SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

Anais Brasileiros de Dermatologia

www.anaisdedermatologia.org.br

REVISÃO

Anormalidades no eletrocardiograma em pacientes com acne submetidos à terapia com isotretinoína: revisão focada☆,☆☆

Afra Wasama Islam[a,b], **Prarthana Motdhare**[a,b], **Shreya Mohan**[a], **Swapna Bejoy**[a] e **Harsahaj Singh Wilkhoo**[a,b,*]

[a] *Faculty of Medicine, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Geórgia*
[b] *ClinNova international, Tbilisi, Geórgia*

Recebido em 4 de julho de 2025; aceito em 30 de outubro de 2025

PALAVRAS-CHAVE
Acne vulgar;
Eletrocardiografia;
Eletrofisiologia cardíaca;
Isotretinoína

Resumo A isotretinoína é tratamento extremamente eficaz para acne, amplamente prescrita para casos moderados a graves que não respondem à terapia convencional comumente utilizada em dermatologia. Embora seus efeitos colaterais sistêmicos, particularmente aqueles relacionados ao metabolismo hepático e lipídico, sejam amplamente documentados, seu impacto na eletrofisiologia cardíaca é pouco compreendido. Anormalidades metabólicas são frequentes, com hipertrigliceridemia ocorrendo em até 44% dos pacientes, aumento do colesterol total em 30% e elevação transitória das enzimas hepáticas em aproximadamente 10% a 11%. Esta revisão focada resume as pesquisas existentes sobre alterações eletrocardiográficas associadas ao uso de isotretinoína. As anormalidades cardíacas relatadas são raras, com relatos de casos isolados e pequenos estudos descrevendo arritmias transitórias em menos de 1% a 2% dos usuários, incluindo contrações ventriculares prematuras (CVPs), taquicardia atrial e, em casos excepcionalmente raros, cardiomiopatia (< 0,01%). As hipóteses mecanísticas sugerem alterações nos canais de potássio do gene humano relacionado ao Ether-a-go-go (hERG), aterosclerose induzida por dislipidemia, desequilíbrios eletrolíticos e hiperatividade simpática. Entretanto, grandes estudos populacionais não encontraram aumento significante em eventos cardiovasculares importantes. A maioria das anormalidades no eletrocardiograma (ECG), quando observadas, parece ser reversível com a suspensão da isotretinoína. Esta revisão é singular por abordar a isotretinoína sob as perspectivas dermatológica e cardíaca. Ela identifica importantes deficiências nos procedimentos padronizados de monitoramento do ECG e destaca a escassez de grandes ensaios clínicos prospectivos e controlados. Pesquisas futuras devem se concentrar em estudos longitudinais multicêntricos, utilizando avaliações seriadas de ECG para melhor definir os perfis de risco e orientar o monitoramento clínico. Compreender os efeitos cardíacos infrequentes, porém potencialmente graves, é fundamental para aprimorar o perfil de segurança da isotretinoína e orientar a terapia baseada em evidências.
© 2026 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/).

DOI referente ao artigo:
https://doi.org/10.1016/j.abd.2026.501304

☆ Como citar este artigo: Islam AW, Motdhare P, Mohan S, Bejoy S, Wilkhoo HS. Electrocardiogram abnormalities in patients with acne undergoing isotretinoin therapy: a focused review. An Bras Dermatol. 2026;101:501304.

☆☆ Trabalho realizado na Faculty of Medicine, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Geórgia.

* Autor para correspondência.
E-mail: sahajwilkhoo@clinnovainternational.com (H.S. Wilkhoo).

2666-2752/© 2026 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 acne vulgar é condição inflamatória crônica da unidade sebácea que afeta mais de 80% dos adolescentes, com formas moderadas a graves presentes em aproximadamente 15% a 20% dos adolescentes e jovens adultos em todo o mundo.[1] A isotretinoína, um derivado da vitamina A conhecido como ácido 13-cis-retinoico, é considerada o tratamento padrão-ouro para acne grave e refratária, prescrita mundialmente para aproximadamente 15% a 25% dos pacientes com doença moderada a grave, e atualmente o tratamento mais eficaz disponível para acne.[2] Ela atua em todos os quatro processos relacionados à acne, incluindo a normalização da descamação folicular, a redução da atividade da glândula sebácea, a inibição da multiplicação de *Propionibacterium acnes,* além de fornecer benefícios anti-inflamatórios.[3] Embora os efeitos hepáticos e metabólicos da isotretinoína, incluindo hipertrigliceridemia (observada em até 44% dos pacientes) e aumento do colesterol (30%), sejam amplamente documentados, suas consequências cardiovasculares são menos investigadas.[4] Estudos de caso detalham ocorrências cardíacas, incluindo taquicardia sinusal, taquicardia atrial, contrações ventriculares prematuras e, raramente, cardiomiopatia. As contrações ventriculares prematuras (CVPs) são caracterizadas por batimento precoce, ausência de onda P precedente e complexo QRS amplo e aberrante.[5] No entanto, não existem métodos padronizados para monitoramento cardiovascular, ao contrário dos padrões estabelecidos para avaliação da função hepática e dos lipídios. Essa disparidade é significante, considerando que a isotretinoína é predominantemente recomendada para adolescentes e adultos jovens, uma população para a qual a segurança cardiovascular em longo prazo é especialmente pertinente.[4]

O objetivo desta revisão focada é avaliar e sintetizar minuciosamente o conjunto de literatura sobre anormalidades no eletrocardiograma (ECG) em indivíduos que recebem isotretinoína para acne grave, esclarecer a prevalência e a importância clínica dos eventos documentados e destacar a necessidade de métodos padronizados de monitoramento cardíaco ao longo do tratamento.[2,4] Embora os efeitos sistêmicos da isotretinoína sejam amplamente compreendidos e observados regularmente, sabe-se menos sobre como ela impacta a função cardíaca, particularmente as leituras anormais do ECG. Dada a importância da segurança cardiovascular na terapia de longo prazo, uma revisão direcionada é necessária para reunir novas evidências, avaliar os perigos potenciais e orientar o julgamento clínico. Essa abordagem garante que as consequências substanciais, porém menos óbvias, sejam levadas em consideração nas avaliações gerais de segurança.

