

ISOTRETINOINA: POSSÍVEL INTERFERÊNCIA NA CICATRIZAÇÃO PÓS-EXODONTIA

ISOTRETINOIN: POSSIBLE INTERFERENCE IN POSTEXTRACTION HEALING

Luana Clementino Cordeiro¹, Marcelly Marques Bittencourt²,
Wilton da Silveira Chaves Júnior³, Christina Gaspar Villela⁴

Resumo

A farmacovigilância é definida como “a ciência e atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados ao uso de medicamentos”. Os medicamentos têm tanto o potencial de trazer benefícios quanto o de causar danos. O ácido 13-cis-Retinoico ou isotretinoína é um retinoide antiacne de referência no tratamento de doenças dermatológicas não responsivas a terapias convencionais, como a acne cística severa. Os efeitos adversos descritos na bula do medicamento implicam alterações em vários sistemas do corpo humano. Aqueles relacionados ao tecido ósseo, como a calcificação dos ligamentos e tendões, a redução na densidade óssea, o fechamento epifisário e hipercalcemia, possuem maior relevância na odontologia, levantando a hipótese para possível interferência na cicatrização dos alvéolos, após exodontia. Este artigo teve por objetivo realizar uma revisão de literatura reunindo informações sobre a possibilidade de interferência da isotretinoína em cirurgias maxilofaciais. Apesar da escassez de dados científicos conclusivos sobre a interferência da isotretinoína na cicatrização alveolar em humanos, estudos recentes sobre as vias de sinalização dos retinoides abrem novas perspectivas de pesquisa na influência dos retinoides no tecido ósseo alveolar. Esta possibilidade reforça a importância de uma atualização sobre os efeitos adversos da isotretinoína, bem como da anamnese criteriosa em pacientes com histórico de acne severa a fim de evitar complicações.

Palavras-chave: Antiacne. Ácido 13-cis-Retinoico. Isotretinoína. Acne vulgar. Efeitos adversos. Cicatrização. Cirurgia maxilofacial.

Abstract

Pharmacovigilance is defined as “the science and activities related to identification, evaluation, understanding and prevention of adverse effects or problems related to the use of drugs”. All drugs have both the potential to cause harm and benefit. 13-cis-Retinoic acid or isotretinoin is a reference anti-acne retinoid in the dermatological diseases treatment not responsive to conventional therapies, such as severe cystic acne. The drug-related side effects described in the medicine package insert imply changes in various human body systems. Those related to bone tissue, such as ligaments and tendons calcification, bone density reduction, epiphyseal closure and hypercalcemia, have great relevance for dentistry, raising the hypothesis of a possible interference in alveoli wound healing after extraction. This article aimed to conduct a literature review in gathering information about the possibility of isotretinoin interference in maxillofacial surgeries. In despite of the scarcity of conclusive scientific data about the influence of isotretinoin on human alveolar wound healing, recent studies on retinoid signaling pathways open new research perspectives for the isotretinoin interference on alveolar bone tissue. This possibility reinforces the importance of an isotretinoin drug-related side effects update, as well as a patients' careful anamnesis with historical severe acne, in order to avoid complications.

Keywords: Anti-acne. 13-cis-Retinoic Acid. Isotretinoin. Acne vulgaris. Drug-related side effects. Wound Healing. Maxillofacial Surgery.

1-3. Acadêmicos do curso de Odontologia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro, Brasil

4. Professora Associada. Departamento de Fisiologia e Farmacologia/MFL, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro, Brasil

Como citar este artigo:

Cordeiro LC, Bittencourt MM, Chaves Junior WS, Villela CG. Isotretinoína: possível interferência na cicatrização pós-exodontia. Rev Nav Odontol. 2020; 47(2): 58-67.

Recebido em: 08/07/2020

Aceito em: 17/09/2020

INTRODUÇÃO

A vitamina A (*all-trans* retinol) e seus derivados metabólicos são importantes reguladores do ciclo celular, influenciando a proliferação, a apoptose e a diferenciação de diversos tipos celulares, através da ativação de receptores nucleares e a consequente ação na molécula de DNA ou via genômica (clássica); bem como, pela ativação direta de fatores citoplasmáticos em um mecanismo independente da ativação gênica (não clássica) (1-4). Modificações moleculares no retinol produziram compostos com melhores margens de segurança. A primeira geração de retinoides conserva em sua estrutura o anel β -ionona da vitamina A e incluem a isotretinoína (13-*cis*-Retinoic Acid [RA]), a tretinoína (*all-trans*-RA) e a alitretinoína (9-*cis*-RA). A segunda geração de retinoides, ou retinoides aromáticos, foi sintetizada pela alteração do grupo cíclico terminal e inclui a acitretina. A terceira geração de retinoides, ou arotinoides, inclui o tazaroteno e baxarotene (5,6).

