

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIGUAIACÁ
GRADUAÇÃO DE ODONTOLOGIA

ANA CAROLINE BERALDO DE MIRANDA

ALTERAÇÕES NA CAVIDADE ORAL ASSOCIADO AO USO DA ISOTRETINOÍNA

GUARAPUAVA

2023

ANA CAROLINE BERALDO DE MIRANDA

ALTERAÇÕES NA CAVIDADE ORAL ASSOCIADO AO USO DA ISOTRETINOÍNA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como pré-requisito para obtenção do título de Cirurgião Dentista pelo Centro Universitário UniGuairacá de Guarapuava.

Prof. Daiza Martins Lopes Gonçalves

GUARAPUAVA

2023

Dedicatória

Dedico esse trabalho aos meus pais, Noemi Beraldo e Manoel Miranda que me apoiaram sem eles eu não chegaria tão longe.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ter me dado forças todo esse tempo durante o projeto e durante a graduação.

Aos meus pais que sem eles não teria chegado a lugar algum, sempre me incentivando, muitas vezes se sacrificando, mais sempre acreditando que eu conseguiria sem vocês eu não estaria aqui, amo vocês.

Aos professores, cada um deles que fizeram parte dessa jornada que me ajudaram com conhecimento, paciência e que fizeram cada vez mais ter amor pela profissão.

A minha orientadora que está do meu lado desde começo da graduação e agora me ajudando com toda paciência, carinho e amor na jornada do tcc só tenho que agradecer por sempre acreditar em mim e me incentivar.

A minha dupla que desde começo estive em todos os momentos, você foi essencial na vida acadêmica não teria outra pessoa que pudesse ser minha amiga e dupla nesses cinco anos, obrigada por tudo.

Aos meus amigos que estão comigo desde sempre acompanhando cada passo junto comigo, aguentando meus surtinhos e momentos de alegria, só tenho agradecer, obrigada.

RESUMO

MIRANDA, A.C.B. **Alterações em cavidade oral associado ao uso da isotretinoína.** [Trabalho de Conclusão de Curso]. Guarapuava: Centro Universitário UniGuairacá; 2023.

A isotretinoína é um derivado sintético da vitamina A, que se classifica como um retinóide de primeira geração, também conhecida como Roacutan®, é um medicamento usado no tratamento da acne severa. No entanto, seu uso pode causar efeitos colaterais, como ressecamento dos lábios, xerostomia e possíveis complicações na cicatrização após extrações dentárias. Por isso, é importante que a área odontológica esteja atenta ao uso desse medicamento. Além disso, a isotretinoína pode causar redução da densidade óssea e interferir no fluxo salivar e pH, levando a problemas como halitose, formação de biofilme e cárie dentária. A possibilidade de queilite que se trata de inflamações e fissuras na boca, também é mencionada. Portanto, é necessário um cuidado especial por parte dos dentistas em pacientes que fazem uso desse medicamento. Metodologia: Trata-se de uma revisão de literatura. Objetivo: esse estudo tem o objetivo que o cirurgião-dentista saiba sobre as alterações que o medicamento pode vir causar em cavidade oral.

Palavras-chave: Isotretinoína; Odontologia; Cavidade Oral;

ABSTRACT

MIRANDA, A.C.B. Changes in the oral cavity associated with the use of isotretinoin. [Completion of course work] Graduation of Dentistry. Guarapuava: UniGuairacá University Center; 2023.

Isotretinoin is a synthetic derivative of vitamin A, which is classified as a first-generation retinoid, also known as Roaccutane®, is a drug used to treat severe acne. However, its use can cause side effects, such as dry lips, xerostomia and possible healing complications after tooth extractions. Therefore, it is important that the dental area is attentive to the use of this drug. In addition, isotretinoin can cause a reduction in bone density and interfere with salivary flow and pH, leading to problems such as halitosis, biofilm formation and tooth decay. The possibility of cheilitis, which is inflammation and fissures in the mouth, is also mentioned. Therefore, special care is needed by dentists in patients who use this drug. Methodology: This is a literature review. Objective: this study has the objective that the complicated-dentist knows about the alterations that the medicine can cause in the oral cavity.

Key words: Isotretinoin; Dentistry; Oral Cavity.

LISTA DE SIGLAS

CTS- Capacidade tampão salivar

FS- Fluxo Salivar

AST- Aspartato aminotransferase

ALT- Alanina aminotransferase

TGO- Transaminase oxalacética

TGP- Transaminase pirúvica

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Composição química da isotretinoína	10
Figura 2 - Classificação das interações medicamentosas	16
Figura 3 - Queilite angular	19
Figura 4 - Abscesso labial	19
Figura 5 - Granuloma piogênico	20
Figura 6 - Aftas	21

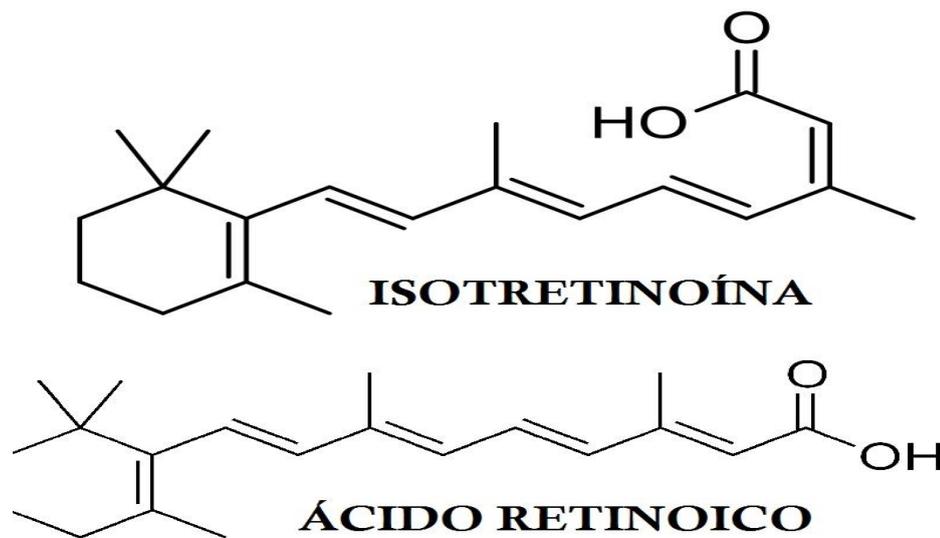
SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	PROPOSIÇÃO.....	12
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	13
3.1	ACNE.....	13
3.2	ISOTRETINOÍNA.....	13
3.3	EFEITOS ADVERSOS GERAIS.....	14
3.4	EFEITOS NA CAVIDADE ORAL.....	17
4	DISCUSSÃO.....	24
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	28
	REFERÊNCIAS.....	29