Perfil farmacológico da isotretinoína

A isotretinoína, derivado da vitamina A, é mais comumente administrada para tratar acne grave e resistente. Ela tem como alvo e melhora todas as principais variáveis fisiopatológicas da acne, como inflamação, hiperqueratinização folicular, hiperatividade das glândulas sebáceas e colonização por *Propionibacterium acnes*.[6]

A isotretinoína induz apoptose em sebócitos, que é potencializada pelas proteínas apoptóticas TRAIL (ligante indutor de apoptose relacionado ao fator de necrose tumoral) e lipoproteína associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL). A redução de citocinas pró-inflamatórias, como TNF-α, IL-4, IL-17 e interferon-γ, ajuda a reduzir a inflamação da acne. Também altera a resposta imune, diminuindo o desenvolvimento de Th17 e aumentando a atividade das células T reguladoras.[7,8]

A isotretinoína é composto lipofílico com grande volume de distribuição no tecido adiposo; 99,9% do fármaco liga-se às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. Quando ingerida com refeição rica em gordura, sua biodisponibilidade melhora. As enzimas do citocromo P450 CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 e CYP2B6 são as principais responsáveis pelo metabolismo hepático do fármaco, que resulta em metabólitos ativos e inativos, como 4-oxo-isotretinoína, ácido retinoico e ácido 4-oxo-retinoico. A urina e as fezes são as vias pelas quais esses metabólitos são conjugados e removidos.[9]

A isotretinoína está associada a vários efeitos colaterais negativos. Em um estudo, 94% dos participantes identificaram a queilite como o efeito colateral mais comum. Em termos de metabolismo, geralmente reduz a lipoproteína de alta densidade (HDL), enquanto aumenta o colesterol total, a lipoproteína de baixa densidade (LDL) e os triglicérides séricos.[4,10]

Até 11% dos pacientes desenvolvem elevações transitórias nas transaminases hepáticas em virtude de efeitos no fígado. Embora esses aumentos sejam frequentemente moderados e autolimitados, devem ser observados se persistirem ou piorarem, pois podem sugerir patologia hepática subjacente.[9]

Embora menos frequentemente documentados, os efeitos adversos cardiovasculares podem ter impacto clínico significante. Casos de taquicardia sinusal foram documentados, incluindo taquicardia atrial, derrame pericárdico e bloqueio temporário do ramo direito. Esses achados enfatizam a importância da vigilância cardíaca em pacientes com problemas cardíacos preexistentes, apesar de sua raridade.[5] A tabela 1 [3–8] mostra o perfil resumido da isotretinoína.

Implicações cardiovasculares da isotretinoína

Metabolicamente, a terapia com isotretinoína demonstrou aumentar significantemente os níveis de colesterol total e triglicérides, que são fatores de risco estabelecidos para aterosclerose e doenças cardiovasculares.[11] Um estudo relatou elevações significantes nesses parâmetros lipídicos durante o tratamento com isotretinoína, embora nenhuma alteração significante tenha sido observada nos fosfolipídios plasmáticos ou na composição de ácidos graxos da membrana eritrocitária.[12,13]

Implicações cardíacas diretas foram observadas em casos isolados.[14] Por exemplo, um relato de caso detalhou um adolescente de 16 anos que desenvolveu taquicardia atrial durante a terapia com isotretinoína, com resolução dos sintomas após a descontinuação do medicamento. Outro estudo documentou uma mulher de 33 anos que apresentou CVPs associadas ao uso de isotretinoína, que desapareceram após a suspensão da medicação. Além disso, um caso raro, porém grave, envolveu um jovem de 18 anos que desenvolveu cardiomiopatia dilatada e infarto renal após

Tabela 1 Metabolismo e efeitos adversos da isotretinoína[3–8]

Categoria	Detalhes
Metabolismo	• Lipofílico, distribuído no tecido adiposo • ∼99,9% ligado a proteínas plasmáticas (principalmente albumina) • A biodisponibilidade aumenta com refeições ricas em gordura • Metabolizado no fígado por CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4, CYP2B6 • Metabólitos ativos e inativos: 4-oxo-isotretinoína, ácido retinoico, ácido 4-oxo-retinoico • Excreção: urina e fezes após a conjugação
Efeitos adversos mais comuns	• Queilite (até 94%) • Hipertrigliceridemia (∼44%) • Aumento do colesterol total (∼30%) • ↑ LDL, ↓ HDL • Elevações transitórias das transaminases hepáticas (∼11%)
Efeitos adversos menos relatados/raros	• Cardíacos: taquicardia sinusal, taquicardia atrial, contrações ventriculares prematuras (CVPs), bloqueio do ramo direito, derrame pericárdico, cardiomiopatia dilatada, infarto renal (muito raro) • Eletrólitos: hipocaliemia, ↑ fósforo, ↑ magnésio, ↑ zinco • Alterações autonômicas: aumento transitório da atividade simpática (resultados da RSC)

CYP, citocromo P450; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; CVP, contração ventricular prematura; RSC, resposta simpática cutânea.

cinco meses de terapia com isotretinoína, sem outras causas identificáveis.[5,14,15]

Em relação ao sistema nervoso autônomo, a isotretinoína pode influenciar a atividade simpática. Um estudo que avaliou a resposta simpática cutânea (RSC) e os parâmetros eletrocardiográficos em pacientes submetidos a tratamento com isotretinoína constatou aumento da atividade simpática após um mês de terapia, conforme indicado por alterações na RSC, embora nenhum efeito colateral cardíaco significante tenha sido observado nos achados do ECG. Isso sugere que a isotretinoína pode aumentar transitoriamente a atividade do sistema nervoso simpático sem causar disfunção cardíaca evidente.[13]

Apesar desses relatos, estudos em maior escala não demonstraram associação significante entre o uso de isotretinoína e o aumento do risco cardiovascular.[16] Um estudo retrospectivo de coorte baseado em população, envolvendo mais de 12.000 adultos, não encontrou aumento significante em eventos cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca ou arritmias, entre usuários de isotretinoína em comparação com não usuários.[17] Da mesma maneira, um estudo de caso-cruzado analisando dados de mais de 30.000 usuários de isotretinoína não encontrou associação estatisticamente significante entre o medicamento e eventos cardiovasculares, cerebrovasculares ou tromboembólicos.[14,16] A tabela 2 fornece a visão geral resumida de todos os estudos mencionados.

Visão geral da eletrofisiologia cardíaca e dos parâmetros do ECG

Os possíveis efeitos da isotretinoína na eletrofisiologia cardíaca foram meticulosamente pesquisados, especialmente no que diz respeito a medidas do ECG, como o intervalo QT, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), anormalidades da onda T e o risco de bradiarritmias em pacientes pediátricos.

