








ARTIGO ESPECIAL

Consenso sobre o uso da isotretinoína oral na dermatologia – Sociedade Brasileira de Dermatologia ☆,☆☆



Ediléia Bagatin ^a, Caroline Sousa Costa ^b, Marco Alexandre Dias da Rocha ^a, Fabíola Rosa Picosse ^a, Cristhine Souza Leão Kamamoto ^c, Rodrigo Pirmez ^d, Mayra Ianhez ^e e Hélio Amante Miot ^{f,*}

^a Departamento de Dermatologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^b Disciplina de Dermatologia, Universidade Federal do Piauí, Piauí, PI, Brasil

^c Clínica Privada, São Paulo, SP, Brasil

^d Centro de Estudos dos Cabelos, Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay, Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^e Departamento de Medicina Tropical e Dermatologia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil

^f Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil

Recebido em 19 de dezembro de 2019; aceito em 11 de maio de 2020

Disponível na Internet em 18 de novembro de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Acne vulgar;
Dermatite seborreica;
Isotretinoína;
Rosácea;
Vitamina A

Resumo

Fundamentos: A isotretinoína é retinoide sintético derivado da vitamina A, com múltiplos mecanismos de ação, altamente eficaz no tratamento da acne, apesar dos eventos adversos comuns controláveis e dose-dependentes. A teratogenicidade, dose-independente, é o mais grave deles. Portanto, indicações não aprovadas exigem critérios rigorosos.

Objetivo: Comunicar experiência e recomendação de dermatologistas brasileiros sobre uso oral do fármaco em dermatologia.

Métodos: Oito especialistas, de cinco universidades, foram indicados pela Sociedade Brasileira de Dermatologia para elaborar consenso sobre indicações desse fármaco. Pela metodologia DELPHI adaptada, foram relacionados elementos relevantes e foi feita extensa análise da literatura. O consenso foi definido com aprovação de, no mínimo, 70% dos especialistas.

Resultados: Com aprovação de 100% dos autores, não houve dúvidas sobre a eficácia da isotretinoína oral no tratamento da acne, até como adjuvante na correção das cicatrizes. Os eventos adversos comuns frequentes e controláveis são os mucocutâneos; outros, como atraso

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.09.001>

☆ Como citar este artigo: Bagatin E, Costa CS, Rocha MAD, Picosse FR, Kamamoto CSL, Pirmez R, et al. Brazilian Society of Dermatology consensus on the use of oral isotretinoin in dermatology. An Bras Dermatol. 2020;95(S1):19–38.

☆☆ Trabalho realizado na Sociedade Brasileira de Dermatologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: heliomiot@gmail.com (H.A. Miot).

no crescimento, cicatrização anormal, depressão e doença inflamatória intestinal, foram exaustivamente investigados e não existem evidências de associação causal – são raros, individuais e não devem contraindicar o uso do fármaco. Sobre indicações não aprovadas, pode representar opção em casos de rosácea refratária, dermatite seborreica grave, estabilização do campo de cancerização com fotoenvelhecimento avançado e, embora incipiente, alopecia frontal fibrosante. Para distúrbios da queratinização, a acitretina apresenta desempenho superior. Na opinião dos autores, não são recomendadas indicações com finalidade unicamente estética ou controle da oleosidade, particularmente para mulheres em idade fértil.

Conclusões: Foram apresentadas e avaliadas criticamente as indicações aprovadas e não aprovadas, a eficácia e os efeitos adversos da isotretinoína oral em dermatologia.

© 2020 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A isotretinoína (ácido-13-cis-retinoico) oral é retinoide derivado da vitamina A. Foi sintetizada em 1955, mas somente em 1973 iniciaram-se estudos sobre seu uso na psoríase, distúrbios genéticos da queratinização, acne cística e carcinoma basocelular. Nos anos 1980, tornou-se a opção mais efetiva para o tratamento da acne nódulo-cística. Atualmente, é indicada para formas moderadas resistentes a outros tratamentos. Foi aprovada para acne nos Estados Unidos em 1982, na Europa em 1983 e no Brasil em 1990 e, revolucionou o tratamento das formas graves de acne.¹⁻⁵

Os efeitos colaterais clínicos (mucocutâneos) e laboratoriais (função hepática e perfil lipídico) são dose-dependentes, previsíveis, controláveis e reversíveis, exceto a teratogenicidade. A acne é a única indicação aprovada, embora muitos usos não aprovados tenham sido relatados.⁶⁻⁸

A isotretinoína atua como pró-fármaco, convertida em ácido *all-trans* retinoico (ATRA) no citoplasma das células para ser transportada ao núcleo, onde se liga aos receptores nucleares de ácido retinoico, RAR e RXR, isoformas α , β , γ .⁹ Os mecanismos de ação conhecidos são: normalização da hiperqueratinização infundibular, inibição da produção das citoqueratinas 1, 10 e 14, filagrina e metaloproteinases de matriz (MMPs) e aumento das citoqueratinas 7, 13 e 19, laminina B1 e IL-1. Efeitos na proliferação, diferenciação, apoptose e renovação celular, além da imunomodulação, relacionam-se à regulação da expressão de genes, influem em fatores de transcrição nucleares. Ocorre ativação de alguns genes (supressores de tumores ou apoptóticos, como p53 e BAX e codificadores da produção de colágeno e fibronectina) e inibição de outros (envolvidos no metabolismo lipídico).¹⁰⁻¹² Sobre a apoptose, o ATRA aumenta a expressão do fator de transcrição *forkhead box O3* (FoxO3), ativa a via ligante indutora de apoptose relacionada ao fator de necrose tumoral (TRAIL) e a produção das caspases FoxO1, interrompe o ciclo celular, pela expressão dos genes p21, 27 e 53.¹³⁻¹⁶ A ativação do FoxO1, corregulador negativo do receptor de andrógeno, receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR gama) e *liver X receptor*-[α] *sterol response element binding protein-1c* (SREBP-1c), reduz a lipogênese. A atenuação do alvo mecanístico do complexo 1 de rapamicina (mTORC1) estimula a expressão do PPAR gama e SREBP-1c.¹⁶ Pela regulação negativa de genes relacionados à via IGF1 (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1)/PI3K (fosfatidilinositol

3-quinase)/AKT (proteína quinase B)/mTORC1 e positiva dos responsáveis pelas vias FoxO1 e FoxO3/TRAIL/caspase, há supressão da sebogênese e apoptose de sebócitos.¹⁶⁻¹⁸ A ativação das vias p53 representa a interligação entre as vias sinalizadoras reguladas positiva ou negativamente pela isotretinoína. A proteína BAX induz a apoptose de queratinócitos com mutações induzidas pela radiação UV e tem sua expressão reduzida pela isotretinoína, dada sua ação anticarcinogênica.¹⁴ É o único fármaco que isoladamente atua nos quatro fatores etiopatogênicos da acne: reduz a hiperqueratinização acroinfundibular e a comedogênese; suprime a sebogênese, pela redução em até 90% do tamanho e atividade das glândulas sebáceas; diminui a população de *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*), antes denominado *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) por alteração no microambiente folicular e modula a inflamação pela regulação negativa dos receptores de membrana *toll-like 2* e 4 (TLR-2 e 4) dos queratinócitos, sebócitos, monócitos, células da córnea e células imunes.¹⁸⁻²² Esses receptores são ativados ao reconhecer padrões moleculares do *C. acnes* e, quando inibidos, há regulação negativa das vias nucleares NF- κ B (fator nuclear kappa B) que desencadeia a produção de citocinas (IL-8, IL-1 β , IL-17, IFN- γ) e AP-1 (proteína ativadora 1), responsável pela síntese de MMPs.^{13,20} Após 40 anos, acredita-se que não estão elucidados todos os mecanismos de ação na pele e outros órgãos. Porém, o conhecimento existente explica a eficácia na acne vulgar e os eventos adversos e justifica as indicações não aprovadas.²³⁻²⁵

As ações da isotretinoína em diferentes células, que explicam os efeitos benéficos e eventos adversos, estão resumidas na [tabela 1](#).

O objetivo deste artigo é apresentar o consenso sobre os efeitos da isotretinoína oral na pele e suas indicações, na acne e outras ainda não aprovadas, apesar da existência de dados relevantes na literatura consultada.

Métodos

Oito dermatologistas, *experts* no tema “isotretinoína”, foram indicados para a composição de um consenso sobre o uso da isotretinoína oral em dermatologia, considerou-se a metodologia DELPHI adaptada. Na primeira fase, houve discussão sobre tópicos relevantes e estruturação do texto no qual cada autor responsabilizou-se por um tópico; na segunda fase, foi feita revisão bibliográfica e elaboração dos

Tabela 1 Mecanismo de ação da isotretinoína oral em diferentes tipos celulares

Tipo de célula	Efeito da isotretinoína (desejado ou adverso)
Sebócito	↓ Produção de sebo; melhoria da acne
Células da crista neural	Teratogenicidade
Células do hipocampo	Redução da neurogênese hipocampal: depressão
Queratinócito	Efeitos adversos mucocutâneos – alteração corneificação
Células do folículo piloso	Eflúvio telógeno
Miótico	Liberção de CPK
Hepatócito	Liberção de transaminases
Epitélio intestinal	Doença inflamatória intestinal
Células meibomianas	Olhos secos

CPK, creatina fosfoquinase.

textos. As bases consultadas foram: *Cochrane Skin Group Specialised Register*, *Cochrane Library*, Medline, PubMed, Embase, Lilacs, buscaram-se publicações em português, inglês e espanhol, por meio das seguintes palavras-chave: isotretinoína, aliança terapêutica, dermatologia, acne vulgar, dermatite seborreica, rosácea, psoríase, ceratose actínica, envelhecimento da pele, *Dermatology, oral isotretinoin, off label use, off label prescribing, acne, skin diseases, rosacea, photoaging of skin, actinic keratosis, seborrheic dermatitis, psoriasis, alopecia*. O primeiro autor e o mentor ficaram responsáveis por construir um texto único e enviá-lo para a revisão pelos demais. Na terceira fase, ambos estabeleceram o consenso dos textos, permaneceram aqueles que atingiram 70% de consenso.

Resultados/discussão

Foram definidos dois tópicos sobre isotretinoína oral em dermatologia: acne vulgar e indicações relevantes, não aprovadas (doenças inflamatórias da pele e couro cabeludo, fotoenvelhecimento e campo de cancerização). Os resultados e a discussão de cada tópico são apresentados a seguir.

Acne vulgar

A isotretinoína é o único fármaco que atua em todos os fatores etiopatogênicos da acne vulgar, mantém-se como a única monoterapia capaz de proporcionar a remissão prolongada ou a cura em até 80% dos pacientes, com um ciclo de tratamento.

A acne vulgar, doença inflamatória crônica, imunomediada e multifatorial, acomete a unidade pilosebácea e está entre as três dermatoses mais prevalentes no mundo.²⁶ Pode gerar sequelas físicas (cicatrices) e psíquicas, só superadas pelos eczemas.²⁷ Acomete 80%–90% da população mundial em alguma fase da vida, com pico de prevalência entre 16–20 anos.^{28–32} Foi a principal causa de visita ao dermatologista no levantamento entre associados da Sociedade Brasileira de Dermatologia e outros estudos epidemiológicos.^{33–35}

A eficácia clínica da isotretinoína oral é superior aos outros tratamentos da acne, promove cura ou remissão prolongada,³⁶ melhora da qualidade de vida e do dano psicossocial, porém com efeitos adversos em até 90% dos pacientes.^{36–39} As figuras 1 e 2 ilustram pacientes tratados com isotretinoína oral, com cura da acne e ausência de recidiva em dois anos de seguimento. Algumas controvérsias sobre eventos raros e graves, particularmente depressão, suicídio e doença inflamatória intestinal (DII), não tiveram associação causal comprovada.⁴⁰ Foi aprovada para acne grave (conglobata e nódulo-cística), mas evidências demonstradas em estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs), desde 1980, em revisões sistemáticas (RSs), consensos e recomendações de sociedades de dermatologia tornaram possível expandir a indicação para formas nódulo-cística e papulopustulosa moderadas, resistentes aos outros tratamentos, tendência a cicatrizes, prejuízo emocional e das funções sociais.^{1,2,36,38,40–74} Um curso único do fármaco leva à cura em 2/3 dos pacientes. Recorrências podem ocorrer, mas são mais leves e controláveis com tratamentos tópicos.⁶⁶ Algumas características da doença favorecem a recidiva e o retratamento.^{66,75–78}

A tabela 2 apresenta indicações, contraindicações e advertências ao uso, além das características da acne relacionadas à necessidade de retratamento. Apesar de 31 ECRC, duas RSs concluíram que são necessários estudos com melhor metodologia, menos heterogêneos quanto aos desfechos sobre a eficácia, particularmente nos estudos comparativos entre o uso da isotretinoína oral e antibióticos orais associados a agentes tópicos (combinações de retinoide e peróxido de benzoila). Ainda, os estudos devem incluir maior número de participantes, principalmente do sexo feminino, pré-adolescentes e com acometimento do tronco e analisar desfechos de eficácia em longo prazo, em especial a superioridade desse fármaco quanto à cura ou remissão prolongada da acne.^{40,70}

A dose aprovada em bula é de 0,5 a 1 mg/kg/dia, ingerida após as refeições, pelo caráter lipofílico da molécula, exceto para a variante isotretinoína-lidose, não disponível no Brasil, que pode ser administrada em jejum.^{66,79} Um ECRC comparou a dose diária em duas refeições versus dose única; não houve diferença na eficácia, mas efeitos adversos foram mais observados com dose única.⁶⁷ Porém, há preferência pela dose única para maior adesão.⁷⁹ RS analisou ECRC com diferentes doses diárias e esquemas terapêuticos.⁴⁰ A eficácia foi maior entre grupos que receberam dose convencional ou baixa (< 0,5 mg/kg/dia) diariamente quando comparada ao uso intermitente, em pulsos mensais ou dias alternados.^{56,62,68} Efeitos adversos leves foram mais frequentes com uso diário e contínuo, sob dose baixa ou convencional.^{55,56,60,62,68} O uso intermitente foi menos eficaz e não é recomendado.³⁶ Recentemente, estudos mostraram tendência à prescrição de doses diárias mais baixas (0,1–0,5 mg/kg, até 5 mg) para acne moderada, com duração mais prolongada, até 18 meses, menos eventos adversos, melhor tolerabilidade e índices de recidiva similares aos observados com dose convencional, mantém-se o tratamento por dois a quatro meses após a resolução total das lesões.^{38,71,80–82} Duração prolongada é necessária nos casos graves e acometimento extrafacial.⁷⁷ A dose total aprovada (120 a 150 mg/kg) mantém-se nos estudos



Figura 1 Paciente de 18 anos com acne inflamatória moderada na face e tronco havia quatro anos, apresentava cicatrizes, com impacto negativo relevante na qualidade de vida. Submetido anteriormente a quatro ciclos de ciclina oral associada à combinação tópica de peróxido de benzoíla e adapaleno, com melhoria e recidiva em dois a três meses. No último ciclo, apresentou piora na vigência do tratamento. Foi tratado com isotretinoína oral 40 mg/kg/dia (0,6 mg/kg/dia), com regressão total das lesões após quatro meses e manutenção por mais um mês (dose total = 100 mg/kg/dia) – esquema terapêutico baseado em publicações recentes. Fotos antes e após o tratamento com isotretinoína oral. Tratamento de manutenção com adapaleno 0,1% gel por 12 meses. Não houve recidiva.



