

Maisa Oliveira Marques

maisaoilvermarques@gmail.com

Graduanda em Odontologia na Faculdade Adventista da Bahia (FADBA).

Maria Thereza Ruas de Abreu

mtherezaabreu@gmail.com

Graduanda em Odontologia na Faculdade Adventista da Bahia (FADBA).

Marcelo Victor Coelho Marques

marcelomarques221b@gmail.com

Graduando em Odontologia na Faculdade Adventista da Bahia (FADBA).

Júlia dos Santos Vianna Néri

julianeri_@hotmail.com

Mestre em Estomatologia. Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Odontologia e Saúde pela Universidade Federal da Bahia – UFBA, Brasil. Professora da Faculdade Adventista da Bahia.

Juliana Borges de Lima Dantas

julianadantas.pos@bahiana.edu.br

Mestre em Estomatologia. Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas da Universidade Federal da Bahia – UFBA, Brasil. Professora da Faculdade Adventista da Bahia.



Faculdade Adventista da Bahia

BR 101, Km 197 – Caixa Postal 18 – Capoeiruçu - CEP:
44300-000 - Cachoeira, BA

Revista Brasileira de Saúde Funcional
REBRASF

ALTERAÇÕES EM CAVIDADE ORAL ASSOCIADA AO USO DA ISOTRETINOÍNA

*ORAL CAVITY ALTERATIONS ASSOCIATED WITH THE USE
OF ISOTRETINOIN*

RESUMO

Introdução: O roacutan é a apresentação comercial do medicamento que tem como princípio ativo a isotretinoína, um agente utilizado no combate à acne grave. Cerca de 10% dos pacientes apresentam efeitos colaterais devido à utilização de altas doses desse medicamento e sob uso a longo prazo. **Objetivo:** O presente trabalho tem como objetivo apresentar os principais efeitos adversos em cavidade oral causados pelo uso da isotretinoína. **Método:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, em que a coleta de artigos ocorreu em outubro de 2019 a junho de 2020 nas bases de dados: SciELO, PubMed, Google acadêmico e BIREME. Os critérios de inclusão estabelecidos foram: publicações entre 2010-2020, nos idiomas inglês e português. Após o cruzamento dos descritores DeCS e termos livres com operadores booleanos, as etapas de refinamento da busca se sucederam e um total de 29 trabalhos foram selecionados. **Resultados:** O uso da isotretinoína pode promover alterações sistêmicas, com modificação da visão e olfato, secura em mucosa nasal, risco de aborto, entre outros. **Discussão:** Em cavidade oral, predomina o efeito sobre as glândulas salivares, como a xerostomia e hipossalivação, com predisposição à queilite angular, fissuras, cárie e halitose, além de efeitos locais decorrentes de alteração sistêmica, como a glossite, lesões aftosas e angioedema. **Considerações finais:** Faz-se necessário o conhecimento dos possíveis efeitos do uso prolongado da isotretinoína por parte do Cirurgião-Dentista, para que esse profissional tenha competência de orientar e tratar os pacientes, com o objetivo de minimizar os possíveis danos em cavidade oral.

PALAVRAS-CHAVE:

Isotretinoína; Cavidade oral; Glândulas Salivares.

ABSTRACT

Introduction: Roacutan is the commercial presentation of the drug whose active ingredient is isotretinoin, an agent used to combat severe acne. About 10% of patients experience side effects due to the use of high doses of this medication and under long-term use. **Objective:** The present study aims to present the main adverse effects in the oral cavity caused by the use of isotretinoin. **Methods:** This is a narrative review of the literature, in which the collection of articles occurred from October 2019 to June 2020 in the databases: SciELO, PubMed, Google academic and BIREME. The inclusion criteria established were publications between 2010- 2020, written in English and Portuguese. After crossing the DeCS descriptors and free terms with Boolean operators, the search refinement steps succeeded and a total of 29 papers were selected. **Results:** The use of isotretinoin can promote systemic changes, with the changes in vision, smell, dryness in the nasal mucosa, risk of abortion and others. **Discussion:** In the oral cavity, the effect on salivary glands predominates, such as xerostomia and hyposalivation, with predisposition to angular cheilitis, fissures, caries and halitosis, in addition to local effects resulting from systemic involvement, such as glossitis, lesions aphthous and angioedema. **Final considerations:** It is necessary to know the possible effects of prolonged use of isotretinoin by the Dental Surgeon, so that it has the competence to guide and treat patients, with the objective of minimizing the possible damages in oral cavity.

Keywords: Isotretinoin; Oral cavity; Salivary glands.

INTRODUÇÃO

O roacutan é a apresentação comercial do medicamento que tem como princípio ativo a isotretinoína, um estereoisômero sintético de ácido all-transretinoico (tretinoína). Retinoide de ação antisseborreica, apresenta como indicação o tratamento de casos graves da acne, como o nódulo cístico, conglobata e acnes com risco de cicatrizes permanentes. Também conhecida como ácido 13-cis-retinoico, foi sintetizada em 1955 e implementada para o tratamento da acne somente em 1976, na Europa, e 1980, nos Estados Unidos. Já no Brasil, foi introduzida em 1982, com relato do primeiro paciente submetido ao tratamento com o roacutan, cujo processo obteve sucesso terapêutico⁽¹⁻²⁾.