1. INTRODUÇÃO

A isotretinoína é um fármaco quimicamente conhecido como ácido 13-cis-retinóico, que faz parte de um amplo conjunto de compostos derivados da vitamina A, e é classificada como um retinóide de primeira geração, não aromático (MENDES et al., 2016). Os retinóides vão fazer efeito no crescimento e diferenciação das células epidérmicas, também interferem na atividade da glândula sebácea e possuem propriedades tanto imunomoduladoras quanto anti-inflamatórias. O ácido 13-cis-retinóico ou isotretinoína, é popularmente e comercialmente conhecido como Roacutan®, o medicamento é um fenômeno para classe dermatológica, é tido por muitos como “um dos maiores sucessos da dermatologia” (SARAIVA et al, 2020; OLIVEIRA et al, 2020).

Figura 1: Composição química da isotretinoína.



Fonte: <https://www.saberatualizado.com.br/2015/12/isotretinoina-e-acido-retinoico-contra.html>
 acesso: 21/09/2022.

A acne é uma doença inflamatória crônica, geralmente de prevalência mais frequente em adolescentes (BRITO et al, 2010). A acne possui 04 estágios que auxiliam no processo de desenvolvimento da mesma, sendo eles o aumento de glândulas sebáceas, proliferação propionibacterium acnes e aumento de adesão celular, que levam a formar comedões e inflamação. Quando a acne não sofre efeitos de terapias tradicionais, como por exemplos os antibióticos orais, a indicação é uso de isotretinoína (OLIVEIRA et al, 2020)

Com o uso da isotretinoína sendo cada vez mais frequente em pacientes que

possuem acne severa, surge-se a necessidade de saber como ela age no corpo humano, tendo em consideração que todas as drogas produzidas e comercializadas pela indústria farmacêutica possuem efeitos colaterais e possíveis complicações para os usuários das mesmas. Assim, nasce a obrigação de se investigar se o fármaco é capaz de produzir alterações sistêmicas, e também quanto a quantidade de doses que pode vir a causar danos. As informações passadas na bula do medicamento que possui o nome comercial de Roacutan alertam para os efeitos colaterais que o uso pode vir a causar, que são bem parecidos com o que ocorre na Hipervitaminose A (GONÇALVES et al, 2021).

É importante lembrar que a área odontológica faz parte do corpo humano, assim todos os medicamentos e doenças podem intervirem no meio bucal, assim como a isotretinoína. As alterações em cavidade oral se dão através dos ressecamentos dos lábios, xerostomia, alteração de pH, fluxo salivar, halitose, queilite, uma breve observação é que junto com a secura labial a queilite já pode ser notada nos primeiros 10 dias de tratamento, e possível intervenção na cicatrização dos pós exodontia (BRITO et al, 2010).

Os efeitos da isotretinoína sobre tecidos ósseos, podem causar redução de densidade óssea, fechamento epifisário e hipercalcemia, acabam que esses efeitos estão mais associados à odontologia, pois pode acabar acontecendo uma possível interferência na cicatrização dos alvéolos, após a exodontia. A isotretinoína interfere na diminuição de fluxo salivar, por ser administrada em via oral acaba levando ao ressecamento de várias áreas, inclusive boca e lábios. A saliva ajuda na limpeza da cavidade bucal, porém com a diminuição ela acaba ajudando a surgir halitose, alteração no pH e formação de biofilme e saburra lingual (ULIANA; BRIQUES, 2003). Algumas literaturas também sugerem a possibilidade de queilite, que se trata de inflamações e fissuras que ocorrem na boca, essas feridas podem ser bem doloridas, contudo, elas começam com uma vermelhidão e rachaduras e a mesma é causada por conta de acúmulo de saliva nos cantos da boca (MOTA, 2019).

Considerando o uso frequente da isotretinoína, bem como as alterações em cavidade oral ligados a esse tratamento, gera-se uma necessidade de ter um olhar mais atento dentro da odontologia.

2. PROPOSIÇÃO

O propósito do presente estudo trata-se de uma revisão de literatura com o tema: Alterações em cavidade oral associado ao uso da isotretinoína, com dados coletados nos anos de 2010 a 2023.

Informar a relevância do conhecimento do cirurgião-dentista sobre as alterações na cavidade oral devido ao uso da isotretinoína. Analisar se uso da isotretinoína pode acabar influenciando ou agravando algum tratamento na cavidade oral. Expor a importância de o cirurgião-dentista estar atento ao assunto e que o mesmo se atente a sempre fazer uma anamnese bem detalhada para saber como se portar nesses casos.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ACNE

A acne é uma alteração inflamatória da pele que ocorre nas glândulas pilossebáceas, e sua patogênese é multifatorial. O diagnóstico é feito observando a lesão e considerando sua localização principalmente na face, dorso e tórax (SARAIVA et al, 2020; OLIVEIRA et al., 2020). Essas lesões são causadas por ductos sebáceos obstruídos e produção descontrolada de sebo (BARROS et al, 2020).

