ser realizados exames clínico e laboratoriais mensais.

A contra-indicação absoluta para a prescrição da isotretinoína oral, já que o maior problema relacionado a essa droga é a teratogenicidade, é o risco de

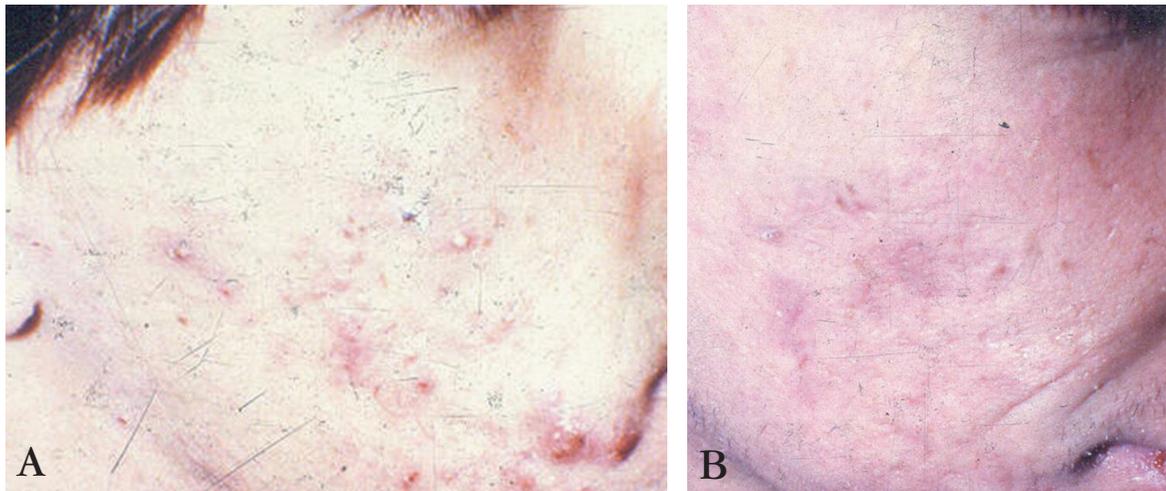


FIGURA 1: Primeiro paciente, no Brasil, com acne vulgar papulopustulosa moderada na face. A. Antes do tratamento; B. Após o tratamento com isotretinoína oral

gravidez que sempre deve ser excluído antes de iniciar o tratamento e controlado pela administração de anti-concepcional oral, quando necessário, durante todo o tratamento e até 30 dias após a suspensão da droga. É importante aguardar a menstruação para iniciar o tratamento e enfatizar que não existem riscos para gestações futuras.^{20,21}

Dados sobre gestação durante o tratamento com isotretinoína oral, nos Estados Unidos, em 2002, demonstraram que ocorreram quatro gestações para cada 1.000 pacientes tratadas. Dessas pacientes, 26% ocorreram antes do início do tratamento, 14% já estavam grávidas na consulta inicial, 12% não esperaram a menstruação para iniciar o tratamento, como recomendado, e em 64% das mulheres a gravidez aconteceu durante o tratamento. No Brasil, em 2002, estimou-se que ocorreu aproximadamente 0,4 gestação para cada 1.000 pacientes.

A partir de 2005, nos Estados Unidos foi implantado o sistema Smart (*System to Manage Accutane Related Teratogenicity*), e em 2007 criou-se o Ipledge (Program guide to best practice for isotretinoin). Com esses programas, a incidência de gestações caiu para 1,02 para cada 1.000 mulheres tratadas. No Brasil, em 2007, estimou-se a ocorrência de uma a duas gestações para cada 1.000 pacientes tratadas.