Apesar desse medicamento apresentar efeitos benéficos no combate à acne grave, os efeitos colaterais geralmente acometem cerca de 10% dos pacientes. Dentre os diversos efeitos adversos, pode-se destacar as desordens sanguíneas, sensoriais e hepáticas; alteração em pele, anexos cutâneos e do sistema musculoesquelético, além de desordens do sistema nervoso central e respiratório. Muitos desses efeitos são encontrados em pacientes que utilizam altas doses do medicamento e sob uso a longo prazo, pois o excesso de vitamina A contido nesse fármaco promove inúmeros efeitos colaterais, com destaque para o ressecamento de pele, olhos, lábios e membranas mucosas. Todavia, vale destacar que a hipervitaminose A demonstrou ser totalmente reversível após a interrupção do uso desse medicamento⁽¹⁾.

Os efeitos adversos em cavidade oral mais frequentes em pessoas que fazem o uso da isotretinoína são o ressecamento dos lábios, que ocorre praticamente em 100% dos casos, e a secura da mucosa oral, que acomete cerca de 40% dos usuários⁽³⁾. Picosse et al.(2016)⁽⁴⁾ relatam

sobre a importância de orientar o paciente quanto ao uso de lubrificante labial para prevenir ou minimizar os efeitos sobre tecidos cutâneo-mucosos. Há relatos adicionais na literatura de manifestação de queilite angular, glossite, lesões aftosas e abscesso labial, com o uso deste medicamento^(3,5-6).

A saliva é um fluido biológico secretado pelas glândulas salivares, que possui grande importância na manutenção da saúde bucal devido suas diversas funções, com destaque para a ação antimicrobiana, manutenção do equilíbrio do pH através do sistema de tamponamento, que ajuda na prevenção da desmineralização dentária, além da sua grande importância no processo de digestão. A xerostomia é determinada pela sensação de boca seca, a qual pode ser associada ou não à hipofunção das glândulas salivares, denominada de hipossalivação. As causas dessas disfunções são diversas, com ênfase para determinadas doenças sistêmicas, a exemplo da diabetes mellitus, uso de medicações xerostômicas e radioterapia em região de cabeça e pescoço. O sintoma de boca seca e hipofunção salivar podem gerar desconforto leve e promover doenças em cavidade oral significativas, como as lesões de cárie e infecções oportunistas, que comprometem a saúde bucal do indivíduo, além de afetar a capacidade de se alimentar⁽⁷⁾.

Tendo em vista as informações relevantes sobre o medicamento em questão associado à escassez de estudos na área da Odontologia, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão narrativa de literatura sobre os principais efeitos em cavidade oral da isotretinoína, conhecida como o roacutan, com o intuito de orientar os Cirurgiões-dentistas frente a pacientes que fazem uso desse medicamento.

MATERIAS E METÓDOS

Trata-se de um estudo exploratório, caracterizado como revisão narrativa da literatura através da coleta de artigos científicos durante o período de outubro de 2019 a junho de 2020. As bases de dados eletrônicas utilizadas foram: Scientific Electronic Library Online–SciELO, PubMed, Google acadêmico e Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde – BIREME.

As palavras-chave utilizadas para refinar a busca nas respectivas bases de dados foram realizadas nos idiomas inglês e português, através do cruzamento com os operadores booleanos AND e OR. Foram utilizados descritores Decs/Mesh e termos livres para a busca de artigos. Os descritores provenientes do Decs/Mesh nos idiomas português e inglês, respectivamente, foram: “xerostomia” e “xerostomia”, “cavidade oral” e “mouth”, “isotretinoína” e “isotretinoin”, “salivar glands” e “glândulas salivares”. Em relação aos termos livres adotados para a presente busca, utilizou-se as palavras nos respectivos idiomas: “hipossalivação” e “hypossalivation”, “manifestação oral”, “oral manifestation”, “roacutan” e “roacutane”.

Como critério para escolha dos artigos, estes deveriam abordar a relação do uso da isotretinoína e os seus possíveis efeitos adversos em cavidade oral, estudos publicados entre o período de 2010 e 2020, incluindo apenas artigos escritos na língua inglesa e portuguesa. Os critérios de exclusão estabelecidos para a presente revisão foram: monografias de conclusão de curso e livros. Frente à escassez de estudos na área, a metodologia definida para o presente trabalho teve que ser ampla, com mínimos critérios de exclusão.

Primeiramente foram encontrados 14 artigos no PubMed, 10 (dez) no Google Acadêmico, 1 (um) no Scielo e 2 (dois) no BIREME. Adicionalmente, dados do Ministério da Saúde e a bula do medicamento em questão foram utilizados, devido à relevância sobre a temática proposta. Após busca inicial, foram selecionados os artigos que fornecessem uma atualização sobre o tema proposto, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, totalizando 29 referências para a presente revisão narrativa de literatura.

