

Uso da isotretinoína no tratamento da acne e sua relação com a halitose

Use of isotretinoin in the treatment of acne and its relationship with halitosis

Ana Christina Kolbe ^{1*}; Fernando Lima da Silva ²

¹ *Pesquisadora. Presidente da Associação Brasileira de Halitose (ABHA) e da Associação Baiana dos Odores da Boca (ASBOB);* ² *Acadêmico em Medicina pela UFBA*

Resumo

Introdução: acne é uma doença inflamatória crônica da unidade pilosebácea. Está entre as patologias dermatológicas mais comuns, afetando a população em qualquer fase da sua vida. O tratamento mais utilizado para a acne de graus moderado a grave é feito através da isotretinoína oral. A isotretinoína é um tipo de retinóide, quimicamente conhecida como ácido 13-cis-retinóico. Os retinóides atuam no crescimento e diferenciação das células epidérmicas, assim como interferem na atividade da glândula sebácea e possuem propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias. A forma mais difundida de retinóides atualmente é a isotretinoína. Esse retinóide apresenta forte potencial de reduzir o fluxo salivar, e sua administração sistêmica leva ao ressecamento de diversas estruturas orais e não orais. **Objetivo:** este trabalho tem como objetivo apresentar uma breve revisão de literatura sobre o uso da isotretinoína no tratamento da acne e verificar como essa medicação pode levar à halitose. **Conclusão:** a hipossalivação é a alteração mais evidente na geração de halitose por medicamento, e pode ser desencadeada pelo uso do ácido 13-cis-retinóico empregado no tratamento da acne.

Palavras-chave: Acne. Isotretinoína. Hipossalivação. Halitose

ABSTRACT

Introduction: acne is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit. It is among the most common dermatological diseases, affecting the population at any stage of life. The most common treatment for moderate to severe degrees of acne is done by the oral isotretinoin. Isotretinoin is a retinoid type, chemically known as 13-cis-retinoic acid. Retinoids act in the growth and differentiation of epidermal cells as well as interfering with the sebaceous gland activity and possess immunomodulating and anti-inflammatory properties. The most widespread form of retinoid is currently isotretinoin. This retinoid has a strong potential to reduce salivary flow, and its systemic administration leads to the drying up of various oral and non-oral structures. **Objective:** this workpaper aims to present a brief literature review on the use of isotretinoin in the treatment of acne and verifying whether this medication may lead to halitosis. **Conclusion:** the hyposalivation is the most obvious change in the generation of halitosis by medicine, and can be triggered by the use of 13-cis-retinoic acid employed in the treatment of acne.

Keywords: Acne. Isotretinoin. Hyposalivation. Halitosis.

INTRODUÇÃO

Acne é uma doença inflamatória crônica da unidade pilosebácea, geralmente de curso autolimitado, de prevalência mais frequente em adolescentes (BRITO et al., 2010). Nesta fase da vida, porém, a aparência, começando pela pele, é motivo de muita preocupação. O aparecimento da acne assim pode se tornar um problema por influenciar a autoestima e o comportamento dos adolescentes, mesmo quando as lesões são discretas. A intensidade das lesões nem sempre é proporcional à ansiedade por elas gerada. A acne pode causar distúrbios emocionais, que consequentemente podem agravá-la (MENESES; BOUZAS, 2009).

A acne tem habitualmente um efeito psicológico de curto prazo, mas com potencialidade de se manter e que pode se tornar grave. Diminuição da auto-estima e da auto-confiança podem conduzir a afastamento social e mesmo à depressão (FIGUEIREDO et al., 2011a).

A resolução da acne demanda tempo. Em muitos casos, são ainda necessários, muitas vezes, ajustamentos individuais (FIGUEIREDO et al., 2011b). Devido à multiplicidade dos fatores envolvidos com o tratamento, este não pode ser generalizado, mas sim, individualizado, pois cada paciente apresenta suas particularidades para com o tratamento, e o sucesso de uma terapêutica em um, pode ser frustrada em outro (FRANKE, 2012).

A isotretinoína é o ácido 13-cis-retinóico, derivado do retinol (vitamina A) (SAMPAIO; RIVITTI, 2008). Por apresentar um índice terapêutico muito superior, ainda que não elevado, a esta e ao ácido retinóico da qual é isômero, sua utilização causou uma grande revolução no tratamento da acne e nas desordens de ceratinização. O

Correspondente/Corresponding: *Ana Christina Kolbe – End: do trabalho: Clínica Kolbe Pesquisa e Tratamento do Hálito – Rua Barão de Loreto n° 654, sala 605, Centro Médico Centenário, Graça-Salvador/Ba; Cep:40150-270 – Tel: (71) 3245-3236 – E-mail: kolbe@kolbe.com.br

seu emprego tem despertado muito interesse por parte dos dermatologistas e novas indicações têm despertado grande expectativa na prática médica (FONSECA, 2009).