A patologia clinicamente pode ser de variadas formas, tais como: pápulas severas, pústulas, nódulos e cistos comuns. Sua etiologia se deve à produção excessiva de sebo glandular, dermatofitose pilar, colonização bacteriana de vesículas sebáceas e liberação de mediadores inflamatórios de folículos edematosos adjacentes, fatores genéticos, alterações hormonais, uso de drogas, cosméticos, dieta e alto teor de gordura e estresse (ROCHA et al, 2015).

O tratamento da acne pode ser realizado através esfoliantes, antibióticos ou retinoides a escolha do tipo vai variar em como está o grau dessa dermatose no acometimento da pele (DAMACENA, 2017). O derivado de retinol usado em casos de acne grave é isotretinoína que comercialmente é vendida utilizando o nome roacutan, é considerada o padrão ouro dentro da dermatologia (BRZEZINSKI et al, 2017).

3.2 ISOTRETINOÍNA

A isotretinoína (ácido 13-cis-retinóico) é considerada a melhor opção de tratamento para casos graves de acne, como a nódulo cística (grau III) e conglobata (grau IV), ou ainda em outros graus desta afecção que se mostram resistentes ao tratamento tópico e aos antibióticos orais (BAZARGAN et al, 2021).

Em 1955, foi sintetizada a isotretinoína ou ácido 13-cis-retinóico, que é uma substância de vários compostos derivados da vitamina A e é classificada como um retinoide de primeira geração, não aromático. 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 (MENDES et al, 2016).

Segundo Bazargan et al (2021), os efeitos do comprimido de isotretinoína após a administração por via oral podem ser atingidos em cerca de duas a quatro horas. O fármaco é melhor absorvido no trato gastrointestinal quando é feita a ingestão com a presença de alimento, promovendo o retardo do esvaziamento gástrico e aumentando o tempo de permanência da droga no organismo.

A isotretinoína é metabolizada pelo processo de oxidação através das enzimas do citocromo P450 presentes na parede do estômago, ela é excretada pela bile, após passar pela conjugação com o ácido glicurônico. Os outros metabólitos são lentamente depositados no plasma e possui meia-vida de eliminação de 25 horas. A isotretinoína tem tempo de meia vida de 7 a 39 horas, estabelecido pelas administrações repetidas e apresenta sua excreção por via urinária (ARMENIO et al, 2021).

E há evidências de que o uso indevido desse medicamento como forma de melhorar a estética para diminuir a quantidade de acne, mesmo quando não deveria ser usado, pode levar a uma cascata de eventos negativos (SEGÓVIA e GIROL, 2019).

Apesar da sua efetividade no controle da acne, a isotretinoína tem apresentado vários efeitos adversos, como alterações mucocutâneas e efeitos tóxicos sistêmicos, essas alterações podem acabar incluindo desordens sanguíneas, sensoriais, hepáticas, alteração cutâneas, sistema musculoesquelético e alterações em cavidade oral. Por ser uma droga lipofílica, a isotretinoína distribui-se para os tecidos hepático, renal, ovariano, adrenal e glândulas lacrimais. Sua excreção ocorre pela urina e fezes, sendo 74% eliminada nas fezes (BRITO et al, 2010).

3.3 EFEITOS ADVERSOS GERAIS

Efeitos adversos a nível sistêmico podem atingir os ossos, os músculos, tireóide, rins, olhos, ouvidos e trato gastrointestinal e alterações neuropsíquicas. Também são notadas alterações laboratoriais em função da toxicidade hepática, hematológica e alterações no colesterol e triglicerídeos (BRITO et al, 2010).

A isotretinoína desperta os gatilhos da ansiedade e de maneira indireta, em algumas pessoas, acelera os pensamentos negativos, incluindo atentar contra a própria vida. Há evidências crescentes sobre o papel dos retinóides no metabolismo cerebral, a administração de isotretinoína interrompe os sistemas serotoninérgicos, levando ao aumento do comportamento relacionado à depressão. Também possui evidências biológicas que a isotretinoína pode vir influenciar o sistema nervoso central em áreas associadas no desenvolvimento de transtornos psiquiátricos (MIZUNO et al, 2021).

É extremamente necessário que mulheres antes de começar o tratamento realizem teste de gravidez, pois caso paciente esteja grávida pode correr o risco de teratogenicidade e é irreversível. A teratogenicidade é definida como a capacidade de um medicamento causar anormalidades fetais, que podem ser observados defeitos craniofaciais, cardíacos, tímicos e do sistema nervoso central (CASTRO et al, 2020).

Um estudo com 12 mulheres que tomavam 20 mg de isotretinoína oral antes ou durante a gravidez, apenas uma mulher relatou acne grave, nenhuma durante o uso da droga obteve orientação ou acompanhamento profissional, o que acabou causando malformações congênitas fetais, resultando em hospitalização neonatal e morte. Há risco de abuso na utilização e porque nenhuma dose deve ser administrada em mulheres grávidas ou planejando engravidar (SEGÓVIA e GIROL, 2019).

O paciente que faz uso da isotretinoína deve sempre estar acompanhando mudanças principalmente as laboratoriais, pois há estudos que comprovam alterações no colesterol, triglicerídeos, bilirrubina total e direta, e fosfatase alcalina. Também esse acompanhamento deve ser realizado antes do início do medicamento e depois de começar a tomar todos os meses. O TGO, conhecido como transaminase oxalacética ou AST (aspartato aminotransferase) e o TGP conhecido como transaminase pirúvica ou ALT (alanina aminotransferase), são enzimas que podem ser dosadas no sangue e reflete o status de funcionamento do fígado, quando a transaminase oxalacética ou aspartato aminotransferase encontrasse alta, a lesão do fígado é crônica, pois esta localizada internamente nos hepatócitos (VIEIRA et al, 2020).