Este estudo foi dividido em tópicos com a finalidade de facilitar a compreensão do conteúdo. As subdivisões realizadas foram: histórico e mecanismo de ação da isotretinoína, efeitos adversos gerais e efeitos adversos em cavidade oral.

REVISÃO DE LITERATURA

HISTÓRICO E MECANISMO DE AÇÃO DA ISOTRETINOÍNA

Antes da década de 40, o tratamento para acne era escasso e os meios de tratamentos existentes na época eram à base de enxofre ou ácido salicílico. Em 1940, os antibióticos foram sintetizados e amplamente utilizados no tratamento dessa afecção. Todavia, essa modalidade terapêutica tinha como desvantagem a duração de meses ou anos. A isotretinoína foi então sintetizada em 1955 e utilizada pela primeira vez no tratamento da acne em 1976 na Europa, e na década de 80 nos EUA e Brasil. Desde sua aprovação pela Food and Drug Administration (FDA) nos EUA, em 1982, a isotretinoína, popularmente conhecida como roacutan, representa um dos principais medicamentos de eleição para o tratamento da acne severa, além de ser indicado também para a psoríase, desordens de queratinização e genodermatoses queratóticas⁽⁸⁾.

A isotretinoína, também reconhecida na literatura como ácido 13-cisretinóico, faz parte do grupo de medicamentos retinoides, ou seja, é um derivado sintético da Vitamina A. Provém da primeira geração dos retinoides e é ativada sinteticamente por meio de uma conversão na cadeia lateral e grupo terminal polar da vitamina A⁽¹⁰⁻¹¹⁾. Kolbe e Silva (2017)⁽⁸⁾ definem os retinoides como um grupo de compostos que apresentam de maneira natural ou não os efeitos da vitamina A. Pereira e Damascena (2017)⁽¹²⁾ acrescentam que, para ser considerado um retinoide, a característica estrutural química deve ser formada por quatro grupos isoprenóides ligados de modo cabeça calda. Esse grupo afeta a diferenciação, crescimento das células epidérmicas, morfogênese e apoptose celular. Possui também capacidade de alterar a coesão celular, além de possuir ação anti-inflamatória e imunomoduladora⁽⁸⁻⁹⁾. De forma adicional, atua também na regulação da proliferação e diferenciação das células de vários sistemas do corpo, como o sistema ósseo, cardiovascular, reprodutivo, excretor e nervoso⁽¹²⁾.

A isotretinoína, por sua vez, é utilizada no tratamento da acne severa nos graus III (nódulo-cística), IV (conglobata) e em casos em que a acne grau II (postulosa) não responde aos tratamentos de uso tópico ou antibióticos. Acomete principalmente a população púber e possui a capacidade de diminuir o tamanho das glândulas sebáceas, com consequente supressão da atividade dessas glândulas. Possui efeitos adversos sistêmicos, locais e teratogênicos, que por vezes impossibilitam a implementação dessa modalidade de tratamento^(1,11).

As moléculas retinoides agem como um hormônio. Sua ativação ocorre a partir de

receptores nucleares, como os receptores retinoides X (RXR) e os receptores do ácido retinóico (RAR). Para induzir ou suprimir a expressão gênica, as moléculas retinoides se ligam aos fatores de transcrição e ao complexo ligante-receptor, conectando às zonas dos genes alvo. A diferenciação e proliferação celular, inflamação e atividade das glândulas sebáceas são reguladas por meio do RNA mensageiro transcrito, que induz, para o citoplasma e ribossomo, a síntese do material protético. Os efeitos farmacológicos benéficos são alcançados através desses produtos formados, assim como os efeitos colaterais também são oriundos da formação de tais subprodutos⁽¹¹⁾.

Sabe-se que o mecanismo de ação da isotretinoína está associado à supressão das glândulas sebáceas, a partir do início de sua administração. Induz a apoptose celular e consequente interrupção do ciclo celular, com a cicatrização de feridas através do reparo e remodelação, reduzindo-as em até 75%^(1,9-10). Entre 15 minutos e 1 (uma) hora após a ingestão via oral da droga, se inicia a distribuição para os tecidos. O pico de concentração da isotretinoína ocorre entre 2 (duas) e 4 (quatro) horas após sua administração, possui meia-vida por cerca de 25 horas e tem seu equilíbrio plasmático estabelecido entre 5 (cinco) e 7 (sete) dias de administração regular. Como consequência da oxidação, esse medicamento é metabolizado através das enzimas do citocromo P450 da parede estomacal. O principal metabólito após a administração é o 4-oxo-isotretinoína, que se une ao ácido glicurônico e torna-se excretado pela bile. 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⁽¹³⁾.