Os retinóides atuam no crescimento e diferenciação das células epidérmicas, assim como interferem na atividade da glândula sebácea e possuem propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias (ORFANOS et al., 1997). Os retinóides tópicos são, amplamente, utilizados no tratamento do fotoenvelhecimento cutâneo, sendo sua eficácia bem estabelecida (FONSECA, 2009).

O ácido 13-cisretinóico é um tipo de retinoide e, desde sua introdução no mercado, tem sido amplamente utilizado para o tratamento tópico e sistêmico de várias dermatoses: psoríase, desordens de queratinização, genodermatoses queratóticas e acne severa, além de tratamento e/ou quimioprevenção do câncer de pele e outras neoplasias (BRITO et al., 2010).

Este trabalho tem como objetivo apresentar uma breve revisão de literatura sobre o uso da isotretinoína no tratamento da acne e verificar como essa medicação pode levar à halitose.

REVISÃO DE LITERATURA

A acne é uma doença extremamente comum, principalmente no início da puberdade. No final da adolescência e início da vida adulta é menos prevalente (VAZ, 2003). As lesões surgem na puberdade (BRITO et al., 2010), em quase todos os jovens, de ambos os sexos (SAMPAIO; RIVITTI, 2008).

A acne vulgar é, provavelmente, a mais frequente doença cutânea, acometendo 85% a 100% da população em qualquer momento da sua vida. É caracterizada por pápulas foliculares não inflamatórias ou comedões e por pápulas inflamatórias, pústulas e nódulos, nas suas formas mais severas (BRITO et al., 2010; FIGUEIREDO et al., 2011a). Acomete as áreas da pele com maior densidade de folículos sebáceos, as quais incluem a face, a parte superior do tórax e o dorso (FIGUEIREDO et al., 2011a; SAMPAIO; RIVITTI, 2008; VAZ, 2003).

Existem quatro fatores determinantes da acne: hipersecreção das glândulas sebáceas, alteração no processo de queratinização, colonização do folículo piloso por microorganismos, nomeadamente *Propionibacterium acnes* e *Staphylococcus albus* e liberação de mediadores inflamatórios na pele (BRENNER et al., 2006; FIGUEIREDO et al., 2011a; MONTAGNER; COSTA, 2010).

Os dois primeiros fatores são os principais responsáveis pela formação das lesões retencionais – comedões – que constituem a lesão elementar. Estes podem ser fechados (mal se vislumbrando o poro) – comedão branco –, ou abertos – comedão negro. Os comedões constituem a lesão elementar da acne, pois é neles que se produzem os fenômenos que conduzem à formação das lesões inflamatórias (FIGUEIREDO et al., 2011a).

Bactérias participam na patogênese da acne. Na porção profunda do folículo pilossebáceo, é encontrado, de forma constante e abundante, o *Propionibacterium*

acnes (*P. acnes*), que tem papel fundamental no desenvolvimento da acne (SAMPAIO; RIVITTI, 2008). Quando há hiperprodução sebácea pela glândula, há proliferação dessa bactéria, favorecendo o aparecimento da acne (AZULAY; AZULAY, 2004; SAMPAIO; RIVITTI, 2008). As bactérias *P. acnes* provocam uma resposta inflamatória através da síntese de substâncias extracelulares, como lipases, proteases, hialuronidasas e fatores quimiotáticos (SILVA et al., 2014).

Do ponto de vista clínico, a intensidade da acne varia desde as formas mais discretas, em que existem poucos comedões (cistos pilossebáceos dilatados que contêm sebo, epitélio queratinizado, bactérias e leveduras saprófitas), às formas graves e desfigurantes que formam nódulos e fístulas com intensa reação inflamatória (SILVA et al., 2014).

A acne é classificada como *acne não-inflamatória*, quando apresenta somente comedões, sem sinais inflamatórios, e *acne inflamatória*, que, conforme o número, intensidade e características das lesões, compreende formas clínicas ou graus (SAMPAIO; RIVITTI, 2008).

