



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO BIOMEDICINA

RENATA GABRIELE ALMEIDA MARQUES DA SILVA

**EFETIVIDADE DE PROBIÓTICOS VERSUS ISOTRETINOÍNA NO CONTEXTO
DA ACNE VULGAR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

SALVADOR – BA

2024

RENATA GABRIELE ALMEIDA MARQUES DA SILVA

**EFETIVIDADE DE PROBIÓTICOS VERSUS ISOTRETINOÍNA NO CONTEXTO
DA ACNE VULGAR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,
como parte dos requisitos para obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dra. Suzana Ramos Ferrer.

SALVADOR – BA

2024

RENATA GABRIELE ALMEIDA MARQUES DA SILVA

**EFETIVIDADE DE PROBIÓTICOS VERSUS ISOTRETINOÍNA NO
CONTEXTO DA ACNE VULGAR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado à obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina e aprovada em sua forma final pelo Curso de Biomedicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Salvador, 7 de novembro de 2024.

Prof. Dra. Suzana Ramos Ferrer

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Prof. Indira Ayama

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Prof. Michele Santiago

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

*Dedico este trabalho a todas as pessoas
que colaboraram com meu crescimento
profissional e pessoal, principalmente
família e amigos.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ser minha fortaleza. Cada momento da graduação e parte escrita desse trabalho foi com a ajuda e auxílio do Senhor.

Agradecer a minha família que sempre me apoia e incentiva todos os meus sonhos, com certeza esse suporte fez total diferença na minha caminhada.

Agradecer a minha irmã e melhor amiga por me fortalecer e me fazer enxergar a vida com os outros olhos.

A minha professora e orientadora Dra. Suzana Ramos Ferrer por todo suporte, paciência e por ter caminhado comigo durante esse período desafiador.

Agradeço também a todos os professores da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública que através dos seus conhecimentos me ensinaram sobre saúde, e muito além disso, sobre ser humano, ético e servir através da nossa profissão.

*Então a nossa boca se encheu de riso e a
nossa língua de cântico; então se dizia:
Grandes coisas fez o Senhor por eles.*

SALMOS 126:2

RESUMO

Introdução. A acne vulgar é uma condição dermatológica comum que afeta pessoas de todas as idades e etnias, causando impacto significativo na qualidade de vida dos acometidos. Existem diferentes abordagens medicamentosas para tratamento desse problema de saúde. **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo analisar a efetividade da isotretinoína e dos probióticos no tratamento da acne vulgar, fornecendo suporte adicional às terapias convencionais. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão sistemática seguindo as diretrizes PRISMA, utilizando as bases de dados PubMed, LILACS e SciELO. Foram incluídos artigos originais, publicados entre 2014 e 2024, com desenho de estudo randomizado, transversal, exploratório, pragmático e prospectivo, escritos em português ou inglês. **Resultados:** Dos 2258 artigos encontrados, 13 foram selecionados após análise criteriosa, avaliando os efeitos esperados, adversos e dados laboratoriais dos tratamentos realizados com isotretinoína e probióticos. A maioria dos estudos foi conduzida no continente asiático, sendo os efeitos adversos dermatológicos mais relatados, como ressecamento da pele e mucosas. No que se diz respeito a efetividade de tratamentos, houve um consenso sobre a eficácia da isotretinoína na acne vulgar. Entretanto, são necessários novos estudos relatando sobre a eficácia do uso de probióticos na acne. Os achados demonstraram uma alta eficácia da isotretinoína no tratamento da acne vulgar, com efeitos adversos observados em 85% dos estudos. Apesar da sua eficácia, a isotretinoína requer monitoramento cuidadoso devido aos efeitos adversos. No que se diz respeito a efetividade dos probióticos, alguns estudos pontuaram a melhora em acne vulgar de leve a moderada. Porém, são necessários mais estudos comprovando sobre a eficácia do seu uso na acne. **Conclusão:** Os probióticos mostraram-se uma alternativa promissora, embora as evidências ainda sejam limitadas e mais pesquisas sejam necessárias para validar seu uso.

Palavras-chave: Acne vulgar; Isotretinoína; Probióticos.

ABSTRACT

Introduction: Acne vulgaris is a common dermatological condition that affects people of all ages and ethnicities, significantly impacting the quality of life of those affected. Various medicinal approaches are available to treat this health issue. **Objective:** This study aimed to analyze the effectiveness of isotretinoin and probiotics in the treatment of acne vulgaris, providing additional support to conventional therapies. **Methodology:** A systematic review was conducted following PRISMA guidelines, using the PubMed, LILACS, and SciELO databases. Original articles published between 2014 and 2024 with randomized, cross-sectional, exploratory, pragmatic, and prospective study designs in Portuguese or English were included. **Results:** Of the 2,258 articles found, 13 were selected after a thorough analysis, evaluating the expected and adverse effects as well as laboratory data on treatments involving isotretinoin and probiotics. Most studies were conducted in Asia, with dermatological adverse effects being the most frequently reported, such as skin and mucous membrane dryness. Regarding treatment effectiveness, there was consensus on the efficacy of isotretinoin for acne vulgaris. However, further studies are needed to assess the effectiveness of probiotics in treating acne. The findings showed high efficacy of isotretinoin in treating acne vulgaris, with adverse effects observed in 85% of the studies. Despite its efficacy, isotretinoin requires careful monitoring due to its adverse effects. For probiotics, some studies reported improvement in mild to moderate acne vulgaris, but further studies are required to confirm their efficacy in acne treatment. **Conclusion:** Probiotics have shown promise as an alternative treatment, although the evidence remains limited, and more research is necessary to validate their use.

Keywords: Acne vulgaris; Isotretinoin; Probiotics.