O Ministério da Saúde preconiza o uso da isotretinoína em uma dose de 0,5-2,0 mg/kg/dia, para o tratamento da acne. O tempo de tratamento depende da dose total cumulativa, que geralmente varia entre 4 (quatro) e 9 (nove) meses⁽¹⁴⁾. Redemarker (2013)⁽⁹⁾ sugere que a cicatrização é dose dependente. As cicatrizes reduzidas estão relacionadas à dose de 0,1 mg/kg por dia e a cicatriz hipertrófica relaciona-se com dose de 1-2 mg/kg por dia.

EFEITOS ADVERSOS GERAIS

Nenhum medicamento é isento de riscos. Em relação aos efeitos adversos ou colaterais, são quaisquer resposta de um fármaco que seja prejudicial, mesmo estando nas doses normais para uso, ou seja, não intencional⁽¹⁵⁾.

No estudo realizado por Entezari-Maleki et al. (2011)⁽¹⁶⁾, um total de 239 pacientes foram submetidos ao tratamento com a isotretinoína e foi observado que 91% dos indivíduos tiveram distúrbios na pele e apêndices cutâneos, seguido de distúrbios nos Sistema Nervoso Central (SNC) e periférico (18%), alteração da visão (15%) e do sistema musculoesquelético (14%). A reação adversa mais grave documentada foi relacionada a pensamentos suicidas. Além desses efeitos, foi relatado o aumento nos níveis de triglicerídeos, colesterol, bilirrubina total e direta, e fosfatase alcalina, mas sem evidências de hepatotoxicidade.

A pesquisa realizada por Lowenstein e Lowenstein (2011)⁽¹⁷⁾ demonstrou que a taxa de aborto espontâneo aumentou em 15% com a terapia baseada no uso da isotretinoína. Das gestações que atingiram 20 semanas, 25 a 30% apresentaram malformações. Dentre esses efeitos teratogênicos, destaca-se os efeitos no SNC, como a microcefalia e hidrocefalia, anotia, canais auditivos pequenos ou ausentes, microftalmia e dismorfia craniofacial. Kim et al. (2015)

(18) realizaram um estudo com administração de isotretinoína em ratas fêmeas, com o objetivo de demonstrar seu potencial teratogênico. O uso do medicamento aconteceu durante três dias consecutivos, com doses de 1, 10 e 100 µg/kg, respectivamente. Foram observadas mudanças nos leucócitos, severa redução dos granulócitos e aumento dos linfócitos, o que demonstra um elevado grau de toxicidade no sangue dos animais, apesar de terem sido expostas por apenas 3 (três) dias, o que comprova o potencial teratogênico deste medicamento.

Em avaliação do perfil lipídico, Borges et al. (2011)⁽¹¹⁾ 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 triglicérido, 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 pacientes não atingiram os níveis séricos viáveis para a interrupção do tratamento.

Rodrigues et al. (2014)⁽¹⁹⁾, em pesquisa realizada com 35 pacientes sob uso da isotretinoína, observaram que 74,3% dos participantes manifestaram secura no nariz e 65,7% relataram xerofthalmia. Com relação aos componentes bioquímicos, 66% tiveram alterações nos índices de TGO, TGP, colesterol total e triglicérides, sendo o triglicérido o componente mais elevado. Nenhum paciente desenvolveu doenças crônicas com o tratamento.

Segundo Tasliet al. (2020)⁽²⁰⁾, em estudo realizado com 54 indivíduos sob terapia com isotretinoína oral, foi constatado que 43% dos participantes apresentaram a formação de crosta e ressecamento nasal; e 26% manifestaram epistaxe. Todos os efeitos ocorreram no período de 3 (três) meses de uso do medicamento. Em estudo recente de Abdelmaksoud et al. (2020)⁽²¹⁾, foi relatado que o ressecamento nasal, proveniente do uso crônico da isotretinoína, expõe a camada basal das narinas, o que possibilita a entrada do SARS-CoV-2, novo vírus da família SARS-CoV, responsável pela pandemia através da Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Já que a mucosa nasal fica ainda mais vulnerável e facilita a passagem do vírus, em indivíduos que fazem uso da isotretinoína, sugere-se que durante a limpeza nasal deve-se utilizar algodão embebido no soro fisiológico ou água. Além disso, para a hidratação da cavidade nasal, recomenda-se a aplicação do D-panthenol, vaselina, glicerina, soluções hipertônicas ou ácido hialurônico, antes, durante e meses após o tratamento com esse fármaco.

Em estudo cujo objetivo foi avaliar o efeito da isotretinoína no olfato de 33 pacientes saudáveis e com doses medicamentosas de 0,5-0,8 mg/kg por dia, Kartal et al. (2017)⁽²²⁾ relataram que a prevalência de hiposmia foi de 40% e normosmia de 60% antes do tratamento. Após o tratamento, esses achados foram de 24% e 75%, respectivamente. Essa melhora após o tratamento não demonstrou significância estatística. Todavia, percebe-se que a sensibilidade olfativa tende a retornar ao estado de normalidade após a suspensão do tratamento com isotretinoína, em parte considerável dos pacientes.

