

## EMBRIOPATIAS E MALFORMAÇÕES FETAIS POR ISOTRETINOÍNA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

## EMBRYOPATHIES AND FETAL MALFORMATIONS DUE TO ISOTRETINOIN: AN INTEGRATIVE REVIEW

## EMBRIOPATÍAS Y MALFORMACIONES FETALES DEBIDAS A LA ISOTRETINOÍNA: UNA REVISIÓN INTEGRADORA

Hellen Pereira de Moura<sup>1</sup>

Carla Islene Holanda Moreira<sup>2</sup>

José Guilherme Ferreira Marques Galvão<sup>3</sup>

Francisca Sabrina Viera Lins<sup>4</sup>

**RESUMO:** A isotretinoína ( $\text{13-cis-ácido retinoico}$ ), substância ativa do medicamento Roacutan®, é amplamente utilizada no tratamento de diversos quadros de acne. No entanto, seu uso durante a gestação representa um grave risco à saúde fetal devido ao seu alto potencial teratogênico. Classificada como categoria X para gestantes, a isotretinoína pode causar diversas malformações congênitas, como anomalias craniofaciais, cardiovasculares e do sistema nervoso central, mesmo em doses mínimas. Apesar das contraindicações, o medicamento ainda é prescrito a mulheres em idade fértil sem o devido acompanhamento, o que aumenta os riscos de exposição fetal. Esta pesquisa terá como objetivo evidenciar os efeitos teratogênicos da isotretinoína, analisar os mecanismos de ação da substância no desenvolvimento embrionário, investigar os tipos mais comuns de malformações associadas e avaliar os protocolos preventivos existentes. Trata-se de uma revisão de literatura descritiva, com base em artigos científicos das bases PUBMED, SCIELO e BVS, publicados entre 2007 a 2025. Os resultados esperados visam contribuir para a conscientização sobre os riscos do uso inadequado da isotretinoína, promover a prevenção de gestações expostas e reforçar a necessidade de políticas públicas eficazes para o uso seguro desse fármaco.

9912

**Palavras-chave:** Isotretinoína. Teratogenicidade. Malformações fetais. Roacutane. Embriopatia.

**ABSTRACT:** Isotretinoin ( $\text{13-cis-retinoic acid}$ ), the active ingredient in the drug Roacutan®, is widely used to treat various types of acne. However, its use during pregnancy poses a serious risk to fetal health due to its high teratogenic potential. Classified as category X for pregnant women, isotretinoin can cause various congenital malformations, such as craniofacial, cardiovascular, and central nervous system anomalies, even at minimal doses. Despite the contraindications, the drug is still prescribed to women of childbearing age without proper monitoring, which increases the risks of fetal exposure. This research aims to highlight the teratogenic effects of isotretinoin, analyze the mechanisms of action of the substance in embryonic development, investigate the most common types of associated malformations, and evaluate existing preventive protocols. This is a descriptive literature review, based on scientific articles from the PUBMED, SCIELO, and BVS databases, published between 2007 and 2025. The expected results aim to contribute to raising awareness about the risks of inappropriate isotretinoin use, promoting the prevention of exposed pregnancies, and reinforcing the need for effective public policies for the safe use of this drug.

**Keywords:** Isotretinoin. Teratogenicity. Fetal malformations. Roaccutane. Embryopathy.

<sup>1</sup> Acadêmica de Farmácia Centro Universitário Santa Maria.

<sup>2</sup> Orientadora do curso de Farmácia, Centro Universitário Santa Maria.

<sup>3</sup> Coorientador do curso de Farmácia, Centro Universitário Santa Maria.

<sup>4</sup> Coorientadora do curso de Farmácia, Centro Universitário Santa Maria.