Sumário

1.Artigo Científico	15
1.1 INTRODUÇÃO	16
1.2 METODOLOGIA	18
1.2.1 Desenho do estudo.....	18
1.2.2 Coleta de dados	18
1.2.3 Critérios de Elegibilidade	18
1.2.4 Seleção de estudos e coleta de dados	18
1.2.5 Análise dos dados	19
1.3 RESULTADOS	20
1.4 DISCUSSÃO	22
1.5 CONCLUSÃO	25
1.6 ANEXOS	32
1.6.1 Figuras	32
2. PROPOSTA DE SUBMISSÃO	32

1. ARTIGO CIENTÍFICO

**EFETIVIDADE DE PROBIÓTICOS VERSUS ISOTRETINOÍNA NO
CONTEXTO DA ACNE VULGAR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

RENATA GABRIELE ALMEIDA MARQUES DA SILVA¹, SUZANA RAMOS
FERRER¹

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

1.1 INTRODUÇÃO

A acne vulgar é caracterizada como um distúrbio complexo que afeta a unidade pilosebácea da pele. Sua patogênese envolve uma interação multifatorial de diversos elementos. Entre eles, destacam-se a hiperproliferação e adesão de queratinócitos no folículo piloso, o aumento da produção de sebo induzido por hormônios androgênicos, bem como fatores genéticos e emocionais, como o estresse, que desempenham papéis significativos na evolução e gravidade da condição acneica ⁽¹⁾. Essa condição costuma surgir na transição puberal, fase em que alterações hormonais no corpo modificam a função da glândula pilosebácea, promovendo o desenvolvimento de tampões hiperqueratóticos ou microcomedões, que, por sua vez, aumentam progressivamente e formam comedões não inflamatórios, abertos ou fechados.

O excesso de sebo favorece a proliferação de *Propionibacterium acnes*, bactéria que desencadeia inflamação ao liberar enzimas e fatores quimiotáticos. Assim, lesões inflamatórias características da acne, como pápulas, pústulas e nódulos, surgem quando os comedões se rompem e liberam seu conteúdo na derme circundante ⁽²⁾. Segundo censo realizado pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, acne é a doença de pele que mais leva pacientes aos consultórios dermatológicos ⁽³⁾.

Com isso, a acne vulgar é uma doença de pele comum que afeta pessoas de todas as idades e etnias e pode ter um impacto significativo na qualidade de vida do paciente, causando sofrimento emocional, fobia e ansiedade social, depressão e baixo autoestima. Dessa forma, é necessário uso de tratamentos adequados não apenas para controlar as erupções cutâneas, mas também para mitigar os sintomas emocionais e psicológicos associados ⁽⁴⁾.

A isotretinoína, também chamada de ácido 13-cis-retinoico, pertence a uma ampla categoria de compostos associados à vitamina A ⁽⁵⁾. E, com base nos seus mecanismos de ação, o fármaco é considerado um medicamento ideal, uma vez que inclui a redução da produção de sebo, a inibição da formação de tampões sebáceos encravados nos folículos e a modulação da resposta inflamatória. No entanto, seu uso está associado a uma ampla gama de efeitos adversos, podendo provocar anormalidades lipídicas séricas e nos testes de função hepática, alopecia, fotossensibilidade, ressecamento das mucosas e da pele, pancreatite, depressão,

anemia e leucopenia ⁽⁶⁾. Dentre todos os efeitos colaterais citados, o maior risco associado é a teratogenicidade, que ocorre independentemente da dose administrada. Embora a maioria das gestações possam seguir um curso normal, há uma possibilidade de aborto espontâneo, além de um risco de embriopatias, incluindo anomalias craniofaciais, do sistema nervoso central, do timo e do sistema cardiovascular ⁽⁷⁾.

Além disso, outro tratamento que pode estar presente são os probióticos, que têm sido incorporados aos produtos de cuidados diários com a pele na cosmetologia há vários anos. Probióticos são microorganismos vivos ⁽⁸⁾ que beneficiam a microbiota por meio de efeitos antagônicos, competição e ação imunológica, fortalecendo a resistência contra patógenos. Dessa forma, o uso de culturas bacterianas probióticas promove o crescimento de bactérias benéficas, reduzindo a proliferação de microorganismos nocivos e fortalecendo os mecanismos naturais de defesa do organismo ⁽⁹⁾.

Com isso, visto que a microbiota cutânea desempenha um papel importante na proteção da pele, na defesa contra patógenos, na interação com células do sistema imunológico e no controle da inflamação local, conseqüentemente, a disbiose pode contribuir para o desenvolvimento ou agravamento de doenças cutâneas ⁽¹⁰⁾. Por isso, seu papel principal é proteger contra patógenos nocivos e reduzir a inflamação ⁽⁶⁾.

Para atenuar tais efeitos colaterais, tratamentos alternativos têm se mostrado potencialmente efetivo no contexto da acne vulgar. A administração oral de probióticos surge como uma estratégia promissora para melhorar os resultados de tratamentos dermatológicos, devido à influência significativa da microbiota intestinal na saúde da pele. Em vista disso, torna-se necessário analisar a efetividade dos tratamentos disponíveis para acne a fim de evitar o aumento dos danos já causados pela própria condição no paciente. Esta revisão propõe verificar que tratamentos alternativos podem ser uma abordagem para proporcionar alívio aos pacientes que enfrentam dificuldades com terapias convencionais.

1.2 METODOLOGIA

1.2.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma revisão sistemática que foi realizada seguindo as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) ⁽¹¹⁾. Sendo assim, foi utilizado como base do estudo a seguinte pergunta investigativa: Probióticos possuem a mesma efetividade que Isotretinoína no contexto da Acne vulgar?

1.2.2 Coleta de dados

A pesquisa bibliográfica dos artigos foi conduzida em agosto de 2024 e foram utilizadas três bases de dados: *US National Library of Medicine* (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (Scielo) e *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (Lilacs). Os descritores utilizados para pesquisa foram: acne vulgar, probióticos, isotretinoína, em inglês: acne vulgaris, probiotics e isotretinoin, previamente verificados nas plataformas *Descritores em Ciências da saúde* (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH). Os operadores booleanos utilizados para a estratégia de busca nas bases de dados foram “OR” e “AND”, com a chave de busca “(Acne Vulgaris OR Acne Vulgar) AND (Isotretinoin OR Probiotics)” nas bases PubMed, Lilacs e Scielo.

Após a busca, as referências de cada banco de dados foram exportadas para o programa EndNote, com o objetivo de registrar todos os artigos identificados na literatura científica e auxiliar na remoção de duplicatas.

1.2.3 Critérios de Elegibilidade

Foram incluídos artigos originais com estudos randomizados, prospectivos, exploratório e transversal, escritos em português ou inglês, publicados nos últimos 10 anos (2014-2024). Não foram incluídos artigos em formato de revisão, relato de casos e artigos que destoem do tema do estudo.