Quando a gravidez ocorre durante o tratamento, pode ter evolução normal em 65 a 85% dos casos ou os riscos incluem aborto espontâneo, em 18 a 20% dos casos e desenvolvimento de embriopatias graves, em 18 a 28% dos casos, tais como: anomalias crânio-faciais, do timo, do sistema nervoso central, cardiovasculares, etc

A questão da depressão relacionada à isotretinoína tem sido motivo de muita controvérsia e, até o momento, não existem evidências epidemiológi-

cas, farmacológicas e clínicas que confirmem alguma relação causal^{22, 23}. É sabido que nos Estados Unidos a incidência de depressão na população geral é de 11,4 para cada 100.000 habitantes e entre usuários de isotretinoína oral é de 1,8. No Brasil, a incidência de depressão na população geral é estimada em 3 a 10% e entre pacientes em tratamento com a isotretinoína é de 0,06%. Desde 1982, cerca de 11 milhões de indivíduos foram tratados com isotretinoína. Muitos estudos comparativos demons-

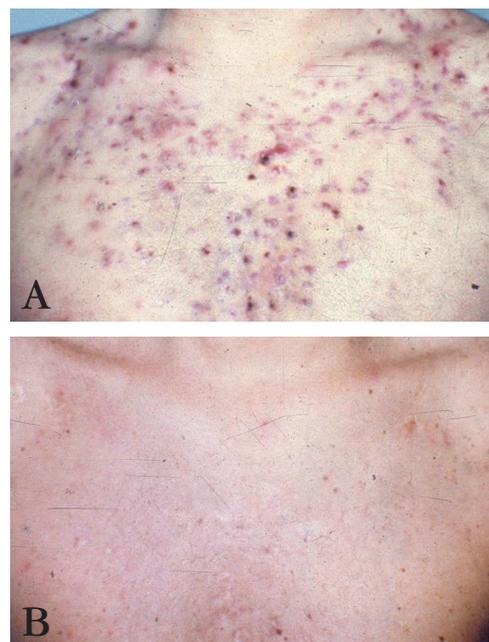


FIGURA 2: Primeiro paciente, no Brasil, com acne vulgar nodulocística moderada no tronco. A. Antes do tratamento; B. Após o tratamento com isotretinoína oral

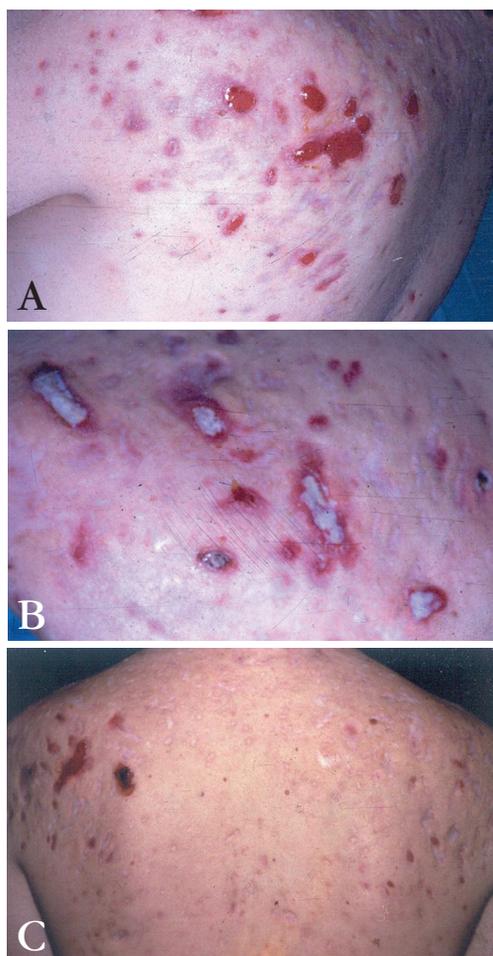


FIGURA 3: Tecido de granulação vegetante nas lesões de acne nodulocística grave no dorso. A. Antes; B. Imediatamente após a aplicação de ATA 70%; C. Crostas e resolução das lesões, deixando cicatrizes

tram que os distúrbios psiquiátricos relatados são provavelmente relacionados a outros fatores.²⁴⁻²⁶ Um grande estudo populacional, de coorte, realizado no Canadá e Reino Unido comparou a prevalência sintomas neuróticos e psicóticos, tentativas de suicídio ou suicídio entre pacientes com acne tratados com isotretinoína (7.195 no Canadá e 340 no Reino Unido) ou antibióticos (13.700 no Canadá e 676 no Reino Unido). Seus autores não encontraram diferenças entre usuários de isotretinoína ou antibióticos. Do mesmo modo, não havia diferenças no risco estimado antes e após o uso da isotretinoína. Concluíram que não havia evidências de que o uso de isotretinoína pudesse aumentar o risco de depressão, suicídio ou outros distúrbios psiquiátricos.²⁷ Ao contrário, é bem conhecida a melhora significativa de várias funções psicológicas, inclusive dos sintomas depressivos em adolescentes, após o tratamento da acne pela isotretinoína oral.^{28,29}

ORIENTAÇÃO ATUAL

A conduta que os autores adotam, atualmente, depende do tipo e gravidade da acne.