**RESUMEN:** La isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico), principio activo del medicamento Roacutan®, se utiliza ampliamente para tratar diversos tipos de acné. Sin embargo, su uso durante el embarazo supone un grave riesgo para la salud fetal debido a su elevado potencial teratogénico. Clasificada como de categoría X para mujeres embarazadas, la isotretinoína puede causar diversas malformaciones congénitas, como anomalías craneofaciales, cardiovasculares y del sistema nervioso central, incluso a dosis mínimas. A pesar de las contraindicaciones, el medicamento se sigue prescribiendo a mujeres en edad fértil sin una monitorización adecuada, lo que aumenta el riesgo de exposición fetal. Esta investigación tiene como objetivo destacar los efectos teratogénicos de la isotretinoína, analizar los mecanismos de acción de la sustancia en el desarrollo embrionario, investigar los tipos más comunes de malformaciones asociadas y evaluar los protocolos preventivos existentes. Se trata de una revisión bibliográfica descriptiva, basada en artículos científicos de las bases de datos PUBMED, SCIELO y BVS, publicados entre 2007 y 2025. Los resultados esperados pretenden contribuir a aumentar la concienciación sobre los riesgos del uso inapropiado de isotretinoína, promover la prevención de embarazos expuestos y reforzar la necesidad de políticas públicas eficaces para el uso seguro de este fármaco.

**Palabras clave:** Isotretinoína. Teratogenicidad. Malformaciones fetales. Roaccutane. Embriopatía.

## INTRODUÇÃO

A isotretinoína ( $\text{13-cis-ácido retinoico}$ ) é um isômero sintético da tretinoína, popularmente conhecida pelo nome comercial Roacutan®. Bastante difundido no Brasil, esse medicamento é comercializado pela empresa Roche e possui a fórmula química  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$ . Trata-se de um retinóide com potente ação antiséborreica, amplamente utilizado no tratamento oral de diversos tipos de acne (SÉGOVIA; GIROL, 2019).

9913

Com o avanço dos estudos, médicos e a população em geral passaram a compreender de forma mais clara os graves efeitos colaterais da exposição à isotretinoína durante a gestação. Apesar disso, ainda ocorrem prescrições de medicamentos com potencial teratogênico sem o devido acompanhamento. Esse uso indiscriminado aumenta significativamente o risco de gestações expostas e, consequentemente, de malformações congênitas (BÉRARD et al 2007).

Classificada na categoria X de risco gestacional, a isotretinoína é formalmente contraindicada durante a gravidez. Em resposta a esse risco, foram implementados programas de prevenção, como o Programa de Prevenção de Gravidez com Retinoides (PPP), nos Estados Unidos. Esses programas têm como objetivo conscientizar sobre os perigos do uso do medicamento durante o período fértil, além de recomendar o uso de métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento (RAWAN et al., 2021).

Em casos de concepção durante o uso da isotretinoína, há grande probabilidade de ocorrência de malformações fetais graves, incluindo alterações no sistema nervoso central (como hidrocefalia e microcefalia), dismorfismos faciais, fenda palatina, anomalias no ouvido externo (incluindo ausência de canais auditivos), alterações oculares (como microftalmia), malformações cardiovasculares (como transposição de grandes vasos e defeitos septais), além

de anomalias no timo e nas glândulas paratireoides. Nenhuma dose da substância é considerada segura durante a gestação (SÉGOVIA; GIROL, 2019).

Estudos demonstram que aproximadamente 50% das usuárias de isotretinoína estão na faixa etária entre 13 e 45 anos. A substância é considerada o agente teratogênico mais utilizado nos Estados Unidos e no Canadá. Estima-se que, no Canadá, cerca de 3 a cada 10.000 mulheres nessa faixa etária utilizam ou já utilizaram isotretinoína; nos EUA, esse número sobe para 3 a cada 1.000 mulheres. Apesar das advertências nos rótulos quanto à contraindicação do uso durante a gravidez, ainda são relatados casos de malformações decorrentes da exposição intrauterina à substância (BÉRARD et al 2007).

O uso da isotretinoína por mulheres em idade fértil representa uma séria preocupação de saúde pública, dado o alto risco de abortos espontâneos, interrupções voluntárias da gravidez e nascimentos de crianças com malformações graves. Tais condições frequentemente exigem cuidados médicos contínuos ao longo da vida. O mais alarmante é que esses desfechos poderiam ser evitados com medidas preventivas adequadas (BÉRARD et al 2007).