1.2.4 Seleção de estudos e coleta de dados

Os estudos identificados foram importados para o Microsoft Excel versão 2019, no qual os registros foram organizados e as duplicatas foram excluídas. A extração de dados incluiu informações sobre: primeiro autor, ano de publicação, tipo do estudo, país e continente onde o estudo foi realizado, população utilizada, quantidade de pacientes, efeitos esperados e adversos, bem como as alterações laboratoriais. Todos os estudos

foram analisados para elegibilidade nas fases de triagem com base nos critérios de inclusão e exclusão. Na primeira fase, os estudos foram selecionados com base na avaliação de título. No caso de falta do resumo, mas com um título aplicável, o estudo foi incluído na segunda fase.

Na segunda fase, os artigos foram selecionados conforme a avaliação do resumo. Aqueles que possuíam textos indisponíveis, foram excluídos na triagem. Já na terceira fase, os artigos foram selecionados por avaliação de texto completo, usando os mesmos critérios de inclusão e exclusão, mas acrescentando as razões da exclusão para cada estudo descartado. Os estudos que preencheram os critérios de inclusão nessa terceira etapa foram incluídos em uma síntese qualitativa.

1.2.5 Análise dos dados

Este artigo em formato de revisão sistemática forneceu uma síntese narrativa dos achados dos estudos incluídos, estruturados em torno da efetividade de probióticos e isotretinoína na acne vulgar.

1.3 RESULTADOS

Na identificação dos estudos para compor essa revisão, foram encontrados 2258 artigos sendo: 2228 (98%) estudos encontrados no PubMed, 20 (0,88%) no LILACS, 10 (0,44%) no SciELO, que após a remoção dos 2258 artigos, foram selecionados 108 estudos para leitura de títulos. Desses, sete artigos foram excluídos por duplicata e dois por indisponibilidade de texto completo, restando 99 artigos avaliados pelo resumo. Após a leitura dos resumos, 36 artigos foram incluídos para leitura de texto completo. Diante da avaliação dos critérios de inclusão e exclusão, 23 foram excluídos e 13 incluídos após a análise qualitativa, sendo esses encontrados no PubMed, LILACS e SciELO. Todo o processo de seleção de artigos é descrito pelo fluxograma PRISMA (Figura 1).

Conforme demonstrado na tabela 1, em relação às características gerais dos estudos incluídos, oito (61,53%) foram realizados em países do continente Asiático, dois (15,38%) na África, dois (15,38%) na América do Sul e um (7,69%) na Europa. Dentre eles, a maioria foram estudos randomizados e outros estudos foram prospectivos, exploratório e transversal. A maioria dos estudos focou no tratamento da acne vulgar, variando entre acne leve, moderada e grave, com o uso predominante de isotretinoína e probióticos como principais intervenções terapêuticas.

A tabela 2 mostra os efeitos esperados e adversos das substâncias estudadas, assim como alterações nos exames laboratoriais dos pacientes dos estudos selecionados. Em relação aos efeitos esperados dos tratamentos, todos os estudos incluídos relataram uma melhora significativa nos pacientes com acne vulgar realizando uso de Isotretinoína e Probióticos. No estudo de Ahmad ⁽¹²⁾, 93% dos pacientes tratados com isotretinoína apresentaram uma melhora clínica superior a 90%, com 44 pacientes alcançando 100% de clareamento da acne. Outro achado importante em relação a efetividade do tratamento foi o estudo de Eguren et al. ⁽¹³⁾, que demonstrou eficácia clínica comparando os probióticos com o grupo placebo. O uso do probiótico resultou em uma taxa de resposta de 70% para pacientes com acne moderada a grave, enquanto os pacientes que utilizaram apenas placebo tiveram uma resposta de 43%. A melhora também foi evidente no estudo de Han et al. ⁽¹⁴⁾ que relatou uma redução significativa na gravidade da acne no lado tratado dos pacientes após seis semanas de tratamento com loção probiótica CBT SL-5 de *Enterococcus faecalis*.

Ainda na tabela 2, os efeitos adversos associados ao uso de isotretinoína foram relatados de forma frequente dentre os estudos inclusos. O estudo de Ahmad ⁽¹²⁾, apontou

que efeitos como lábios secos, pele seca, estomatite angular e epistaxe foram predominantes nos pacientes que receberam doses diárias únicas, em comparação com aqueles que dividiram a dose em duas tomadas diárias. Esses efeitos dermatológicos são frequentemente associados ao uso da isotretinoína, como observado também por Paula et al. ⁽¹⁵⁾ que relatou um aumento significativo no ressecamento cutâneo entre os pacientes em tratamento ativo.

Outra categoria de efeitos adversos observados nos estudos foram os efeitos psicológicos. O estudo de Demir; Köse ⁽¹⁶⁾ trouxe uma abordagem psicológica, destacando que pacientes em uso de isotretinoína relataram um aumento nos pensamentos raivosos e agressivos, apontando para a necessidade de acompanhamento psicológico durante o tratamento. Luvizotto; Schmitt ⁽¹⁷⁾ por sua vez, observaram uma redução nos escores de depressão nos primeiros meses de tratamento, o que sugere que a percepção de melhora pode ter um impacto psicológico positivo nos pacientes. No entanto, a gravidade da acne ou os efeitos adversos não foram significativamente associados aos sintomas depressivos durante o tratamento, indicando que fatores psicológicos podem ser influenciados por outros elementos, como a expectativa de melhora.

No que diz respeito às alterações laboratoriais, demonstrado na tabela 2, houve conformidade nos estudos sobre os marcadores AST, ALT, colesterol e triglicerídeos. Estudos como o de Kutlu ⁽¹⁸⁾ e Ahmad ⁽¹²⁾, mostraram aumentos significativos nos níveis de colesterol e triglicerídeos após o uso da isotretinoína. Além disso, o estudo de Kutlu ⁽¹⁸⁾ relatou, especificamente, um aumento nos níveis de AST, creatinina e LDL, ressaltando a necessidade de monitoramento contínuo desses parâmetros para evitar complicações metabólicas. O impacto da isotretinoína sobre os parâmetros hematológicos também foi relatado por Gencoglan et al. ⁽¹⁹⁾ que demonstrou algumas alterações: diminuição nos níveis de leucócitos e neutrófilos. Entretanto, os níveis retornaram aos valores basais antes de apresentarem uma nova queda ao final do tratamento.