Na forma comedoniana ou não inflamatória, o tratamento é feito apenas com produtos tópicos, tais como tretinoína, isotretinoína, adapaleno, peróxido de benzoíla e ácido azelaico, isolados ou associados.

A acne inflamatória, forma papulopustulosa, leve a moderada, é tratada com:

- tópicos, como as combinações de peróxido de benzoíla ou tretinoína ou adapaleno ou isotretinoína com antibióticos ou antibióticos isolados, como eritromicina 2 ou 4% ou clindamicina 1%
- drogas de uso sistêmico como antibióticos, como tetraciclínas e derivados, eritromicina, macrolídeos (roxitromicina, azitromicina) ou isotretinoína.

A acne inflamatória papulopustulosa grave, a nodulocística e a forma fulminante requerem tratamento sistêmico com a associação de isotretinoína, eritromicina ou macrolídeos, corticóides (prednisona), além da drenagem de nódulos, cistos e abscessos, seguida da aplicação de ATA 70%. O uso dessas drogas associadas é necessário para evitar o risco de agravamento do quadro nas primeiras semanas quando se utiliza a isotretinoína isolada.

A correção das cicatrizes, após o controle ou cura da doença, inicia-se pelas esfoliações químicas seriadas que podem ser realizadas após um mês do término do tratamento, seguidas da dermoabrasão, após seis meses e do uso de outras técnicas combinadas, de acordo com os diversos padrões das seqüelas cicatriciais (Figura 4).

A forma de acne da mulher adulta ou hormonal é relacionada ou não ao hiperandrogenismo de origem adrenal ou ovariana, que é causado, na maioria das vezes pela síndrome dos ovários policísticos ou síndrome de Stein-Leventhal ou pela hiperplasia adrenal e é caracterizado pelos seguintes sinais e sintomas: acne, seborréia, hirsutismo, alopecia androgenética, obesidade, diabetes não insulino dependente, amenorréia ou oligomenorréia e infertilidade. Nesses casos o tratamento requer o uso da isotretinoína e antibiótico sistêmicos associados, de acordo com a origem do excesso de andrógenos, a anticoncepcionais, ciproterona ou outras drogas antiandrogênicas, corticóides ou sensibilizantes da insulina.³⁰⁻³³

CONCLUSÕES

A isotretinoína e seus metabólitos são compostos endógenos, ou seja, concentrações basais estão normalmente presentes em pacientes não tratados e durante a gestação. Devido a sua lipofilia, a absorção é variável e, por ser droga muito sensível à luz e ao oxigênio, há dificuldade no desenvolvimento de for-