O colesterol é um composto gorduroso utilizado para a produção das membranas celulares e de alguns hormônios. Existem diferentes tipos são eles: HDL, LDL e VLDL. O HDL genericamente falando ele vai atuar removendo partes de colesterol do sangue, pois quanto mais alto o nível dele no sangue menos problemas ou riscos de desenvolver uma doença cardíaca. O colesterol LDL ele tem tendência a se prender nas paredes das artérias formando placas de gorduras e podendo vir causar o impedimento da passagem de sangue que podem provocar em angina ou até mesmo um infarto. Os triglicerídeos também são classificados como gordura no sangue e alteração dele pode geralmente pode resultar na elevação dos níveis de triglicerídeos, eles não causam nenhum sinal ou sintoma. Entretanto, como há aumento do risco cardiovascular, os sintomas podem estar relacionados a obstrução de vasos sanguíneos que podem causar tontura, dor no peito e até situações mais graves como o derrame (AVC) e infarto (FALUDI et al, 2017).

Em avaliação do perfil lipídico, Borges et al (2011) avaliaram 721 pacientes, em que a terapêutica oscilou de 4 (quatro) a 13 meses e com doses diárias que foram de 20 a 70 mg de isotretinoína oral. O colesterol total obteve aumento médio de 11,82 mg/dL, o LDL aumentou 9,18 mg/dL, o HDL obteve diminuição média de 1,47 mg/d e o triglicerídeo, que apresentou o maior aumento, teve variação média de 26,11 mg/dL. Apesar da aparente piora do perfil lipídico, o estudo relata que os paciente não atingiram os níveis séricos viáveis para a interrupção do tratamento.

Figura 2- Classificação das interações medicamentosas

Medicamentos	Interações e riscos	Classificação
Acitretina; Etretinato; Tretinoína; Vitamina A.	Risco de Hipervitaminose A causando deficiência visual, aumento da pressão no cérebro, colesterol, triglicerídeos altos e inflamação do fígado, pâncreas ou do resto do trato digestivo.	Grave
Ácido aminolevulínico	Fotossensibilidade, risco de queimaduras graves.	Grave
Bexaroteno	Risco de pancreatite, ou inflamação do pâncreas.	Grave
Demeclociclina; Doxiciclina; Eravaciclina; Minociclina; Omadaciclina; Oxitetraciclina; Sareciclina; Tetraciclina.	Risco de pseudotumor cerebral, aumento da pressão no cérebro podendo ocasionar a perda permanente da visão.	Grave
Leflunomida; Lomitapida; Mipomersen; Pexidartinib; Teriflunomida.	Pode causar problemas hepáticos, podendo afetar o fígado.	Grave

Fonte: Gonçalves AF, et al., 2021; dados extraídos do Drugs.com.

3.4 EFEITOS NA CAVIDADE ORAL

Os efeitos em cavidade oral podem ocorrer na alteração de fluxo salivar, pH, cáries dentárias, xerostomia, halitose, queilite, granuloma piogênico, abscesso labial, estomatite herpetiforme, glossite e possível má cicatrização pós exodontia.

As propriedades da saliva são responsáveis como o fluxo, pH e capacidade de tampão de fazer a proteção da cavidade oral, com início do uso do medicamento isotretinoína é possível notar uma diminuição nas funções das glândulas salivares (EDEMIR et al, 2017).

As estruturas mineralizadas e os tecidos moles presentes na cavidade bucal são banhados pela saliva, produto de secreção das glândulas salivares e do fluido crevicular gengival. A saliva é um fluido biológico clinicamente informativo, que é útil para abordagens no prognóstico, diagnóstico laboratorial ou clínico, no monitoramento e manejo de pacientes com doenças sistêmicas e bucais, tais como a doença periodontal e a cárie. As múltiplas funções da saliva estão relacionadas com sua composição e sua característica fluida (GOMES et al, 2016).

O ácido 13-cis-retinóico, pode desencadear a hipossalivação devido ao uso crônico. Além disso, esse agente pode provocar halitose medicamentosa, pois a saliva exerce o papel de detergente natural na cavidade oral e o fluxo salivar diminuído aumenta a possibilidade de saburra lingual. Em muitos casos, não ocorre a redução da halitose após a suspensão do fármaco (KOLBE E SILVA, 2017).

A indícios que 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 (GONÇALVES et al, 2021).

Diante das propriedades e funções salivares citadas, uma diminuição na produção salivar afeta a qualidade de vida do indivíduo por causar dificuldade de falar, comer, engolir e saborear os alimentos, além de ter como consequência a perda da CTS e o aumento da vulnerabilidade a cárie, o que já foi descrito como possível efeito adverso

do tratamento com isotretinoína (ERDEMIR et al, 2016).

A xerostomia é entendida como uma sensação de boca seca que pode ser causada sem a redução real no FS. Este sintoma subjetivo pode ocorrer decorrente da redução na produção salivar ou ser consequente a uma mudança na composição da saliva (GOMES et al, 2016). Admite-se que a hipossalivação pode ser considerada a principal causa de xerostomia (OLIVEIRA, 2020).

As alterações causadas na saliva podem desencadear cáries dentárias e biofilme pois fica favorável para se desenvolverem. A cárie dentária é uma doença crônica muito prevalente nos indivíduos, sua progressão ocorre pela desmineralização do dente devido à ação do metabolismo de ácidos bacterianos. Os biofilmes são formados pela deposição e adesão de microrganismos em uma superfície de contato e como se fizesse uma película nos dentes (EDEMIR et al, 2017).

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 (GONÇALVES, 2021).

A queilite angular é uma das alterações que mais acontecem com uso da isotretinoína. Ela pode ser notada com 7 a 10 após início do tratamento, são indicadores clínicos de boa absorção do fármaco, a queilite se trata de pequenas inflamações e fissuras que ocorrem no canto da boca. O ressecamento e inflamação da mucosa e semimucosa dos lábios são manifestações muito frequentes em pacientes submetidos ao tratamento dermatológico da acne com isotretinoína sistêmica (BARGATIN et al, 2019).