O estudo descrito por Burcu Yesilkaya et al. ⁽²⁰⁾ relacionou efeitos adversos e alterações laboratoriais, abordando que, além dos sintomas dermatológicos esperados, como xerose e queilite, houve casos de mialgia, perda de peso e conjuntivite em alguns pacientes. A mialgia foi especificamente relacionada a elevações nos níveis de creatina fosfoquinase (CPK), sugerindo que os efeitos da isotretinoína podem se estender para além das alterações cutâneas e metabólicas.

1.4 DISCUSSÃO

Este estudo propôs revisar na literatura, de forma sistemática, os efeitos de uma terapia convencional (Isotretinoína) e de um tratamento alternativo (Probiótico) para acne vulgar. Os estudos têm sido consensuais em relatar grande eficácia da isotretinoína na acne vulgar. Segundo Bagatin et al. ⁽⁷⁾, a eficácia do medicamento é explicada pela sua atuação de maneira abrangente sobre os quatro principais fatores envolvidos na patogênese da acne, tais como: (1) redução da hiperqueratinização e a formação de comedões; (2) supressão da produção de sebo pelas glândulas sebáceas; (3) diminuição da população de *Cutibacterium acnes*, alterando o ambiente folicular e modulando a inflamação; (4) regulação negativa dos receptores toll-like presentes em queratinócitos, sebócitos, monócitos, células da córnea e do sistema imune.

Sob outra perspectiva, os probióticos têm a capacidade de modificar o estado inflamatório, sugerindo seu papel no tratamento de condições inflamatórias crônicas, como doenças inflamatórias intestinais e condições inflamatórias da pele, conforme observado no estudo de McLoughlin et al. ⁽²¹⁾. No entanto, há poucas pesquisas clínicas disponíveis que explorem a aplicação tópica e a eficácia dos probióticos. Apesar dessa limitação, as informações existentes indicam que os probióticos podem oferecer benefícios significativos, sendo opções convenientes e eficazes para a prevenção e tratamento de diversas patologias cutâneas ⁽²¹⁾.

No que se diz respeito à disponibilidade de estudos sobre acne, a maioria foi realizada no continente asiático. De acordo com Jean-Hilaire Saurat et al. ⁽²²⁾, em comparação com a América do Norte, a prevalência de acne foi maior no Leste Asiático, seguida pela América Latina e Oriente Médio. Com base no estudo de Costa; Lage; Moisés ⁽²³⁾, foi relatado que as sociedades não ocidentalizadas têm uma menor prevalência de acne, sugerindo que a dieta hiperinsulinêmica das sociedades ocidentais desencadeia uma resposta à hiperinsulinemia aguda que, em consequência, influencia no crescimento epitelial folicular, na queratinização e, também, na secreção sebácea. Relacionado a esse fato, o estudo realizado por Perkins et al. ⁽²⁴⁾ constatou que mulheres asiáticas de Los Angeles apresentaram maior prevalência de acne do que as do Japão, o que pode sugerir uma interferência ambiental.

Os efeitos adversos dermatológicos foram os mais relatados na revisão, havendo um consenso entre os estudos sobre sua prevalência. Isso ocorre porque a isotretinoína, sendo

um retinóide, atua no crescimento e diferenciação das células epidérmicas, impactando diretamente a atividade das glândulas sebáceas ⁽²⁵⁾. O estudo explica que essas mudanças nas membranas mucosas e na pele resultam da diminuição da produção de sebo e da redução da espessura do estrato córneo. Como consequência, o ressecamento da pele e a fissura dos lábios ocorrem em 100% dos casos, enquanto a queilite é observada em 95% dos pacientes.

No que se refere aos sintomas depressivos com o uso da isotretinoína, no estudo descrito por Madeira et al. ⁽²⁶⁾, na base de dados disponível pela agência norte-americana de *Food and Drug Administration*, o medicamento encontra-se no quarto lugar dentre os dez fármacos mais frequentemente associados à depressão. Com base na fisiopatologia, a atuação dos retinóides no sistema nervoso central ainda se encontra mal esclarecida, havendo possíveis relatos de alterações estruturais e bioquímicas semelhantes às ocorridas na depressão. Entretanto, de acordo com a World Health Organization ⁽²⁷⁾, os índices de ansiedade e depressão aumentaram cerca de 25% no primeiro ano de pandemia, somando-se aos quase um bilhão de pessoas. Dessa forma, concomitantemente ao que foi citado no estudo de Madeira et al. ⁽²⁶⁾, a elevada prevalência de depressão na população torna difícil a identificação de fatores contribuintes. Com isso, são necessários novos estudos relacionando isotretinoína e quadros psiquiátricos, analisando o paciente antes e após o tratamento para melhor eficácia e menos interferências nos resultados.

A respeito das alterações laboratoriais, Brito et al. ⁽²⁵⁾, descreveram que estudos revelam dados variados no que se refere aos marcadores bioquímicos, dentre eles: elevação na taxa de TGO e TGP, colesterol total e triglicerídeos. Conforme Al Dhafiri et al. ⁽²⁸⁾, os níveis de AST foram aumentados na segunda e última avaliação laboratorial em comparação com a primeira realizada, enquanto os níveis de ALT não mudaram significativamente. Dessa forma, consonante com o que foi dito, Borges et al. ⁽²⁹⁾ relatou que o mecanismo pelo qual a isotretinoína provoca alterações nas enzimas hepáticas ainda não está totalmente esclarecido. Entretanto, é possível que os ácidos retinóides possam interferir na síntese de glicoproteínas ou na expressão genômica dos hepatócitos, comprometendo a integridade e função das membranas celulares das células e, conseqüentemente, resultando em lesão. No entanto, embora estudos tenham confirmado os resultados acerca dos níveis bioquímicos, seus parâmetros ainda são bem variáveis ⁽³⁰⁾.

Nesse contexto, os níveis de colesterol, triglicerídeos e LDL tendem a aumentar e os níveis de HDL tendem a diminuir durante o uso da isotretinoína. A justificativa para

tais alterações incluem o aumento na absorção de gordura da dieta, resultando em elevação nos níveis e alteração na eliminação de quilomícrons, aumento na síntese de colesterol e triglicérides no fígado, além de aumentar a síntese ou diminuir o metabolismo de LDL ⁽²⁹⁾.