O tratamento da acne pode ser feito por via oral ou por via tópica. Atualmente, o tratamento mais utilizado para a acne de graus moderado a grave é feito com a isotretinoína oral (VALGAS, 2013).

O tratamento da acne visa controlar os diferentes fatores que levam ao seu surgimento (FIGUEIREDO et al., 2011b; VALGAS, 2013). Quatro objetivos principais são a base para o tratamento: controlar a hiperqueratose de retenção, reduzir a produção de sebo, diminuir a população bacteriana e eliminar a inflamação (VALGAS, 2013).

Antes da década de 1940, não havia tratamento para a acne. Aguardava-se a cura espontânea ou fazia-se o uso de substâncias como o enxofre ou o ácido salicílico. Já na década de 1940, surgiram os antibióticos, e, então, os mesmos eram prescritos por meses, até anos (SAMPAIO; BAGATIN, 2008).

Em 1955, foi sintetizada a isotretinoína ou ácido 13-cisretinóico, que é uma substância derivada da vitamina A. A isotretinoína começou a ser utilizada no tratamento da acne por volta de 1976, na Europa, na década de 80, nos Estados Unidos, e, no Brasil, em 1982 (SAMPAIO; BAGATIN, 2008).

A isotretinoína é um metabólito da vitamina A indicado para acne grave, nodular e inflamatória, ou quando outros tratamentos falham (BRENNER et al., 2006). É um retinóico sintético de uso tópico e sistêmico (CAJUEIRO; LIMA; PARTATA, 2014). A isotretinoína é a única medicação que atua em todos os fatores etiopatogênicos da acne (FONSECA, 2009).

A definição atual de retinóide conglomerada todos os compostos naturais ou sintéticos com atividade equivalente à da vitamina A (DINIZ; LIMA; ANTONIASI FILHO, 2002). Os retinóides tópicos são considerados produtos de primeira linha em todas as formas de acne discreta a moderada, incluindo as formas inflamatórias (FIGUEIREDO et al., 2011b).

O principal mecanismo de ação da isotretinoína é a sua atuação sobre a glândula sebácea, reduzindo o seu tamanho e a quantidade de sebo produzido em até 75% (BRENNER et al., 2006; FIGUEIREDO et al., 2011b). A redução da produção de sebo acaba por deixar a glândula sebácea e a superfície da pele inóspita para o *P. acnes* (LEITE; LEITE JUNIOR, 2005).

A administração de isotretinoína, por cerca de 20 semanas, resulta em cura clínica em aproximadamente 85% dos casos (SILVA; COSTA; MOREIRA, 2014). A dosagem inicial é de 1-1,5 mg/kg/dia, reduzida gradualmente, porém com dosagem mínima acima de 0,5 mg/kg/dia. As cápsulas devem ser administradas durante ou após as refeições. O período mínimo de tratamento é em torno de 5 meses e a dosagem total deve alcançar 120mg/kg. A maioria dos doentes responde a esse tratamento com cura definitiva da acne (SAMPAIO; RIVITTI, 2008).

A terapêutica inicial com a isotretinoína é altamente eficaz, embora possa haver uma fase inicial de agravamento das lesões, especialmente nas formas com forte componente retencional (AMICHAÏ; SHEMER; GRUNWALD, 2006).

Mesmo que comprovadamente a droga ofereça alta eficácia, esta se confronta diretamente com seus efeitos adversos, que podem ocasionar alterações metabólicas de alto grau, o que dificulta a conclusão do tratamento. A isotretinoína também possui inúmeras contraindicações, o que restringe seu uso, como no caso de mulheres grávidas, devido a um de seus principais efeitos, a teratogenicidade; indivíduos com problemas hepáticos; renais; hipervitaminose A; entre outras (CAJUEIRO; LIMA; PARTATA, 2014).

A isotretinoína é uma medicação segura e o único risco irreversível é, em mulheres, a ação teratogênica (SAMPAIO; RIVITTI, 2008). É imprescindível que as mulheres realizem teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com essa medicação (DINIZ; LIMA; ANTONIOSI FILHO, 2002).

Incluem no grupo das contraindicações relativas ao uso da isotretinoína a obesidade com distúrbio de colesterol ou triglicérides; diabetes insulino dependente; doença hepática, renal ou sistêmica; epilepsia, depressão e psicose. Para o controle dessas condições devem ser realizados exames clínicos e laboratoriais mensais (SAMPAIO; BAGATIN, 2008).