Figura 2 Paciente de 22 anos com acne conglobata apenas na face havia 15 meses. Tratado anteriormente com antibióticos orais e produtos tópicos (não soube informar nomes), sem melhora. Foi introduzida isotretinoína 20 mg/dia (0,3 mg/kg/dia) e prednisona 40, 30, 20 e 10 mg/dia a cada sete dias. A duração do tratamento, sempre com a mesma dose diária, foi de 18 meses (160 mg/kg), até resolução completa das lesões. Tratamento de manutenção com peróxido de benzoíla 5% por 12 meses. Não houve recidiva.

clínicos, consensos e prática dermatológica; porém, nunca houve um racional baseado em ECRC.⁸¹⁻⁸⁴ Estudos com melhor metodologia mostraram que a dose total fixa não é o melhor referencial para a duração do tratamento, que deve considerar condições individuais, regressão da doença e manutenção por dois a quatro meses, após resolução total das lesões.^{40,71,77,81,82,84,85}

Eventos adversos clínicos mucocutâneos, dose-dependentes, são comuns, como a queilite (que afeta 90%–100% dos pacientes), xerose cutânea, dos olhos e mucosa nasal. São controláveis com o uso de lubrificantes labiais, emolientes oculares e nasais e regridem com a redução da dose ou a suspensão do tratamento.³⁶ Outros eventos raros são: alopecia, granuloma piogênico, fotossensibilidade, artralgias, mialgias, cefaleia, anorexia, insônia e irritabilidade.⁷⁰ O risco mais grave é a teratogenicidade, dose-independente.^{4,40} A gravidez pode ter evolução normal em 65%–85% dos casos, mas há risco de aborto espontâneo (10,9%–20%) e embriopatias (18%–28%), com

anomalias craniofaciais, do sistema nervoso central, timo e cardiovasculares.⁴⁻⁷ A possibilidade de gravidez deve ser afastada (teste e aguardar menstruação); é obrigatória a prescrição de anticoncepcionais orais ou dispositivos intrauterinos associados a preservativo para mulheres em idade fértil, exceto se histerectomizadas.^{4,83} A dosagem da betagonadotrofina coriônica sanguínea deve ser solicitada previamente e mensalmente, durante o tratamento. Não há riscos para gestações futuras, liberadas um mês após o término do tratamento.^{83,86}

A hipótese de desencadeamento de distúrbios psiquiátricos e DII causou inúmeros processos judiciais nos Estados Unidos. Entretanto, nenhum ECRC comprovou essas associações.^{40,70} Análise qualitativa de 14 estudos não randomizados sobre eventos adversos graves, dos quais nove eram sobre psiquiátricos e sete sobre DII, não detectou aumento do risco.^{40,87-95} Outras duas RS, com metanálise, avaliaram depressão e DII e não detectaram risco aumentado pela exposição à isotretinoína. Contrariamente, foi

Tabela 2 Indicações, contraindicações, advertências e características da isotretinoína no tratamento da acne e condições relacionadas à necessidade de retratamento

Indicações de uso	Condições relacionadas à necessidade de mais de um curso de tratamento	Contraindicações ao uso	Advertências ao uso
Acne grave (conglobata e nódulo-cística)	Idade < 16 anos e história familiar de acne grave	Tratamento concomitante com antibiótico do grupo das tetraciclinas (risco de hipertensão intracraniana)	A isotretinoína oral pode reduzir os níveis séricos de carbamazepina e fenitoína (cuidado ao usar concomitantemente)
Acne moderada (nódulo-cística ou papulopustulosa) com: resistência aos tratamentos iniciais, tendência a cicatrizes, prejuízo emocional importante ou comprometimento das funções sociais	Acne de longa duração	Insuficiência hepática	Microdoses de progesterona (“minipílulas”) são inadequadas à contracepção necessária
	Sexo feminino e alterações hormonais (síndrome dos ovários policísticos)	Gestação e amamentação	Não doar sangue durante o tratamento e até 30 dias após o término (risco de exposição acidental de gestante à substância)
	Ingestão da substância fora do horário das refeições (exceto isotretinoína-lidose, não disponível no Brasil)	Hipervitaminose A preexistente	Evitar exposição solar
	Presença de macrocomedões	Dislipidemia grave	
	Interrupção do tratamento antes do clareamento total	Alérgicos à soja e a parabeno (excipiente e conservante na formulação das cápsulas, respectivamente)	
	“Atletas hormonais”: pacientes com hiperandrogenismo secundário ao uso de andrógenos		

demonstrada redução dos níveis de depressão comparados à terapia tópica.⁹⁶

A acne relaciona-se a dano psicossocial, aumento do risco de depressão e suicídio, condições já presentes na adolescência.^{81,97} Podem existir subgrupos mais suscetíveis à depressão e psicose induzidas, de forma idiossincrásica, pela isotretinoína.^{40,98} Histórico pessoal e/ou familiar de depressão não contraindicam o uso da substância, em doses diárias baixas e monitoramento do humor e comportamento na rotina diária, junto com psiquiatra.⁸¹

O risco aumentado de DII já foi associado ao uso prévio de antibióticos e à própria acne.^{72,91,99} Assim, histórico de DII não contraindica a isotretinoína.

A exacerbação da acne nas primeiras oito semanas do tratamento está relacionada à apoptose dos sebócitos, liberação de antígenos e resposta inflamatória intensa; ocorre em 15%–18% dos pacientes, com resolução

espontânea.¹⁰⁰ Entretanto, pode mimetizar acne fulminante, sem sintomas sistêmicos, com intensa inflamação, ulceração, crostas e cicatrizes.¹⁰¹ O fármaco deve ser mantido em dose baixa e associado à prednisona, 0,5–1 mg/kg/dia por duas a quatro semanas ou até resolução. Acne grave e extensa (face, tórax e dorso), macrocomedões e história familiar indicam início do tratamento com dose diária baixa (0,1–0,2 mg/kg), associada à prednisona nas primeiras duas a quatro semanas; a dose baixa deve ser mantida por oito semanas, pode ou não ser aumentada gradualmente junto com retirada fracionada do corticoide.^{36,42,100–102}

Alterações laboratoriais correspondem a 2% dos eventos adversos detectados.⁷⁰ Dosagens séricas mais frequentemente alteradas, de acordo com revisões sistemáticas e metanálises, são: triglicerídeos (44%), colesterol total, LDL-colesterol (33%) e enzimas hepáticas (11%).^{70,103} Não há evidência de que essas elevações aumentem o risco

Tabela 3 Procedimentos dermatológicos para pacientes em uso de isotretinoína oral atual ou recente

Seguros	Não recomendados
Dermoabrasão manual	Dermoabrasão mecânica
Microdermoabrasão	Peelings profundos
Microagulhamento	Lasers ablativos
Lasers fracionados ablativos e não ablativos	Excisões dermatológicas profundas, retalhos musculares
Peelings médios e superficiais	
Q-Switched lasers e lasers vasculares	
Radiofrequência fracionada microagulhada	
Biópsias, excisões superficiais	

cardiovascular.^{36,40} Recomenda-se perfil lipídico e hepático prévio, repetidos após um mês e a cada três meses.⁸³ Uma análise do monitoramento laboratorial concluiu que exames solicitados com menor frequência é conduta segura e econômica, uma vez que alterações são raras ou discretas e reversíveis. Assim, recomenda-se perfil lipídico e hepático basais e após dois meses repetem-se apenas os alterados, de acordo com a história médica do paciente.¹⁰² Entretanto, alguns autores e até o Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil ainda recomendam monitoramento frequente. Estudo bem recente também concluiu que a qualidade do cuidado ao paciente com acne pode ser melhorada pela redução da frequência da avaliação dos lípidos e função hepática e eliminação do hemograma.¹⁰³ A possibilidade de interferência na força, fadiga e resistência muscular foi investigada e nenhuma diferença foi observada em estudo que comparou com indivíduos que não usavam isotretinoína.¹⁰⁴ Assim, dosagem de creatina fosfoquinase só são indicadas se o paciente apresentar dor muscular intensa.¹⁰⁵

O risco de cicatrizes anormais pelo uso da isotretinoína foi avaliado e cinco guias de conduta recentemente publicados concluíram não haver evidências para retardar os procedimentos cosméticos superficiais, biópsias e cirurgias dermatológicas sem envolvimento de planos musculares (tabela 3). Estudo observacional retrospectivo demonstrou não haver tendência à cicatriz hipertrófica e quelóide entre pacientes com acne que usaram isotretinoína oral.¹⁰⁶ Ao contrário, algumas publicações recentes enfatizaram que o uso do laser é seguro, até com melhores resultados para cicatrizes se iniciado no último mês do tratamento com a isotretinoína.¹⁰⁷⁻¹¹¹

Indicações não aprovadas

Doenças inflamatórias

Rosácea. Acredita-se que a isotretinoína possa atuar na rosácea pela modulação da imunidade inata e redução da resposta inflamatória por meio da regulação negativa da expressão do TLR-2 nos queratinócitos. O uso não aprovado é indicado para rosácea papulopustulosa moderada a grave, dose diária baixa (0,25–0,3 mg/kg), por quatro meses, redução lenta e progressiva. O tratamento de manutenção é obrigatório, com medicamentos tópicos (metronidazol,

ácido azelaico ou ivermectina) ou isotretinoína em microdoses (20 mg/semana), com controle laboratorial e risco de gravidez.¹¹²⁻¹²⁶

A isotretinoína oral para rosácea grave foi relatada pela primeira vez em 1981, em estudo alemão que demonstrou eficácia e maiores períodos de remissão quando comparada aos tratamentos habituais. Foram usadas doses diárias de 0,05 mg/kg, 0,5 mg/kg ou 1 mg/kg, por 12–28 semanas. Houve regressão de 50% das lesões inflamatórias em duas semanas e 95% em oito semanas. Apenas telangiectasias e conjuntivite crônica apresentaram pouca melhoria. Remissões por mais de 12 meses foram observadas. Os efeitos colaterais foram queilite discreta e aumento leve dos triglicérides e colesterol.¹¹² Um estudo multicêntrico que incluiu 92 pacientes, com duração de 20 semanas e que considerou as mesmas doses, concluiu pela eficácia da isotretinoína na rosácea refratária aos tratamentos prévios recomendados.¹¹³ Um ECRC comparou a isotretinoína na dose de 10 mg/dia versus tretinoína a 0,025% em creme ou ambos, por 16 semanas e outras 16 semanas manutenção com tretinoína ou placebo creme na rosácea grave, sem diferenças e nem vantagem da associação. Os eventos adversos foram mínimos e bem tolerados.¹¹⁴

O uso da isotretinoína oral no tratamento da rosácea é relatado desde os anos 1980, na maioria das vezes por autores europeus e americanos. Vale destacar a primeira publicação na América Latina em 1994, de autor chileno que observou, em série de seis casos tratados por três a seis meses, com dose de 0,5 mg/kg/dia, remissão rápida das pápulas e pústulas, melhoria das manifestações oculares, poucos efeitos colaterais e resultados mantidos por aproximadamente 15 meses.¹¹⁵

Estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, incluiu 573 pacientes com rosácea papulopustulosa e fimatosa e comparou diferentes doses (0,3; 0,5; 1 mg/kg/dia) versus doxiciclina 100 mg/dia, 14 dias e depois 50 mg/dia versus placebo. Após 12 semanas, a dose de 0,3 mg/kg/dia mostrou-se mais efetiva do que o placebo, eficácia igual ou superior à doxiciclina (redução de 90% versus 83% das lesões) e menos efeitos colaterais.¹¹⁶

Outro estudo multicêntrico, randomizado, que incluiu 156 pacientes, comparou a dose de 0,25 mg/kg/dia (n = 108) versus placebo (n = 48) por quatro meses. O desfecho primário (90% de redução no número de lesões) ocorreu em 57% versus 10%. Recidiva em quatro meses ocorreu em 58% dos pacientes. Sugeriram-se estudos para investigar a dose mínima para manter a remissão.¹¹⁷

Para controlar recidivas, foram propostas microdoses em esquema contínuo. Doze pacientes com rosácea recidivante foram tratados com 10–20 mg/dia, quatro a seis meses e posteriormente manutenção com 0,03–0,17 mg/kg/dia, média 0,07 mg/kg/dia, por até 33 meses. Houve melhoria na qualidade de vida, sugeriu-se que microdoses seriam uma opção melhor que múltiplos ciclos de antibioticoterapia.¹¹⁸ Em outro estudo, 25 pacientes foram tratados com dose de 20 mg/dia, por quatro meses, com redução rápida do eritema e lesões inflamatórias; posteriormente, redução lenta da dose, por seis meses, até 20 mg/semana. Houve recidiva em 45% dos casos em 11 meses.¹¹⁹

A rosácea fulminante é forma especial, rara, altamente inflamatória, no centro da face, com início abrupto e presença de pápulas, pústulas, nódulos e trajetos

sinuosos que drenam secreção seropurulenta, coalescentes. O tratamento de escolha é a isotretinoína associada à prednisona, 40–60 mg/dia. Recomenda-se dose diária inicial de 0,2–0,5 mg/kg, aumentada até 0,5–1 mg/kg, durante três a quatro meses.¹²⁰