A isotretinoína tem se destacado como uma opção mais eficaz para o tratamento da acne em comparação com outros métodos, como antibióticos e produtos tópicos, promovendo uma redução mais acentuada da inflamação e dos sintomas, resultando em maior satisfação entre os pacientes. No entanto, seu uso está relacionado a efeitos adversos graves, sendo a teratogenicidade o mais crítico, exigindo um acompanhamento mais frequente. Conforme Abukhalil et al. ⁽³¹⁾, exames laboratoriais, como testes de gravidez, perfil lipídico e função hepática, são indispensáveis para assegurar a segurança tanto no início quanto ao longo de todo o tratamento com isotretinoína.

A ocorrência de anormalidades laboratoriais relacionadas à isotretinoína varia entre os estudos, e diferentes abordagens são utilizadas para o monitoramento. Conforme relatado por Alajaji et al. ⁽³²⁾ e corroborado por Dhafiri et al. ⁽³³⁾, houve aumento nos níveis de ALT e AST, embora sem relevância clínica significativa. Por isso, o monitoramento regular é geralmente recomendado apenas para pacientes com sobrepeso. No entanto, um estudo conduzido na Palestina identificou elevações das transaminases em 43 participantes submetidos à isotretinoína, o que reforça a necessidade de exames laboratoriais frequentes para assegurar a segurança do paciente ⁽³¹⁾. Dessa forma, há uma demanda por evidências mais sólidas sobre a prática de monitoramento laboratorial em pacientes que utilizam a isotretinoína ⁽³²⁾.

Além disso, o impacto psicológico da isotretinoína, como observado por Demir; Köse ⁽¹⁶⁾ sugere que os pacientes devem ser acompanhados também do ponto de vista psicológico, devido ao potencial aumento de pensamentos agressivos durante o tratamento. Embora o uso de isotretinoína seja amplamente eficaz, a pesquisa mais recente sugere que intervenções diferentes, como o uso de probióticos, podem oferecer uma melhoria nos resultados, ao mesmo tempo em que minimizam alguns dos efeitos adversos ⁽¹³⁾. Entretanto, mais estudos são necessários para que a solução probiótica seja efetiva em todos os graus de acne vulgar, e estudos como o de Eguren et al. ⁽¹³⁾ indicam que essa pode ser uma área promissora para futuras pesquisas no campo da dermatologia.

1.5 CONCLUSÃO

Este trabalho revisou sistematicamente os efeitos de tratamentos convencionais (isotretinoína) e alternativos (probióticos) no manejo da acne vulgar, abordando sua efetividade, efeitos adversos e alterações laboratoriais. Os resultados confirmam a eficácia da isotretinoína no tratamento de acne moderada a grave, mostrando melhora significativa em todos os estudos incluídos. A isotretinoína demonstrou atuar de forma abrangente, afetando diretamente os quatro fatores etiopatogênicos da acne, como a hiperqueratinização, a produção de sebo e a colonização por *Cutibacterium acnes*. Entretanto, os efeitos adversos, tanto dermatológicos quanto sistêmicos, foram amplamente relatados e diversificados, reforçando a necessidade de um monitoramento durante o tratamento. Os efeitos adversos mais comuns incluem secura da pele, queilite e elevações nos níveis de colesterol e triglicerídeos, além de alterações em parâmetros hepáticos e hematológicos.

Em paralelo, os probióticos, embora ainda não tão explorados na prática clínica quanto a isotretinoína, apresentam um potencial terapêutico. Eles demonstraram ser uma alternativa promissora, especialmente em casos em que o tratamento com isotretinoína apresenta limitações devido a efeitos adversos. O estudo de Eguren et al. ⁽¹³⁾, demonstrou que os probióticos, comparados ao placebo, proporcionaram uma melhora significativa em pacientes com acne moderada a grave, o que sugere que essas intervenções podem ter um papel importante como terapias combinadas.

Por outro lado, embora os probióticos tenham mostrado eficácia no tratamento de acne, os dados disponíveis ainda são limitados, e estudos de longo prazo são necessários para validar sua segurança e eficácia em populações mais amplas.

A busca por alternativas terapêuticas menos agressivas, como o uso de probióticos, também se apresenta como uma área de pesquisa promissora, sugerindo que o futuro do tratamento da acne pode envolver abordagens mais integrativas e individualizadas.

REFERÊNCIAS

1. Soutor C, Hordinsky MK. Clinical dermatology. New York: Mcgraw-Hill; 2013.
2. Knutsen-Larson S, Dawson AL, Dunnick CA, Dellavalle RP. Acne Vulgaris: Pathogenesis, Treatment, and Needs Assessment. *Dermatologic Clinics* [Internet]. 2012 Jan;30(1):99–106. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22117871/>
3. Acne é o principal motivo de consulta, aponta pesquisa Perfil das Consultas Dermatológicas no Brasil [Internet]. SBD. 2018. Available from: <https://www.sbd.org.br/acne-e-o-principal-motivo-de-consulta-aponta-pesquisa-perfil-das-consultas-dermatologicas-no-brasil/>.
4. Duaa Dabash, Haya Salahat, Awawdeh S, Hamadani F, Husam Khraim, Koni AA, et al. Prevalence of acne and its impact on quality of life and practices regarding self-treatment among medical students. *Scientific Reports*. 2024 Feb 22;14(1).
5. Diniz DGA, Lima EM, Antoniosi Filho NR. Isotretinoína: perfis farmacológico, farmacocinético e analítico. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* [Internet]. 2002 Dec 1;38:415–30. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbcf/a/SKt9xVcBRxWkncwmpjJL4GG/?lang=pt>
6. Chilicka K, Dzieńdziora-Urbińska I, Szyguła R, Asanova B, Nowicka D. Microbiome and Probiotics in Acne Vulgaris—A Narrative Review. *Life*. 2022 Mar 15;12(3):422.
7. Bagatin E, Costa CS, Rocha MAD da, Picosse FR, Kamamoto CSL, Pirmez R, et al. Consensus on the Use of Oral Isotretinoin in Dermatology - Brazilian Society of Dermatology. *Anais Brasileiros De Dermatologia* [Internet]. 2020 Nov 1;95(1):19–38. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0365059620302336>