A medicação isotretinoína apresenta vários efeitos adversos, podendo ser divididos em dois grupos: efeitos mucocutâneos e efeitos tóxicos sistêmicos (BRITO et al., 2010). A maioria das reações adversas envolvendo o uso de isotretinoína está relacionada à pele e membranas mucosas, sistema nervoso central, músculo-esquelético, hematopoiético e linfático, gastrointestinal, cardiorespiratório e geniturinário (SILVA et al., 2009).

As alterações nas mucosas e pele são decorrentes da diminuição da produção de sebo, redução da espessura do estrato córneo (FONSECA, 2009) e alteração da função de barreira da pele (ORFANOS et al., 1997). A secura labial ocorre em 100% dos casos, queilite em 95% (SAMPAIO;

RIVITTI, 2008), já podendo ser observadas, nos primeiros dez dias do tratamento (CHIVOT, 2005). Embora desagradáveis essas alterações são dose dependentes e totalmente reversíveis com a suspensão da droga (FONSECA, 2009).

HALITOSE

As anormalidades do hálito são denominadas halitose, mau hálito, hálito fétido e fedor bucal. A presença de odor desagradável é nociva ao olfato, afeta muito as relações humanas, muitas vezes trazendo constrangimento no convívio social. Halitose é uma condição multifatorial relacionada ao ar expirado pelos pulmões passando pelas fossas nasais e/ou boca que provoca dificuldade social, devendo ser diagnosticada e tratada (CASTRO, 2013).

A halitose é um problema frequente na população em geral, em torno de 50 a 60% dos indivíduos apresentam alguma forma de mal odor oral de maneira crônica com potenciais consequências sérias na vida pessoal e profissional. É uma queixa comum entre adultos de ambos os sexos, sendo de ocorrência mundial e de natureza multifatorial (ULIANA; BRIQUES, 2003).

Existem mais de 50 causas da halitose, sendo a grande maioria (85%) de origem bucal, por redução do fluxo salivar formando a saburra lingual (biofilme lingual). Fatores sistêmicos como problemas emocionais, renais, hepáticos, intestinais, sinusites, entre outros, também podem estar relacionados com a halitose (ULIANA; BRIQUES, 2003).

A hipossalivação é o fator que mais contribui para a formação do mau hálito. A diminuição do fluxo salivar prejudica o mecanismo de limpeza natural da boca e leva a mudança da flora oral para microorganismos gram-negativos responsáveis pela geração do mau odor (SPIELMAN; BIVONA; RIFKIN, 1996).

A produção diária média de saliva é de 500 ml/24 h, sendo que o fluxo salivar varia consideravelmente neste período, dependendo da demanda ou do estado psicológico do paciente. O fluxo não estimulado/repouso é de 0,3 ml/min, enquanto que o fluxo durante o sono é 0,1 ml/min. Durante a mastigação, há aumento para 4 a 5 ml/min (FÁVARO; FERREIRA; MARTINS, 2006).

A hipossalivação pode ser provocada por diferentes mecanismos: ingestão inadequada de líquidos, sensibilidade das glândulas salivares devido à idade e radiação da face excedendo 800 rads, xerostomia medicamentosa, hiperestimulação adrenal (nervosismo), aplasia salivar; síndrome de Sjogren (FÁVARO; FERREIRA; MARTINS, 2006), respiração bucal crônica (adenóides, sinusites, desvio de septo), fumo em excesso, menopausa entre outros (ANDRIANI, 2004).

Antidepressivos, sedativos, hipnóticos, agentes anti-hipertensivos, diuréticos, anti-histamínicos e drogas antiparkinsonianas são medicamentos associados à redução do fluxo salivar (ULIANA; BRIQUES, 2003). Outros tipos de drogas, tais como: supressores de apetite, descongestionantes, broncodilatadores, relaxantes musculares e retinóides também contribuem significativamente para a diminuição do fluxo de saliva (SCULLY, 2003).

A isotretinoína é um retinóide que apresenta forte potencial para diminuir o fluxo salivar, e a administração sistêmica provoca o ressecamento de diversas estruturas orais e não-orais, cujos efeitos colaterais mais comumente observados são boca e lábios secos (SCULLY, 2003).

A saliva exerce papel importante na halitose, já que atua como um detergente natural da cavidade bucal. A redução de fluxo salivar favorece a maior formação de biofilme lingual. Uma das principais causas da halitose está na formação da saburra lingual ou o biofilme lingual, material branco ou amarelado, formado de mucina salivar, células epiteliais de descamação da mucosa bucal e de microrganismos anaeróbios, material este que se deposita no dorso da língua (ULIANA; BRIQUES, 2003).