Em estudo com 279 indivíduos sob uso da isotretinoína oral, com dose média de 127,61 mg/kg, um total de 40 pacientes relataram xerose, 31 manifestaram secura nasal e 46 apresentaram níveis de triglicéridos acima do normal. Dentre os 46 indivíduos constatados com níveis elevados de triglicérides, um total de 9 (nove) pacientes necessitaram de monitoramento devido à gravidade e o tratamento precisou ser suspenso. Além disso, 29 pacientes obtiveram níveis acima do limite de referência da transaminase, com consequente monitoramento de 22 casos, em que 13 pacientes tiveram suspensão do uso do medicamento. Por fim, houve relato de dor de cabeça,

mialgia, apagão visual, dor, edema nos membros inferiores, dispneia, irritabilidade, tristeza, secura vaginal, prisão de ventre, diarreia e disfagia. No entanto, os autores relatam que alguns sintomas clínicos não tiveram associação clara e direta com o uso da medicação⁽²⁴⁾.

Ay et al. (2019)⁽²⁴⁾ realizaram uma pesquisa relacionando o uso da isotretinoína com efeitos no sistema nervoso, com uma amostra de 30 pacientes de ambos os sexos. A dose diária empregada foi de 0,5 mg/kg via oral, durante um mês. As alterações documentadas durante o estudo demonstraram que os resultados encontrados com o método SSR (Resposta Simpática da Pele), demonstram um aumento da atividade simpática existente na acne vulgar, o que poderia explicar a exacerbação da acne nos primeiros meses de uso.

Em estudo recente realizado com 50 pacientes, sendo 13 homens e 37 mulheres com idade média de $23,24 \pm 3,4$ anos, houve o objetivo de investigar o efeito da isotretinoína na sensibilidade córnea. Todos os indivíduos receberam uma dose de 1 mg/kg do medicamento e as medidas de sensibilidade foram realizadas antes de iniciar o uso da medicação e após 3 (três) meses de finalizado. Como resultados, os pesquisadores concluíram que a isotretinoína promoveu efeitos sobre a sensibilidade córnea e que essa diminuição da visão foi mais pronunciada em mulheres com idade mais avançada⁽²⁵⁾.

EFEITOS ADVERSOS NA CAVIDADE ORAL

A cárie dentária é uma doença crônica bucal muito prevalente nos indivíduos. Sua progressão ocorre pela desmineralização do dente devido à ação do metabolismo de ácidos bacterianos. Entretanto, as propriedades da saliva, como fluxo, pH e capacidade tampão têm a função de proteger a cavidade oral desses ácidos. Na análise feita por Edemir et al. (2017)⁽²⁶⁾, foi relatado que o uso da isotretinoína reduziu de forma significativa as funções das glândulas salivares, com redução direta do fluxo, porém com um limiar acima dos parâmetros considerados como hipossalivação (fluxo salivar inferior a 0,7 mL/min). Todavia, a capacidade tampão foi reduzida com o uso deste medicamento durante 6 (seis) meses, mas não modificou a contagem de bactérias na saliva. Face ao exposto, antes de iniciar o uso da isotretinoína, o paciente deve ser aconselhado por um Cirurgião-dentista sobre técnicas de higiene oral adequadas, regimes profissionais de profilaxia e aplicação de flúor, além de seguir as instruções de dieta não cariogênica com o intuito de impedir o desenvolvimento acelerado de lesões de cárie⁽²⁶⁾.

No estudo de Brito et al. (2010)⁽¹⁰⁾, com 150 pacientes sob uso da isotretinoína oral, um total de 141 indivíduos manifestaram queilite angular, 71 relataram xerostomia e 70 informaram ressecamento da mucosa oral e nasal. Todavia, esses efeitos não foram suficientes para a suspensão da droga, visto que podem ser controlados com medidas terapêuticas locais, através da hidratação e medicamentos de uso tópico.

De acordo com Kolbe e Silva (2017)⁽⁸⁾, o ácido 13-cisretinoico 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.

Gomes et al. (2016)⁽²⁷⁾ mostraram em sua pesquisa que a xerostomia no grupo de indivíduos

que fazem uso da isotretinoína em concentração de 0,33-1,09 mg/kg/dia foi estatisticamente significativa ($p=0,139$) em relação ao grupo controle, que foi composto por indivíduos que não estavam sob uso do fármaco e aqueles que concluíram o tratamento com isotretinoína entre o período de 30 a 60 dias. Quanto ao pH e fluxo salivar, os grupos obtiveram valores semelhantes e não demonstraram diferenças significativas. Em resposta, os participantes relataram que as regiões que mais sofreram ressecamento devido ao uso do medicamento foram lábios, pele da face, olhos e nariz. No mesmo estudo, foi relatada a presença adicional de queilite angular, além da xerostomia. Este possível efeito deve ter se desenvolvido devido ao fato de a dose administrada ter sido mais elevada (109 mg/dia), o que aumenta o efeito sobre as glândulas salivares, com consequente hipossalivação e predisposição de infecções oportunistas, principalmente a candidíase⁽²⁷⁾. De forma adicional, Bakhtiari et al. (2018)⁽²⁸⁾ descreveram que a isotretinoína apresenta capacidade de induzir distúrbios no paladar, como a disgeusia⁽²⁸⁾. Tal distúrbio possivelmente pode apresentar relação direta com a diminuição qualiquantitativa de saliva.