8. Saad SMI. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* [Internet]. 2006;42(1):1–16. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-93322006000100002&script=sci_abstract&tlng=pt
9. Puupponen-Pimiä R, Aura AM, Oksman-Caldentey KM, Myllärinen P, Saarela M, Mattila-Sandholm T, et al. Development of functional ingredients for gut health. *Trends in Food Science & Technology*. 2002 Jan;13(1):3–11.
10. Marasca C, Ruggiero A, Cacciapuoti S, Fabbrocini G, C. Annunziata M. Probiotic supplement combined with topical therapy in the treatment of mild to moderate acne: results from an Italian single centre interventional study - *Italian Journal of Dermatology and Venereology* 2022 December;157(6):510-4 [Internet]. *Minervamedica.it*. 2022 [cited 2024 Oct 23]. Available from: <https://www.minervamedica.it/en/journals/Ital-J-Dermatol-Venereol/article.php?cod=R23Y2022N06A0510>
11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the PRISMA Statement. *PLoS Medicine* [Internet]. 2009 Jul 21;6(7). Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000097>
12. Ahmad HM. Analysis of clinical efficacy, side effects, and laboratory changes among patients with acne vulgaris receiving single versus twice daily dose of oral isotretinoin. *Dermatologic Therapy*. 2015 Mar 5;28(3):151–7.
13. Eguren C, Navarro-Blasco A, Corral-Forteza M, Reolid-Pérez A, Setó-Torrent N, García-Navarro A, et al. A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of an Oral Probiotic in Acne Vulgaris. *Acta Dermato-Venereologica* [Internet]. 2024 May 15;104:adv33206–6. Available from: <https://medicaljournalssweden.se/actadv/article/view/33206/46265>.
14. Han HS, Shin SH, Choi BY, Koo N, Lim S, Son D, et al. A split face study on the effect of an anti-acne product containing fermentation products of *Enterococcus*

- faecalis CBT SL-5 on skin microbiome modification and acne improvement. *Journal of Microbiology*. 2022 Mar 14;60(5):488–95.
15. Paula A, Caspar CV, Bento, Gomes AA, Maria A, Guaré RO. Efeito da Isotretinoína na Xerostomia, pH e Fluxo Salivar. *J health sci (Londrina)* [Internet]. 2016;13–7. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/es./lil-778683>.
 16. Demir EY, Köse ÖK. Effects of oral isotretinoin treatment for acne vulgaris patients on anger responses and the relationship with temperament. *Revista da Associação Médica Brasileira* [Internet]. 2023 Dec 18 [cited 2024 Jul 8];70:e20230592. Available from: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/ZNPN6WwvLpwkZG3pNVPKcxc/?lang=en>.
 17. Luvizotto PP, Schmitt JV. Depressive symptoms before and during treatment of acne with isotretinoin and its correlations: a prospective study. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2020 Nov;95(6):760–3.
 18. Kutlu Ö. Effect of isotretinoin treatment on the inflammatory markers in patients with acne vulgaris: can monocyte/HDL be a new indicator for inflammatory activity of isotretinoin treatment? *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2019 Dec 17;39(1):67–70.
 19. Gencoglan G, Inanir I, Miskioglu M, Gunduz K. Evaluation of sequential effect of isotretinoin on the haematological parameters in patients with acne vulgaris. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2017 Aug 9;37(2):139–42.
 20. Burcu Yesilkaya, Alli N, R. Ferda Artuz, Ulu E, Demet Kartal, S. Levent Cinar. The frequency of hematuria in acne vulgaris patients during isotretinoin treatment. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2016 Mar 3;36(1):74–6.
 21. McLoughlin IJ, Wright EM, Tagg JR, Jain R, Hale JDF. Skin Microbiome—The Next Frontier for Probiotic Intervention. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. 2021 Aug 12.

22. Jean-Hilaire Saurat, Halioua B, Baissac C, Nuria Perez Cullell, Yaron Ben Hayoun, Marketa Saint Aroman, et al. Epidemiology of acne and rosacea: A worldwide global study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2024 May 1;90(5):1016–8.
23. Costa A, Lage D, Moisés TA. Acne e dieta: verdade ou mito? *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2010 Jun;85(3):346–53.
24. Perkins AC, Cheng CE, Hillebrand GG, Miyamoto K, Kimball AB. Comparison of the epidemiology of acne vulgaris among Caucasian, Asian, Continental Indian and African American women. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010 Nov 25;25(9):1054–60.
25. Brito M de F de M, Sant’Anna IP, Galindo JCS, Rosendo LHP de M, Santos JB dos. Avaliação dos efeitos adversos clínicos e alterações laboratoriais em pacientes com acne vulgar tratados com isotretinoína oral. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [Internet]. 2010 Jun 1;85:331–7. Available from: <https://www.scielo.br/j/abd/a/4H4bv3ZNnFkkq3nHk4fmN7h/abstract/?lang=pt>.
26. Madeira N, Santos T, Santos Z, Reis Marques A. Isotretinoína, depressão e suicídio Isotretinoin, depression and suicide [Internet]. Available from: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/SrQ3bpmxGh4s8ZXqbZ7r4d/?format=pdf>
27. World Health Organization. World Mental Health Report: Transforming mental health for all [Internet]. World Health Organization. 2022 Jun. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/356119/9789240049338-eng.pdf?sequence=1>.
28. Al Dhafiri M, Kaliyadan F, Almukhaimar S, Alsultan F, Al Hayim E, Alnaim R, et al. Isotretinoin Use and Liver Enzymes Changes: A Single-Center Study in Saudi Arabia. *Cureus* [Internet]. 2023 Dec 1;15(12):e51263. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38161524>.