O tempo entre o início da despolarização ventricular e o término da repolarização é representado pelo intervalo QT em um ECG. Clinicamente significante, o prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc) pode colocar as pessoas em risco de arritmias potencialmente fatais, como *torsades de pointes*. Os adultos normalmente têm valores de QTc inferiores a 440 ms; valores superiores a 450 ms para homens e 470 ms para mulheres são considerados prolongados.[18]

Um estudo de Dursun et al. investigou o efeito da isotretinoína nos intervalos QT e na dispersão do QT em 45 pacientes com acne grave submetidos a seis meses de terapia com dose de 0,8 mg/kg/dia. Os resultados demonstraram que não houve alterações significantes nos intervalos QT ou na dispersão do QT ao longo do período de tratamento, sugerindo que a isotretinoína não afeta adversamente esses parâmetros do ECG.[19]

Em relação à VFC, que reflete a atividade do sistema nervoso autônomo e é indicador da saúde cardíaca, um estudo que avaliou a RSC e os parâmetros do ECG em pacientes submetidos a tratamento com isotretinoína encontrou aumento da atividade simpática após um mês de terapia, como indicado por alterações na RSC. No entanto, não foram observados efeitos colaterais cardíacos significantes nos achados do ECG, indicando que, embora a isotretinoína possa aumentar transitoriamente a atividade do sistema nervoso simpático, ela não causa disfunção cardíaca evidente. Anormalidades da onda T, que podem indicar distúrbios de repolarização, não foram consistentemente associadas à terapia com isotretinoína. Embora relatos de casos isolados tenham documentado eventos arrítmicos, como CVPs e taquicardia atrial durante o uso de isotretinoína, esses casos são raros e são geralmente resolvidos com a descontinuação do medicamento.[5]

Portanto, as pesquisas atuais indicam que a medicação com isotretinoína não influencia significantemente medidas importantes do ECG, como o intervalo QT, a VFC ou a morfologia da onda T em pacientes jovens, apesar de poder ter efeito sobre alguns elementos da função autonômica. Embora grandes estudos de coorte geralmente não relatem alterações significantes no ECG ou aumento de eventos cardiovasculares maiores com a isotretinoína, relatos de casos isolados e pequenos estudos observacionais documentaram arritmias e alterações autonômicas. Essa discrepância destaca a importância da vigilância, principalmente em pacientes mais jovens, que podem ser mais suscetíveis a alterações eletrofisiológicas induzidas por medicamentos.

Tabela 2 Casos cardiovasculares relatados associados à terapia com isotretinoína

Caso	Evento	Dose	Momento do início	Desfecho	Reversibilidade
Adolescente de 16 anos (Hasdemir et al., 2005)[15]	Taquicardia atrial	Não especificada	Durante a terapia (aproximadamente três meses)	Resolução dos sintomas após a descontinuação	Sim, reversível
Mulher de 33 anos (Alan et al., 2016)[5]	CVPs	Não especificada	Aproximadamente um mês após o início da terapia	Resolução da arritmia após a suspensão do medicamento	Sim, reversível
Homem de 18 anos (Pepe et al., 2023)[14]	Cardiomiopatia dilatada + infarto renal + taquicardia ventricular não sustentada	Não especificada	Após cinco meses de isotretinoína	Disfunção cardíaca grave que necessitou a interrupção do tratamento	Não totalmente reversível (desfecho grave)
Caso pediátrico (Kiliç et al., 2009)[27]	CVPs	Não especificada	Durante o tratamento com isotretinoína	Resolvido após a descontinuação	Sim, reversível
Relatos gerais (casos múltiplos, resumidos)	Taquicardia sinusal, bloqueio do ramo direito, derrame pericárdico	Variável	Durante o tratamento	Geralmente transitório e não letal	Normalmente, reversível

CVPs, contrações ventriculares prematuras; BRD, bloqueio de ramo direito; TV, taquicardia ventricular.

Tabela 3 Resumo dos parâmetros do ECG em pacientes submetidos à terapia com isotretinoína

Parâmetro do ECG	Relevância clínica	Resultados de estudos com isotretinoína	Implicação
Intervalo QT/QTc	O prolongamento pode predispor a *torsades de pointes* e morte súbita cardíaca	Não foram observadas alterações significantes no intervalo QT ou na dispersão do QT ao longo de seis meses de terapia com isotretinoína	Sugere-se que a isotretinoína não prolonga o intervalo QT na maioria dos pacientes
Variabilidade da frequência cardíaca (VFC)	Marcador do equilíbrio do sistema nervoso autônomo; a redução da VFC indica dominância simpática	As alterações na RSC sugerem aumento transitório na atividade simpática; não há evidências no ECG de alterações na VFC	Possível modulação autonômica transitória sem impacto clinicamente significante
Morfologia da onda T	Anormalidades podem indicar problemas de repolarização e risco de arritmia	Não há evidências consistentes de anormalidades da onda T em estudos maiores; existem relatos isolados de arritmias	Não há correlação estabelecida com alterações na onda T
Bradiarritmias	Ritmo cardíaco lento; pode ser induzido por medicamentos ou estar relacionado a problemas de condução	Não há casos documentados de bradiarritmia induzida por isotretinoína	Não é preocupação comum
CVPs	Pode ser benigno ou precursor de arritmia grave, dependendo da frequência e do contexto do paciente	Documentado em relatos de casos; geralmente resolvido após a descontinuação da isotretinoína	Raro Reversível, pode indicar suscetibilidade individual

VFC, variabilidade da frequência cardíaca; CVP, contração ventricular prematura; QTc, intervalo QT corrigido; RSC, resposta simpática cutânea.

A tabela 3 mostra o resumo sobre os parâmetros do ECG em pacientes submetidos à terapia com isotretinoína.

Possíveis mecanismos responsáveis pelas alterações no ECG

A isotretinoína tem sido associada a alterações eletrofisiológicas cardíacas leves, porém importantes. Para compreender esses efeitos, as evidências existentes podem ser separadas em duas categorias: dados pré-clínicos (experimentais) e achados clínicos em humanos. A pesquisa pré-clínica, utilizando principalmente modelos embrionários ou celulares, sugere que os mecanismos prováveis incluem impactos diretos nos canais iônicos cardíacos, particularmente nos canais de potássio do gene hERG (gene humano relacionado ao Ether-a-go-go), e interferência no