Não existem estudos controlados e randomizados sobre o uso da isotretinoína oral na rosácea fimatosa. Um autor de Singapura relatou, em carta, redução de rinofima em um paciente após seis meses de tratamento com isotretinoína, 20 mg/dia, com tendência a recorrência após oito meses. O autor comenta que é uma opção para a redução da lesão para posterior procedimento cirúrgico ou laser.¹²¹ Na última RS publicada não foi possível incluir estudos sobre fima.¹²² Por suprimir a glândula sebácea e diminuir a sebogênese, a isotretinoína poderia atrasar a progressão do fima quando usada na fase pré-fibrótica, com melhores resultados em pacientes jovens, porém há recorrência após suspensão do fármaco.^{122,123} O painel global de consenso, ROSaceaConsensus (ROSCO), coloca a isotretinoína como opção terapêutica na forma inflamatória (papulopustulosa) grave e no fima inflamado, em estágio inicial, com alto grau de recomendação.¹²⁴

Em relação à rosácea ocular, um artigo de revisão apontou benefício e segurança da isotretinoína.¹²⁵ Estudo recente comparativo com doxiciclina, publicado por oftalmologistas e dermatologistas brasileiros, mostrou que, apesar de a doxiciclina ter sido mais eficaz, a isotretinoína, na dose de 10 mg/dia, também melhorou a blefarite e a conjuntivite, sem eventos adversos.¹²⁶

Revisão sistemática, com metodologia Cochrane, concluiu que a isotretinoína tem grau de recomendação elevado para rosácea papulopustulosa moderada a grave ou recidivante ou não responsiva à antibioticoterapia e para fimas inflamados. A dose de 0,25 mg/kg/dia por 12–16 semanas é superior a doxiciclina, 50–100 mg/dia. A manutenção com tópicos é sempre recomendada.¹²²

Grupo ibero-latino-americano de estudos da rosácea publicou algoritmo de tratamento que incluiu a isotretinoína em dose diária baixa para os subtipos papulopustulosa e glandular hiperplásica/fimatosa.¹²⁷ Guia de conduta canadense foi publicado com a mesma recomendação.¹²⁸ Artigo de revisão destaca os resultados excelentes desse fármaco para rosácea e recomenda que os dermatologistas considerem essa opção, uma vez que, após mais de 30 anos de uso, sua segurança está estabelecida, reduz o uso de antibióticos orais para doença crônica.^{129,130} A Sociedade Americana de Acne e Rosácea, em seu consenso, sugere a isotretinoína para eritema centofacial difuso com pápulas e pústulas, rosácea granulomatosa e fimas iniciais.¹³¹ A dose baixa é eficaz, com menos efeitos colaterais e boa adesão. Há necessidade de controle clínico e laboratorial e atenção à teratogenicidade.¹³² Por afetar a face, a rosácea tem impacto negativo na qualidade de vida; seu controle proporciona benefício nas questões emocionais, sociais e profissionais dos pacientes.¹³³

Dermatite seborreica (DS). A DS é dermatose inflamatória crônica, recorrente, localizada em áreas de alta concentração de glândulas sebáceas: face (88%), região retroauricular, couro cabeludo (70%), face anterior do tórax (27%), membros inferiores (2%) e superiores (1%) e flexuras (5%).¹³³

Apesar do pouco conhecimento sobre a etiopatogenia da DS, admite-se que a eficácia da isotretinoína seja explicada pela ação sebossupressiva e modulação da imunidade inata e resposta inflamatória, ou seja, regulação negativa do TLR-2 e da via NF-κB, com redução na produção de citocinas. Na DS, o TLR-2 é ativado por fungos lipofílicos do gênero *Malassezia* em adultos e *Candida spp.* em lactentes, presentes na microbiota normal da pele,^{134,135} o que explica a opção de tratamento tópico da DS com antifúngicos.¹³⁶ Também são usados imunomoduladores e corticosteroides tópicos;¹³⁷ em quadros extensos e resistentes aos tópicos, pode ser necessário tratamento sistêmico com corticosteroides ou isotretinoína. Esse fármaco é considerado tratamento de segunda linha, usado na prática clínica, mas não há definição de dose e duração do tratamento. Ressalta-se a necessidade de controle laboratorial e prevenção de gravidez.¹³⁸

O primeiro relato de uso da isotretinoína com sucesso na DS, em dose diária baixa, foi publicado na Alemanha em 2003.¹³⁹ Posteriormente, adolescente de 14 anos com pitíriase versicolor (PV) no dorso e acne grave foi tratado com 40 mg de isotretinoína, duas vezes ao dia (1 mg/kg/dia), por cinco meses. Houve curas clínica e micológica da PV, sugeriu-se o papel contra *Malassezia* diretamente ou pela redução do conteúdo lipídico da pele devido à xerose causada pelo fármaco, que interferiu nas condições da microbiota, já que esse fungo é lipofílico.¹⁴⁰

Um paciente com DS facial grave havia 22 anos foi tratado com 0,3 mg/kg/dia de isotretinoína, com melhora após 30 dias; a dose foi reduzida para 0,15 mg/kg, em dias alternados, por dois meses, com remissão completa.¹⁴¹ Em 2017, uma revisão de 46 casos, dos quais 40 estavam associados à acne, 57% mulheres, média de idade de 26 anos, com DS não responsiva tratada com doses de 0,05–0,51 mg/kg/dia por 33 semanas em média, associada a cetoconazol e hidrocortisona tópicos, mostrou regressão total ou resposta excelente em 89% e um paciente sem benefício.¹⁴² Estudo que comparou 10 mg/dia em dias alternados *versus* tratamento tópico (xampu e sabonete) com ácido salicílico e piroctone olamina, durante seis meses, em grupos paralelos, mostrou redução do escore clínico nos dois grupos, maior para isotretinoína, com redução da taxa de secreção sebácea e nenhum efeito sobre a quantidade e espécies de *Malassezia*.^{143,144} Permanece controverso o papel de *Malassezia* na patogênese da DS.

Psoríase. Isotretinoína, assim como etretinato e acitretina, atuam no controle da psoríase por sua conversão no citoplasma dos queratinócitos em ATRA que penetra no núcleo, liga-se a receptores nucleares e ativa regiões específicas do DNA, envolvidas na regulação do crescimento e diferenciação celular e apoptose. Dessa maneira, reduz a hiperproliferação dos queratinócitos, que é um dos eventos envolvidos na patogênese da psoríase.²⁴

O relato de quatro casos de psoríase extensa e mulheres tratadas com 0,6 mg/kg/dia de isotretinoína associada à fototerapia, com 8-metoxipsoralen por via oral e exposição ao UVA ou Psoraleno-ultravioleta A (PUVA), mostrou redução no número de sessões de PUVA.¹⁴⁵ Dois estudos clínicos randomizados descreveram o benefício desse fármaco, na dose de 0,5 mg/kg/dia, associado ao ultravioleta B de banda estreita (NB-UVB) ou ao PUVA, para psoríase em placas disseminadas, reduziu o número de aplicações da

fototerapia. A opção pela isotretinoína deve-se ao menor tempo de anticoncepção e por sua menor meia-vida em relação ao etretinato ou acitretina.^{146,147} Pela mesma razão, a isotretinoína foi usada, com excelente resultado, em uma adolescente do sexo feminino com psoríase pustulosa generalizada na dose de 1,0 mg/kg/dia e em outros dois pacientes adultos em doses de 1,5–2,0 mg/kg/dia, por quatro meses.^{148,149} Numa revisão sistemática recente sobre tratamento da pustulose palmoplantar não foi possível demonstrar evidência para nenhum tratamento, exceto para corticosteroides tópicos potentes ou sistêmicos.¹⁵⁰

Há outras opções disponíveis para o tratamento sistêmico da psoríase, como metotrexato, ciclosporina e um grande número de imunobiológicos. A monoterapia com retinoides tem eficácia limitada, mas pode ser útil quando associada aos corticoides na psoríase pustulosa e fototerapia em indivíduos HIV-positivo, por não ter efeito imunossupressor.¹⁵¹

Hidradenite supurativa (HS)

Isotretinoína na HS não é tratamento de escolha; a eficácia é variável e pode ser explicada pelas ações anti-inflamatória (modulação do TLR-2) e de redução da expressão de genes relacionados à hiperproliferação dos queratinócitos.²⁴

A HS é doença inflamatória crônica, de tratamento difícil, com impacto negativo na qualidade de vida, com nódulos, fístulas, abscessos e cicatrizes. O tratamento de cura é a exérese profunda das lesões. O uso da isotretinoína, isolada ou associada a outros tratamentos, foi citado, com resultados variáveis, nas formas mais graves, como opção para reduzir as lesões e facilitar a cirurgia posteriormente.¹⁵² Um estudo retrospectivo incluiu 209 pacientes, dos quais 39 foram tratados com isotretinoína na dose de 0,5–1,2 mg/kg/dia por 4–12 meses; 14 (36%) tiveram melhora, com benefício para a cirurgia.¹⁵³ Outro estudo recente analisou combinações de fármacos para HS em 31 pacientes e mostrou benefício da isotretinoína associada à espironolactona, em casos mais leves, iniciais, momento ideal para introduzir o tratamento e evitar a evolução da doença.¹⁵⁴

Fotoenvelhecimento

A isotretinoína oral pode promover melhora das características clínicas, histológicas e moleculares do fotodano na pele, possivelmente por sua conversão em ATRA ou tretinoína.²⁴ O uso tópico da tretinoína é o tratamento de escolha para fotoenvelhecimento moderado a grave, com maior nível de evidência.^{155–157} Seus mecanismos de ação são: reversão das mutações no gene p53, redução de MMPs, aumento de inibidor tecidual de metaloproteinasas (TIMPs), redução da perda e aceleração da recuperação dos receptores nucleares de retinoides após exposição à radiação UV.^{24,158}

Sobre uso no fotoenvelhecimento, um autor de El Salvador relatou, pela primeira vez, sua experiência sobre o uso da isotretinoína como coadjuvante a procedimentos cosméticos. O estudo foi aberto e não controlado, apesar de randomizado, incluiu 120 pacientes. A dose foi de 10 ou 20 mg/dia, sem referência ao critério usado, três vezes por semana, por apenas dois meses, em um grupo de pacientes submetidos a procedimentos variados (*peelings* químicos, toxina botulínica, preenchimento com colágeno,

blefaroplastia, lipossucção, enxerto de gordura, *lifting* facial), sem explicar se o uso foi anterior ou concomitante. Os desfechos clínicos, de difícil avaliação, foram: tamanho dos poros, pigmentações, rugas, espessura, elasticidade e cor da pele. Os resultados foram comparados ao grupo que não recebeu o fármaco e foram considerados melhores com a associação.¹⁵⁹ Outros cinco estudos foram publicados por autores brasileiros (detalhes na [tabela 4](#)).^{160–164} Um deles incluiu 188 pacientes e apenas comparou efeitos clínicos e histológicos das doses de 10 ou 20 mg, em dias alternados, por dois a seis meses, e não observou diferenças.¹⁶¹ Os dois estudos randomizados usaram isotretinoína na dose de 20 mg, em dias alternados, por três e seis meses, comparada ao uso de apenas fotoprotetor e hidratante ou tretinoína tópica, respectivamente. Em ambos não houve superioridade da isotretinoína quanto aos desfechos clínicos, histológicos e imuno-histoquímicos, exceto a expressão da proteína p53 epidérmica, que teve redução significativa com o uso do fármaco oral avaliado. Quanto à segurança, não ocorreram eventos adversos clínicos ou laboratoriais, exceto queilite e xerose leves.^{162,163}

Campo de cancerização – Ceratoses ou queratoses actínicas múltiplas

O conceito de campo de cancerização é antigo e baseou-se em estudos histopatológicos de neoplasias multifocais da mucosa oral que podem coalescer, recidivar e desenvolver novas lesões. Posteriormente, foi estendido para a pele, onde a radiação UV causa mutações no gene p53, origina queratoses actínicas múltiplas e câncer de pele não melanoma.^{164–167}

A isotretinoína oral promove melhora nos parâmetros clínicos, histológicos e imuno-histoquímicos do campo de cancerização, notadamente redução da proteína p53 epidérmica.^{162,163}

O mecanismo de ação dos retinoides na prevenção e no tratamento do câncer de pele não melanoma não é totalmente elucidado. Sabe-se que tem ação antiproliferativa e antiapoptótica, regulam diferenciação e apoptose dos queratinócitos, interferem no processo de iniciação tumoral, reduzem a regulação de proto-oncogenes, alteram a expressão de p53 e caspases pró-apoptóticas.^{168–170} Evitam a proliferação do papilomavírus humano (HPV), um conhecido cocarcinógeno.¹⁷¹

Estudos que envolvem retinoides orais focaram na prevenção e no tratamento dos tumores de pele não melanoma que são apenas uma parte do processo de cancerização. Detalhes dos estudos que a usaram para o tratamento são apresentados na [tabela 5](#).^{172–175}

Indicações relatadas para a prevenção incluem: múltiplos cânceres de pele não melanoma (> 5 anos), ceratoses ou queratoses actínicas (QAs) múltiplas, queratoacantomas eruptivos, em transplantados e/ou imunodeprimidos, xeroderma pigmentoso, exposição à fototerapia crônica e epidermodisplasia verruciforme.^{171,176–183}

Pouco se sabe sobre o uso dos retinoides em QAs múltiplas e campo de cancerização, em pacientes imunocompetentes ou imunodeprimidos, com risco de desenvolvimento de câncer de pele não melanoma. A delimitação do campo de cancerização e a metodologia para avaliar a eficácia de terapias para seu controle representam um desafio. O método

Tabela 4 Detalhes dos seis estudos sobre isotretinoína oral para envelhecimento cutâneo