Um caso raro de abscesso labial associado ao uso da isotretinoína foi relatado, o que sugeriu que a possível causa apresenta relação com a diminuição das barreiras mucocutâneas provenientes da xerostomia e queilite angular, que proporciona uma infiltração bacteriana facilitada nesses tecidos, devido às fissuras presentes nos lábios. Como tratamento, foi realizada uma incisão no lábio para a drenagem da secreção purulenta, além de terapia antimicrobiana com ampicilina-sulbactam e vancomicina⁽⁵⁾. Mancano e PharmD (2014)⁽²⁹⁾ acrescentaram que a isotretinoína é um fator causador da queilite angular. Isso faz com que a cavidade oral perca sua barreira mucocutânea e obtenha mais predisposição a infecções virais e bacterianas, como *Streptococcus aureus*, que aumenta as chances de foliculite e furunculose.

Em estudo com 279 paciente sob o uso da isotretinoína oral, pode-se observar que 55,25% dos pacientes manifestaram queilite angular e que 71,12% já receberam a prescrição prévia do hidratante labial como agente preventivo a essa condição. Apenas um paciente manifestou hipocromia dos lábios, o qual não foi submetido a um tratamento específico⁽²³⁾.

O angioedema é definido por um inchaço súbito de lábios, língua e orofaringe, que acomete pacientes predispostos a um agente alérgico, como os fármacos, por exemplo⁽²⁹⁾. Bakhtiari et al. (2018)⁽²⁸⁾ apontam a isotretinoína como um dos medicamentos inibidores da ECA (Enzima Conversora de Angiotensina), que está diretamente relacionada ao angioedema. Dessa maneira, o medicamento apresenta alto potencial alergênico, com aumento das chances de manifestarem esse efeito em região bucal e labial.

Em relato de caso recente, foi observada a associação entre a deficiência de vitamina B12, em que o nível sorológico se encontrava imensurável, associada ao uso prolongado da isotretinoína, com consequente manifestações características em cavidade oral, que incluiu a glossite e lesões aftosas. Apesar dessas manifestações estarem diretamente relacionadas ao déficit de vitamina B12, esta por sua vez, teve seus níveis sérios diminuídos em virtude do uso prolongado da isotretinoína, e que, muitas vezes, a reposição vitamínica pode promover melhora no quadro clínico⁽⁶⁾.

De acordo com a literatura atual, há poucos estudos que abordam os efeitos adversos da isotretinoína em cavidade oral. Os achados mais frequentes estão compilados na Tabela 1. Vale ressaltar que esses possíveis efeitos adversos não foram capazes de promover a suspensão do uso do medicamento.

Tabela 1 – Achados na literatura de manifestações orais associadas ao uso da isotretinoína.

Autor (ano)	Tipo de estudo	Dosagem isotretinoína	Achados bucais
Brito et al. (2010) ⁽¹⁰⁾	Série de casos	Dose média de 120 mg/kg com ajuste de acordo com o peso e evolução clínica, variando de 0,5 a 1mg/kg/dia.	Queilite angular, xerostomia e sinais clínicos de ressecamento da mucosa oral.
Houh e Chang. (2013) ⁽⁵⁾	Relato de caso	A dose não foi informada.	Queilite angular, xerostomia, fissuras e rachaduras dos lábios e abscesso labial.
Gomes et al.(2016) ⁽²⁷⁾	Estudo analítico observacional transversal	0,33-1,09 mg/kg/dia. Com duração entre 30 e 60 dias	Xerostomia e sinais clínicos de ressecamento dos lábios.
Edemir et al.(2017) ⁽²⁶⁾	Estudo de caso-controle	0,5 mg/kg/dia durante 6 meses	Diminuição do fluxo salivar e capacidade tampão.
Evaristo e Bagatin. (2019) ⁽²³⁾	Estudo de coorte prospectivo	Dose inicial diária de 20g/dia, com duração de 9 a 12 meses.	Queilite angular e hipocromia labial.
Vigarius et al.(2019) ⁽⁶⁾ Occitânia, França	Relato de caso	Dose acumulativa de 6g por 50 kg, durante 11 meses. Após 2 anos, administração por 7 meses com dose cumulativa de 3,6g por 50 kg.	Glossite, lesões aftosas e úlceras orais recorrentes.

Fonte: autoria própria (Salvador, Bahia, Brasil, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na revisão apresentada, conclui-se que a isotretinoína possui efeitos adversos gerais e em cavidade oral. Com relação aos possíveis efeitos locais, destaca-se a ação direta sobre as glândulas salivares, com conseqüente xerostomia e hipossalivação, além de manifestações associadas à diminuição do fluxo salivar, como a queilite angular, fissuras, halitose e lesões de cárie; e lesões bucais decorrentes de alterações sistêmicas, a exemplo do angioedema, glossite e lesões aftosas.