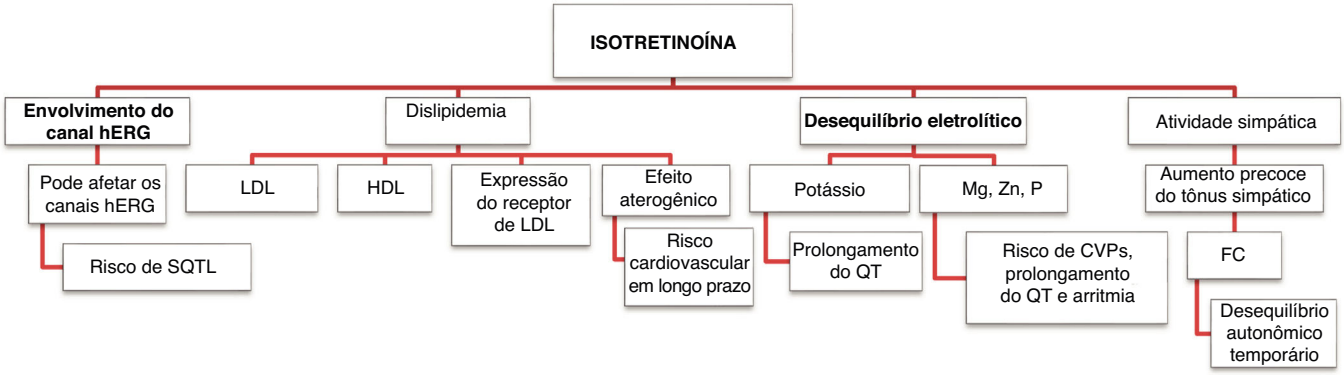

Figura 1 Influência da isotretinoína na eletrofisiologia cardíaca e nos parâmetros do ECG. CV, cardiovascular; ECG, eletrocardiograma; HDL, lipoproteína de alta densidade; FC, frequência cardíaca; VFC, variabilidade da frequência cardíaca; hERG, gene humano relacionado ao Ether-a-go-go; K, potássio; LDL, lipoproteína de baixa densidade; SQTL, síndrome do QT longo; Mg, magnésio; P, fósforo; CVPs, contrações ventriculares prematuras; Zn, zinco.

desenvolvimento do miocárdio. Por outro lado, as evidências clínicas em humanos enfatizam vias metabólicas e autonômicas, como dislipidemia, desequilíbrios eletrolíticos e hiperatividade simpática transitória, que podem ter efeito indireto na condução cardíaca e nos parâmetros do ECG. Embora as arritmias sejam raras, estudos têm explorado diferentes causas biológicas que podem explicar as alterações observadas nos ECGs durante o tratamento, como mostrado na figura 1.

Evidências experimentais/pré-clínicas

Os canais de potássio hERG desempenham um papel na repolarização cardíaca. Esses canais servem para evitar arritmias por meio de desativação gradual e inativação rápida dependente de voltagem. A maioria dos casos de síndrome do QT longo (SQTL) adquirida resulta da inibição do hERG.[20] Embora a isotretinoína não tenha sido associada ao bloqueio do hERG, sua farmacocinética sistêmica e estrutura de classe levantam preocupações de que ela possa influenciar esses canais acidentalmente. Mais pesquisas são necessárias para investigar a potencial interação entre a isotretinoína e os canais hERG, visto que inúmeros medicamentos não cardíacos foram associados à SQTL por meio de seus efeitos nos canais hERG.

Pesquisas em embriões de galinha demonstraram que a exposição à isotretinoína retardou as contrações miocárdicas e diminuiu o crescimento das células cardíacas. Isso sugere que o medicamento pode afetar diretamente o desenvolvimento cardíaco, mesmo que esses achados sejam provenientes de embriões.[13,21]

Dados clínicos em humanos

Estudos de coorte prospectivos mostraram que a isotretinoína causa dislipidemia, aumentando os níveis de LDL e diminuindo os de HDL. Evidências adicionais, fornecidas por Karapinar et al., demonstraram que a isotretinoína aumentou tanto os níveis de LDL quanto a expressão do receptor de LDL.[22,23] O estudo constatou que, após três meses de tratamento com isotretinoína, os níveis de potássio diminuíram e os de fósforo, magnésio e zinco aumentaram. Sabe-se que a hipocalemia, em particular, aumenta o risco de arritmias cardíacas, como prolongamento do intervalo QT e CVPs.[22] Além disso, durante os estágios iniciais do tratamento, a isotretinoína pode aumentar a atividade do sistema nervoso simpático e afetar o equilíbrio autonômico. Isso pode influenciar a eletrofisiologia cardíaca e ser a causa de surtos temporários de acne. Evidências dessa modulação foram fornecidas por meio da análise da resposta simpática da pele, revelando aumento na atividade simpática durante o primeiro mês de tratamento.[24]

Em geral, estudos experimentais sugerem que a isotretinoína pode afetar a eletrofisiologia cardíaca por meio de mecanismos que incluem a interação com o canal hERG e o comprometimento do desenvolvimento miocárdico, enquanto dados clínicos apontam para dislipidemia, desequilíbrios eletrolíticos e alterações autonômicas transitórias. Entretanto, as evidências são fragmentadas, com estudos em animais carecendo de correlação clínica direta e estudos em humanos limitados a pequenas coortes ou relatos de casos isolados. Há falta de ensaios prospectivos em larga escala com monitoramento padronizado de ECG e não há diretrizes definitivas disponíveis para vigilância cardiovascular. Essas lacunas destacam que, para determinar se a isotretinoína apresenta risco significante de arritmia na prática clínica, é necessário realizar pesquisa sistemática.

Estratificação de risco e relevância clínica

Monitoramento laboratorial mais frequente pode ser necessário para pacientes com maior peso corporal, uma vez que estudos demonstraram que esses indivíduos apresentam maior risco de desenvolver anormalidades laboratoriais durante a terapia com isotretinoína, incluindo níveis elevados de lipídios e distúrbios das enzimas hepáticas.[25] Essa maior suscetibilidade pode ser decorrente de diferenças na distribuição do fármaco, no metabolismo ou em condições metabólicas subjacentes. Em contrapartida, as evidências atuais apoiam uma abordagem mais personalizada para indivíduos saudáveis com exames basais normais, para os quais o monitoramento laboratorial menos frequente parece ser segura e custo-efetiva.[25] Essa abordagem estratificada para o monitoramento pode melhorar a adesão do paciente e reduzir custos desnecessários com saúde sem comprometer a segurança.

Além dos efeitos sistêmicos, relatos de casos emergentes destacaram potenciais eventos adversos cardiovasculares