Figura 3- Queilite angular.



Fonte: FONSECA (2008).

Os abscessos labiais agudos e flutuantes são muitas vezes, de origem polimicrobiana, uma forma de ocorrer um abscesso por exemplo através da queilite por conta do rompimento das barreiras de proteção dando assim acesso. A fissura e rachadura dos lábios associadas à queilite levam à ruptura de um importante barreira mucocutânea, que pode predispor os pacientes a infecções bacterianas ou virais. Apresentações dramáticas de desnudamento completo da mucosa do lábio foram descritas. Além de causar a ruptura das barreiras da membrana mucosa, a isotretinoína também leva ao aumento da colonização por **S aureus**, o que aumenta a incidência de foliculite e furunculose (HOUH et al, 2013).

Figura 4- Abscesso Labial



Fonte: HOUH (2013).

O Granuloma piogênico (GP) é uma lesão inflamatória, de natureza não neoplásica, muito comum em pele, porém rara em trato gastrointestinal, exceto na cavidade oral

onde é frequentemente encontrada. Tem sido etiologicamente associado a traumas crônicos de baixa intensidade, higiene oral deficiente e fatores hormonais. Entretanto, a etiologia desta lesão ainda não é totalmente compreendida. Aproximadamente um terço das lesões surge após ocorrência de trauma. Sugere-se que o trauma possa estimular a liberação de fatores angiogênicos pelas células da área afetada. Clinicamente, caracteriza-se por um aumento de volume exofítico que pode apresentar-se com aparência variável, sendo sésil ou pediculado, de superfície lisa ou lobulada, coloração semelhante à mucosa ou avermelhada, e ainda com superfície íntegra ou ulcerada. O tamanho é variável, geralmente apresentando crescimento lento e assintomático, no caso de pacientes que fazem uso da isotretinoína ela pode ocorrer por liberação de histamina (ABREU et al, 2020).

Figura 5- Granuloma Piogênico



Fonte: (BOTEGA, 2018).

A estomatite aftosa se trata de aftas, bolhas ou ulcerações que aparecem de forma recorrente, a mais comum no caso do uso da isotretinoína é estomatite herpetiforme, geralmente são pequenas podendo ter tamanhos 1 a 3mm e chegando a ter até 100 aftas ao mesmo tempo, acredita que as úlceras recorrentes ocorrem pela diminuição da vitamina B12 no organismo de quem faz o uso da isotretinoína (VIGARIOS et al, 2019).

Figura 6- Aftas.



Fonte: (PEREZ, 2020).

A glossite um quadro inflamatório da língua, caracterizado por discreto edema e dor, desconforto e ardência de intensidades variáveis. Casos mais graves, associados a infecções e eventos traumáticos podem ocasionalmente vir acompanhados de salivação, febre e linfadenomegalia (VIGARIOS et al, 2019).

A isotretinoína também podem incluir a diminuição da sensibilidade gustativa (hipogeusia), perda dessa habilidade (ageusia) ou a distorção da correta percepção da substância como, por exemplo, salgado por doce (disgeusia) (OLIVEIRA et al,2020).

Os estudos sobre indução de alteração do paladar devido a uso de medicamentos são frequentes, e podem envolver até três mecanismos. O primeiro deles é relacionado com a quantidade e qualidade de saliva, segundo ocorre devido a destruição ou lesão do epitélio lingual que acaba interrompendo a renovação das células epiteliais, já o terceiro significa uma modificação nas concentrações de zinco, cobre e vitamina A (COUSTY et al, 2021).

A cicatrização pós-exodontia segue-se à lesão tecidual sendo um processo fisiologicamente importante para restaurar a integridade do tecido após um trauma, ele possui três estágios: inflamatório, fibroblástico e remodelação. As feridas são classificadas em dois tipos de cicatrização: primeira intenção e segunda intenção (CORDEIRO et al, 2020).

Os estudos sobre a isotretinoína e os efeitos causados sobre a densidade mineral óssea dos pacientes que fazem uso do medicamento para tratamento da acne severa. Vários autores relatam casos de ossificação parecida com hiperostose esquelética idiopática difusa, fechamento prematuro de epífises, afinamento periostal, hipercalcemia e osteoporose. Já outro grupo do estudo demonstrou o aumento do risco de fraturas deflagrado pela isotretinoína, como consequência do aumento da formação de osteoclastos, responsáveis pela reabsorção óssea e, por conseguinte, pela diminuição da massa óssea cortical (CORDEIRO et al, 2020).

Com a redução da densidade mineral óssea pode apresentar manifestações diretas na odontologia, principalmente em procedimentos que dependem da remodelação do tecido ósseo para serem realizados com sucesso (FARIA et al, 2020). A osteoporose é uma patologia qualificada por diminuição da massa óssea e pela deterioração do osso, que pode ter como consequência uma fratura óssea (LOURES et al, 2017). O processo da osteoporose ocorre no momento que remodelação do osso se torna desequilibrado, ou seja, vai ocorrer uma reabsorção exagerada de osteoclastos, que o correto seria osteoblastos (NAGAI et al, 2021). A osteoporose pode vir ocorrer por conta da ingestão excessiva de vitamina A e acaba aumentando o risco de fraturas ósseas por causa da osteoporose (CORDEIRO et al, 2020).

Oliveira (2017) relatou em seu estudo que a osteoporose pode atingir a densidade óssea da mandíbula e da maxila, o que pode resultar em uma alteração no trabeculado ósseo, reabsorção do osso alveolar e ainda uma porosidade maior que o comum do osso alveolar, resultando na perda de densidade óssea dos ossos da maxila e mandíbula, perda dentária, doença periodontal, reabsorção do rebordo alveolar e perda da altura da crista alveolar.