Dessa maneira, faz-se necessário o conhecimento dos possíveis efeitos do uso prolongado deste medicamento por parte do Cirurgião-Dentista, para que o profissional tenha competência de orientar e tratar os pacientes sob uso da isotretinoína, com o objetivo de minimizar os possíveis danos em cavidade oral. Adicionalmente, mais estudos precisam ser realizados com esse público alvo, na tentativa de se obter dados mais fidedignos e alternativas terapêuticas eficazes para o manejo dessa condição.

REFERÊNCIAS

1. Roacutam [bula]. Rio de Janeiro: F. Hoffmann-La Roche Ltda; 2018. Disponível em: <https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/r/roacutan/Bula-Roacutan-Profissional.pdf>. Acesso em: 13 dez. 2019.
2. Bieski GL. Riscos e Benefícios do uso do medicamento Isotretinoína para o tratamento da acne. *FaciderRevCient*, 2016;(9):1-15. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/RISCOS-E-BENEF%C3%8DCIOS-DO-USO-DO-MEDICAMENTO-PARA-O-DABieski/56d4a520283652de4895caa91c14b137eb02ee6a?p2df>. Acesso em: 13 dez. 2019.
3. Mendes VS, Costa FO, Oliveira PA, Oliveira AM. Efeitos do uso da Isotretinoína e Acitretina nos tecidos bucais: Revisão de Literatura. *Arq Brasil Odontol*, 2016;12:(1);1-8. Disponível em: <http://periodicos.pucminas.br/index.php/Arquivobrasileiroodontologia/article/view/14947>. Acesso em: 13 dez. 2019.
4. Picosse FR, Bonatto DC, Hassun KM, Filho ST, Azulay DR, Bagatin E. Tratamento da acne vulgar moderada a grave com isotretinoína oral similar ao produto de referência. *Surgic Co-SmDermatol*, 2016;8(2):121-127.doi:10.5935/scd1984-8773.201682814. Acesso em: 13 dez. 2019.
5. Houh K, Chang K. Lip Abscess Associated With Isotretinoin Treatment of Acne Vulgaris. *Jama Dermatol*, 2013;149(8):960-961.doi:10.1001/jamadermatol.2013.4066 Acesso em 13 dez. 2019.
6. Vigarios E, Camont T, Piroth M, Cougoul P, Sibaud V. Severe aphthous stomatitis secondary to vitamin B12 deficiency with isotretinoin therapy. *Jaad Case Reports*, 2019;5(6):463-465.doi: 10.1016/j.jdc.2019.05.005 Acesso em: 13 dez. 2019.
7. Plemons JM, Al-Hashimi I, Marek CL. Managing xerostomia and salivary gland hypofunction: A Report of the ADA Council on Scientific Affairs. *American Dental Association*. 2014; 145 (8): 867-73. DOI 10.14219/jada.2014.44. Acesso em: 13 dez. 2019.
8. Kolbe CA, Silva LF. Uso da isotretinoína no tratamento da acne e sua relação com a halitose. *Rev Cienc Med Biol*, 2017;16(1):101-105.doi:10.9771/cmbio.v16i1.14169 Acesso em: 13 dez. 2019.
9. Radmaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 yes of usage tell us? *Australas J Dermatol*, 2013;4(3): 157-67.doi: 10.1111/j.1440-0960.2012.00947.x. Acesso em: 13 dez. 2019.
10. Brito MFM, Pessoa IS, Galindo JCS, Rosendo LHPM, Santos JB. Avaliação dos efeitos adversos clínicos e alterações laboratoriais em pacientes com acne vulgar tratados com isotretinoína oral. *AnBrasDermatol*, 2010;85(3):331-7.doi:10.1590/S0365-05962010000300006 Acesso em: 13 dez. 2019.
11. Borges MB, Ribeiro RKB, Costa FPP, Calvalcante JC. Avaliação laboratorial do perfil lipídico e testes de lesão hepatocelular em pacientes com acne vulgar sob uso de isotretinoína oral. *RevBrasClinMed*, 2011;9(6):397-402. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2011/v9n6/a2559.pdf>. Acesso em: 13 dez. 2019.
12. Pereira WGO, Damascena SR. Avaliação dos Potenciais Efeitos adversos em pacientes em uso de Isotretinoína oral para o tratamento de acne vulgar: Uma Revisão Bibliográfica. *MultidiscPscylol J*, 2017;11:42-55. Disponível em: <https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/714>. Acesso em: 13 dez. 2019.
13. Cajueiro ES, Lima LBR, Partata AK. Isotretinoína e suas propriedades farmacológicas. *Rev.*

Científica do ITAPC. 2014; 7(1):1-16. Disponível em: <https://assets.unitpac.com.br/arquivos/Revista/71/4.pdf> Acesso em: 13 dez. 2019.

14. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de uso da isotretinoína no tratamento da acne grave. Portaria nº 1.159 de 18 de novembro de 2015. Brasília; 2015. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/novembro/20/PT--SAS-PCDT-Acne-Grave-ATUALIZADO-10-11-2015.pdf>. Acesso em: 13 jul. 2019.