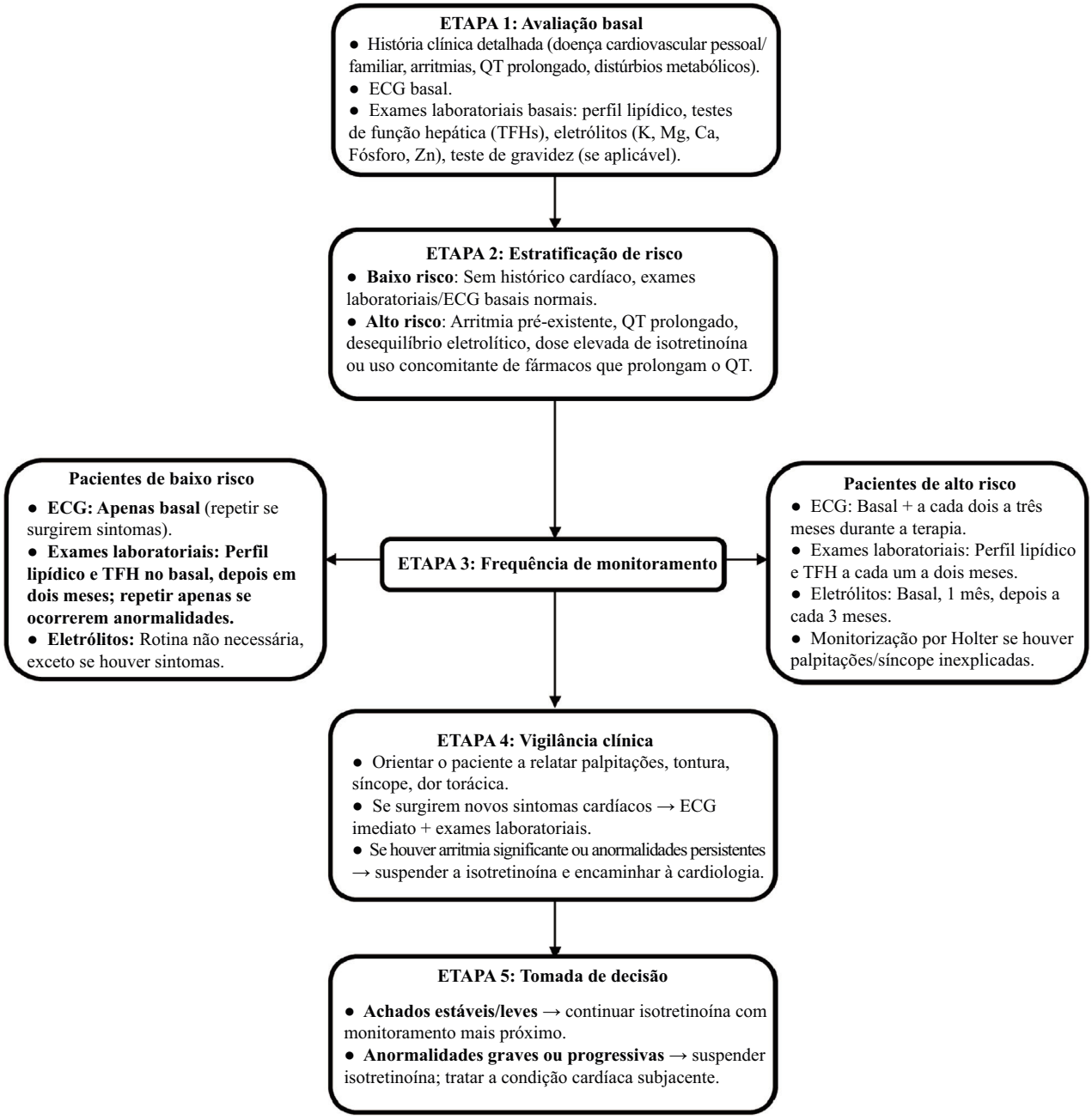

Figura 2 Algoritmo de manejo clínico da isotretinoína em pacientes com risco cardiovascular. Ca, cálcio; ECG, eletrocardiograma; K, potássio; TFH, testes de função hepática; Mg, magnésio; QT, intervalo QT; Zn, zinco.

associados à isotretinoína, incluindo CVPs e taquicardia atrial.[15] Essas arritmias se desenvolveram durante o tratamento e não estavam presentes antes do início da isotretinoína. É importante ressaltar que, em ambos os casos, os sintomas desapareceram completamente após a descontinuação do medicamento, sugerindo mecanismo reversível e potencialmente induzido pelo medicamento. A relação temporal entre o início desses sintomas cardíacos e o uso de isotretinoína reforça a hipótese de associação causal. Embora a causalidade não possa ser definitivamente estabelecida a partir de relatos isolados, a consistência no curso clínico e na resolução após a suspensão do medicamento indica que a isotretinoína pode exercer efeitos arritmogênicos em indivíduos suscetíveis. Esses achados ressaltam a necessidade de maior conscientização sobre os potenciais riscos cardíacos, especialmente em pacientes com histórico pessoal ou familiar de arritmias, e podem justificar uma investigação mais aprofundada sobre protocolos de triagem cardíaca de rotina durante a terapia com isotretinoína.[15] A figura 2 mostra o algoritmo do manejo clínico de pacientes que usam isotretinoína com risco cardiovascular.

Como poucos pacientes apresentam reações acentuadamente aberrantes à medicação com isotretinoína, exames de sangue de rotina durante o tratamento não são necessários. Em alguns estudos, foi proposto que a maioria dos pacientes deve ser submetida apenas a exames de sangue

Tabela 4 Fatores de risco para alterações no ECG durante o uso de isotretinoína

Fator de risco	Descrição	Considerações clínicas/monitoramento
Dose alta de isotretinoína	Dose diária ≥ 1 mg/kg/dia ou dose cumulativa > 120 a 150 mg/kg (limite superior da faixa padrão). Níveis plasmáticos mais elevados estão associados a anormalidades laboratoriais mais frequentes e risco cardíaco teórico	• ECG basal e exames laboratoriais (lipídios, TFH, eletrólitos) • Repetir o ECG em um a três meses se o regime de dosagem for elevado • Monitoramento mensal de lipídios e TFH durante os primeiros dois a três meses, depois a cada dois a três meses
Condições cardíacas preexistentes	Histórico de arritmia, defeitos congênitos de condução, cardiomiopatia, doença cardíaca estrutural	• Consulta inicial de cardiologia e ECG • Repetir o ECG em um e três meses, e depois a cada três a seis meses • Seguimento mais rigoroso em caso de sintomas
Desequilíbrio eletrolítico	Hipocalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia ou distúrbios de oligoelementos (Zn, P). Estes podem potencializar arritmias	• Corrigir os distúrbios eletrolíticos antes de começar • Monitorar os eletrólitos no início do estudo e periodicamente (a cada dois a três meses, ou antes se houver sintomas)
Medicamentos concomitantes	Especialmente medicamentos que prolongam o intervalo QT (p. ex., macrolídeos, fluoroquinolonas, antipsicóticos, antiarrítmicos)	• Analisar o histórico de medicamentos • Sempre que possível, evitar combinar o medicamento com outros agentes que prolongam o intervalo QT • Monitoramento do ECG na linha de base e se um novo medicamento que prolonga o intervalo QT for adicionado
Idade e tônus autonômico	Pacientes mais jovens podem apresentar maior tônus vagal e variabilidade autonômica; adolescentes/adultos jovens constituem a maior parte dos usuários de isotretinoína	• ECG basal. • Educar os pacientes sobre palpitações, síncope e desconforto no peito • Não é necessário realizar ECG de rotina adicional, a menos que haja sintomas ou outros fatores de risco presentes

ECG, eletrocardiograma; VFC, variabilidade da frequência cardíaca; QT, intervalo QT.