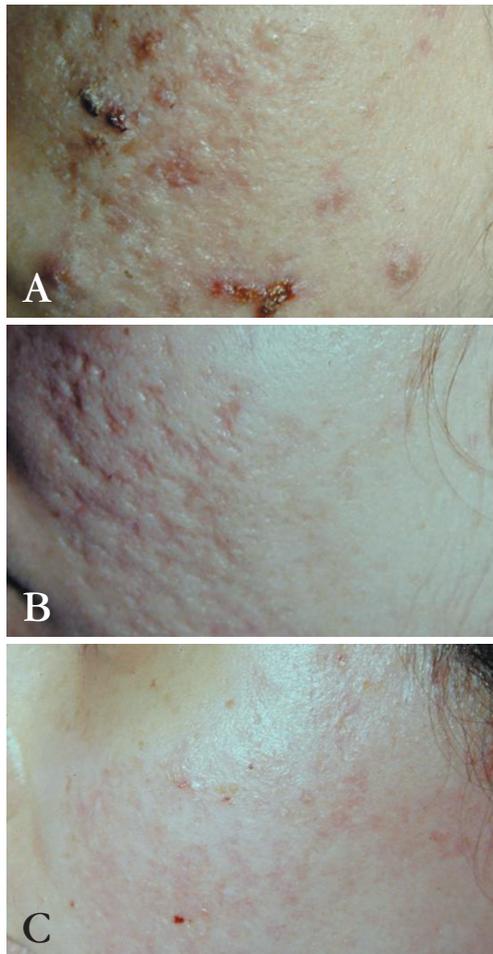


FIGURA 4: Acne papulopustulosa grave na face. A. Antes do tratamento; B. Após o tratamento com isotretinoína oral, com cicatrizes e antes das esfoliações químicas e dermoabrasão; C. Após esfoliações químicas e dermoabrasão

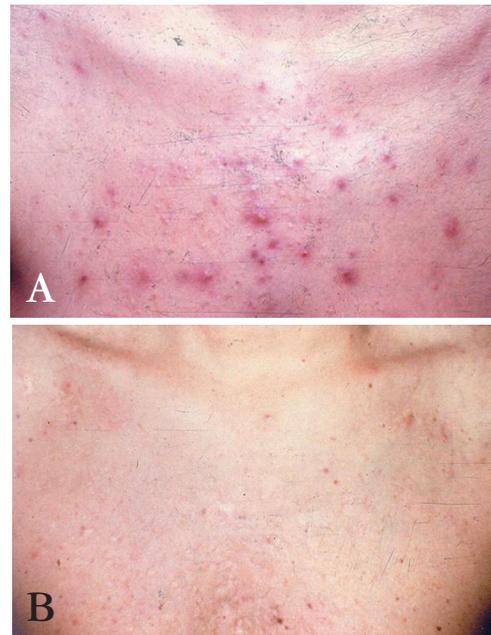


FIGURA 5: Acne papulopustulosa grave no colo. A. Antes do tratamento. B. Após o tratamento com isotretinoína oral

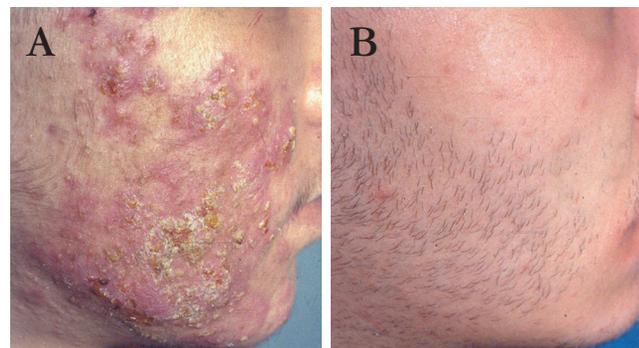


FIGURA 6: Acne nodulocística moderada na região anterior do tórax. A. Antes do tratamento. B. Após o tratamento com isotretinoína oral

mulações estáveis. Isso significa que, ao prescrever essa droga, é imprescindível ter absoluta confiança em sua origem.^{20,34}

A dose diária habitualmente utilizada é de 0,5 a 1,5mg/kg. Os prós em relação a essa dose são os resultados mais efetivos e o menor tempo de tratamento para ser atingida a dose total adequada (no mínimo 120mg/kg). Os contras são a ocorrência de efeitos colaterais previsíveis, porém mais intensos, e o custo mais elevado.

A literatura mais recente tem sugerido esquemas de doses mais baixas, ou seja, inferiores a 0,5mg/kg. As vantagens são a redução dos efeitos colaterais e, portanto, melhor tolerabilidade e adesão ao

tratamento, e o custo menor. Por outro lado os resultados podem ser menos efetivos, e o tempo de tratamento, maior.^{35,36}

Cerca de 2% dos casos são mais resistentes ao tratamento; em geral, são homens ou mulheres com problemas hormonais. Nesses casos pode ser necessário prolongar o uso da isotretinoína por mais um a três meses.