15. Amorim MAL, Cardoso MA. A farmacovigilância e sua importância no monitoramento das reações adversas a medicamentos. *Rev Saúde Desenvol*, 2013;4(2):33-56. Disponível em: <https://www.uninter.com/revistasauade/index.php/sauadeDesenvolvimento/article/view/243>. Acesso em: 13 dez. 2019.

16. Entezari-Maleki T, Hadjibabaei M, Salamzadeh J, Javadi MR, Shalviri G, Gholami K. The evaluation of isotretinoin induced adverse drug reactions. *Afr. J. Pharm. Pharmacol.*, 2011;5(16):1877-1881. doi: 10.5897/AJPP11.348. Acesso em: 13 dez. 2019.

17. Lowenstein EB, Lowenstein EJ. Isotretinoin systemic therapy and the shadow cast upon dermatology's downtrodden hero. *Clinic Dermatol*, 2011;29:252-261. doi:10.1016/j.clindermatol.2011.08.026. Acesso em: 13 dez. 2019.

18. Kim S, Shin S, Yoo Y, Kim N, Kim D, Zhang D, Park J, Yi H, Kim J, Shin H. Oral toxicity of isotretinoin, misoprostol, methotrexate, mifepristone and levonorgestrel as pregnancy category X medications in female mice. *Exp Ther Med J*, 2015;1(9):853-859. doi:10.3892/etm.2015.2203. Acesso em: 13 dez. 2019.

19. Rodrigues EP, Gontijo EEL, Silva MG. Perfil dos pacientes com acne tratados com isotretinoína atendidos na clínica de dermatologia e laser no período de 2009 e 2012, na cidade de Gurupi, Tocantins. *Rev Cient ITPAC*, 2014;7(3):7. Disponível em: <https://studylibpt.com/doc/720073/perfil-dos-pacientes-com-acne-tratados-com-isotretino%C3%ADna> Acesso em: 13 dez. 2015. Acesso em: 13 dez. 2019.

20. Tasli H, Yurekli A, Gokgoz MC, Karakoc O. Effects of oral isotretinoin therapy on the nasal cavities. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2020;86(1):99-104. doi: 10.1016/j.bjorl.2018.10.004. Acesso em: 13 dez. 2019.

21. Abdelmaksoud A, Vestita M, El-Amawy HS, Ayhan E, An I, öztürk M, et al. Systemic isotretinoin therapy in the era of COVID-19. *Dermatol Therapy*, 2020 Jul;33(4):e13482. doi: 10.1111/dth.13482. Acesso em: 13 dez. 2019.

22. Kartal D, Kartal L, Borlu M, Yaşar M, Özcan I. Effects of isotretinoin on the olfactory function in patients with acne. *An Bras Dermatol*, 2017;92(2):191-5. doi:10.1590/abd1806-4841.20175483. Acesso em: 13 dez. 2019.

23. Evaristo LSBF, Bagatin E. Use of oral isotretinoin to treat acne in the public system: a hospital-based retrospective cohort. *Sao Paulo Med J*, 2019;137(4):363-8. doi:10.1590/1516-3180.2018.054405072019. Acesso em: 13 dez. 2019.

24. Ay H, Aksoy M, Güngören F. Assessment of autonomic nervous system functions and cardiac rhythms in patients using isotretinoin. *Postepy Dermatol Alergol*, 2019;36(3):291-294. doi:10.5114/ada.2018.76848. Acesso em: 13 dez. 2019.

25. Fouladgar N, Khabazkhoob M, Hanifnia AR, Yekta A, Mirzajani A. Evaluation of the effects of isotretinoin for treatment of acne on corneal sensitivity. *J. Curr. Ophthalmol*, 2018;30:326-9. doi: 10.1016/j.joco.2018.06.005. Acesso em: 13 dez. 2019.

26. Edemir U, Okan G, Gungor S, Tekin B, Yildiz SO, Yildiz E. The oral adverse effects of isotretinoin treatment in acne vulgaris patients: a prospective, case-control study. *Nigerian J Clin Practice*, 2017;20:860-6.doi:10.4103/1119-3077.183248. Acesso em: 13 dez. 2019.
27. Gomes APM, Nobre CVC, Bento GCD, Gomes AA, Gomes AMM, Guaré RO. Efeito da isotretinoína na xerostomia, pH e fluxo salivar. *J Health Sci*, 2016;18(1):13-17. DOI:10.17921/2447-8938.2016v18n1p13-17 Acesso em: 13 dez. 2019.
28. Bakhtiari S, Marziye M, Hamed M, Mahin B. Orofacial manifestations of adverse drug reactions: A review study. *Clujul Medical*, 2018;91(1):27-36.doi:10.15386/cjmed-748. Acesso em: 13 dez. 2019.
29. Mancano MA, PharmD. ISMP adverse drug reactions. *Hosp Pharm*, 2014;49(5):420-4. doi:10.1310/hpj4905-420. Acesso em: 13 dez. 2019.