Autor, ano	n/dose/tempo de tratamento	Desfechos
Hernandez, 2000 ¹⁵⁹	Grupo 1 (n = 60): 10–20 mg, 3×/semana	Clínicos: melhoria das rugas, espessura e cor da pele, poros, elasticidade e lesões pigmentadas
Kalil, 2008 ¹⁶⁰	Grupo 2 (n = 60): placebo Procedimentos cosmiaétricos 2 grupos, 2 meses Grupo único (n = 50): 20 mg, 3×/semana por 3 meses	Clínicos: melhorias no aspecto geral da pele, rugas, coloração e textura Histológicos: melhoria do colágeno e fibras elastóticas da elastose solar
Rabello-Fonseca, 2008 ¹⁶¹	Grupo 1 (n = 15): 10 mg, 3×/semana Grupo 2 (n = 15): 20 mg, 3×/semana	Clínicos: melhoria no aspecto geral da pele, rugas, coloração e textura Histológico: melhoria do colágeno e fibras elastóticas da elastose solar
Bagatin, 2010 ¹⁶²	3 meses Grupo 1 (n = 16): 20 mg, 3×/semana + fotoprotetor Grupo 2 (n = 16): fotoprotetor	Sem diferença entre as doses Clínicos: melhoria clínica, profilometria, corneometria e medidas viscoelásticas Histológicos e imuno-histoquímicos: melhoria discreta, não significativa redução na expressão da proteína p53
Bagatin, 2014 ¹⁶³	Grupo 1 (n = 12): 20 mg, 3×/semana + fotoprotetor Grupo 2 (n = 12): tretinoína 0,05% creme em noites alternadas + fotoprotetor	Clínicos: melhoria na opinião do paciente, avaliação fotográfica cega qualidade de vida Histológicos e imuno-histoquímicos: diminuição da camada córnea, espessamento da derme, diminuição da expressão da proteína p53, aumento do colágeno tipo 1
Bravo, 2015 ¹⁶⁴	6 meses Grupo único (n = 20): 20 mg, 3×/semana 3 meses	Clínicos: melhoria na qualidade da pele na opinião do paciente e do investigador Histológico: 60% de aumento na espessura das fibras colágenas em 65% dos pacientes; melhoria da fragmentação do tecido elástico

mais empregado é o tratamento em área restrita e bem definida e a contagem das QAs como desfecho primário. As doses recomendadas variam de 0,25 a 6 mg/kg/dia, com duração de meses até anos.^{184,185}

Considerando que as QAs são sinais precoces no campo de cancerização e os estudos sobre retinoides orais são escassos,¹⁸⁶⁻¹⁹⁰ destacamos o estudo mais recente com isotretinoína oral, 10 mg/dia *versus* tretinoína 0,05% creme, em noites alternadas. Os resultados foram semelhantes, com diminuição de 28% no número de QAs novas, após destruição de todas as visíveis com crioterapia. Houve melhora nos parâmetros imuno-histoquímicos, com redução da expressão das proteínas p53 e BAX epidérmicas. Os genes que codificam essas proteínas sofrem mutações induzidas pela radiação UV e passam a atuar como indutores de tumores em vez de induzir apoptose dos queratinócitos também mutados como mecanismo de proteção contra a carcinogênese.¹⁸⁹

A acitretina é mais usada em imunodeprimidos e a isotretinoína, em imunocompetentes e mulheres com potencial para engravidar, em razão da meia-vida mais curta. Doses baixas são menos eficazes para justificar o uso no tratamento do câncer de pele não melanoma. Entretanto, para a prevenção em pacientes de risco, doses altas e longo prazo

devem ser desencorajados pelo risco de eventos adversos; doses baixas justificam-se para estabilizar o campo de cancerização.¹⁹⁰⁻¹⁹²

Doenças dos cabelos e do couro cabeludo

Alopecia fibrosante frontal (AFF)

A AFF caracteriza-se pelo recuo da linha de implantação capilar e perda das sobrancelhas e, às vezes, dos pelos corporais e também por pápulas faciais, pontos vermelhos glabellares, depressão das veias frontais e associação com líquen plano pigmentoso.¹⁹³⁻¹⁹⁶ Constitui-se numa epidemia, pois em duas décadas deixou de ser doença “recentemente descrita” para se tornar a alopecia cicatricial mais comum, conforme estudo multicêntrico.¹⁹⁷

Estudo retrospectivo comparou isotretinoína, 20 mg/dia (n = 29), acitretina, 20 mg/dia (n = 11) ou finasterida, 5 mg/dia (n = 14), durante média de 13,5 meses. Os objetivos de não aumento da distância entre glabella e linha de implantação após 12 meses e manutenção dos resultados após um ano do tratamento foi atingido em 76% e 73% *versus* 72% e 73% dos pacientes, respectivamente com isotretinoína e acitretina e em 43% com a finasterida.¹⁹⁸ Outro estudo

Tabela 5 Estudos que envolvem isotretinoína oral, câncer de pele não melanoma, queratoses actínicas e campo de cancerização

Autor (ano)	Desenho de estudo (n): indicação	Dose/duração do tratamento	Resultado
Haydey, 1980 ¹⁷³	Relato de caso (1): queratoacantomas múltiplos	De 2–6 mg/kg/dia, 16 semanas	Sem aparecimento de novas lesões
Peck, 1982 ²	Séries de casos (3): múltiplos CBC's	Médias de 1,5 mg/kg/dia, 2,5–4 anos	Regressão de 9/65 lesões; sem lesões novas em 2–4 anos
Levine, 1984 ¹⁷⁴	Relato de caso (1): CEC e múltiplos queratoacantomas	2 mg/kg/dia, 16 semanas	Regressão de várias lesões e diminuição de novos tumores
Peck, 1987 ¹⁹¹	Relato de casos (2): múltiplos CBCs	2 mg/kg/dia, 7 e 8 anos	Regressão de 15% das lesões, diminuição no número de lesões novas no paciente exposto a arsênio
Lippman, 1987 ¹⁷⁵	Série de casos (4): queratoacantoma e CEC		Paciente 1– regressão total do queratoacantoma; 2– regressão parcial; 3– regressão parcial de massa subcutânea; 4– redução de 70% de CECs
Kraemer, 1988 ¹⁸²	Serie de casos (5): xeroderma pigmentoso	2 mg/kg/dia, 2 anos	121 tumores antes do tratamento Redução para 21 tumores em 2 anos de tratamento, suspensão, seguimento por 1 ano: 25 tumores
Peck, 1988 ¹⁷⁰	Série de casos (12): CBCs	Média de 3,1 mg/kg/dia, 8 meses	Doses de 0,25–1,5 mg/kg/dia foram ineficazes
Moshell, 1989 ¹⁸³	Série de casos (5): xeroderma pigmentoso	2 mg/kg/dia, 2 anos	Redução de 63% em 25 tumores
Lippman, 1992 ¹⁸⁷	Série de casos (32/28): CEC	1 mg/kg/dia + interferon alfa, 2 meses	Suspensão: 8 vezes mais tumores Resposta parcial: 68%; resposta total: 25%
Tangrea, 1992 ¹⁸⁰	Estudo clínico randomizado, placebo-controlado (951): múltiplos CBCs	10 mg/dia, 3 anos	Sem diferença com placebo
Majewski, 1994 ¹⁸¹	Série de casos (4): múltiplas QAs	10,4–0,5 mg/kg/dia + calcitriol, 12 meses	Paciente 1: resposta completa; 2 e 3: 50%–80% de regressão
Levine, 1997 ¹⁹⁰	Estudo clínico randomizado, placebo-controlado (525): 4 ou mais CBCs ou CECs	Retinol (25.000) × isotretinoína (5–10 mg/dia) × placebo	Sem diferença entre as substâncias e o placebo
Feldman, 2007 ¹⁷²	Relato de caso (1): múltiplos queratoacantomas	40 mg/dia, seguido de acitretina e retinoide tópico	Regressão de algumas lesões
Troyanova, 2018 ¹⁷¹	Relato caso (1): epidermodisplasia verruciforme	0,33–1 mg/kg/dia, 18 anos	Redução no número de CECs
Ianhez, 2019 ¹⁸⁹	Estudo clínico, randomizado (60): QAs	10 mg/dia × tretinoíma 0,05% creme	Redução no número de QAs

CBC, carcinoma basocelular; CEC, carcinoma espinocelular; QA, queratose actínica.

retrospectivo incluiu 291 pacientes com líquen plano pilar e 26 com AFF. Desses, sete foram tratados com isotretinoína 20 mg/dia e quatro com associação à finasterida ou dutasterida. Seis tiveram resposta completa com isotretinoína, assim como os quatro da associação. Todos usaram concomitantemente tacrolimus e clobetasol tópicos. A resposta foi avaliada por fotos clínicas, descamação perifolicular e pápulas, sem método objetivo.¹⁹⁹ As pápulas faciais, em três pacientes, melhoraram em 15 dias e

regrediram com isotretinoína 20 mg/dia no primeiro mês e 0,5 mg/kg/dia no segundo e terceiro meses. Já os sinais de atividade da doença, eritema e descamação perifoliculares permaneceram.²⁰⁰ Estudo posterior relatou redução das pápulas faciais após dois a quatro meses com isotretinoína 10 mg em dias alternados, em 10 pacientes.²⁰¹ Recentemente, dois casos tratados com isotretinoína 10 mg/dia apresentaram melhoria das pápulas após 30–45 dias de tratamento.²⁰² Nos três últimos estudos, a progressão da

AFF não foi avaliada. Até o momento, os dados de literatura não possibilitam conclusão absoluta sobre a eficácia desse fármaco na AFF. Mais estudos são necessários.

Foliculite dissecante (FD)

A FD é alopecia cicatricial primária neutrofílica com pústulas foliculares, nódulos, abscessos intercomunicantes e destruição folicular irreversível. Pode constituir a tetrade de oclusão folicular quando associada ao cisto pilonidal, hidradenite e acne conglobata.^{203,204}

O primeiro relato de sucesso terapêutico com a isotretinoína na dose de 0,5 mg/kg/dia por três meses mostrou recidiva e necessidade de mais dois ciclos com 1 mg/kg/dia até a remissão.²⁰⁵ Três pacientes com FD receberam 1 mg/kg/dia, depois 0,75 mg/kg/dia para manutenção, durante nove a 11 meses, sem recidiva em 10 meses (um paciente) e dois anos e meio (dois pacientes). Os autores sugeriram doses elevadas e tratamento prolongado para reduzir recidivas.²⁰⁶ Estudo retrospectivo que incluiu sete pacientes tratados com dose de 0,75 mg/kg/dia por 9–12 meses não observou recidiva em 16–42 meses.²⁰⁷ Estudo retrospectivo com 51 pacientes tratados com 0,5–0,8 mg/kg/dia mostrou remissão completa em 92% após três meses e recidivas frequentes.²⁰⁸ Em outro relato de 28 pacientes tratados com dose média de 30 mg/dia, sete tiveram redução da atividade inflamatória; recidiva e necessidade de retratamento não foram especificados.²⁰⁸

Doses de 10 mg/dia até 1 mg/kg/dia, duração, doses de manutenção e associações variadas foram relatadas. Apesar do pequeno número de relatos, recidivas frequentes e poucos estudos com seguimento longo, uma revisão sistemática concluiu que, mesmo sem evidência, a isotretinoína oral é considerada tratamento de escolha para FD.²⁰⁴

Foliculite decalvante de Quinquaud (FDQ)

A FDQ é alopecia cicatricial neutrofílica rara, crônica e recidivante que acomete adultos jovens de ambos os sexos. Caracteriza-se por placas fibróticas de alopecia com tufo de cabelo na periferia, eritema, pústulas foliculares, descamação e crostas. Etiologia pouco esclarecida, sem terapêutica capaz de induzir remissão prolongada. A isotretinoína pode atuar pela inibição da migração de neutrófilos e modulação da imunidade inata contra bactérias Gram-positivas, por meio da regulação negativa do TLR-2. A isotretinoína é muito citada, com divergências sobre eficácia, segurança, tempo de remissão e recidivas.²⁰⁹

Em estudo retrospectivo que envolveu 82 pacientes, 16 (20%) usaram isotretinoína; 8 (50%) melhoraram, mas a duração da resposta foi de apenas três meses.²¹⁰ Estudo multicêntrico, prospectivo, incluiu 60 pacientes com FQD e diferentes tratamentos; 15 (25%) foram tratados com isotretinoína por três meses, sem diferença na eficácia comparada à combinação de rifampicina e clindamicina, no seguimento de cinco anos. Os autores elaboraram um protocolo terapêutico para FQD, sugeriram a isotretinoína apenas para casos graves, com resposta não mantida aos outros tratamentos.²¹¹ Outro estudo avaliou 39 pacientes tratados com isotretinoína, 0,1–1,02 mg/kg/dia, média de dois meses e meio; 82% apresentaram resposta parcial ou completa. Doses acima de 0,4 mg/kg/dia e duração maior que três meses foram associadas à melhor resposta.²¹²

Revisões sistemáticas recentes apresentam resultados controversos. Uma concluiu que a isotretinoína é o tratamento com maior número de publicações, apesar da resposta limitada;²¹³ a outra concluiu que a opção ideal é a associação clindamicina e rifampicina, com nível de evidência 3.²¹⁴

Outras doenças com distúrbios da queratinização e inflamação

Modulação da resposta inflamatória, hiperproliferação e diferenciação dos queratinócitos justificam a indicação da isotretinoína para distúrbios da queratinização, com inflamação, de difícil tratamento. Existem relatos de casos e citação em revisões, sem conclusões sobre dose e duração. Genodermatoses necessitam tratamento contínuo e não existem dados sobre riscos em longo prazo.

Resultados de estudos que justificam a recomendação

Pitiríase rubra pilar. Doença crônica, papulodescamativa, de etiologia desconhecida, familiar ou adquirida, de difícil tratamento, que inclui UVB associado ao coaltar, corticosteroides tópicos, calcipotrieno, queratolíticos, retinoides orais, metotrexato, azatioprina e ciclosporina. O uso da isotretinoína é relatado desde os anos 1980, com bons resultados.^{215,216} Revisão sistemática recente incluiu 182 estudos e 475 pacientes. Entre os tratados com retinoides, a isotretinoína determinou boa resposta em 61%, o etretinato em 47% e a acitretina em 24%. Os autores sugeriram que o tratamento de primeira linha é a isotretinoína, seguido por metotrexato e imunobiológicos. A xerose cutânea é agravada pelo fármaco e requer uso de emolientes.²¹⁷

Lúpus eritematoso (LE) cutâneo

A isotretinoína 0,2–1 mg/kg/dia foi citada como opção para casos refratários de LE subagudo e eritematoso crônico, formas hiperqueratósicas, com eficácia semelhante à hidroxicloroquina. Porém, eventos adversos e recidiva mais rápida são mais frequentes; na prática, é pouco usada. Contraindicada na associação de LE e síndrome de Sjögren.²¹⁸

Granuloma anular generalizado

Doença granulomatosa, não infecciosa, com pápulas e placas, de causa desconhecida. Não existe tratamento efetivo; indicação de isotretinoína 0,5 mg/kg/dia, dois a seis meses para formas generalizadas, relatada com boa resposta, mas com recidiva, sugere-se manutenção com dose diária baixa.²¹⁹

Vírus dos papilomas humanos (HPV)/condiloma acuminado

A isotretinoína oral 0,5–1 mg/kg/dia foi eficaz para condiloma da cérvix e verrugas mucocutâneas, especialmente planas, recalcitrantes.^{220,221} Pode não haver resposta, mesmo com dose de 1 mg/kg/dia; entretanto, contribui para a redução do volume ou da multiplicidade das lesões, favorecendo tratamentos coadjuvantes.