As recidivas parecem ser mais frequentes sobretudo quando as doses diária ou total mais baixas são utilizadas, embora outros fatores possam estar envolvidos. Com doses adequadas o risco de recidiva, com necessidade de outro ciclo de tratamento, é inferior a 1%.³⁷⁻³⁹

Hoje a isotretinoína oral é considerada segura, podendo ser administrada em qualquer idade, e representa a única droga que possibilita a cura ou a remissão prolongada da acne (Figuras 5, 6 e 7). As demais opções terapêuticas são válidas, mas só controlam a doença.

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 em 2000 foram registrados dois milhões de prescrições.⁴⁰ Isso porque no início de sua introdução no mercado a indicação se limitava aos casos graves de acne, pois havia excessiva preocupação com seus efeitos colaterais. A experiência mundial, após 30 anos de larga utilização, consagrou sua eficácia e segurança, sendo hoje válido indicá-la, em qualquer idade,⁴¹ mesmo para formas leves ou moderadas, quando não há controle da doença com outros tratamentos ou as recaídas são frequentes, ou observa-se tendência de evolução para cicatrizes ou significativas repercussões psicossociais.

As vendas no Brasil, em 2007, chegaram a 834.000 cápsulas de 10 ou 20mg, e cerca de 60 a 70 mil pacientes com acne foram tratados pela isotretinoína oral.

Segundo o ponto de vista dos autores em 2008, a cura da acne vulgar representa uma grande vitória da dermatologia. □



FIGURA 7: Acne conglobata na frente. A. Antes do tratamento; B. Após o tratamento com isotretinoína oral

REFERÊNCIAS

- Gollnick H. Current concepts of the pathogenesis of acne. Implications for drug treatment. *Drugs*. 2003;63:1579-96.
- Koreck A, Oivarcisi A, Dobozy A, Kemény L. The role of innate immunity in the pathogenesis of acne. *Dermatology*. 2003;206:96-105.
- Gollnick H, Cunliffe WJ. Management of acne. A report from a global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:S1-38.
- Katsambas AD, Stefanaki C, Cunliffe WJ. Guidelines for treating acne. *Clin Dermatol*. 2004;22:439-44.
- Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:651-63.
- Baldwin HE. The interaction between acne vulgaris and the psyche. *Cutis*. 2002;70:133-9.
- Yazici K, Baz K, Yazici AE, Köktürk A, Tot S, Demirseren D, et al. Disease-specific quality of life is associated with anxiety and depression in patients with acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18:435-9.
- Peck GL, Olsen TG, Yoder FW, Strauss JS, Downing DT, Pandya M, et al. Prolonged remission of cystic acne and conglobate acne with 13 cis retinoic acid. *N Engl J Med*. 1979;300:329-33.
- Peck GL, Olsen TG, Butkus D, Pandya M, Arnaud-Battandier J, Gross EG, et al. Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne. A randomized double-blind study. *J Am Acad Dermatol*. 1982;6(Pt 2 Suppl):735-45.
- Jones H, Blanc D, Cunliffe WJ. 13-cis retinoic acid and acne. *Lancet*. 1980;2:1048-9.
- Sampaio SAP, Pimentel ERA. Isotretinoína no tratamento da acne vulgar. *An Bras Dermatol*. 1985; 60:349-52.
- Barth JH, MacDonald-Hull SP, Mark J, Jones RG, Cunliffe WJ. Isotretinoin therapy for acne vulgaris: a re-evaluation of the need for measurements of plasma lipids and liver function tests. *Br J Dermatol*. 1993;129:704-7.
- Lestringant GG, Frossard PM, Agarwal M, Galadari IH. Variations in lipid and lipoprotein levels during isotretinoin treatment for acne vulgaris with special emphasis on HDL-cholesterol. *Int J Dermatol*. 1997;36:859-62.
- Altman RS, Altman LJ, Altman JS. A proposed set of new guidelines for routine blood tests during isotretinoin