29. Borges MB, Ribeiro, Costa, Cavalcante JC. Avaliação laboratorial do perfil lipídico e testes de lesão hepatocelular em pacientes com acne vulgar sob uso de isotretinoína oral [Internet]. Rev. Soc. Bras. Clín. Méd. 2024 [cited 2024 Oct 24]. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-606359>.
30. Vieira AS, Beijamini V, Melchior AC. The effect of isotretinoin on triglycerides and liver aminotransferases. Anais Brasileiros de Dermatologia [Internet]. 2012 Jun;87(3):382–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962012000300005.
31. Abdallah Abukhalil, Yousef M, Ammar M, Weam Jaghama, Ni'meh Al-Shami, Naseef H, et al. Practices, Efficacy, and Reported Side Effects Associated with Isotretinoin Treatment in Palestine. Patient preference and adherence [Internet]. 2024 Feb 1;Volume 18:487–501. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10898599/>.
32. Alajaji A, Alrawaf FA, Alosayli SI, Alqifari HN, Alhabdan BM, Alnasser MA. Laboratory Abnormalities in Acne Patients Treated With Oral Isotretinoin: A Retrospective Epidemiological Study. Cureus. 2021 Oct 25;
33. Al Dhafiri M, Kaliyadan F, Almukhaimar S, Alsultan F, Al Hayim E, Alnaim R, et al. Isotretinoin Use and Liver Enzymes Changes: A Single-Center Study in Saudi Arabia. Cureus [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Apr 5];15(12):e51263. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38161524>.
34. Elnagar HI, Hashem OA, Aboelwafa HO, Ehab Elhelw, Elsaie ML. The impact of oral isotretinoin on ovarian functions of acne patients complaining of polycystic ovarian syndrome: a prospective study. Journal of Ovarian Research. 2024 Jan 20;17(1).
35. Gencebay G, Aşkın Ö, Serdaroğlu S. Evaluation of the changes in sebum, moisturization and elasticity in acne vulgaris patients receiving systemic

- isotretinoin treatment. *Cutaneous and Ocular Toxicology* [Internet]. 2021 Jun 1;40(2):140–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33978534/>.
36. Öztürk S, Öztürk T, Ucak H, Erden I, Demir B, Kayalı A, et al. Evaluation of ovarian reserve and function in female patients treated with oral isotretinoin for severe acne: an exploratory study. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2014 Mar 31;34(1):21–4.
37. Sathikulpakdee S, Kanokrungrsee S, Vitheejongjaroen P, Kamanamool N, Udompataikul M, Taweechotipatr M. Efficacy of probiotic-derived lotion from *Lactobacillus paracasei* MSMC 39-1 in mild to moderate acne vulgaris, randomized controlled trial. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2022 Apr 19;21(10):5092–7.