Tabela 6 Resumo das doses e tempo de tratamento das indicações aprovadas e não aprovadas da isotretinoína oral, de acordo com estudos clínicos, séries de casos, relatos de casos e consensos

Indicações	Dose da isotretinoína oral	Tempo de tratamento
Acnes graus III e IV ou não responsiva a tratamentos anteriores ^{1,2,4,5,36,40-43,46,51-54,56,58,59,64,65,67,71-74,79,80,83}	0,5–1 mg/kg/dia	Até a dose de 120–150 mg/kg/dia ou até completa regressão das lesões
Acne – “dose diária baixa” ^{10,38,48,55,61,62,69,71,80-82}	0,1–0,5 mg/kg/dia	Até 18 meses ou até 1 a 2 meses após a resolução das lesões
Exacerbação da acne ^{100,101}	Dose baixa (até 8 semanas), associada à prednisona	8 semanas isotretinoína oral em dose baixa Prednisona: 0,5–1 mg/kg/dia por 2 semanas ou até resolução da exacerbação
Acne grave e extensa associada a macrocomedões ^{36,42,100,101}	01–0,2 mg/kg, 8 semanas, pode ou não ser aumentada gradualmente com retirada fracionada da prednisona usada nas primeiras 2 a 4 semanas	Dose baixa: 8 semanas
Rosácea ¹¹²⁻¹¹⁹	0,25 a 0,3 mg/kg Casos selecionados, “microdoses”: média 0,07 mg/kg/dia, até 33 meses	Prednisona: 2–4 semanas 4 meses Microdose: até 33 meses
Rosácea fulminans ¹²⁰	0,2–0,5 mg/kg, aumenta-se até 0,5–1 mg/kg, associada à prednisona	3–4 meses
Rosácea fimatosa ¹²¹	40–60 mg/dia 20 mg/dia fase ativa, manutenção com 10 mg/dia	6 meses para fase ativa
Rosácea ocular ^{125,126}	10 mg/dia	4 meses
Dermatite seborreica ¹³⁹⁻¹⁴⁴	0,05–0,51 mg/kg/dia	Média de 33 semanas
Psoríase pustulosa ¹⁴⁸⁻¹⁵⁰	Crianças: 0,75 mg/kg/dia Adultos: 1,5–2,0 mg/kg/dia	4 meses
Fotoenvelhecimento ¹⁵⁹⁻¹⁶⁴	10–20 mg, 3×/semana	2–6 meses
Campo de cancerização ¹⁹⁰	10 mg/dia	6 meses
Alopecia fibrosante frontal ^{205,206}	20 mg/dia	Média de 13 meses
Pápulas faciais da alopecia fibrosante frontal ²⁰⁷⁻²⁰⁹	10 mg dias alternados ou 20 mg/dia	2–4 meses
Foliculite dissecante ²¹²⁻²²¹	0,5–1 mg/kg/dia Dose baixa – 10 mg/dia	3–12 meses
Pitíriase rubra pilar ²²²⁻²²⁴	0,5–2 mg/kg/dia	16–24 semanas
Lúpus eritematoso cutâneo ²²⁵	0,2–1 mg/kg/dia	5 meses
Granuloma anular generalizado ²²⁶	0,5 mg/kg/dia	2–6 meses, manutenção com doses mais baixas
Condiloma acumiado e verrugas recalcitrantes ^{227,228}	0,5 mg/kg/dia (condiloma do colo uterino) ²²⁷	12 semanas
Doença de Darier ^{229,230}	0,5–1 mg/kg/dia ²²⁸ 0,2 mg/kg no início, aumento para 0,5–1 mg/kg, de acordo com a tonalidade	Média de 3 meses Uso contínuo (genodermatose)

Doença de Darier

Dermatose genética, com áreas extensas de pápulas e placas hiperqueratósicas. Relatos de casos e artigo de revisão reportam melhora com isotretinoína em doses diárias de 0,2–0,7 mg/kg. Como é doença crônica, há necessidade de uso contínuo com vigilância sobre hepatotoxicidade, hipertrigliceridemia e teratogenicidade.²²²⁻²²⁴

Outras

Indicações variadas e não aprovadas, sem possibilidade de conclusões sobre eficácia e segurança por serem relatos únicos, incluem: queratodermia aquagênica; úlcera mucosa oral; dermatite perioral; doença de Galli-Galli; erupção acneiforme ao vemurafenibe; dermatofitose; líquen plano pilar e pigmentoso; doença de Cushing; hiperplasia sebácea,

grânulos de Fordyce, esteatocistoma múltiplo, papilomatose confluyente reticulada (Gougerot-Carteaud), dermatose pustular erosiva do couro cabeludo.²²⁵⁻²³⁹

A **tabela 6** apresenta um resumo de indicações aprovadas e não aprovadas da isotretinoína oral em dermatologia quanto a doses e tempo de tratamento, relatados em estudos clínicos, guias de conduta e consensos.

Perspectivas

Para a cura da acne, consideramos relevante ampliar a prescrição da isotretinoína para adolescentes e adultos, assim como dos antiandrógenos (contraceptivos e espironolactona) para mulheres adultas, e assim reduzir a indicação dos antibióticos orais, considerando-se o alerta crescente sobre resistência bacteriana. É preocupante o uso desses fármacos, ainda muito elevado, com duração superior a seis meses até um ano ou mais, média de 331 dias, de acordo com estudo de 2016 que ressalta a falta de conhecimento ou desrespeito às recomendações sobre o uso racional dos antibióticos.²⁴⁰ Sabe-se que não há idade mínima para prescrever a isotretinoína, já que a acitretina é indicada para crianças de qualquer idade a fim de tratar distúrbios graves da queratinização. No entanto, é preciso orientar o paciente e a família que o uso na pré-adolescência pode implicar a necessidade de novos ciclos de tratamento; um novo ciclo pode ser iniciado após três meses.²⁴¹ Até o momento e expirada a patente da empresa que desenvolveu a isotretinoína, parece não existir interesse da indústria farmacêutica na condução de estudos multicêntricos, randomizados e controlados com vistas a futuras aprovações para outras dermatoses. Apenas estudos com amostras de tamanho adequado e metodologia de alta qualidade tornarão possível a aprovação pelas agências regulatórias e a possibilidade de definição de níveis de evidência de acordo com padrões internacionais.²⁴²⁻²⁴⁵ Talvez o desenvolvimento de um novo retinoide oral que possa atender outras indicações, além da acne e da psoríase, possa ampliar o uso desses fármacos em dermatologia.

Conclusões

Este consenso visa a orientar os dermatologistas sobre uso da isotretinoína oral para benefício dos pacientes. Só existe evidência de nível I (revisão sistemática e metanálise), com relação à eficácia e segurança, garantida pelo monitoramento dos eventos adversos, no tratamento da acne vulgar. Para rosácea, seu emprego em dose diária baixa é citado em revisão sistemática, sem mencionar nível de evidência. Para as demais indicações, a literatura é escassa, em geral baseada em relatos de casos, alguns até anedóticos, e raros estudos clínicos randomizados com pequenas amostras (dermatite seborreica, fotoenvelhecimento), sem possibilidade de estabelecer nível de evidência. Entretanto, algumas condições dermatológicas de difícil controle, em que houve tentativa de uso da isotretinoína oral justificada por seus múltiplos mecanismos de ação, merecem ser citadas. Houve 100% de consenso entre os autores deste manuscrito de que as indicações não aprovadas estão em expansão e deveriam ser incluídas. Por outro lado, na opinião dos autores, não são recomendadas indicações com finalidade unicamente

estética ou controle da oleosidade, particularmente para mulheres em idade fértil. Finalmente, é preciso bom senso para prescrever um fármaco teratogênico, particularmente para indicações não aprovadas quando a responsabilidade é integralmente do médico.

Suporte financeiro

Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD).

Contribuição dos autores

Ediléia Bagatin: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Caroline Sousa Costa: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Marco Alexandre Dias da Rocha: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Fabiola Rosa Picosse: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Cristhine Souza Leão Kamamoto: Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Rodrigo Pirmez: Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Mayra Ianhez: Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Hélio Amante Miot: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Conflitos de interesse

Nenhum.

Referências

1. King K, Jones DH, Daltrey DC, Cunliffe WJ. A double-blind study of the effects of 13-cis-retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population. *Br J Dermatol.* 1982;107:583-90.
2. Peck GL, Olsen TG, Butkus D, Pandya M, Arnaud-Battandier, Gross EG, et al. Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne. A randomized double-blind study. *J Am Acad Dermatol.* 1982;6 4 Pt 2 Suppl:735-45.
3. European Medicines Agency. Roaccutane was registered in all EU Member States, except Sweden, from 1983. [Acessado em 13 abr. 2020]. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/roaccutane>>.
4. Sampaio SAP, Bagatin E. A 65-year experience treating acne, including 26 years with oral isotretinoin. *An Bras Dermatol.* 2008;83:361-7.

5. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol.* 2009;1:162–9.
6. Sladden MJ, Harman KE. What is the chance of a normal pregnancy in a woman whose fetus has been exposed to isotretinoin? *Arch Dermatol.* 2007;143:1187–8.
7. Tkachenko E, Singer S, Sharma P, Barbieri J, Mostaghimi A. US Food and Drug Administration reports of pregnancy and pregnancy-related adverse events associated with isotretinoin. *JAMA Dermatol.* 2019;155:1175–9.
8. Bagatin E. Oral isotretinoin: the most promising dermatological off-label uses. *Exp Rev Dermatol.* 2010;5:617–26.
9. Balak DMW. Topical trifarotene: a new retinoid. *Br J Dermatol.* 2018;179:231–2.
10. Plewig G, Dressel H, Pflieger M, Michelsen S, Kligman AM. Low dose isotretinoin combined with tretinoin is effective to correct abnormalities of acne. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2004;2:31–45.
11. Nelson AM, Zhao W, Gilliland KL, Zaenglein AL, Liu W, Thiboutot DM. Isotretinoin temporally regulates distinct sets of genes in patient skin. *J Invest Dermatol.* 2009;129:1038–42.
12. Karadag AS, Ertugrul DT, Bilgili SG, Takci Z, Akin KO, Calka O. Immunoregulatory effects of isotretinoin in patients with acne. *Br J Dermatol.* 2012;167:433–5.
13. Nelson A, Cong Z, Gilliland KL, Thiboutot D. TRAIL contributes to the apoptotic effect of 13-cis retinoic acid in human sebaceous gland cells. *Br J Dermatol.* 2011;165:526–33.
14. Melnik BC. p53: key conductor of all anti-acne therapies. *J Transl Med.* 2017;15:195.
15. Melnik BC. Apoptosis may explain the pharmacological mode of action and adverse effects of isotretinoin, including teratogenicity. *Acta Derm Venereol.* 2017;97:173–81.
16. Melnik BC. Acne vulgaris: an inflammasomopathy of the sebaceous follicle induced by deviated FoxO1/mTORC1 signalling. *Br J Dermatol.* 2016;174:1186–8.
17. Isard O, Knol AC, Ariès MF, Nguyen JM, Khammari A, Caster-Rizzi N, et al. Propionibacterium acnes activates the IGF-1/IGF-1R system in the epidermis and induces keratinocyte proliferation. *J Invest Dermatol.* 2011;131:59–66.
18. Nelson AM, Gilliland KL, Cong Z, Thiboutot DM. 13-cis Retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. *J Invest Dermatol.* 2006;126:2178–89.
19. Ganceviciene R, Zouboulis CC. Isotretinoin: state of the art treatment for acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8 Suppl 1:S47–59.
20. Dispenza MC, Wolpert EB, Gilliland KL, Dai JP, Cong Z, Nelson AM, et al. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. *J Invest Dermatol.* 2012;132:2198–205.
21. Karadag R, Karadag AS, Ozlu E, Oguztuzun S, Simsek GG, Esmer O, et al. Effects of different doses of systemic isotretinoin on eyes: a histopathological and immunohistochemical study in rats. *Cornea.* 2020;39:621–7.
22. Schroeder M, Zouboulis CC. All-trans-retinoic acid and 13-cis-retinoic acid: pharmacokinetics and biological activity in different cell culture models of human keratinocytes. *Horm Metab Res.* 2007;39:136–40.
23. Nickle SB, Peterson N, Peterson M. Updated physician's guide to the off-label uses of oral isotretinoin. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7:22–34.
24. Khalil S, Bardawil T, Stephan C, Darwiche N, Abbas O, Ghani A, et al. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J Dermatolog Treat.* 2017;28:684–96.
25. Forbat E, Ali FR, Al-Niaimi F. Dermatological indications for the use of isotretinoin beyond acne. *J Dermatolog Treat.* 2018;29:698–705.
26. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol.* 2014;134:1527–34.
27. Karimkhani C, Dellavalle RP, Coffeng LE, Hay RJ, Langan SM, Nsoesie EO, et al. Global skin disease morbidity and mortality: an update from the global burden of disease study 2013. *J Am Acad Dermatol.* 2015;3:383–91.
28. Ghodsi ZS, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;129:2136–41.
29. Tan HH, Tan AW, Barkham T, Yan XY, Zhu M. Community-based study of acne vulgaris in adolescents in Singapore. *Br J Dermatol.* 2007;57:547–51.
30. Bagatin E, Timpano DL, Guadanhim LRS, Nogueira VMA, Terzian LR, Steiner D, et al. Acne vulgaris: prevalence and clinical forms in adolescents from São Paulo. *Brasil. An Bras Dermatol.* 2014;89:250–8.
31. Augustin MI, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schaffer I, et al. Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90,880 workers. *Br J Dermatol.* 2011;165:865–73.
32. Shen Y, Wang T, Zhou C, Wang X, Tian S, Liu Y, et al. Prevalence of acne vulgaris in Chinese adolescents and adults: a community-based study of 17,345 subjects in six cities. *Acta Derm Venereol.* 2012;92:40–4.
33. Sociedade Brasileira de Dermatologia; Miot HA, Penna GO, Ramos AM, Penna AM, Schmidt SM, et al. Profile of dermatological consultations in Brazil (2018). *An Bras Dermatol.* 2018;93:916–28.
34. Al-Hoqail IA. Epidemiological spectrum of common dermatological conditions of patients attending dermatological consultations in Al-Majmaah Region (Kingdom of Saudi Arabia). *J Taibah Univ Med Sci.* 2013;8:31–7.
35. Wilmer EN, Gustafson CJ, Ahn CS, Davis AS, Feldman SR, Huang WW, et al. Most common dermatologic conditions encountered by dermatologists and nondermatologists. *Cutis.* 2014;94:285–92.
36. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:945–73.
37. McGrath EJ, Lovell CR, Gillison F, Darvay A, Hickey JR, Skevington SM. A prospective trial of the effects of isotretinoin on quality of life and depressive symptoms. *Br J Dermatol.* 2010;163:1323–9.
38. Rademaker M, Wishart JM, Birchall NM. Isotretinoin 5 mg daily for low-grade adult acne vulgaris - a placebo-controlled, randomized double-blind study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28:747–54.
39. Chernyshov PV, Tomas-Aragones L, Manolache L, Svensson A, Marron SE, Evers SA, et al. Which acne treatment has the best influence on health-related quality of life? Literature review by the European Academy of Dermatology and Venereology Task Force on Quality of Life and Patient Oriented Outcomes. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:1410–9.
40. Costa CS, Bagatin E, Martimbianco AL, Silva EM, LúcioMM, Magin P, et al. Oral isotretinoin for acne. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11. CD009435.
41. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Nº. 1159, de 18 de novembro de 2015. Aprova o Protocolo de uso da isotretinoína no tratamento da acne grave. [Acessado em 20 out. 2019] Disponível em: <<http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/novembro/20/PT-SAS-PCDT-Acne-Grave-ATUALIZADO-10-11-2015.pdf>>.
42. Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviaskais E, Cabal MI, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78 2 Suppl 1:S1–23.