Tabela 5 Recomendações para a prática clínica e monitoramento

Recomendação	Justificativa	Implementação
ECG basal antes de iniciar o tratamento com isotretinoína.	Detectar anomalias preexistentes	Triagem de rotina
Monitorar FC e QTc em pacientes de alto risco	Identificar alterações clinicamente significantes	Exames periódicos de ECG
Monitoramento do painel de eletrólitos	Evitar efeitos cardíacos confundidores	Especialmente se sintomático
Educação do paciente sobre sintomas cardíacos	Detecção imediata de palpitações/síncope	Durante o processo de consentimento/aconselhamento

ECG, eletrocardiograma; FC, frequência cardíaca; QTc, intervalo QT corrigido.

restritos (incluindo teste de função hepática, perfil lipídico e teste de gravidez), enquanto aqueles que apresentarem alterações significantes nas enzimas hepáticas, colesterol ou triglicérides devem ser submetidos a exames de sangue mais completos.[26] A tabela 4 fornece visão geral detalhada dos fatores de risco associados a alterações no ECG durante a terapia com isotretinoína, e a tabela 5 fornece recomendações para a prática clínica e monitoramento.

Comparação com outros tratamentos sistêmicos para acne

Além da isotretinoína, antibióticos sistêmicos, terapias hormonais e outros retinoides são comumente usados para tratar a acne. As tetraciclinas, como a doxiciclina e a minociclina, são os principais antibióticos orais. Como afirmado por Dreno et al., ''o tratamento preferencial para acne envolve antibióticos tetraciclinas devido às suas potentes propriedades anti-inflamatórias, como a inibição da quimiotaxia de neutrófilos e a redução da produção de citocinas pró-inflamatórias''.[2] Embora comumente utilizados, geralmente não estão associados a irregularidades eletrocardiográficas.

Terapias hormonais, como contraceptivos orais combinados (COCs) e espironolactona, são especialmente eficazes para mulheres com acne hormonal e podem ser usadas em conjunto com antibióticos.[2] Embora esses agentes afetem o tônus vascular e a coagulação, não demonstraram efeitos consistentes no ECG em pessoas saudáveis.[27]

A isotretinoína, por outro lado, continua sendo o tratamento mais abrangente, visando todos os quatro processos básicos da acne. É o único medicamento reconhecido por

Tabela 6 Perfil comparativo de efeitos adversos e segurança cardiovascular dos principais tratamentos sistêmicos para acne

Medicamento/classe	Efeitos adversos não cardíacos comuns	Eventos adversos cardíacos/cardiovasculares	Magnitude e reversibilidade do risco
Isotretinoína	Queilite (≈94%), xerose, olhos secos, artralgia, ↑ transitório TFHs, ↑TG/LDL, ↓HDL	Raros: taquicardia atrial, CVPs, bloqueio de ramo direito transitório, derrame pericárdico, cardiomiopatia dilatada (isolada). A dislipidemia pode aumentar o risco aterosclerótico a longo prazo	Estudos populacionais: não houve aumento na incidência de eventos CV maiores. A maioria das arritmias foi reversível após a suspensão do medicamento
Tetraciclinas (doxiciclina, minociclina)	Desconforto GI, fotossensibilidade (doxiciclina), sintomas vestibulares (mino), hipersensibilidade/DRESS (mino)	Geralmente, o intervalo QT é neutro (a doxiciclina não prolonga o intervalo QT). Muito raramente: miocardite eosinofílica induzida por minociclina em síndromes de hipersensibilidade	Não há sinais populacionais de eventos CV. Miocardite é rara e melhora após a suspensão do medicamento e imunomodulação
Contraceptivos orais combinados (COCs)	Náuseas, sensibilidade mamária, sangramento intermenstrual, cefaleia	Tromboembolismo venoso (TEV): risco dois a três vezes maior que o basal. Aumento do risco de eventos arteriais (IAM, AVC) em fumantes com mais de 35 anos ou com enxaqueca com aura. Sem efeito no intervalo QT/ECG	Risco absoluto de TEV: aproximadamente 7 a 10 casos por 10.000 mulheres-ano, em comparação com 4 casos por 10.000 não usuárias. O risco diminui rapidamente após a interrupção do uso
Espironolactona (acne feminina)	Irregularidades menstruais, sensibilidade mamária, fadiga, diurese	Hipercalemia (rara em mulheres jovens saudáveis; mais frequente em pacientes com DRC/com bloqueadores do SRAA). Ausência de sinal pró-arrítmico intrínseco; alguma evidência de encurtamento do intervalo QTc em coortes cardíacas	Baixo risco em mulheres saudáveis. Anormalidades laboratoriais geralmente ocorrem em algumas semanas, reversíveis com ajuste de dose ou suspensão do medicamento

DRC, doença renal crônica; COCs, contraceptivos orais combinados; CV, cardiovascular; DRESS, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos; ECG, eletrocardiograma; GI, gastrintestinal; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; TFH, testes de função hepática; IAM, infarto agudo do miocárdio; CVPs, contrações ventriculares prematuras; QTc, intervalo QT corrigido; SRAA, sistema renina-angiotensina-aldosterona; BRD, bloqueio do ramo direito; TG, triglicérides; TEV, tromboembolismo venoso.

atingir os quatro mecanismos patogênicos da acne.[2] Em um estudo de seis meses, todos os pacientes mantiveram o ritmo sinusal sem arritmias atriais. Outro estudo não observou diferença significante nos parâmetros do ECG antes e depois da terapia.[28] Entretanto, eventos cardíacos raros, como contrações ventriculares prematuras, taquicardia atrial e cardiomiopatia dilatada, foram documentados.[29]

A isotretinoína reduz distintamente a produção de sebo e influencia a atividade dos sebócitos em nível molecular, diferentemente de outros retinoides, como adapaleno ou tazaroteno. Isso a diferencia dos efeitos típicos da classe observados na terapia com retinoides, proporcionando estratégia mais duradoura e completa para o tratamento da acne.[30] A tabela 6 mostra os perfis comparativos de efeitos adversos e a segurança cardiovascular dos principais tratamentos sistêmicos para acne.