Apesar do conhecimento consolidado sobre o alto potencial teratogênico da isotretinoína e da existência de programas de prevenção da gravidez durante o seu uso, como o iPledge e outras iniciativas nacionais, ainda ocorrem gestações durante o tratamento em diferentes partes do mundo. Essa realidade evidencia uma lacuna entre teoria e prática: mesmo com diretrizes clínicas claras e protocolos rigorosos, a exposição fetal continua acontecendo. Esse cenário levanta questionamentos sobre a eficácia real dessas medidas, os desafios enfrentados pelos profissionais de saúde na orientação e monitoramento das pacientes, bem como a compreensão e adesão por parte das mulheres em idade fértil.

9914

Contextualizar sobre essa abordagem é essencial pois, embora a isotretinoína tenha benefícios dermatológicos significativos, os riscos embrionários severos, mesmo em doses mínimas, exigem ações mais contundentes de prevenção, informação e controle. Dessa forma justifica-se a importância de abordar este tema não apenas do ponto de vista farmacológico e clínico, mas também sob a ótica da saúde pública. É fundamental reforçar a necessidade de ações educativas, protocolos rigorosos de prescrição e políticas públicas voltadas à prevenção de gestações expostas. O esclarecimento sobre os riscos e a promoção de medidas de segurança são essenciais para garantir o uso responsável da isotretinoína e evitar desfechos gestacionais adversos que poderiam ser prevenidos.

## OBJETIVOS

### GERAL

Compreender sobre a teratogenicidade da Isotretinoína ( $\text{13-Cis-Ácido Retinoíco}$ ).

### ESPECÍFICOS

- Citar os mecanismos teratogênicos da isotretinoína e como sua ação interfere no desenvolvimento embrionário.
- Discorrer sobre a incidência e os tipos mais comuns de malformações fetais associadas ao uso de isotretinoína durante a gestação.
- Descrever as estratégias de prevenção e os protocolos de controle do uso da isotretinoína em mulheres em idade fértil, com foco em políticas públicas e programas de planejamento reprodutivo.

### MÉTODOS

O presente estudo está fundamentado em uma revisão bibliográfica descritiva. Essa modalidade de pesquisa acadêmica tem o propósito de mapear o estado da arte de investigações científicas sobre um determinado tema, contribuindo para uma compreensão mais aprofundada da problemática estudada. O desenvolvimento desta revisão segue um protocolo organizado em 9915 etapas sequenciais:

1. Definição do tema, formulação da pergunta norteadora e definição dos descritores;
2. Determinação dos critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão dos artigos);
3. Execução da busca dos artigos científicos nas plataformas de dados estabelecidas;
4. Seleção das produções encontradas;
5. Análise dos materiais selecionados;
6. Discussão e conclusão dos resultados obtidos.