43. Farrell LN, Strauss JS, Stranieri AM. The treatment of severe cystic acne with 13-cis-retinoic acid. Evaluation of sebum production and the clinical response in a multiple-dose trial. *J Am Acad Dermatol.* 1980;3:602–11.
44. Goldstein JA, Socha-Szott A, Thomsen RJ, Pochi PE, Shalita AR, Strauss JS, et al. Comparative effect of isotretinoin and etretinate on acne and sebaceous gland secretion. *J Am Acad Dermatol.* 1982;6 Suppl 4Pt 2:760–5.
45. Jones DH, King K, Miller AJ, Cunliffe WJ. A dose-response study of 13-cis-retinoic acid in acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 1983;108:333–43.
46. Jones DH, Forster RA, Mitchell J, Cunliffe WJ. A comparison of 13-cis-retinoic acid and erythromycin treatment in severe acne. *Br J Dermatol.* 1983;109 Suppl 24:27–8.
47. Van der Meeren HL, Van der Schroeff JG, Stijnen T, van Duren JA, van der Dries HA, van Voorst Vader PC. Dose-response relationship in isotretinoin therapy for conglobate acne. *Dermatologica.* 1983;167:299–303.
48. Corlin R, Maas B, Mack-Hennes A. [13-cis-retinoic Acid. Low Dosage Oral Use in Acne Papulopustulosa. Results of a Multi-center Study]. *Hautarzt.* 1984;35:623–9.
49. Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR, Konecky E, Pochi PE, Comite H, et al. Isotretinoin therapy for acne: results of a multicenter dose-response study. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10:490–6.
50. Pigatto PD, Finzi AF, Altomare GF, Polenghi MM, Vergani C, Vigotti G. Isotretinoin versus minocycline in cystic acne: a study of lipid metabolism. *Dermatologica.* 1986;172:154–9.
51. Lester RS, Schachter GD, Light MJ. Isotretinoin and tetracycline in the management of severe nodulocystic acne. *Int J Dermatol.* 1985;24:252–7.
52. Prendiville JS, Logan RA, Russell Jones R. A comparison of dapsone with 13-cis retinoic acid in the treatment of nodular cystic acne. *Clin Exp Dermatol.* 1988;13:67–71.
53. Gollnick HP, Graupe K, Zaumseil RP. Comparison of combined azelaic acid cream plus oral minocycline with oral isotretinoin in severe acne. *Eur J Dermatol.* 2001;11:538–44.
54. Strauss JS, Leyden JJ, Lucky AW, Lookingbill DP, Drake LA, Hanifin JM, et al. A randomized trial of the efficacy of a new micronized formulation versus a standard formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:187–95.
55. Kapadia NF, Khalid G, Burhany T, Nakhoda T. Comparative efficacy and safety and efficacy of systemic 13-cis retinoic acid 20 mg/day vs, 40mg/day in acne vulgaris. *J Pak Assoc Dermatol.* 2005;15:238–41.
56. Akman A, Durusoy C, Senturk M, Koc CK, Soy Turk D, Alpsoy E. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study. *Arch Dermatol Res.* 2007;299:467–73.
57. Oprica C, Emtestam L, Hagstromer L, Nord CE. Clinical and microbiological comparisons of isotretinoin vs. tetracycline in acne vulgaris. *Acta Derm Venereol.* 2007;87:246–54.
58. Dhir R, Gehi NP, Agarwal R, More Y. Oral isotretinoin is as effective as a combination of oral isotretinoin and topical anti-acne agents in nodulocystic acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74:187.
59. Wahab MA, Rahman MH, Monamie NS, Jamaluddin M, Khroncker L, Afroz W. Isotretinoin versus weekly pulse dose azithromycin in the treatment of acne – a comparative study. *J Pak Assoc Dermatol.* 2008;18:9–14.
60. Agarwal US, Besarwal RK, Bhola K. Oral isotretinoin in different dose regimens for acne vulgaris: a randomized comparative trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;77:688–94.
61. De D, Kanwar AJ. Standard-dose isotretinoin vs. a combination of low-dose isotretinoin and azithromycin pulse in management of severe acne: preliminary report of a randomized study. *Br J Dermatol.* 2011;165 Suppl 1:41.
62. Lee JW, Yoo KH, Park KY, Han TY, Li K, Sei SJ, et al. Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: a randomized, controlled comparative study. *Br J Dermatol.* 2011;164:1369–75.
63. Leheta T, El Garem Y, Abdel HR. Treatment of mild to moderate acne with three different modalities. *Br J Dermatol.* 2011;165 Suppl 1:98.
64. Faghihi G, Rakhshshpour M, Abtahi-Naeini B, Nilforoushadeh MA. The efficacy of 5% dapsone gel plus oral isotretinoin versus oral isotretinoin alone in acne vulgaris: a randomized double-blind study. *Adv Biomed Res.* 2014;3:177.
65. Tan J, Humphrey S, Vender R, Gooderham M, Kerrouche N, Audibert F, et al. A treatment for severe nodular acne: a randomized investigator-blinded, controlled, noninferiority trial comparing fixed-dose adapalene/benzoyl peroxide plus doxycycline vs. oral isotretinoin. *Br J Dermatol.* 2014;171:1508–16.
66. Webster GF, Leyden JJ, Gross JA. Results of a phase III, double-blind, randomized, parallel-group, non-inferiority study evaluating the safety and efficacy of isotretinoin-Lidose in patients with severe recalcitrant nodular acne. *J Drugs Dermatol.* 2014;13:665–70.
67. 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. *Dermatol Ther.* 2015;28:151–7.
68. Dhaked RD, Meena RS, Maheshwari A, Agarwal US, Purohit S. A randomized comparative trial of two low-dose oral isotretinoin regimens in moderate to severe acne vulgaris. *Indian Dermatol Online J.* 2016;7:378–85.
69. Shetti SA, Nagesh HN, Hanumantharaya N. A randomized, open-label, comparative study of efficacy of low-dose continuous versus low-dose intermittent oral isotretinoin therapy in moderate-to-severe acne vulgaris. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol.* 2017;7:941–6.
70. Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS, Sibley CD, Ramien ML, Bulloch AG, et al. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2018;178:76–85.
71. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Mokos ZB, Degitz K, Dressler C, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:1261–8.
72. American Academy of Dermatology. Position statement on isotretinoin (Approved by the Board of Directors December 9, 2000; amended by the Board of Directors March 25, 2003, March 11, 2004, November 13, 2010 and February 19, 2018). [Acessado em 20 out. 2019]. Disponível em: <<https://server.aad.org/Forms/Policies/Uploads/PS/PS-Isotretinoin.pdf>>.
73. British Association of Dermatologists. Patient Information Leaflets (PILs). Isotretinoin. [Acessado em 20 out. 2019]. Disponível em: <<http://www.bad.org.uk/for-the-public/patient-information-leaflets/isotretinoin/?showmore=1&returnlink=http%3A%2F%2Fwww.bad.org.uk%2Ffor-the-public%2Fpatient-information-leaflets-.Xa4RuC3OqCQ>>.
74. The Australasian College of Dermatologists. The Australasian College of Dermatologists. Position Statement Isotretinoin for treatment of acne. [Acessado em 20 out. 2019]. Disponível em: <<https://www.dermcoll.edu.au/wp-content/uploads/ACD-Position-Statement-isotretinoin-June-2018.pdf>>.
75. Lehucher-Ceyrac D, de La SP, Chastang C, Morel P. Predictive factors for failure of isotretinoin treatment in acne patients: results from a cohort of 237 patients. *Dermatology.* 1999;198:278–83.
76. Quereux G, Volteau C, N’Guyen JM, Drenó B. Prospective study of risk factors of relapse after treatment of acne with oral isotretinoin. *Dermatology.* 2006;212:168–76.

77. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse, What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol.* 2013;54:157–62.
78. Del Rosso JQ. Face to face with oral isotretinoin: a closer look at the spectrum of therapeutic outcomes and why some patients need repeated courses. *J Clin Aesth Dermatol.* 2012;5:17–24.
79. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet.* 2012;379:361–72.
80. Leyden JJ, Del Rosso JQ, Baum EW. The use of isotretinoin in the treatment of acne vulgaris: clinical considerations and future directions. *J Clin Aesth Dermatol.* 2014;72 Suppl:S3–21.
81. Borghi A, Mantovani L, Minghetti S, Giari S, Virgili A, Bettoli V, et al. Low-cumulative dose isotretinoin treatment in mild-to-moderate acne: efficacy in achieving stable remission. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:1094–8.
82. Tan J, Boyal S, Desai K, Knezevic S. Oral Isotretinoin: new developments relevant to clinical practice. *Dermatol Clin.* 2016;34:175–84.
83. Roche. Roacutan (isotretinoína) Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. [Acessado em 20 out. 2019]. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/filabula/fmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=14365632016&pldAnexo=3212245>>.
84. Tan J, Knezevic S, Boyal S, Waterman B, Janik T. Evaluation of evidence for acne remission with oral isotretinoin cumulative dosing of 120-150 mg/kg. *J Cutan Med Surg.* 2016;20:13–20.
85. Rademaker M. Making sense of the effects of the cumulative dose of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 2016;55:518–23.
86. Wiegand UW, Chou RC. Pharmacokinetics of oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39 2 Pt 3:S8-12.
87. Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arch Dermatol.* 2000;136:1231–6.
88. Huang YC, Cheng YC. Isotretinoin Treatment for Acne and risk of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:1068–76.
89. Bernstein CN, Nugent Z, Longobardi T, Blanchard JF. Isotretinoin is not associated with inflammatory bowel disease: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2774–8.
90. Crockett SD, Porter CQ, Martin CF, Sandler RS, Kappelman MD. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1986–93.
91. Etminan M, Bird ST, Delaney JA, Bressler B, Brophy JM. Isotretinoin and risk for inflammatory bowel disease: a nested case-control study and meta-analysis of published and unpublished data. *JAMA Dermatol.* 2013;149:216–20.
92. Alhusayen RO, Juurlink DN, Mamdani MM, Morrow RL, Shear NH, Dormuth CR. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *J Invest Dermatol.* 2013;133:907–12.
93. Racine A, Cuerq A, Bijon A, Ricordeau P, Weill A, Allemand H, et al. Isotretinoin and risk of inflammatory bowel disease: a French nationwide study. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:563–9.
94. Rashtak S, Khaleghi S, Pittelkow MR, Larson JJ, Lahr BD, Murray JA. Isotretinoin exposure and risk of inflammatory bowel disease. *JAMA Dermatol.* 2014;150:1322–6.
95. Lee SY, Jamal MM, Nguyen ET, Bechtold ML, Nguyen DL. Does exposure to isotretinoin increase the risk for the development of inflammatory bowel disease? A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28:210–6.
96. KVaymak Y, Taner E, Taner Y. Comparison of depression, anxiety and life quality in acne vulgaris patients who were treated with either isotretinoin or topical agents. *Int J Dermatol.* 2009;48:41–6.
97. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. *J Invest Dermatol.* 2011;131:363–70.
98. Suarez B, Serrano A, Cova Y, Baptista T. Isotretinoin was not associated with depression or anxiety: A twelve-week study. *World J Psychiatry.* 2016;6:136–42.
99. Margolis DJ, Fanelli M, Hoffstad O, Lewis JD. Potential association between the oral tetracycline class of antimicrobials used to treat acne and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2610–6.
100. Borghi A, Mantovani L, Minghetti S, Virgili A, Bettoli V. Acute acne flare following isotretinoin administration: potential protective role of low starting dose. *Dermatology.* 2009;218:178–80.
101. Greywal T, Zaenglein AL, Baldwin HE, Bhatia N, Chernoff KA, Del Rosso JQ, et al. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:109–17.
102. Lee YH, Scharnitz TP, Muscat J, Chen A, Gupta-Elera G, Kirby JS. Laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2016;152:35–44.
103. Barbieri JS, Shin DB, Wang S, Margolis DJ, Takeshita J. The clinical utility of laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne and changes to monitoring practices over time. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:72–9.
104. Yildizgoren MT, Rifaioğlu EN, Demirkapi M, Ekiz T, Mixoogylari A, Turhanoglu A. Isotretinoin treatment in patients with acne vulgaris: does it impact muscle strength, fatigue, and endurance? *Cutis.* 2015;96:33–66.
105. Kaymak Y. Creatine phosphokinase values during isotretinoin treatment for acne. *Int J Dermatol.* 2008;47:398–401.
106. Guadanhim LR, Gonçalves RG, Bagatin E. Observational retrospective study evaluating the effects of oral isotretinoin in keloids and hypertrophic scars. *Int J Dermatol.* 2016;55:1255–8.
107. Spring LK, Krakowski AC, Alam M, Bhatia A, Brauer J, Cohen J, et al. Isotretinoin and timing of procedural interventions: a systematic review with consensus recommendations. *JAMA Dermatol.* 2017;153:802–9.
108. McDonald KA, Shelley AJ, Pierscianowski T, Alavi A. A 2017 update: Challenging the cosmetic procedural delay following oral isotretinoin therapy. *J Cosmet Laser Ther.* 2019;21:58–60.
109. McDonald KA, Shelley AJ, Alavi A. A systematic review on oral isotretinoin therapy and clinically observable wound healing in acne patients. *J Cutan Med Surg.* 2017;21:325–33.
110. Mysore V, Mahadevappa OH, Barua S, Majid I, Viswanath V, Bhat RM, et al. Standard Guidelines of are: performing procedures in patients on or recently administered with isotretinoin. *J Cutan Aesthet Surg.* 2017;10:186–94.
111. Waldman A, Bolotin D, Arndt KA, Dover JS, Geronemus RG, Chapas A, et al. ASDS Guidelines Task Force: Consensus recommendations regarding the safety of lasers, dermabrasion, chemical peels, energy devices, and skin surgery during and after isotretinoin use. *Dermatol Surg.* 2017;43:1249–62.
112. Nikolowski J, Plewig G. [Oral treatment of rosacea with 13-cis-retinoic acid]. *Hautarzt.* 1981;32:575–84.
113. Hoting E, Paul E, Plewig G. Treatment of rosacea with isotretinoin. *Int J Dermatol.* 1986;25:660–3.
114. Ertl GA, Levine N, Kligman AM. A comparison of the efficacy of topical tretinoin and low-dose oral isotretinoin in rosacea. *Arch Dermatol.* 1994;130:319–24.
115. Gajardo J. [Severe rosacea treated with oral isotretinoin]. *Rev Med Chil.* 1994;122:177–9.

116. Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabó EL, Meyer KG, Hauptmann P, Popp G, et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea - doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8:505–15.
117. Sbidian E, Vicaut É, Chidiack H, Anselin E, Cribier B, Dréno B, et al. A randomized-controlled trial of oral low-dose isotretinoin for difficult-to-treat papulopustular rosacea. *J Invest Dermatol.* 2016;136:1124–9.
118. Hofer T. Continuous “microdose” isotretinoin in adult recalcitrant rosacea. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29:204–5.
119. Uslu M, Savk E, Karaman G, Sendur N. Rosacea treatment with intermediate-dose isotretinoin: follow-up with erythema and sebum measurements. *Acta Derm Venereol.* 2012;92:73–7.
120. Walsh RK, Endicott AA, Shinkai K. Diagnosis and Treatment of Rosacea Fulminans: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19:79–86.
121. Wee JS, Tan KB. Phymatous rosacea presenting with leonine facies and clinical response to isotretinoin. *Australas J Dermatol.* 2017;58:72–3.
122. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Tan J, van der Linden MMD, Arents BWM, Carter B, et al. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol.* 2019;181:65–79.
123. Korting HC, Schöllmann C. Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:876–82.
124. Schaller M, Almeida LMC, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Kautz G, et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSaceaCOnsensus (ROSCO) panel *Br J Dermatol.* 2017;176:465–71.
125. Webster G, Schaller M. Ocular rosacea: a dermatologic perspective. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69 6 Suppl 1:S42–3.
126. Andrade FM, Picosse FR, da Cunha LP, Valente CM, Bezerra FM, Miot HA, et al. Ocular surface changes in the treatment of rosacea: comparison between low-dose oral isotretinoin and doxycycline. *Arq Bras Oftalmol.* 2020;83:109–12.
127. Grupo Ibero-Latinoamericano de Estudio de la Rosácea (GILER) – CILAD, Kaminsky A, Flórez White M, Piquero Martín J, Herane MI, Medina JCD, et al. Informe de Consenso Ibero-Latinoamericano 2016 sobre la clasificación clínica y terapéutica de la rosácea: Report of the 2016 Ibero-Latin-American Consensus about clinical and therapeutic classification of rosacea. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2016;44:6-10.
128. Asai Y, Tan J, Baibergenova A, Barankin B, Cochrane CL, Humphrey S, et al. Canadian clinical practice guidelines for rosacea. *J Cutan Med Surg.* 2016;20:432–45.
129. Watson KD, Miest RY, Tollefson MM. Isotretinoin for acne and rosacea. *Semin Cutan Med Surg.* 2016;35:79–86.
130. Del Rosso JQ, Tangchetti E, Webster G, Gold LS, Thiboutot D, Gallo RL, et al. Update on the management of rosacea from the American Acne & Rosacea Society (AARS). *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12:17–24.
131. Brzezinski P, Borowska K, Chiriack A, Smigielski J. Systemic isotretinoin treatment and pregnancy: A comparative study of two groups of women: a retrospective analysis of 569 women. *Our Dermatol Online.* 2017;9(4e):e2.
132. Aksoy B, Altaykan-Hapa A, Egemen D, Karagoz F, Atakan N, et al. The impact of rosacea on quality of life: effects of demographic and clinical characteristics and various treatment modalities. *Br J Dermatol.* 2010;163:719–25.
133. Sanders MGH, Pardo LM, Franco OH, Ginger RS, Njisten T, et al. Prevalence and determinants of seborrheic dermatitis in a middle-aged and elderly population: the Rotterdam Study. *Br J Dermatol.* 2018;178:148–53.
134. Ionescu MA, Baroni A, Brambilla L, Cannavò SP, Cristaudo A, Vedove CD, et al. Double blind clinical trial in a series of 115 patients with seborrheic dermatitis: prevention of relapses using a topical modulator of Toll like receptor 2. *G Ital Dermatol Venereol.* 2011;146:185–9.
135. Tanaka A, Cho O, Saito C, Saito M, Tsuboi R, Sugita T. Comprehensive pyrosequencing analysis of the bacterial microbiota of the skin of patients with seborrheic dermatitis. *Microbiol Immunol.* 2016;60:521–6.
136. Alizadeh N, Monadi Nori H, Golchi J, Eshkevari SS, Kazemnejad E, Darjani A. Comparison the efficacy of fluconazole and terbinafine in patients with moderate to severe seborrheic dermatitis. *Dermatol Res Pract.* 2014;2014, 705402.
137. Gupta AK, Versteeg SG. Topical treatment of facial seborrheic dermatitis: a systematic review. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18:193–213.
138. Borda LJ, Perper M, Keri JE. Treatment of seborrheic dermatitis: a comprehensive review. *J Dermatolog Treat.* 2019;30:158–69.
139. Geissler SE, Michelsen S, Plewig G. Very low dose isotretinoin is effective in controlling seborrhea. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2003;1:952–8.
140. Bartell H, Ransdell BL, Ali A. Tinea versicolor clearance with oral isotretinoin therapy. *J Drugs Dermatol.* 2006;5:74–5.
141. Gualtieri B, Panduri S, Chiricozzi A, Romanelli M. Improvement of severe facial seborrheic dermatitis following low-dose isotretinoin therapy. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018 Sep 20 [Online ahead of print.].
142. Rademaker M. Low-dose isotretinoin for seborrheic dermatitis. *J Cutan Med Surg.* 2017;21:170–1.
143. Kamamoto CSL, Sanudo A, Hassun KM, Bagatin E. Low-dose oral isotretinoin for moderate to severe seborrhea and seborrheic dermatitis: a randomized comparative trial. *Int J Dermatol.* 2017;56:80–5.
144. Kamamoto CSL, Nishikaku AS, Gompertz OF, Melo AS, Hassun KM, Bagatin E. Cutaneous fungal microbiome: Malassezia yeasts in seborrheic dermatitis scalp in a randomized, comparative and therapeutic trial. *Dermatoendocrinol.* 2017;9, e1361573.
145. Anstey A, Hawk JL. Isotretinoin-PUVA in women with psoriasis. *Br J Dermatol.* 1997;136:798–9.
146. Mortazavi H, Khezri S, Hosseini H, Khezri F, Vasigh M. A single blind randomized clinical study: the efficacy of isotretinoin plus narrow band ultraviolet B in the treatment of psoriasis vulgaris. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2011;27:159–61.
147. Gahalaut P, Soodan PS, Mishra N, Rastogi MK, Soodan HS, Chauhan S. Clinical efficacy of psoralen?+sunlight vs. combination of isotretinoin and psoralen?+sunlight for the treatment of chronic plaque-type psoriasis vulgaris: a randomized hospital-based study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2014;30:294–301.
148. Al-Shobaili H, Al-Khenaizan S. Childhood generalized pustular psoriasis: successful treatment with isotretinoin. *Pediatr Dermatol.* 2007;24:563–4.
149. Wilken R, Sharma A, Patel F, Maverakis E. Successful treatment of palmoplantar pustulosis with isotretinoin. *Dermatol Online J.* 2015;21, 13030/qt4b4776gb.
150. Obeid G, Kirby L, Hughes C, Sbidian E, Le Cleah L. Interventions for chronic palmoplantar pustulosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1:CD011628.
151. Arnone M, Takahashi MDF, Carvalho AVE, Bernardo WM, Bressan AL, Ramos AMC, et al. Plaque psoriasis diagnostic and treatment guidelines. *An Bras Dermatol.* 2019;94: S76–107.
152. Jørgensen AR, Thomsen SF, Ring HC. Isotretinoin and hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44:e155–6.
153. McPhee ML, Bridgman AC, Kirchhof MG. Combination therapies for hidradenitis suppurativa: a retrospective chart review of 31 patients. *J Cutan Med Surg.* 2019;23:270–6.

154. Patel N, McKenzie SA, Harview CL, Truong AK, Shi VY, Chen L, et al. Isotretinoin in the treatment of hidradenitis suppurativa: a retrospective study. *J Dermatolog Treat.* 2019;1–3.
155. Kircik LH. Histologic improvement in photodamage after 12 months of treatment with tretinoin emollient cream (0,02%). *J Drugs Dermatol.* 2012;11:1036–40.
156. Babcock M, Mehta RC, Makino ET. A randomized, double-blind, split-face study comparing the efficacy and tolerability of three retinol-based products vs. three tretinoin-based products in subjects with moderate to severe facial photodamage. *J Drugs Dermatol.* 2015;14:24–30.
157. Bouloc A, Vergnanini AL, Issa MCJ. A double-blind randomized study comparing the association of retinol and LR2412 with tretinoin 0.025% in photoaged skin. *Cosmet Dermatol.* 2015;14:40–6.
158. Gericke J, Ittensohn J, Mihály J, Alvarez S, Alvarez R, Töröcsik D, et al. Regulation of retinoid-mediated signaling involved in skin homeostasis by RAR and RXR agonists/antagonists in mouse skin. *PLoS One.* 2013;8:e62643.
159. Hernandez-Perez E, Khawaja HA, Alvarez TY. Oral isotretinoin as part of the treatment of cutaneous aging. *Dermatol Surg.* 2000;26:649–52.
160. Kalil CL, Fachinello FZ, Lamb FM, Comunello LN. Use of oral isotretinoin in photoaging therapy. *Skinmed.* 2008;7:10–4.
161. Rabello-Fonseca RM, Azulay DR, Luiz RR, Mandarim-de-Lacerda CA, Cuzzi T, Manela-Azulay M. Oral isotretinoin in photoaging: clinical and histopathological evidence of efficacy of an off-label indication. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:115–23.
162. Bagatin E, Parada MO, Miot HA, Hassun KM, Michalany B, Talarico S. A randomized controlled trial about the use of oral isotretinoin for photoaging. *Int J Dermatol.* 2010;49:207–14.
163. Bagatin E, Guadanhim LR, Enokihara MM, Sanudo A, Talarico S, Miot HA, et al. Low-dose oral isotretinoin versus topical retinoic acid for photoaging: a randomized, comparative study. *Int J Dermatol.* 2014;53:114–22.
164. Bravo BS, Azulay DR, Luiz RR, Mandarim-de-Lacerda, Cuzzi T, Azulay MM. Oral isotretinoin in photoaging: objective histological evidence of efficacy and durability. *An Bras Dermatol.* 2015;90:479–86.
165. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization'' in oral stratified squamous epithelium. Clinical implications of multicentric origin. *Cancer.* 1953;6:63–8.
166. Kanjilal S, Strom SS, Clayman GL, Weber RS, el-Naggar AK, Kapur V, et al. p53 mutations in nonmelanoma skin cancer of the head and neck: molecular evidence for field cancerization. *Cancer Res.* 1995;55:3604–9.
167. Philipp-Dormston WG. Field cancerization: from molecular basis to selective field-directed management of actinic keratosis. *Curr Probl Dermatol.* 2015;46:115–21.
168. Wright TI, Spencer JM, Flowers FP. Chemoprevention of non-melanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:933–46.
169. Mrass P, Rendl M, Mildner M, Gruber F, Lengauer B, Ballan C, et al. Retinoic acid increases the expression of p53 and proapoptotic caspases and sensitizes keratinocytes to apoptosis: a possible explanation for tumor preventive action of retinoids. *Cancer Res.* 2004;64:6542–8.
170. Cheepala SB, Yin W, Syed Z, Gill JN, McMillian A, Kleiner HE, et al. Identification of the B-Raf/Mek/Erk MAP kinase pathway as a target for all-trans retinoic acid during skin cancer promotion. *Mol Cancer.* 2009;8:27.
171. Troyanova-Slavkova S, Eickenscheidt L, Pönnighaus JM, Kowalzik L. Low-dose prophylactic oral isotretinoin treatment for 18 years in a patient with epidermodysplasia verruciformis and numerous squamous cell carcinomas. *Hautarzt.* 2018;69:1033–8.
172. Feldman RJ, Maize JC. Multiple keratoacanthomas in a young woman: report of a case emphasizing medical management and a review of the spectrum of multiple keratoacanthomas. *Int J Dermatol.* 2007;46:77–9.
173. Haydey RP, Reed ML, Dzubow LM, Shupack JL. Treatment of keratoacanthomas with oral 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med.* 1980;303:560–2.
174. Levine N, Miller RC, Meyskens FL Jr. Oral isotretinoin therapy. Use in a patient with multiple cutaneous squamous cell carcinomas and keratoacanthomas. *Arch Dermatol.* 1984;120:1215–7.
175. Lippman SM, Meyskens FL Jr. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with isotretinoin. *Ann Intern Med.* 1987;107:499–502.
176. DiGiovanna JJ. Retinoid chemoprevention in the high-risk patient. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39 2 Pt 3:582–5.
177. Lens M, Medenica L. Systemic retinoids in chemoprevention of non-melanoma skin cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9:1363–74.
178. Marquez C, Bair SM, Smithberger E, Cherpelis BS, Glass LF. Systemic retinoids for chemoprevention of non-melanoma skin cancer in high-risk patients. *J Drugs Dermatol.* 2010;9:753–8.
179. Peck GL, DiGiovanna JJ, Sarnoff DS, Gross EG, Butkus D, Olsen TG, et al. Treatment and prevention of basal cell carcinoma with oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19 1 Pt 2:176–85.
180. Tangrea JA, Edwards BK, Taylor PR, Hartman AM, Peck GL, Salasche SJ, et al., Long-term therapy with low-dose isotretinoin for prevention of basal cell carcinoma: a multicenter clinical trial. Isotretinoin-Basal Cell Carcinoma Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1992;84:328–32.
181. Majewski S, Skopinska M, Bollag W, Jablonska S. Combination of isotretinoin and calcitriol for precancerous and cancerous skin lesions. *Lancet.* 1994;344:1510–1.
182. Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Moshell AN, Tarone RES, Peck GL. Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin. *N Engl J Med.* 1988;318:1633–7.
183. Moshell AN. Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with oral isotretinoin. *Cutis.* 1989;43:485–90.
184. Figueras NI, Cerio R, Dirschka T, Dréno B, Lear JT, Pellacani G, et al. Defining the actinic keratosis field: a literature review and discussion. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:544–63.
185. Ianzeh M. Skin field cancerization – an in vivo model to prevent nonmelanoma skin cancer: expanding the alternatives for treatment. *Commentary. Br J Dermatol.* 2018;179:1026–7.
186. Ianzeh M, Fleury LF Jr, Miot HA, Bagatin E. Retinoids for prevention and treatment of actinic keratosis. *An Bras Dermatol.* 2013;88:585–93.
187. Lippman SM, Parkinson DR, Itri LM, Weber RS, Schantz SP, Ota DM, et al. 13-cis-retinoic acid and interferon alpha-2a: effective combination therapy for advanced squamous cell carcinoma of the skin. *J Natl Cancer Inst.* 1992;84:235–41.
188. Stockfleth E. The importance of treating the field in actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:8–11.
189. Ianzeh M, Pinto SA, Miot HA, Bagatin E. A randomized, open, controlled trial of tretinoin 0.05% cream vs. low-dose oral isotretinoin for the treatment of field cancerization. *Int J Dermatol.* 2019;58:365–73.
190. Levine N, Moon TE, Cartmel B, Bangert JL, Rodney S, Dong Q, et al. Trial of retinol and isotretinoin in skin cancer prevention: a randomized, double-blind, controlled trial. *Southwest Skin Cancer Prevention Study Group. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997;6:957–61.
191. Peck GL. Long-term retinoid therapy is needed for maintenance of cancer chemopreventive effect. *Dermatologica.* 1987;175 Suppl 1:138–44.
192. Otlew CC, Stasko T, Tope WD, Leibold M. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer with systemic retinoids: practical