- therapy for acne vulgaris. *Dermatology*. 2002;204:232-5.
15. Layton AM, Knaggs H, Taylor J, Cunliffe WJ. Isotretinoin for acne vulgaris – 10 years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol*. 1993;129:292-6.
 16. Cunliffe WJ, van de Kerkhof PCM, Caputo R, Cavicchini S, Cooper A, Fyrand OL, et al. Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey. *Dermatology*. 1997; 194:351-7.
 17. Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:S150-7.
 18. McLane J. Analysis of common side effects of isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45:S188-94.
 19. Herane MIH. Isotretinoína oral: efectos adversos. *Rev Chil Dermatol*. 2002;18:71-6.
 20. Wiegand UW, Chou RC. Pharmacokinetics of oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 39(Pt 3):S8-12.
 21. Nau H. Teratogenicity of isotretinoin revisited: species variation and the role of all-trans-retinoic acid. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:S183-7.
 22. Strahan JE, Raimer S. Isotretinoin and the controversy of psychiatric adverse effects. In *J Dermatol*. 2006;45:789-99.
 23. Jacobs DG, Deutsch NL, Brewer M. Suicide, depression, and isotretinoin: is there a causal link? *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:S168-75.
 24. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:515-9.
 25. Ng CH, Tam MM, Celi E, Tate B, Schweitzer I. Prospective study of depressive symptoms and quality of life in acne vulgaris patients treated with isotretinoin compared to antibiotic and topical therapy. *Austr J Dermatol*. 2002;43:262-8.
 26. Hersom K, Neary MP, Levaux HP, Klaskala W, Strauss JS. Isotretinoin and antidepressant pharmacotherapy: a prescription sequence symmetry analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:424-32.
 27. Jick SS, Kermers M, Vasilakis-Scamarazza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide and attempted suicide. *Arch Dermatol*. 2000;136:1231-6.
 28. Kellett SC, Gawkrödger DJ. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol*. 1999;140:273-82.
 29. Chia CY, Lane W, Chibnall J, Allen A, Siegfried E. Isotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne: a cohort study. *Arch Dermatol*. 2005; 141:557-60.
 30. Yarak S, Bagatin E, Hassun KM, Parada MOB, Talarico Filho S. Hiperandrogenismo Pele: Síndrome do Ovário Policístico e Resistência Periférica à Insulina. *An Bras Dermatol*. 2005;80:395-410.
 31. Lehucher-Ceyrac D, Chaspoux C, Weber MJ, Morel P, Vexiau P. Acné, hyperandrogénie et résistance à l'isotrétinoïne orale. 23 cas. Implications thérapeutiques. *Ann Dermatol Venereol*. 1997;124:692-5.
 32. Yildiz BO. Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20:167-76.
 33. Moghetti P, Toscano V. Treatment of hirsutism and acne in hyperandrogenism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006; 20:221-34.
 34. Sanchez QE. Metabolitos de la isotretinoína principales responsables de sus efectos terapéuticos y adversos. *Rev Chil Dermatol*. 2003;19:14-23.
 35. Mandekou-Lefaki I, Delli F, Teknetziz A, Euthimiadou R, Karakatsanis G. Low-dose schema of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Clin Pharm Res*. 2003; 23:41-6.
 36. Amichai B, Shemer A, Grunwald MH. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54:644-6.
 37. Katsambas AD. Why and when the treatment of acne fails. What to do. *Dermatology*. 1998;196:158-61.
 38. Lehucher-Ceyrac D, de La Salmonière P, Chastang CI, Morel P. Predictive factors for failure of isotretinoin treatment in acne patients : results from a cohort of 237 patients. *Dermatology*. 1999;198:278-83.
 39. Quéreux G, Volteau C, N'Guyen JM, Dréno B. Prospective study of risk factors of relapse after treatment of acne with oral isotretinoin. *Dermatology*. 2006;212:168-76.
 40. Wysowski DK. Use of isotretinoin (Accutane) in the United States: rapid increase from 1992 – 2000. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:505-9.
 41. Cunliffe WJ, Baron SE, Coulson IH. A clinical and therapeutic study of 29 patients with infantile acne. *Br J Dermatol*. 2001;145:463-6.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Edileia Bagatin

Alameda Iraé, 301, apto 41

04075-000 – São Paulo – SP

Tel. / Fax – 11-55727670

Email:edileia@uniderma.com.br

edileia_bagatin@yahoo.com.br

Como citar este artigo/How to cite this article: 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.