Limitações das evidências atuais

A pesquisa existente que examina as alterações no ECG em pacientes em tratamento com isotretinoína é limitada por várias falhas metodológicas. Uma quantidade significante dos dados acessíveis provém de relatos de casos individuais e estudos observacionais limitados, o que diminui a validade externa e a força de seus achados. Esses relatos frequentemente detalham sintomas cardíacos raros, como taquicardia atrial, prolongamento do intervalo QT ou CVPs, sem utilizar monitoramento padronizado ou grupos de controle comparativos.[27]

Além disso, há carência substancial de ensaios clínicos planejados que incorporem medidas sistemáticas de ECG ao longo do tratamento. Muitos estudos atuais utilizam delineamentos antes e depois com amostras pequenas, o que limita a capacidade de tirar conclusões estatisticamente significantes sobre o risco de arritmias. Diferenças na dosagem, duração do tratamento e características dos participantes entre os ensaios dificultam a interpretação.[31]

No entanto, futuros ensaios clínicos que avaliem anormalidades no ECG associadas à isotretinoína oral devem utilizar monitoramento padronizado e critérios de delineamento para melhorar o rigor metodológico. Os ensaios devem incluir ECG basal e avaliações mensais de ECG ao longo do período de tratamento para detectar alterações eletrofisiológicas precoces semelhantes ao padrão temporal observado em anormalidades laboratoriais, como elevações de triglicérides e transaminases, que aparecem nos primeiros um a três meses de terapia. Recomenda-se ECG

de seguimento (≥ 1 mês após a interrupção) para avaliar a reversibilidade. O monitoramento laboratorial uniforme, com foco em lipídios no início do estudo e nos meses 1 a 2, bem como em marcadores hepáticos e de triglicérides no início do estudo e conforme prescrição clínica, seria necessário como parte de protocolo de monitoramento eficiente. É importante ressaltar que a inclusão de grupos de controle, sejam eles placebo ou comparadores ativos (p. ex., doxiciclina, espironolactona ou contraceptivos orais combinados), é necessária para atribuir as alterações eletrocardiográficas observadas à isotretinoína. Os participantes dos ensaios clínicos devem ser monitorados por pelo menos três a seis meses após a terapia para detectar arritmias tardias ou anormalidades de condução. Os principais desfechos devem incluir a frequência e a gravidade do prolongamento do intervalo QTc, arritmias e anomalias de condução, bem como quaisquer observações relacionadas aos sintomas. Esse método sistemático melhoraria consideravelmente a base de evidências, propiciando a descoberta de ocorrências raras ou tardias e possibilitando comparações rigorosas entre as terapias.[32–34]Uma preocupação significante é a possibilidade de viés de publicação. Relatos e estudos que detalham efeitos cardiovasculares incomuns ou novos são mais propensos à publicação, enquanto resultados que não mostram anormalidades cardíacas podem não ser publicados. Esse viés de publicação pode resultar em percepção inflada das irregularidades do ECG relacionadas à isotretinoína nos estudos publicados.[31]

Conclusão

As pesquisas atuais sobre a associação entre o uso de isotretinoína e anormalidades no ECG são insuficientes. Embora relatos de casos isolados e pequenos estudos observacionais tenham revelado possíveis efeitos arrítmicos, estudos de coorte maiores e revisões sistemáticas não encontraram aumento significante consistente em eventos cardiovasculares adversos. Essas disparidades provavelmente são decorrentes de limitações metodológicas, como número reduzido de amostras, características demográficas variadas, curtos períodos de seguimento e falta de monitoramento eletrocardiográfico uniforme. Consequentemente, atualmente não há relação causal definitiva entre a isotretinoína e arritmias clinicamente graves. Até que surjam evidências mais robustas, os médicos devem prescrever isotretinoína com cautela e com base em evidências. Recomenda-se avaliação cardiovascular inicial, incluindo anamnese e ECG, para pacientes com arritmias conhecidas, prolongamento do intervalo QTc, distúrbios eletrolíticos ou uso concomitante de medicamentos que prolongam o intervalo QT. O monitoramento laboratorial deve seguir os padrões consensuais, com perfil lipídico e testes de função hepática realizados na avaliação inicial e repetidos a cada um ou dois meses, podendo outros exames ser personalizados com base em anomalias ou aumento da dose. Em pacientes de baixo risco, a repetição rotineira do ECG é desnecessária; no entanto, em indivíduos de alto risco, o monitoramento periódico a cada dois ou três meses pode ser indicado. Os pacientes também devem ser orientados a relatar imediatamente quaisquer palpitações, tonturas, síncope ou desconforto torácico, pois esses sintomas devem motivar a realização de um ECG e exames laboratoriais. Caso surjam novas arritmias clinicamente significantes ou anormalidades no ECG durante o tratamento, a isotretinoína deve ser suspensa e o paciente encaminhado à cardiologia para avaliação adicional. Em conclusão, apesar de anormalidades cardíacas isoladas, a isotretinoína apresenta perfil de risco-benefício muito positivo. Ela continua sendo o único medicamento capaz de tratar os quatro principais mecanismos patogênicos da acne, incluindo hiperqueratinização folicular, produção excessiva de sebo, inflamação e crescimento da bactéria *Cutibacterium acnes*, proporcionando remissão incomparável e frequentemente permanente em casos de acne grave e refratária. As medidas de monitoramento recomendadas, portanto, não visam limitar seu uso, mas sim aprimorar a segurança do paciente e manter a confiança em um medicamento com eficácia terapêutica insuperável em Dermatologia. Ao incorporar a triagem cardiovascular seletiva à prática clínica, os médicos podem continuar a usufruir dos benefícios transformadores da isotretinoína, mantendo-se cautelosos quanto a possíveis efeitos colaterais cardíacos incomuns, porém toleráveis.

ORCID ID

Afra Wasama Islam: 0009-0007-4855-6226
Prarthana Motdhare: 0009-0007-6061-3537
Shreya Mohan: 0009-0007-1452-332X
Swapna Bejoy: 0009-0008-4652-4148
Harsahaj Singh Wilkhoo: 0009-0000-2943-6404

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Afra Wasama Islam: Pesquisa bibliográfica; redação do rascunho original; edição; conceitualização; aprovação da versão final do manuscrito.

Prarthana Motdhare: Pesquisa bibliográfica; redação do rascunho original; edição; aprovação da versão final do manuscrito.

Shreya Mohan: Pesquisa bibliográfica; Redação do rascunho original; edição; aprovação da versão final do manuscrito.

Swapna Bejoy: Pesquisa bibliográfica; Redação do rascunho original; edição; aprovação da versão final do manuscrito.