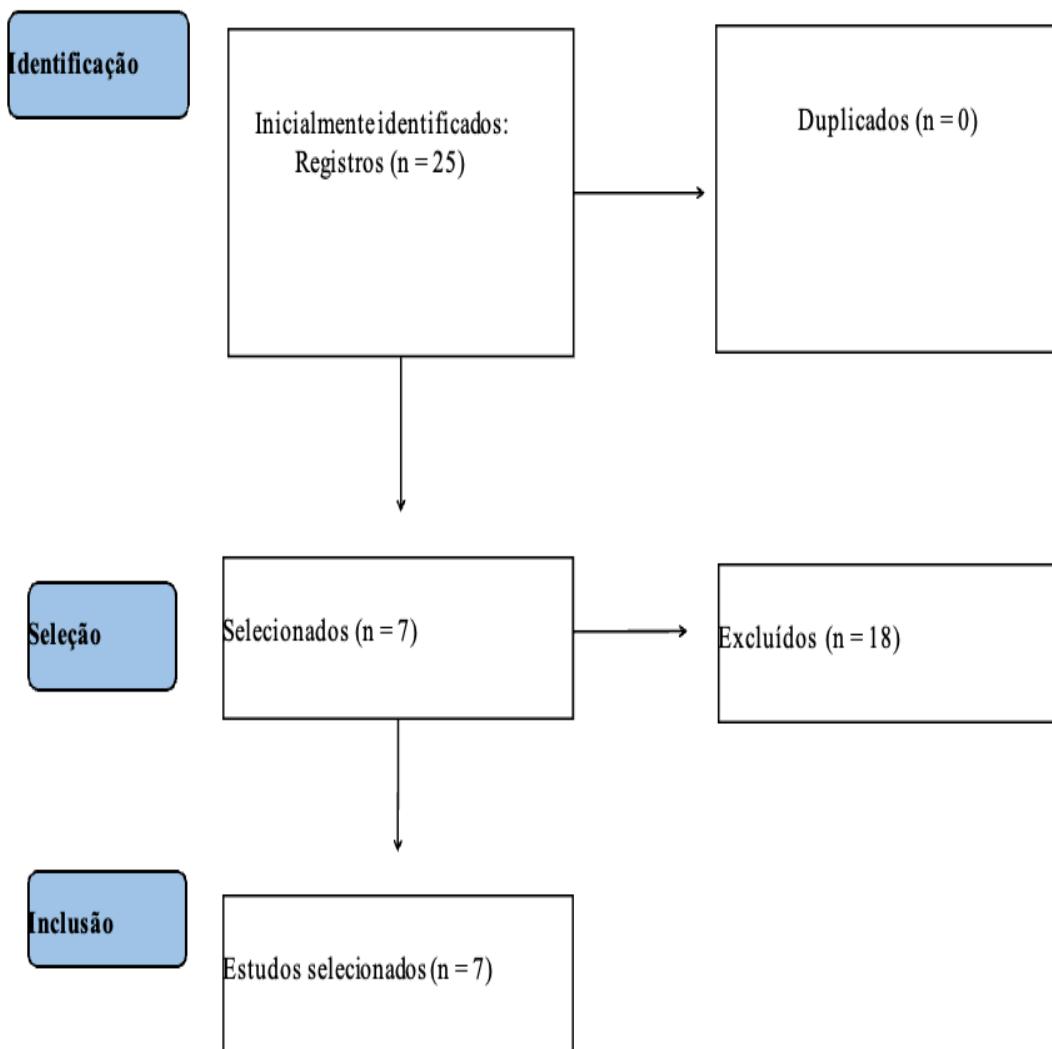
Definiu-se a seguinte pergunta de pesquisa para nortear o estudo: Como é possível alertar sobre a teratogenicidade e malformações causadas pela isotretinoína na gravidez?

A pesquisa sistemática foi realizada em três bases de dados de grande relevância na área da saúde: a National Library of Medicine (PUBMED), a Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e a Virtual Health Library (BVS). Os descritores controlados, identificados e registrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DECS), utilizados para a busca foram: Isotretinoína, Embriopatia, Malformações, Roacutan e Teratogenicidade. Para refinar a pesquisa e garantir a relevância dos resultados, os termos foram cruzados com o operador booleano AND.

Foram incluídos na análise os artigos científicos completos e disponíveis para acesso, publicados em português, inglês e espanhol, desde que fossem aderentes à temática proposta. A delimitação temporal da pesquisa abrange publicações dos últimos cinco anos, especificamente entre 2007 e 2025. Como critérios de exclusão, foram descartados os trabalhos que não se enquadram no período de publicação determinado ou aqueles cujos temas apresentavam baixa contribuição para o desenvolvimento do estudo.

