



O USO DA ISOTRETINOÍNA NA GESTAÇÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DOS EFEITOS TERATOGENICOS NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Giovana Bessi da Silva Barcellos¹, Ana Julia Schmitz Prevedello¹, Giuliam Kátia Strücker².

¹ Estudante do Curso de Medicina na Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul - Unijuí.
E-mail: giovana.barcellos@sou.unijui.edu.br.

¹ Estudante do Curso de Medicina na Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul - Unijuí.
E-mail: ana.prevedello@sou.unijui.edu.br.

² Docente do Curso de Medicina na Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul - Unijuí.
E-mail: giuliam.strucker@unijui.edu.br.

Introdução: A isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico) é amplamente utilizada para tratar a acne e outras patologias cutâneas, sendo considerada o tratamento "padrão ouro" devido à sua notável eficácia. Contudo, seu uso é estritamente contraindicado durante a gestação e a lactação, em razão de sua elevada teratogenicidade. Estudos indicam que a isotretinoína pode provocar malformações em aproximadamente 20 a 40% das gestações a termo, além de estar associada ao aborto espontâneo em cerca de 33% dos casos. A utilização deste retinóide pode induzir malformações congênitas no embrião em desenvolvimento (embriopatia por isotretinoína), com os defeitos mais comumente observados sendo o dismorfismo craniofacial, microtia, micrognatia, fenda palatina, aplasia tímica, anomalias cardiovasculares e defeitos do tubo neural. O acompanhamento longitudinal pós-natal de crianças *expostas in utero* à isotretinoína revelou um significativo comprometimento neuropsicológico. Atualmente, o período crítico de exposição parece ocorrer entre a terceira e a quinta semana do desenvolvimento embrionário, o que evidencia que a isotretinoína é um potente teratógeno desde os primeiros estágios da gravidez, resultando em malformações graves e irreversíveis. Esses efeitos demonstram o impacto profundo que o uso do medicamento pode ter na vida do embrião e feto, e consequentemente, ao longo da vida da criança. **Objetivos:** Avaliar as malformações no sistema nervoso central induzidas pelo uso da isotretinoína durante o desenvolvimento embrionário, bem como sua capacidade de causar anomalias no feto e na criança. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica sistemática do tipo integrativa. Foram incluídos artigos publicados entre 2000 e 2025, na base de dados do *National Library of Medicine*. Os artigos foram avaliados independentemente pelos autores, que selecionaram os que atendiam aos critérios de elegibilidade: 1) informações sobre as malformações do sistema nervoso central ocasionadas pelo uso de isotretinoína no período de desenvolvimento embrionário; 2) artigos originais. Foram excluídos artigos não pertinentes. **Resultados:** Foram incluídos nesta revisão sete artigos, os quais consistem em uma revisão de literatura com estudo de caso, um estudo retrospectivo dos prontuários de pacientes, três relatos de caso, um estudo experimental em primatas e um estudo observacional descritivo. A dosagem de isotretinoína variou de 10 a 62 mg em gestantes humanas, sendo que, em um estudo, a dose não foi mencionada, e, em outro, a dose relatada foi de 0,9 mg/kg/dia, sem especificação do peso corporal. O tratamento com



isotretinoína foi interrompido entre 4 a 12 semanas após a descoberta da gestação, embora um estudo tenha indicado que a gestante cessou o uso da medicação quatro semanas antes da concepção. Em um estudo experimental, primatas fêmeas foram expostas ao ácido 13-cis-retinóico a 5 mg/kg/dia, via intubação nasogástrica, a partir do 12º dia gestacional, após exposição, embriões e fetos foram coletados em diferentes estágios do desenvolvimento. As alterações, que envolvem o sistema nervoso central, são graves e podem ser classificadas em malformações cerebelares e não cerebelares. Dentre as malformações cerebelares mais frequentes, pode-se destacar a agenesia do vermis cerebelar, completa e parcial, que foi mencionada em três estudos, e o comprometimento do desenvolvimento e do crescimento do vermis cerebelar, que foi abordado em outros três estudos. No estudo experimental com primatas, foi observado que, além da falha no crescimento do vermis cerebelar, ocorreram alterações na formação das fissuras, foliação anômala do córtex cerebelar e migração celular prejudicada nas camadas cerebelares. Já no estudo de revisão de literatura e revisão de prontuários, os resultados apontaram displasia dos hemisférios cerebelares, com desenvolvimento parcialmente interrompido, além da ausência completa das fibras vermianas horizontais. No que se refere às malformações não cerebelares, destaca-se a presença de um mesencéfalo desproporcional, truncamento e/ou desenvolvimento atrasado na junção mesencéfalo-rombencéfalo e lesão mesencefálica dorsal. Além disso, foi relatada a má formação da fossa cerebral posterior, sinais de atrofia do lobo frontal, displasia da placa quadrigeminal, agenesia do corpo caloso, dilatação do quarto ventrículo e a presença de uma fenda semelhante à esquizencefalia. No entanto, os trabalhos também relataram malformações oftalmológicas, craniofaciais, cardíacas, pulmonares, além de prejuízos na manutenção do tônus muscular e reflexos, e atraso global no desenvolvimento psicomotor. Tais evidências ressaltam o potencial teratogênico da isotretinoína e a relevância deste tema, considerando que as consequências do uso desse medicamento comprometem de maneira significativa o desenvolvimento embrionário. **Conclusões:** A isotretinoína é contraindicada durante a gestação e lactação devido ao seu alto potencial embriotóxico. Este retinóide causa malformações graves e irreversíveis no sistema nervoso central do embrião, especialmente quando a exposição ocorre entre a terceira e a quinta semana de gestação, período crítico para a formação do tubo neural e desenvolvimento do sistema nervoso central. As malformações cerebelares mais comuns são agenesia total ou parcial do vermis cerebelar e comprometimento de seu desenvolvimento. Entre as malformações não cerebelares, destacam-se lesões mesencefálicas e atraso na junção mesencéfalo-rombencéfalo. Outras malformações incluem anomalias oftalmológicas, craniofaciais, cardíacas, prejuízos no tônus muscular e atraso no desenvolvimento psicomotor. A isotretinoína compromete o desenvolvimento embrionário e evidencia seu alto potencial teratogênico, ressaltando a importância da informação sobre contracepção no período adequado, pois o medicamento pode causar malformações graves, mesmo em doses baixas. **Palavras-chave:** Ácido 13-cis-retinoico; Desenvolvimento Embrionário; Embriotoxicidade.