- dosing and management of adverse effects. *Dermatol Surg.* 2006;32:562–8.
193. Miteva M, Camacho I, Romanelli P, Tosti A. Acute hair loss on the limbs in frontal fibrosing alopecia: a clinicopathological study of two cases. *Br J Dermatol.* 2010;163:426–8.
 194. Pirmez R, Barreto T, Duque-Estrada B, Quintella DC, Cuzzi T. Facial papules in frontal fibrosing alopecia: beyond vellus hair follicle involvement. *Skin Appendage Disord.* 2018;4:145–9.
 195. Pirmez R, Donati A, Valente NS, Sodr e CT, Tosti A. Glabellar red dots in frontal fibrosing alopecia: a further clinical sign of vellus follicle involvement. *Br J Dermatol.* 2014;170:745–6.
 196. Va o-Galv n S, Rodrigues-Barata AR, Urech M, Jim nez-G mez N, Saceda-Corralo D, Poli J, et al. Depression of the frontal veins: A new clinical sign of frontal fibrosing alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:1087–8.
 197. Pirmez R, Duque-Estrada B, Donati A, Campos-do-Carmo G, Valente NS, Romiti R, et al. Clinical and dermoscopic features of lichen planus pigmentosus in 37 patients with frontal fibrosing alopecia. *Br J Dermatol.* 2016;175:1387–90.
 198. Va o-Galv n S, Saceda-Corralo D, Blume-Peytavi U, Cucchia J, Dlova NC, Dias MF, et al. Frequency of the types of alopecia at twenty-two specialist hair clinics: a multicenter study. *Skin Appendage Disord.* 2019;5:309–15.
 199. Rakowska A, Graczyńska A, Olszewska M, Rudnicka L. Efficacy of isotretinoin and acitretin in treatment of frontal fibrosing alopecia: retrospective analysis of 54 cases. *J Drugs Dermatol.* 2017;16:988–92.
 200. Babahosseini H, Tavakolpour S, Mahmoudi HA, Baligh K, Teimourpour A, Seyede-Zahra G, et al. Lichen planopilaris: retrospective study on the characteristics and treatment of 291 patients. *J Dermatolog Treat.* 2019;30:598–604.
 201. Pirmez R, Duque-Estrada B, Barreto T, Quintella DC, Cuzzi T. Successful treatment of facial papules in frontal fibrosing alopecia with oral isotretinoin. *Skin Appendage Disord.* 2017;3:111–3.
 202. Pedrosa AF, Duarte AF, Haneke E, Correia O. Yellow facial papules associated with frontal fibrosing alopecia: A distinct histologic pattern and response to isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:764–6.
 203. Flores-Terry M , Garc a-Arpa M, Franco-Mu oz M, Gonz lez-Ruiz L. Facial papules in frontal fibrosing alopecia: good response to isotretinoin. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109:831–3.
 204. Ramos-e-Silva M, Pirmez R. Red face revisited: Disorders of hair growth and the pilosebaceous unit. *Clin Dermatol.* 2014;32:784–99.
 205. Segurado-Miravalles G, Camacho-Martinez FM, Arias-Santiago S, Serrano-Falc n C, Serrano-Ortega S, Rodrigues-Barata., et al. Epidemiology, clinical presentation and therapeutic approach in a multicentre series of dissecting cellulitis of the scalp. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:e199–200.
 206. Taylor AE. Dissecting cellulitis of the scalp: response to isotretinoin. *Lancet.* 1987;2:225.
 207. Scerri L, Williams HC, Allen BR. Dissecting cellulitis of the scalp: response to isotretinoin. *Br J Dermatol.* 1996;134:1105–8.
 208. Koudoukpo C, Abdennader S, Cavelier-Balloy B, Gasnier C, Y demon H. Dissecting cellulitis of the scalp: a retrospective study of 7 cases confirming the efficacy of oral isotretinoin. *Ann Dermatol Venereol.* 2014;141:500–6.
 209. Badaoui A, Reygagne P, Cavelier-Balloy B, Pinquier L, Deschamps L, Crickx B, et al. Dissecting cellulitis of the scalp: a retrospective study of 51 patients and review of literature. *Br J Dermatol.* 2016;174:421–3.
 210. Litaie N, Toumi A, Zeglaoui F. Comment on ‘‘Folliculitis decalvans: Effectiveness of therapies and prognostic factors in a multicenter series of 60 patients with long-term follow-up’’. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:e83.
 211. Va o-Galv n S, Molina Ruiz AM, Fernandez Crehuet P, Rodrigues-Barata AR, Arias-Santiago S, Serrano-Falc n C, et al. Folliculitis decalvans: a multicentre review of 82 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:1750–7.
 212. Miguel-G mez L, Rodrigues-Barata AR, Molina-Ruiz A, Martorell-Calayud A, Fern ndez-Crehuet P, Grimat R, et al. Folliculitis decalvans: effectiveness of therapies and prognostic factors in a multicenter series of 60 patients with long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79:878–83.
 213. Aksoy B, Hapa A, Mutlu E. Isotretinoin treatment for folliculitis decalvans: a retrospective case-series study. *Int J Dermatol.* 2018;57:250–3.
 214. Rambhia PH, Conic RZ, Murad A, Atanaskova-Mesinkovska N, Piliang M, Berfeld W, et al. Updates in therapeutics for folliculitis decalvans: a systematic review with evidence-based analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:794–801.
 215. Thomas J, Aguh C. Approach to treatment of refractory dissecting cellulitis of the scalp: a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2019;1–6.
 216. Goldsmith LA, Weinrich AE, Shupack J. Pityriasis rubra pilaris response to 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) *J Am Acad Dermatol.* 1982;6 4 Pt 2 Suppl:710–5.
 217. Dicken CH. Isotretinoin treatment of pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16 2 Pt 1:297–301.
 218. Kromer C, Sabat R, Celis D, M ssner R. Systemic therapies of pityriasis rubra pilaris: a systematic review. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17:243–59.
 219. D’Erme AM, Milanese N, Difonzo EM, Lotti T, Gola M. Treatment of refractory subacute cutaneous lupus erythematosus with oral isotretinoin: a valid therapeutic option. *Dermatol Ther.* 2012;25:281–2.
 220. Pasmatzis E, Georgiou S, Monastirli A, Tsambaos D. Temporary remission of disseminated granuloma annulare under oral isotretinoin therapy. *Int J Dermatol.* 2005;44:169–71.
 221. Georgala S, Katoulis AC, Georgala C, Bozi E, Mortakis A. Oral isotretinoin in the treatment of recalcitrant condylomata acuminata of the cervix: a randomised placebo-controlled trial. *Sex Transm Infect.* 2004;80:216–8.
 222. Yang TH, Lee TH, Huang YC. Oral isotretinoin for treating mucocutaneous human papillomavirus infections: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2019;85:569–77.
 223. Bhat RM, Ullal KR, Pinto AC, Sukumar D. Darier-White disease in siblings responding to isotretinoin. *Indian Dermatol Online J.* 2010;1:18–20.
 224. Eimer L, Lagodin C, Bonavia P, Stringa M, R bora I, Anaya J. [Darier-White disease treated with oral isotretinoin]. *Arch Argent Pediatr.* 2011;109:e63–6.
 225. Sehgal VN, Srivastava G, Sardana K. Isotretinoin – unapproved indications/uses and dosage: a physician’s reference. *Int J Dermatol.* 2006;45:772–7.
 226. Aktaş H. A new trigger for aquagenic wrinkling: isotretinoin. *Indian Dermatol Online J.* 2019;10:593–4.
 227. Vigarios E, Comont T, Piroth M, Cougoul P, Sibaud V. Severe aphthous stomatitis secondary to vitamin B12 deficiency with isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2019;5:563–5.
 228. Rodriguez-Garijo N, Querol-Cisneros E, Tomas-Velazquez A, Estenaga A, Moreno-Artero E, Idoate MA, et al. Recalcitrant granulomatous periorificial dermatites with good response to low-dose oral isotretinoin. *Pediatr Dermatol.* 2019;36:980–1.
 229. Tomasini D, Crivelli F. Additional findings supporting systemic isotretinoin as a useful treatment for Galli-Galli disease. *Eur J Dermatol.* 2019;29:428–9.
 230. Elosua-Gonzalez M, Lopez-Esteban JL, Garcia-Zamora E, Vela-Ganuza M, Rodr gez-Vasquez X. Severe acneiform

- eruption associated with vemurafenib with response to isotretinoin. *Dermatol Online J*. 2018;24, 13030/qt4p5887m2.
231. Ardehna KP, Rohatgi S, Jerajani HR. Successful treatment of recurrent dermatophytosis with isotretinoin and itraconazole. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82: 579–82.
232. Srivastava A, Kothiwala SK. Isotretinoin may affect pharmacokinetics of itraconazole in the skin: Is it rational to combine both for the treatment of dermatophytosis? *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83:68–9.
233. Muthu SK, Narang T, Saikia UN, Kanwar AJ, Parsad D, Droga S. Low-dose oral isotretinoin therapy in lichen planus pigmentosus: an open-label non-randomized prospective pilot study. *Int J Dermatol*. 2016;55:1048–54.
234. Spano F, Donovan JC. Efficacy of oral retinoids in treatment-resistant lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:1016–8.
235. Vilar L, Albuquerque JL, Lyra R, Diniz ET, Filho FRM, Gadelha P, et al. The role of isotretinoin therapy for Cushing's disease: results of a prospective study. *Int J Endocrinol*. 2016;2016, 8173182.
236. Tagliolatto S, Santos Neto O, Alchorne MM, Enokihara MY. Sebaceous hyperplasia: systemic treatment with isotretinoin. *An Bras Dermatol*. 2015;90:211–5.
237. Monk BE. Fordyce spots responding to isotretinoin therapy. *Br J Dermatol*. 1993;129:355.
238. Statham BN, Cunliffe WJ. The treatment of steatocystoma multiplex suppurativum with isotretinoin. *Br J Dermatol*. 1984;111:246.
239. Erkek E, Ayva S, Atasoy P, Emeksiz MC. Confluent and reticulated papillomatosis: favourable response to low-dose isotretinoin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:1342–3.
240. Petersen BO, Bygum A. Erosive pustular dermatosis of the scalp: a case treated successfully with isotretinoin. *Acta Derm Venereol*. 2008;88:300–1.
241. Nagler AR, Milam EC, Orlow SJ. The use of oral antibiotics before isotretinoin therapy in patients with acne. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:273–9.
242. Tuchayi SM, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman SR, Zouboulis CC. Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15029.
243. Abdelmaksoud A, Lotti T, Anadolu R, Goldust M, Ayhan E, Dave DD, et al. Low dose of isotretinoin: a comprehensive review. *Dermatol Ther*. 2020;33:e13251.
244. Tugrul AB, Demirdag HG, Yalici AB, Bezirgan O. Perceptions about oral isotretinoin treatment. *Dermatol Ther*. 2019;32:e12873.
245. CEBM. The Oxford Centre for Evidence Based Medicine 2009 Levels of Evidence guidelines were originally used [Acessado em 17 abr. 2020]. Disponível em: <<https://www.cebm.net/2009/06/oxfordcentre-evidence-based-medicine-levelsevidence-march-2009>>.