## RESULTADOS

**Fluxograma 1:** Processo de seleção dos estudos, 2025.



**Fonte:** Autória Própria

**Tabela 1:** Estudos analisados na revisão.

Autor/Ano	Objetivo	Metodologia	Resultados	Conclusão
<b>SEGÓVIA; GIROL, (2019)</b>	Descrever os efeitos causados pelo uso de isotretinoína (Roacutan®) durante a gravidez.	Após a aprovação do CEP/UNIFIPA, os dados foram obtidos por meio de questionários online enviados a mulheres previamente contatadas em sites sobre gestação e Roacutan®. Elas foram convidadas a participar do estudo por meio de uma plataforma específica.	As participantes relataram ter utilizado o medicamento por motivos estéticos entre os anos de 2012 e 2018, quando estavam na faixa etária de 22 a 35 anos. Os períodos de uso foram inferiores a 20 dias (20%), de um mês a três meses (50%), de seis meses (20%) e de dez meses (10%), na dosagem de 20 mg, sendo um (80%) ou dois comprimidos diariamente.	Apesar de ser amplamente reconhecido o efeito teratogênico da isotretinoína durante a gestação, e do medicamento ser utilizado somente com prescrição médica e com recomendação de evitar a gravidez, ainda assim, são frequentes os casos de gestação durante o tratamento.
<b>CHOI et al., (2021)</b>	Analizar as taxas de malformações maiores (MM) em mulheres grávidas expostas à isotretinoína ao decorrer dos anos.	As metanálises de braço único e as metanálises de odds ratios entre estudos controlados foram conduzidas com o auxílio do Review Manager, versão 5.3.	Incluímos dez estudos elegíveis, que envolveram 2.783 mulheres expostas à isotretinoína. A taxa de morbidade materna (MM), ajustada pelo tamanho da amostra, foi de 15%. Para a metanálise, foram considerados três estudos que apresentaram um grupo de comparação não exposto.	Após 2006, a taxa de melanoma maligno em mulheres que usaram isotretinoína foi consideravelmente reduzida.
<b>JÚNIOR et al., (2022)</b>	Avaliar os riscos e efeitos colaterais em que é imprescindível a supervisão de um profissional durante o tratamento com este medicamento e analisar malformações congênitas.	O estudo foi fundamentado em pesquisa bibliográfica nas plataformas PubMed, Bireme, SciELO, Google Acadêmico e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS).	Após a fertilização, o óvulo inicia um rápido processo de divisão celular, começando dentro de 24 horas. Ele fica na trompa de Falópio por aproximadamente três dias após a fertilização.	É preciso realizar campanhas informativas sobre o uso da isotretinoína, a fim de conscientizar tanto os dermatologistas na prescrição quanto os pacientes no seguimento da terapia dermatológica na gestação para prevenir malformações congênitas.