1.6 ANEXOS

1.6.1 Figuras

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudo. - PRISMA

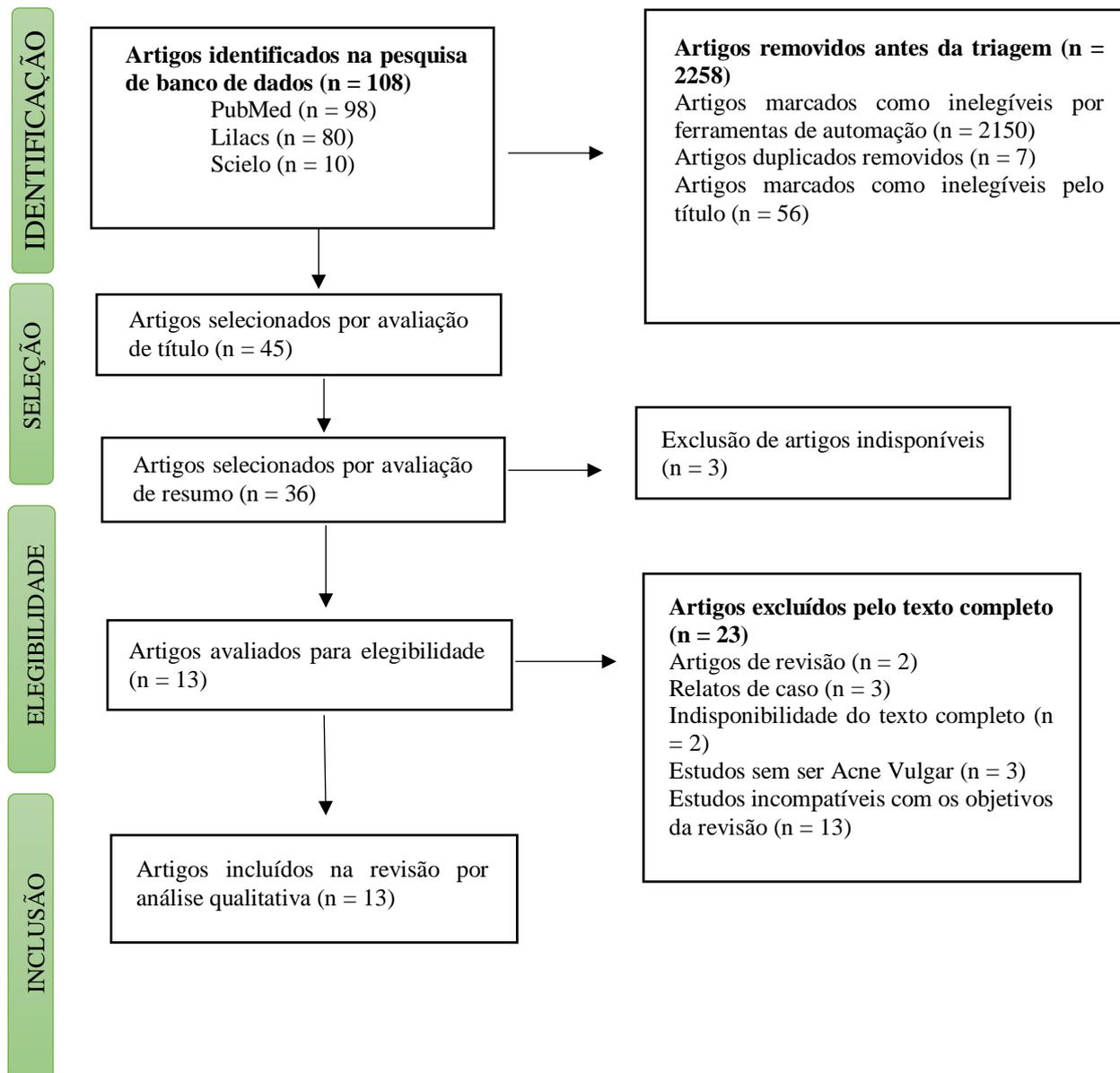


Tabela 1 Características dos estudos selecionados

Autor	País de Estudo	Continente	Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Amostragem	Grau de acne
Demir; Köse	Turquia	Asiático	2024	Randomizado	100 pacientes	Moderada a grave
Eguren et al	Espanha	Europeu	2024	Randomizado duplo cego	81 pacientes	Leve a moderada
Elnagar et al	Egito	Africano	2024	Prospectivo	40 pacientes	Leve, moderada e grave
Han et al	China	Asiático	2022	Randomizado	20 pacientes	Leve a moderada
Sathikulpakdee et al	Tailândia	Asiático	2022	NI	104 pacientes	*NI
Gencebay, Aşkın, Serdaroglu	Turquia	Asiático	2021	NI	35 pacientes	*NI
Luvizotto; Schmitt	Brasil	América do Sul	2020	Pragmático e prospectivo	42 pacientes	Moderada a grave
Kutlu	Turquia	Asiático	2020	NI	120 pacientes	Grave a muito grave
Gencoglan et al	Turquia	Asiático	2017	NI	118 pacientes	Moderada a grave
Gomes et al	Brasil	América do Sul	2016	Transversal	87 pacientes	Leve, moderada e grave
Burcu Yesilkaya et al	Turquia	Asiático	2016	Randomizado	140 pacientes	NI
Hesham M. Ahmad	Egito	Africano	2015	Randomizado	58 pacientes	Moderada a grave
Öztürk et al	Turquia	Asiático	2014	Exploratório	32 pacientes	Grave

Legendas: *NI (não identificado)

Tabela 2 Descrição dos efeitos esperados, adversos e exames laboratoriais da isotretionina e probióticos.

Autor	Efeitos esperados	Efeitos adversos	Exames laboratoriais
Demir; Köse	NI ¹	Psicológicos ⁶	NI ¹
Eguren et al	Redução da gravidade de acne em comparação ao grupo placebo.	Dermatológicos ⁴ , Dor de cabeça, Gastrointestinal ² , Dores musculares ³ .	NI ¹
Elnagar et al	Redução de acne, volume ovariano e testosterona livre reduzidos.	Hormonal ⁷	Aumento nos níveis de AST, ALT, triglicerídeos e colesterol.
Han et al	Melhora clínica da acne, principalmente em pacientes com acne leve.	NI ¹	NI ¹
Sathikulpakdee et al	Redução na contagem de acnes	Dermatológicos ⁴	NI ¹
Gencebay, Aşkın, Serdaroglu	Redução na quantidade de sebo.	Dermatológicos ⁴	NI ¹
Luvizotto; Schmitt	Redução no score de depressão	Psicológicos ⁶	NI ¹
Kutlu	NI ¹	Hematológicos ⁸	Aumento de AST, creatinina, colesterol total, triglicerídeos, LDL, eosinófilos e redução de plaquetas.
Gencoglan et al	NI ¹	Hematológicos ⁸	Alteração plaquetária, glóbulos brancos, neutrófilos, VCM e hematócrito.
Gomes et al	Aumento do ressecamento da pele e redução do pH salivar.	Dermatológicos ⁴	NI ¹
Burcu Yesilkaya et al	NI ¹	Dermatológicos ⁴ , Dores musculares ³ , Mucosa ocular ⁵ , Perda de peso, Dor de cabeça.	Aumento de AST e ALT, elevação de triglicerídeos, colesterol total, LDL e CPK.
Hesham M. Ahmad	Clareamento e redução de acne.	Dermatológicos ⁴ , Mucosa ocular ⁵ , Gastrointestinal ² , Dores musculares ³ .	Aumento no nível de colesterol e triglicerídeos.
Öztürk et al	NI ¹	Hormonal ⁷	Redução nos níveis de FSH, LH, E2.

Legendas:

NI ¹: não identificado

Gastrointestinal ²: desconforto gastrointestinal, estomatite angular

Dores musculares ³: dores e fadiga

Dermatológicos ⁴: lábios secos, fissura dos lábios, pele seca, eczema, epistaxe, cabelo branco, granuloma piogênico, ressecamento de mucosa, eritema, coceira, descamação

Mucosa ocular ⁵: olhos secos, conjuntivite

Psicológicos ⁶: raiva, pensamentos sobre raiva, pensamentos raivosos sobre os outros e sobre si

Hormonal ⁷: volume ovariano, nível de testosterona, níveis de FSH, LH

Hematológicos ⁸: parâmetros bioquímicos e hematológicos

2. PROPOSTA DE SUBMISSÃO

Anais Brasileiros de Dermatologia

Regras para Submissão:

Cada artigo deve ser submetido em inglês e português, ou inglês e espanhol, dependendo da língua original do manuscrito. Para manuscritos submetidos apenas em português ou espanhol, a versão em inglês será solicitada após a aceitação do artigo para publicação. O processo de avaliação segue o sistema de revisão por pares, sendo realizado de forma dupla-cega. Não há cobrança de taxas para submissão, avaliação ou publicação. Manuscritos submetidos devem ser originais, não publicados previamente nem submetidos simultaneamente a outra revista.

As revisões devem se limitar a 6.000 palavras, 100 referências atuais e 10 ilustrações.

Estrutura do Manuscrito

Identificação e título do trabalho: em português e inglês, incluindo nome e endereço completo dos autores e respectivas instituições, com uma instituição por autor.

Resumos deverão conter até 250 palavras, estruturado para artigos de Revisão Sistemática, incluindo Objetivos, Métodos (fontes de dados, período, descritores e seleção dos estudos), Resultados e Conclusão. O resumo deve estar em português e inglês, e ser acompanhado de 3 a 6 palavras-chave em ambos os idiomas, com termos padronizados segundo o DeCS para português e o MeSH para inglês.

Palavras-chave: Identificar o conteúdo dos trabalhos com palavras-chave, seguindo os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e o Medical Subject Headings (MeSH).

Ilustrações tabelas e figuras somente em branco e preto ou em escalas de cinza (gráficos, desenhos, mapas, fotografias) deverão ser inseridas após a seção de Referências. Os gráficos deverão ser bidimensionais.

Agradecimentos à colaboração de pessoas, suporte técnico, financeiro e material, especificando a entidade financiadora.

Citações e Referências: As citações no texto devem ser numeradas em sobrescrito conforme sua ordem de aparecimento, com referências organizadas em sequência numérica às citações; não devem ultrapassar o número estipulado em cada seção de acordo com estas Instruções aos Autores. A Revista adota as normas do International Committee of Medical Journals Editors - ICMJE (Grupo de Vancouver), com algumas alterações.