Harsahaj Singh Wilkhoo: Edição; Pesquisa bibliográfica; redação; supervisão; correspondência; revisão; aprovação da versão final do manuscrito.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo foi publicado no próprio artigo.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Luciana P. Fernandes Abbade

Referências

1. Costa CS, Bagatin E, Martimbianco ALC, da Silva EM, Lúcio MM, Magin P, et al. Oral isotretinoin for acne. Cochrane Database Syst Rev. 2018;11:CD009435.
2. 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;74:945–73e33.
3. Li C, Chen J, Wang W, Ai M, Zhang Q, Kuang L. Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2019;9:e021549.
4. Brito M, de F, de M, Sant'Anna IP, Galindo JCS, Rosendo LHP, de M, Santos JB. dos. Evaluation of clinical adverse effects and laboratory alterations in patients with acne vulgaris treated with oral isotretinoin. An Bras Dermatol. 2010;85:331–7.
5. Alan S, Ünal B, Yildirim A. Premature ventricular contractions associated with isotretinoin use. An Bras Dermatol. 2016;91:820–1.
6. Vasam M, Korutla S, Bohara RA. Acne vulgaris: a review of the pathophysiology, treatment, and recent nanotechnology-based advances. Biochem Biophys Rep. 2023;36:101578.
7. Aoki KC, Smithy W, Au S, Bartos S. Recalcitrant pustular dermatosis successfully treated with prolonged isotretinoin therapy. Cureus. 2024;16:e74501.
8. Melnik BC. Apoptosis may explain the pharmacological mode of action and adverse effects of isotretinoin, including teratogenicity. Acta Derm Venereol. 2017;97:173–81.
9. Tawanwongsri W, Kanchanasuwan T, Eden C. Isotretinoin and hepatotoxicity in patients with acne: a narrative review. Cosmetics. 2025;12:17.
10. Ahmadv H, Javanbakht AMA, Pour HM. Effects of oral isotretinoin on serum lipids and gamma glutamyl transpeptidase activity in acne vulgaris patients. AJPP. 2011;5:1338–41.
11. Ostlere LS, Harris D, Morse-Fisher N, Wright S. Effect of systemic administration of isotretinoin on blood lipids and fatty acids in acne patients. Int J Dermatol. 1996;35:216–8.
12. Karadag AS, Gumrukcuoglu HA, Gunes Bilgili S, Ozkol HU, Ertugrul DT, Simsek H, et al. Does isotretinoin therapy have any effects on electrocardiography, heart rate and blood pressure? J Dermatolog Treat. 2012;23:168–71.
13. Ay H, Aksoy M, Güngören F. Assessment of autonomic nervous system functions and cardiac rhythms in patients using isotretinoin. Postepy Dermatol Alergol. 2019;36:291–4.
14. Pepe M, Napoli G, Carella MC, De Feo D, Tritto R, Guaricci AI, et al. A young patient presenting with dilated cardiomyopathy and renal infarction during treatment with isotretinoin: mere coincidence or serious side effect of a drug commonly used in adolescence? Diagnostics (Basel). 2023;13:1543.
15. Hasdemir C, Sagcan A, Sekuri C, Ildizli M, Ulucan C, Ceylan C. Isotretinoin (13-cis-retinoic acid) associated atrial tachycardia. Pacing Clin Electrophysiol. 2005;28:348–9.
16. Bérard A, Azoulay L, Nakhai-Pour HR, Moussally K. Isotretinoin and the risk of cardiovascular, cerebrovascular and thromboembolic disorders. Dermatology. 2011;223:45–51.
17. Ghanshani S, Chen C, Lin B, Zhou H, Lee MS. Isotretinoin and risk of cardiovascular events in adults with acne: a population-based retrospective cohort study. Am J Clin Dermatol. 2021;22:267–74.
18. Baumert M, Porta A, Vos MA, Malik M, Couderc JP, Laguna P, et al. QT interval variability in body surface ECG: measurement, physiological basis, and clinical value: position statement and consensus guidance endorsed by the european heart rhythm association jointly with the ESC working group on cardiac cellular electrophysiology. Europace. 2016;18:925–44.
19. Dursun R, Alpaslan M, Caliskan M, Ciftci O, Kulaksizoglu S, Seckin D, et al. Isotretinoin does not prolong QT intervals and QT dispersion in patients with severe acne: a surprising finding for a drug with numerous side effects. J Drugs Dermatol. 2011;10:710–4.
20. Perry MD, Ng CA, Mann SA, Sadrieh A, Imtiaz M, Hill AP, et al. Getting to the heart of hERG K(+) channel gating. J Physiol. 2015;593:2575–85.
21. Wiens DJ, Mann TK, Fedderson DE, Rathmell WK, Franck BH. Early heart development in the chick embryo: effects of isotretinoin on cell proliferation, alpha-actin synthesis, and development of contractions. Differentiation. 1992;51:105–12.
22. Karapınar T, Polat M, Buğdaycı G. Evaluation of subclinical atherosclerosis in Turkish patients with acne vulgaris receiving systemic isotretinoin. Dermatol Ther. 2020;33:e13307.
23. Cowan TL, Stark M, Sarmiento S, Miller A. Systematic review of rare major adverse cardiovascular events associated with the treatment of acne with isotretinoin. Australas J Dermatol. 2025;66:e97–108.
24. Akman TC, Yazici M, Atila A, Mertoglu C. Analysis of isotretinoin--induced alterations in the levels of plasma trace elements: investigation of the relationship between magnesium, phosphorus, potassium, zinc, and treatment-related side effects. Biol Trace Elem Res. 2024;202:4858–68.
25. Alajaji A, Alrawaf FA, Alosayli SI, Alqifari HN, Alhabdan BM, Alnasser MA. Laboratory abnormalities in acne patients treated with oral isotretinoin: a retrospective epidemiological study. Cureus. 2021;13:e19031.
26. Altman RS, Altman LJ, Altman JS. A proposed set of new guidelines for routine blood tests during isotretinoin therapy for acne vulgaris. Dermatology. 2002;204:232–5.
27. Kiliç E, Sahin M, Sahin S, Ozer S. Isotretinoin (13-cis-retinoic acid)-associated premature ventricular contractions. Turk J Pediatr. 2009;51:387–8.
28. Teo SYM, Kanaley JA, Guelfi KJ, Marston KJ, Fairchild TJ. The effect of exercise timing on glycemic control: a randomized clinical trial. Med Sci Sports Exerc. 2020;52:323–34.
29. Chivot M. Retinoid therapy for acne. A comparative review. Am J Clin Dermatol. 2005;6:13–9.
30. Bielli A, Scioli MG, D'Amico F, Tarquini C, Agostinelli S, Costanza G, et al. Cellular retinoic acid binding protein-II expression and its potential role in skin aging. Aging (Albany NY). 2019;11:1619–32.
31. Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. PLOS Medicine. 2005;2:e124.
32. Emtenani S, Abdelghaffar M, Ludwig RJ, Schmidt E, Kridin K. Risk and timing of isotretinoin-related laboratory disturbances: a population-based study. Int J Dermatol. 2024;63:1740–7.
33. Park YJ, Shin HY, Choi WK, Lee AY, Lee SH, Hong JS. Optimal laboratory testing protocol for patients with acne taking oral isotretinoin. World J Clin Cases. 2023;11:2435–42.
34. Xia E, Han J, Faletsky A, Baldwin H, Beleznay K, Bettoli V, et al. Isotretinoin laboratory monitoring in acne treatment: a delphi consensus study. JAMA Dermatol. 2022;158:942–8.