Como a saliva desempenha várias funções, as quais explicam a importância não só de sua presença, mas de uma quantidade mínima adequada para que a qualidade de vida dos indivíduos seja mantida ao longo da vida, sua alteração quantitativa pode desencadear sensações desagradáveis e prejudicar funções importantes como o mastigar e o falar (GOMES, 2008).

CONCLUSÃO

A acne é uma doença inflamatória crônica, muito comum na adolescência, que em muitos casos necessita de um tratamento mais agressivo e prolongado. O bom resultado do tratamento da acne carece em grande parte do grau de comprometimento do paciente. Isso envolve uso regular e prolongado da medicação. Apesar das inúmeras reações adversas já elencadas, a isotretinoína apresenta-se como alternativa favorável no tratamento dessa patologia. As reações adversas ocasionadas pela administração da droga são potencialmente graves, principalmente quando se aborda seu poder teratogênico.

A hipossalivação é a alteração mais evidente na geração de halitose por medicamento, e pode ser desencadeada pelo uso do ácido 13-cisretinóico, principalmente considerando que grande parte dos pacientes utiliza essa medicação por um tempo bastante prolongado para obter resultados satisfatórios.

Aumento do número de portadores de halitose na adolescência é possível pelo uso da isotretinoína oral, sendo gerador de exclusão social e *bullying*, ambos também provocados pela acne, que nessa faixa etária pode causar danos para vida toda. O mau hálito é uma patologia multifatorial e tem cura. No caso da halitose por medicamento, a suspensão da medicação nem sempre leva a remissão do mau hálito.

Apesar dos bons resultados alcançados no tratamento da acne com o uso do ácido 13-cisretinóico, fica evidente que é necessário levar em consideração o risco/benefício da utilização deste medicamento.

REFERÊNCIAS

AMICHAL, B.; SHEMER, A.; GRUNWALD, M. H. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.*, St. Louis, v. 54, n. 4, p. 644-646, Apr. 2006.

ANDRIANI, F. N. **Etiologia das halitoses**. 2004. 60f. Monografia (Especialização em Periodontia) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2004.

AZULAY, D. A.; AZULAY, R. D. Acne e doenças afins. In: ____ **Dermatologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 326-329.

BRENNER, F. M. et al. Acne: um tratamento para cada paciente. **Rev. ciênc. méd., (Campinas)**, Campinas, v. 15, n. 3, p. 257-266, maio/jun. 2006.

BRITO, M. de F. de M. et al. Avaliação dos efeitos adversos clínicos e alterações laboratoriais em pacientes com acne vulgar tratados com isotretinoína oral. **An. bras. dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 3, p. 331-337, 2010.

CAJUEIRO, E. de S.; LIMA, L. B. R.; PARTATA, A. K. Isotretinoína e suas propriedades farmacológicas. **Rev. Cient. ITPAC**, Araguaína, v. 7, n. 1, p. 1-16, jan. 2014.

CASTRO, J. H. D. **Halitose no contexto atual**. 2013. 37 f. Monografia (Especialização em Periodontia) – Faculdades Unidas do Norte de Minas, Goiânia, 2013.

CHIVOT, M. Retinoid therapy for acne. A comparative review. **Am. j. clin. dermatol.**, Auckland, v. 6, n. 1, p. 13-19, 2005.

DINIZ, D. G. A.; LIMA, E. M.; ANTONIOSI FILHO, N. R. Isotretinoína: perfis farmacológico, farmacocinético e analítico. **Rev. bras. ciênc. farm.**, São Paulo, v. 38, n. 4, p. 415-430, out./dez. 2002.

FÁVARO, R. A. A.; FERREIRA, T. N. R.; MARTINS, W. D. Xerostomia: etiologia, diagnóstico e tratamento. Revisão. **Clin. Pesq. Odontol.**, Curitiba, v. 2, n. 4, p. 303-317, abr./jun. 2006.

FIGUEIREDO, A. et al. Avaliação e tratamento do doente com acne – Parte I: Epidemiologia, etiopatogenia, clínica, classificação, impacto psicossocial, mitos e realidades, diagnóstico diferencial e estudos complementares. **Rev. Port. Clin. Geral**, Lisboa, v. 27, n. 1, p. 59-65, jan. 2011a.