A isotretinoína foi registrada no Brasil pela Hoffman-La Roche, em 1982, com o nome comercial Roacutan® (7). Ela é prescrita para o tratamento de uma variedade de condições dermatológicas, tais como acne severa, cicatrização anormal da pele, formação de cicatriz queiloide ou hipertrófica e nos casos de acne resistente a antibióticos sistêmicos e agentes tópicos (8). Esse tratamento é mais comum entre adolescentes e adultos jovens, período em que se observa também uma mineralização óssea ativa com suas reservas vitalícias maximizadas. Portanto, qualquer alteração na aquisição ou armazenamento mineral ósseo nessa época torna-se permanente (9,10). Considerando que durante a adolescência é comum a procura por tratamentos odontológicos que envolvam o remodelamento ósseo, como a ortodontia e cirurgias de extração de pré-molares, terceiros molares e ortognáticas, o uso de medicamento antiacne poderia influenciar a execução desses procedimentos.

A literatura aponta para relações entre o uso de retinoides e a ativação/ inibição de células osteogênicas. Estudos demonstraram que a dose diária recomendada de 7,5 mg/kg/dia para o tratamento de acne cística, em

humanos, acelerou o reparo alveolar de ratos *Wistar*, após a exodontia, bem como o reparo em calota craniana de roedores (10,11); entretanto, a superdosagem está relacionada com a reabsorção óssea (10).

A proposta deste estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre os mecanismos de ação e efeitos adversos da isotretinoína, em humanos, na tentativa de apontar para uma possível interferência na cicatrização óssea alveolar, após a exodontia.

REVISÃO DA LITERATURA

Foi realizada busca bibliográfica nas bases de dados Medline, Lilacs, SciELO e PubMed. Foram selecionados artigos publicados entre 1990 e 2019, nos idiomas inglês e português e selecionados artigos que tinham resumo disponível. Os descritores utilizados foram "Isotretinoína" e/ou "ácido retinoico" e/ou "reações adversas" e/ou "Remodelação óssea" e/ou "extração" e seus correspondentes em inglês, "Isotretinoin" and/or "retinoic acid" and/or "RAM" and/or "Bone remodeling" and/or "extration". As informações contidas na bula do medicamento comercializado no Brasil também foram utilizadas neste estudo.

Os retinoides

Os retinoides são compostos naturais e sintéticos com as propriedades funcionais da vitamina A (12) (Figura 1). O ácido retinoico (*all-trans-4-hydroxy Retinoic Acid*) regula as funções da vitamina requeridas para crescimento e desenvolvimento. Por consequência, várias células respondem ao ácido retinoico (RA), como àquelas envolvidas no desenvolvimento embrionário e as células do sistema esquelético e imunológico. A multiplicidade de respostas ao RA possui aspecto positivo do ponto de vista terapêutico, como na utilização terapêutica dos retinoides para o tratamento de uma variedade de condições dermatológicas, mas também trazem consequências negativas ao seu uso, como a "embriopatia do ácido retinoico", que se caracterizam por danos severos ao conceito (ação teratogênica), que incluem: anomalias craniofaciais; lesão no sistema nervoso central; alteração no sistema cardiovascular; e lesões hepáticas e tímicas. Como anomalia craniofacial

são descritas a formação de fenda palatina e defeitos da orelha que se apresentam como microtia e baixa implantação do pavilhão auricular.

Os danos ao sistema nervoso central incluem microcefalia, hidrocefalia, retardo mental, entre outros.