9917

<b>FRANCO; SILVA; SILVA, (2022)</b>	Este estudo visa as mulheres que têm vida sexual ativa e estão grávidas, os efeitos teratogênicos dos medicamentos, além de detalhar sua indicação clínica.	Esta pesquisa consiste em uma revisão sistemática da literatura de artigos científicos disponíveis nas bases indexadas no portal de dados SciELO, Google Acadêmico, BVS e PubMED, no intervalo de 2000 a 2020.	A isotretinoína pode ser empregada no tratamento de várias dermatoses. As mais relevantes reações adversas incluem: mucosas e pele secas.	A isotretinoína exige uma atenção especial em mulheres que têm vida sexual ativa, devido à sua elevada teratogenicidade, é imprescindível aconselhá-las quanto à utilização de contraceptivos ao longo do tratamento com isotretinoína.
<b>NASCIMENTO; ANDRADE; ASSUNÇÃO, (2022)</b>	Analizar os efeitos que esses pacientes demonstraram durante e após o uso do tratamento conclusão do tratamento e os efeitos do tratamento em sua saúde física e mental.	Um formulário eletrônico na plataforma Google Formulários foi empregado para a coleta de dados, e os participantes da pesquisa são os estudantes de todos os cursos do período noturno da UniCesumar-Ponta Grossa, que se submeteram ao tratamento com isotretinoína.	Os exames mais comuns para iniciar ou monitorar o tratamento incluíram: perfil lipídico, beta HCG, enzimas hepáticas, entre outros. O efeito positivo na autoestima após o tratamento foi notável, diminuindo os riscos à saúde mental.	Assim, ficou evidente que a maioria das pessoas apresentou efeitos colaterais sem realizar o monitoramento laboratorial.
<b>FERREIRA et al., (2025)</b>	Pesquisar as complicações relacionadas ao uso de isotretinoína no tratamento da acne vulgar.	Esta é uma revisão integrativa que abrange artigos publicados entre 2015 e 2024 nos idiomas português, inglês e espanhol, com conteúdo acessível na íntegra.	As 10 publicações que atendem aos critérios de inclusão e exclusão indicam que há várias complicações associadas à utilização de isotretinoína no tratamento da acne vulgar.	A isotretinoína pode provocar uma série de efeitos colaterais, sendo as manifestações oculares e os sintomas relacionados ao sistema musculoesquelético. Ademais, podem ocorrer efeitos colaterais incomuns, como problemas cardíacos e complicações estéticas.
<b>REIS; SANTOS; ABREU, (2024)</b>	Discutir os efeitos colaterais da isotretinoína em pacientes com acne vulgar e grave, além da importância de seu uso.	Este estudo consiste em uma revisão da literatura por meio das bases de dados acessadas por meio da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), bem como das plataformas SCIELO,	A utilização deste medicamento deve ser feita sob orientação, a fim de garantir que seu uso seja da melhor forma possível, com atenção e cautela para evitar qualquer tipo de efeito desfavorável.	Este medicamento tem demonstrado ser altamente eficaz no tratamento da acne, sendo essencial, cuidado com os possíveis efeitos colaterais causados pelo seu uso.

		PubMed, Google Acadêmico e revistas relacionadas ao tema em estudo, no período de 2013 a 2022.		
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

Fonte: Autória Própria.

## DISCUSSÃO

O estudo de Segóvia; Girol. (2019), destacou que um programa eficaz deve priorizar a educação sobre contracepção eficaz. Isso garante que os médicos prescritores assegurem que as mulheres em idade reprodutiva que usam isotretinoína entendam os riscos fetais associados a esse medicamento e utilizem métodos contraceptivos eficazes sob orientação médica, com a recomendação de evitar a gravidez, visto que os casos de gestação durante o tratamento são frequentes. Assim, é fundamental que campanhas de conscientização sobre esse tema sejam realizadas de forma contínua.

Choi et al. (2021) indicam que a terapia com isotretinoína esteve relacionada a mudanças nos níveis plasmáticos de homocisteína e ácido fólico em pacientes com acne. Pacientes que receberam uma dose cumulativa maior de isotretinoína mostraram níveis significativamente altos de homocisteína e baixos de ácido fólico. Isso ocorreu porque o ácido fólico diminui os efeitos teratogênicos dos danos celulares causados pela isotretinoína nos processos de desenvolvimento da região média da face em embriões de ratos. É conhecido que o ácido fólico é essencial para o desenvolvimento embrionário.

9919

A pesquisa de Júnior et al. (2022), mostrou que depois da concepção, dentro de 24 horas após a fertilização, o óvulo inicia uma rápida divisão em várias células. Após a concepção, ele continua na trompa de Falópio por aproximadamente três dias. Posteriormente, o óvulo fertilizado (blastócito) prossegue com o processo de divisão enquanto transita lentamente pela trompa de Falópio até alcançar o útero. A próxima tarefa no útero é a anexação ao endométrio (implantação). No entanto, antes da implantação, o blastócito quebra sua camada protetora. Quando o blastócito entra em contato com o endométrio, ocorre uma troca de hormônios que auxilia na fixação do blastócito.

Franco; Silva; Silva. (2022), afirmam que, ao dispensar isotretinoína, o profissional deve orientar o paciente, especialmente se for uma mulher em idade fértil e com vida sexual ativa, sobre as possíveis reações adversas do medicamento. É fundamental garantir que a paciente compreendeu as instruções fornecidas, o que deve ser confirmado com a assinatura do termo de esclarecimento e responsabilidade da isotretinoína.