A hipercalcemia é o nome que se dá quando há uma alteração no sangue com um nível elevado de cálcio e quando ocorre resulta em uma reabsorção óssea muito grande. O fechamento prematuro das epífises ósseas, se trata de quando ocorre uma interrupção do crescimento ósseo (LEWIS, 2021).

A alveolite ou osteíte alveolar também pode vir ocorrer por conta do uso da isotretinoína, se trata de uma complicação pós-operatória que acaba ocasionando dor ao redor de onde foi extraído o elemento, pode vir ocorrer entre o primeiro ao quarto

dia após a realização da cirurgia, também é acompanhada da desintegração parcial ou completa do coágulo sanguíneo. A dor vai variar entre moderada e intensa por conta da perda prematura ou necrose do coágulo sanguíneo expondo o osso subjacente (SILVA, 2022).

O uso de anestésicos locais em alguns casos por cirurgiões dentistas se torna necessário devido a procedimentos que geram dor. Os tipos de anestésicos do grupo amida fazem sua biotransformação primária no fígado e é um dos locais qual a isotretinoína mais afeta no paciente que faz seu uso, desse modo ter um olhar mais atento para que não ocorra riscos de intoxicação grave, tomando cuidado para não exagerar na quantidade de aplicação de anestésico (FONSECA et al, 2022).

4. DISCUSSÃO

Os estudos analisados tiveram a intenção de pesquisar sobre os efeitos que isotretinoína causa na cavidade oral, bem como ocorre na cavidade oral e qual é a relação com a odontologia.

Na análise feita por Edemir et al (2017), foi relatado que o uso da isotretinoína reduziu de forma significativa as funções das glândulas salivares, com redução direta do fluxo. A manutenção do pH salivar é testada após adição de ácido clorídrico à amostra de saliva previamente avaliada, sendo calculada de acordo com a mudança no pH. Em geral, encontra-se reduzida em casos de hipossalivação, o que pode prejudicar a remineralização dentária, já a solução tampão salivar tem participação importante nesse processo. O desequilíbrio nessas trocas favorecendo a desmineralização acarreta o surgimento de lesões de cariosas (PYATI et al, 2018).

Furness et al (2012), afirmaram que a xerostomia pode estar associada à redução da quantidade de saliva produzida, ou à mudança na composição da saliva, a saliva desempenha várias funções para a manutenção da saúde bucal como: hidratação, lubrificação e proteção. Essas funções estão diretamente relacionadas às moléculas que as compõem, e o comprometimento de tais glândulas e demais envoltórios, comprometem de forma negativa a vida do paciente.

Uma publicação relatou o caso um paciente de 26 anos que fez uso de isotretinoína oral aos 18 anos e que teve como sequela uma xerostomia irreversível. As queixas foram monitoradas por três anos. A saliva coletada para avaliação mostrou uma viscoelasticidade alta. O histórico médico do paciente não revelou fatores que pudessem justificar os referidos sintomas. Concluiu, então, que o hipofluxo salivar e a xerostomia podem estar relacionadas ao uso prévio da isotretinoína (BOTS et al, 2003).

Edemir et al (2017) realizou um estudo e foram escolhidos 45 pacientes para grupo teste e grupo controle os dois grupos foram avaliados por seis meses, o grupo teste passou por avaliação antes do início da medicação e durante. Após os seis meses das avaliações, 12 pacientes do grupo teste não puderam ser avaliados porque se recusaram a continuar os exames odontológicos e um paciente havia se mudado

para outra cidade. Os dermatologistas retiraram dez pacientes por causa dos efeitos adversos da medicação os quais foram devido ao aumento dos níveis séricos de enzimas hepáticas e alterações lipídicas. Nesse estudo a pontuação de lesões no grupo teste teve uma mudança significativa no fluxo salivar e tampão os pacientes acabaram levando ao desenvolvimento de novas lesões de cárie e progressão de quadro pré cavitário. No estudo se comprova a diminuição do fluxo salivar e tampão por conta do uso da medicação e acredita-se que essa mudança ocorra por conta que a terapia sistêmica com isotretinoína reduziu a atividade e o tamanho das glândulas sebáceas e diminuiu a quantidade de sebo, ainda ao longo do estudo a isotretinoína reduziu as funções glândula salivar que foi relatado por conta de um exame de imagem radionuclídeo.

Alterações na mucosa oral, como glossite e lesões aftosas, representam um sintoma de deficiência de vitamina B12 e podem representar o sinal clínico mais precoce de deficiência de B12. Até o momento, a ocorrência de lesões de mucosa no contexto de deficiências de vitamina B12 e folato foi relatada durante o tratamento com isotretinoína em apenas 1 paciente com envolvimento da mucosa juntamente com eritema não ulcerativo da mucosa oral. A literatura inclui poucos estudos que avaliaram o efeito da terapia com isotretinoína nos níveis sanguíneos de vitamina B12, vitamina B9, holotranscobalamin, hemoglobina e homocisteína (VIGARIOS et al, 2019).

DiGiovanna et al (2004) descreveram alterações ósseas atribuídas ao uso da isotretinoína, tais como o fechamento precoce de epífises, hiperostose, calcificações de tendões e ligamentos que persistem após a descontinuação da droga. Conta que essas ocorrências se manifestaram após anos da administração de doses altas, indicadas ao tratamento de desordens da queratinização. A dose diária é cumulativa e a duração do tratamento desses pacientes geralmente passa daquela recomendada para o tratamento da acne. Recentemente, Miziołek et al (2019) demonstraram uma maior predisposição a perda óssea em pacientes que fizeram uso de isotretinoína e que apresentaram valores de densidade mineral óssea baixa antes de iniciarem o tratamento. Oliveira (2009) no seu estudo demonstrou maior neoformação óssea, em ratos *Wistar*, por mais que ele utiliza roedores, o autor utilizou nos experimentos doses de isotretinoína utilizada para o tratamento dermatológico de acne em humanos. Também foi descrita quadro de hipocalcemia à semelhança ao que ocorre

na hiperostose.