FIGUEIREDO, A. et al. Avaliação e tratamento do doente com acne – Parte II: Tratamento tópico, sistêmico e cirúrgico, tratamento da acne na grávida, algoritmo terapêutico. **Rev. Port. Clin. Geral**, v. 27, n. 1, p. 66-76, jan. 2011b.

FONSECA, R. M. R. **Efeitos clínicos e histológicos da isotretinoína oral no fotoenvelhecimento**. 2009. 93 f. Dissertação (Mestrado em Dermatologia) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Rio de Janeiro, 2009.

FRANKE, T. A. **Estudos clínicos de fase IV em pacientes tratados com isotretinoína oral**. 2012. 56f. Monografia (Graduação em Farmácia) – Faculdade Assis Gurgacz (FAG), Cascavel, 2012.

GOMES, S. G. F. **Efeito do fluxo salivar sobre a eficiência mastigatória e distância interoclusal durante a fala**. 2008. 57 f. Dissertação (Mestrado em Clínica Odontológica) – Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba, 2008.

LEITE JÚNIOR, A. C.; LEITE, A. C. Benefícios da isotretinoína no tratamento da acne nódulo-cística em pacientes hiperandrogênicas devido à Síndrome do Ovário Policístico. **Med. Cutan. Iber. Lat. Am.**, Espanha, v. 33, n. 5, p. 211-218, 2005.

MENESES, C.; BOUZAS, I. Acne vulgar e adolescência. **Adolescência e Saúde**, Rio de Janeiro, v. 6, n. 3, p. 21-23, jul./set. 2009.

MONTAGNER, S.; COSTA, A. Diretrizes modernas no tratamento da acne vulgar: da abordagem inicial à manutenção dos benefícios clínicos. **Surg. cosmet. dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 2, n. 3, p. 205-213, 2010.

ORFANOS, C. E. et al. Current use and future potential role of retinoid drugs in dermatology. **Drugs**, New York, v. 53, n. 3, p. 358-388, Mar. 1997.

- SAMPAIO, S. de A. P.; BAGATIN, E. Experiência de 65 anos no tratamento da acne e de 26 anos com isotretinoína oral. **An. bras. dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 4, p. 361-367, jul./ago. 2008.
- SAMPAIO, S. A. P.; RIVITTI, E. A. **Foliculoses**. 3.ed. São Paulo: Artes Médicas, 2008. p. 383-402.
- SCULLY, C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. **Oral dis.**, Houndmills, v. 9, n. 4, p. 165-176, July. 2003.
- SILVA JÚNIOR, E. D. da et al. Isotretinoína no tratamento da acne: riscos x benefícios. **Rev. bras. farm.**, Rio de Janeiro, v. 90, n. 3, p. 186-189, 2009.
- SILVA, A. M. F. da; COSTA, F. P. da; MOREIRA, M. Acne vulgar: diagnóstico e manejo pelo médico de família e comunidade. **Rev. bras. med. fam. comunidade**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 30, p. 54-63, jan./mar. 2014.
- SILVA, L. N. da et al. Acompanhamento farmacoterapêutico do uso da isotretinoína: um estudo de caso. **Rev. Fac. Montes Belos**, Goiás, v. 7, n. 1, p. 121-135, 2014. Disponível em: <<http://revista.fmb.edu.br/index.php/fmb/article/view/113/109>>. Acesso em: 14 jan. 2015.
- SPIELMAN, A. L.; BIVONA, P.; RIFKIN, B. R. Halitosis: a common oral problem. **N. Y. State. Dent. J.**, New York, v. 62, n. 10, p. 36-42, Dec.1996.
- ULIANA, R. M. B.; BRIQUES, W. Halitose conceitos básicos sobre, diagnóstico, microbiologia, causas, tratamento. In: CONCLAVE ODONTOLÓGICO INTERNACIONAL DE CAMPINAS, 15., 2003, São Paulo. **Anais...** São Paulo: ACDC, 2003. p. 1-8. Disponível em: <<http://www.abha.org.br/arquivos/biblioteca/DiagnosticoMicroCausasTratamento.pdf>>. Acesso em: 14 jan. 2015.
- VALGAS, R. **Tratamento da acne com isotretinoína oral: uma revisão de literatura**. 2013. 30 f. Monografia (Especialização em Dermatologia) – ICS, Funorte Núcleo Alfenas, Minas Gerais, 2013.
- VAZ, A. L. Acne vulgar: bases para o seu tratamento. **Rev. Port. Clin. Geral**, Lisboa, v. 19, n. 6, p. 561-570, 2003.

Submetido em: 26/08/2015

Aceito em: 20/02/2016