O estudo de Nascimento, Andrade e Assunção (2022) indica que a isotretinoína é um medicamento que requer cuidados e acompanhamento rigorosos. Portanto, ao iniciar o uso e durante todo o tratamento, é necessário realizar diversos exames para monitorar possíveis mudanças, como, por exemplo, o perfil lipídico, que é um efeito colateral comum associado ao uso da isotretinoína.

Ferreira et al. (2025) afirmam que a isotretinoína é frequentemente prescrita por dermatologistas para tratar a acne vulgar, sendo um dos medicamentos mais usados nesse campo. Embora tenha um perfil de segurança considerado adequado, a ocorrência de eventos adversos é relativamente frequente, principalmente no que diz respeito a manifestações oculares. A formação de cicatrizes pode estar mais ligada à severidade da acne e à resposta individual do paciente, em vez de estar diretamente relacionada ao uso da isotretinoína. O estudo indica que a isotretinoína, ao diminuir a inflamação, pode promover uma cicatrização mais benéfica.

O estudo de Reis, Santos e Abreu (2024) tem como objetivo alertar a população, especialmente os jovens, que são grandes consumidores de isotretinoína, sobre os possíveis efeitos colaterais. Como se trata de um medicamento de controle especial, é necessário o acompanhamento de um profissional de saúde, pois pode causar efeitos adversos em muitos pacientes, como ressecamento das mucosas, alteração na função da barreira da pele, fissura nos lábios, efeitos tóxicos sistêmicos, entre outros.

9920

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A isotretinoína, popularmente chamada de Roacutan, é um remédio bastante usado no tratamento da acne ao redor do globo. Sua ação farmacológica direta na diferenciação celular e no controle da função das glândulas sebáceas o torna eficiente na diminuição da inflamação cutânea. Entretanto, devido à sua elevada teratogenicidade, a isotretinoína é desaconselhada para mulheres em idade fértil que não empregam métodos contraceptivos adequados.

Assim, é fundamental que os pacientes em uso de isotretinoína sejam monitorados por profissionais qualificados, como médicos dermatologistas e farmacêuticos. A atenção farmacêutica é essencial para fornecer orientações precisas sobre medicamentos, esclarecendo dúvidas, oferecendo informações sobre a posologia correta, interações medicamentosas e estratégias para reduzir os efeitos colaterais.

Ademais, é fundamental destacar a necessidade de pesquisas contínuas sobre a isotretinoína, com o objetivo de tornar seu uso cada vez mais seguro e eficiente no tratamento

da acne. A aquisição do medicamento em farmácias deve ser limitada à apresentação de uma receita especial fornecida por um médico dermatologista, enfatizando a importância de uma abordagem multidisciplinar para assegurar a segurança e a eficácia do tratamento com isotretinoína.

## REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de normas e procedimentos para vacinação. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2001.

BUENDÍA, J. A.; PINEDA, A. Economic impact of rotavirus gastroenteritis in a developing country. *BMC Public Health*, v. 22, n. 1, 2022.

CAVALCANTI, A. M. S. et al. Uso racional de medicamentos: uma abordagem multidisciplinar. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 43, n. 4, p. 529–538, 2007.

MEDEIROS, M. F. T. et al. Infecção hospitalar: aspectos epidemiológicos e prevenção. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 49, n. 1, p. 72–82, 1996.

PEREIRA, P. K. et al. Detecção precoce da perda auditiva em crianças: revisão de literatura. *Archivos Argentinos de Pediatría*, v. 116, n. 2, p. e242–e249, 2018.

WILKINSON, M.; BRODIE, A. G. Hearing loss in children: a clinical study. *The Journal of Laryngology & Otology*, v. 98, n. 3, p. 293–299, 1984. 9921

ZAGURY, D. et al. Neurocognitive outcomes in children with congenital heart disease. *Pediatric Research*, v. 83, p. 998–1005, 2018.