Efeitos relacionados aos ossos são comuns com a terapia com isotretinoína, então foi realizado um estudo em ratos Wistar de 60 dias divididos em dois grupos: grupo C (GC) com 12 ratos normais e Grupo E (GE) com 20 ratos recebendo doses diárias de isotretinoína 30 dias antes da eutanásia. Sangue coletado nos dias 7, 21, 28 e 90 após a extração de dentes. Dados coletados nos dias 21, 28 e 90, detectou que os pacientes tratados com isotretinoína oral podem se recuperar mais lentos no caso de ossos e cuidados extras devem ser tomados ao realizar procedimentos cirúrgicos (BERGOLI et al, 2011).

Amirhossein F, Esfahani BJ (2017) relataram 2 casos de cirurgia periodontal de retalho de duas pacientes jovens de 23 e 24 anos fazendo uso da isotretinoína e as duas relataram que nunca tiveram problemas de sangramento. No outro dia as pacientes relataram a presença de um material diferente na área cirúrgica, quando realizado o exame clínico que se tratava de um coágulo vermelho escuro, após sua retirada ficou notório a presença uma pequena hemorragia na retirada do coágulo, e o retalho periodontal foi rebatido novamente para visualizar qualquer anormalidade, então nada ficou aparente.

Foi realizado um estudo com pessoas que faziam o uso da isotretinoína e precisam fazer a cirurgia de remoção dos terceiros molares (sisos), durante o procedimento não houve qualquer intercorrência com os pacientes. Porém três dos pacientes durante o pós-operatório sofreram alveolite e os mesmo relataram que não faziam uso de cigarros, já o paciente que interrompeu o uso da isotretinoína antes do procedimento não teve nenhuma intercorrência durante o pós-operatório (MARQUES et al, 2021).

A queilite ocorreu em 94% dos casos, sendo semelhante a descrita por Sampaio (2001). Tem autores que descrevem queilite em 100% dos pacientes, sendo um marcador de ação do medicamento. A xerodermia e o ressecamento das mucosas ocorreram em 47% dos casos. Nenhum dos efeitos citados foi motivo de suspensão do medicamento, visto que foram controlados com hidratantes labiais e corporais, colírios, avaliações oftalmológicas e orientações. O granuloma piogênico ocorreu em 13% dos casos. A exata incidência de granuloma piogênico ou reações granuloma

like secundárias ao uso de isotretinoína é desconhecida. Foi encontrado um relato de três casos em 66 pacientes (4,5%), tratados com isotretinoína, que desenvolveram resposta granuloma piogênico, inflamatórias e hemorrágicas em lesões de acne previas que levaram a suspensão do medicamento, porém foram os únicos casos que ocorreu suspensão (BRITO et al, 2010).

É de extrema importância que durante a anamnese o cirurgião dentista investigue o uso de medicamentos utilizados momentaneamente pelo paciente, bem como aqueles já utilizados no passado, deve ser identificado na anamnese esses casos de medicamentos para saber se o medicamento pode afetar em procedimentos odontológicos (CHOU et al, 2010).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através da literatura é possível observar que a isotretinoína causa alterações na cavidade oral e que podem vir a interferir em procedimentos odontológicos e até mesmo acabar causando problemas odontológicos. Desse modo mostra-se o quanto é necessário a realização de uma boa anamnese, procurar saber se os exames dos pacientes estão normalizados e também como ajudar o paciente em seus desconfortos devido ao uso do medicamento.

No entanto ainda são necessários mais estudos sobre o assunto para entender sua relação com a cavidade oral, já que alguns foram feitos só em animais e muitos estudos também foram realizados só fora do país.

REFERÊNCIAS

ABREU, Maria Thereza et al. **Alterações em cavidade oral associado ao uso da isotretinoína**. TCC (Graduação em odontologia) - Faculdade adventista bahia, [S. l.], 2020.

ALJASSER, Reham *et al.* **Association between isotretinoin (Roaccutane) use and changes in periodontal clinical parameters and MMP-8 and MMP-9 salivary levels**. LENDMARK, [S. l.], v. 26, p. 191-197, 30 jul. 2021. DOI DOI: 10.52586/4933. Disponível em: <https://www.imrpress.com/journal/FBL/26/7/10.52586/4933>. Acesso em: 1 ago. 2022.

ASSUNÇÃO, Daniele Priscila Silva Fardin; NASCIMENTO, Sandy Mosquer; ANDRADE, Taline Freitas. **CUIDADO FARMACÊUTICO NO USO DA ISOTRETINOÍNA: IMPACTOS NA SAÚDE FÍSICA E MENTAL**. Visão Acadêmica, [S.l.], v. 23, n. 4, jan. 2023. ISSN 1518-8361. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/88202>>. Acesso em: 03 maio 2023. doi:<http://dx.doi.org/10.5380/acd.v23i4.88202>.

BERGOLI, Roberto Dalmolin. E. In: BERGOLI, Roberto Dalmolin. **EFEITO DA ISOTRETINOÍNA NO REPARO ALVEOLAR APÓS EXODONTIA – ESTUDO EM RATOS**. 2009. Tese (Mestrado em cirurgia e traumatologia bucomaxilofacial) - PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL, [S. l.], 2009. p. 89.

BORGES, M.B., *et al.* **Avaliação laboratorial do perfil lipídico e testes de lesão hepatocelular em pacientes com acne vulgar sob uso de isotretinoína oral**. Revista Brasileira Clínica Médica. São Paulo, v. 9, n. 6, p.397-402, nov/dez, 2011.

CASTRO, Isabella et al. **O uso de isotretinoína em mulheres grávidas e o seu efeito no desenvolvimento embrionário**. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR, [S. l.], v. 30, n. 2, p. 96-101, 18 mar. 2020.

CORDEIRO, L C *et al.* **Isotretinoína: Possível interferência na Cicatrização Pós-Exodontia.** Revista Naval de odontologia, v. 47, p. 58-67, 17 set. 2020.

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

DAMASCENA, R. S. PEREIRA, W. G. O. **Avaliação dos Potenciais Efeitos Adversos em Pacientes em Uso de Isotretinoína oral para o Tratamento de Acne Vulgar: Uma Revisão Bibliográfica.** Revista Multidisciplinar e de Psicologia, v. 11, n. 35, maio, 2017.

DIGIOVANNA, JJ *et al.* **Effect of a single course of isotretinoin therapy on bone mineral density in adolescent patients with severe, recalcitrant, nodular acne.** J Am Acad Dermatol. 2004 Nov;51(5):709-17. doi: 10.1016/j.jaad.2004.04.032. PMID: 15523348.

ERDEMIR, U *et al.* **Os efeitos adversos orais do tratamento com isotretinoína em pacientes com acne vulgar: um estudo prospectivo, caso-controle.** Niger J Clin Pract 2017; 20:860-6.

FONSECA, Gabriel Mario. **Queilitis associada a isotretinoína sistêmica.** Reporte de un caso. Odontologia Sanmarquina, [S. l.], p. 29-31, nov. 2008.

F. AMIRHOSSEIN *et al.* **Preoperative Assessment of the Patients Undergoing Periodontal Surgery Who Taking Isotretinoin: A Report of Two Cases.** Journal of Dental Science and Medicine, [S. l.], v. 2, p. 122-124, 4 dez. 2017. DOI 10.4172/2572-4835.1000122. Disponível em: <https://www.omicsonline.org/open-access/preoperative-assessment-of-the-patients-undergoing-periodontal-surgery-who-taking-isotretinoin-a-report-of-two-cases-2572-4835-1000122-96796.html>. Acesso em: 7 ago. 2022.

GOMES, Ana Paula *et al.* **Efeito da Isotretinoína na Xerostomia, pH e Fluxo Salivar.** J Health Sc, [S. l.], p. 13-17, nov. 2016.

GOULART, Jamile Damaris et al. **Xerostomia e suas causas na Odontologia**. Revista Eletrônica Acervo Saúde, [s. l.], v. 3, p. 99-103, 2016.

GONÇALVES A. F. et al. **Uso indiscriminado de isotretinoína no tratamento da acne severa e seus efeitos adversos**. Revista Artigos. Com, v. 32, p. e9216, 19 nov. 2021.

HOLANDA, Paula Mota. **Alterações no fluxo salivar decorrentes da terapia anti acne com isotretinoína oral: uma revisão sistemática com Meta análise**. 2019. 66 p. Tese (Mestrado) - CENTRO UNIVERSITÁRIO CESMAC, [S. l.], 2019.

HOUGH, Kevin et Al. **Lip Abscess Associated With Isotretinoin Treatment of Acne Vulgaris**. JAMA DERMATOL, [s. l.], v. 8, p. 149-150, junho 2013. DOI 10.1001/jamadermatol.2013.4066. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/1695324>. Acesso em: 27 jul. 2022.

KOLBE, Ana Christina; SILVA, Fernando Lima. **Uso da isotretinoína no tratamento da acne e sua relação com a halitose**. Revista de ciências médicas e biológicas, v. 16, p. 101-105, jan/abr. 2017.

MIZIOŁEK, Bartosz *et al.* **The safety of isotretinoin treatment in patients with bone fractures**. Dermatol Allergo, [s. l.], v. 36, p. 18-24, 2019. DOI <https://doi.org/10.5114/ada.2019.82822>. Disponível em: <https://www.termedia.pl/The-safety-of-isotretinoin-treatment-in-patients-r-nwith-bone-fractures,7,35798,0,1.html>. Acesso em: 27 jul. 2022.

MENDES et al. **Efeitos do uso da Isotretinoína e Acitretina nos tecidos bucais - Revisão de Literatura**. Arquivo Brasileiro de Odontologia, v.12 n.1, 2016.

MARQUES, MO *et al.* **Alterações em cavidade oral associado ao uso da isotretinoína**. Revista brasileira de saúde funcional, [s. l.], v. 9, p. 121-132, nov 2021.

NAGAI, Aline Yukari *et al.* **Do HIV patients have mandibular osteoporotic alterations? A mandibular cortical index case-control study.** Brazilian Dental Science, v. 24, n. 1, p. 1-7, 2021. DOI 10.14295/bds.2021.v24i1.2157. Acesso em: 2 mar. 2021.

OLIVEIRA GA, et al. **Isotretinoína no tratamento da acne: riscos e benefícios.** Revista saúde dos vales. Jan, 2020.

OLIVEIRA AZ, et al. **O Tratamento da Acne Associado à Limpeza de Pele.** Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde, v. 2(3), p. 60-6, 2020.

PÉGURIER, Lupi et al. **Fluxo salivar reduzido induzido pela isotretinoína sistêmica pode levar à cárie dentária.** Um Estudo Clínico Prospectivo. Dermatology, [s. l.], v. 214, p. 221-226, 2007. DOI <https://doi.org/10.1159/000099586>. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/99586>. Acesso em: 29 abr. 2022.

SERGÓVIA, L *et al.* **Isotretinoína durante a gestação e malformações fetais associadas.** Cuidarte, enferm [s. l.], v. 13, p. 93-98, dez 2019.

VIEIRA, Ana Laura et al. **Alterações hepáticas e lipídicas em pacientes submetidos a tratamento com roacutan.** RECIFAQUI, [S. l.], v. 2, n. 12, p. 128-145, 7 nov. 2022.