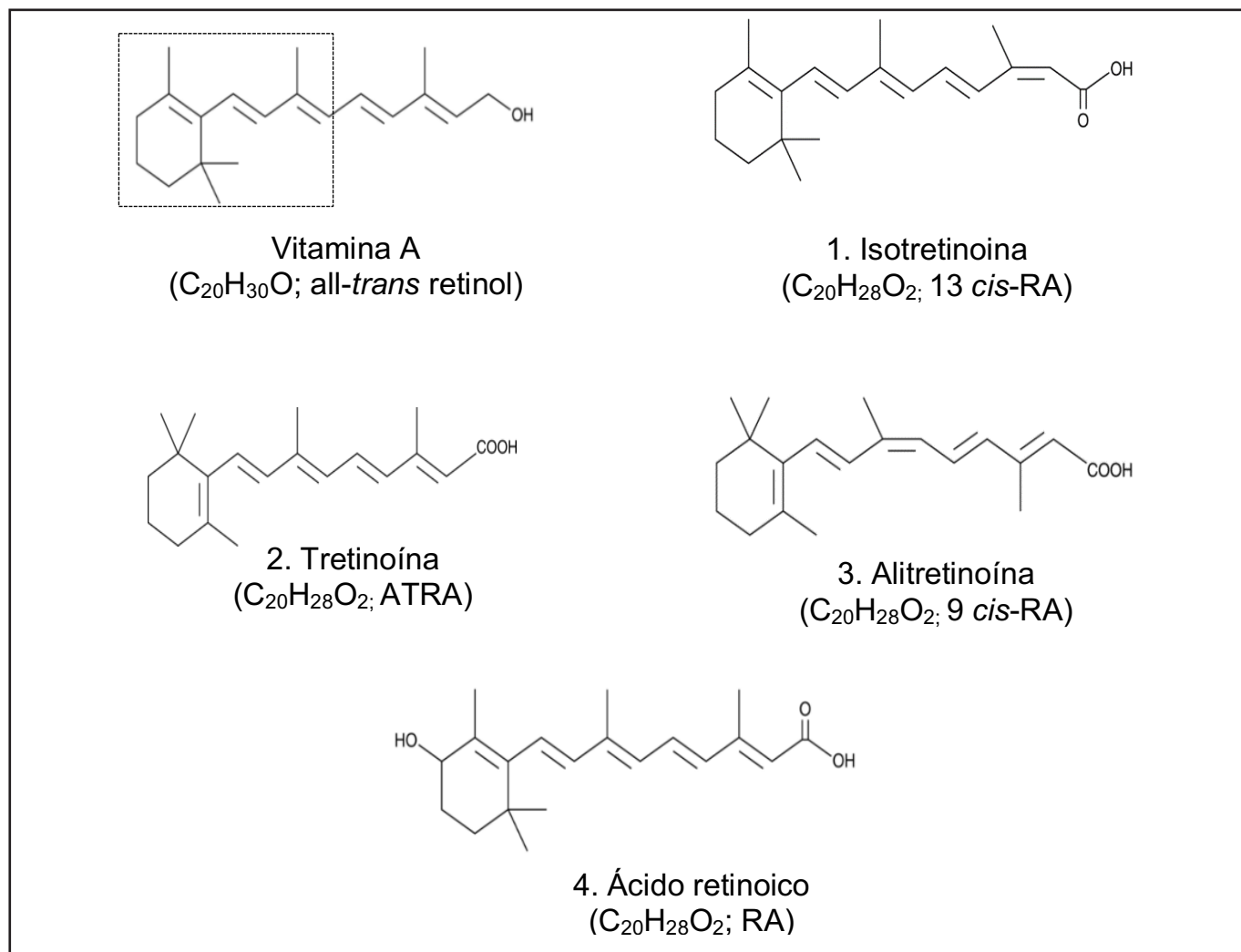


Figura 1 - Fórmula estrutural da vitamina A e dos retinoides de 1ª geração.

Acima em destaque, o anel β -ionona da fórmula estrutural da Vitamina A (*all-trans* retinol) e conservado nos retinoides de 1ª geração. Abreviaturas: ATRA (ácido *all-trans*-retinoico), 13 *cis*-RA (ácido 13-*cis*-retinoico), 9 *cis*-RA (ácido 9-*cis*-retinoico), RA (ácido *all-trans*-4-*hydroxy* retinoico) (12).

Como dano ao sistema cardiovascular, mais frequentemente, se encontra a transposição de grandes vasos, tetralogia de Fallot, defeitos septais ventriculares e defeitos de arco aórtico. O retardo mental pode aparecer mesmo na ausência de outras malformações (6,8).

Mecanismo de ação dos retinoides

Os efeitos biológicos exercidos pelos retinoides resultam de ação genômica (clássica) e pela ativação de proteínas citoplasmáticas (não clássica).

Via clássica

Destacam-se na via clássica duas famílias de receptores nucleares de retinoides e formados por seis regiões bem definidas, denominadas A-F, e regiões intermediárias (“dobradiças”): RAR (*Retinoic Acid Receptors*) e RXR (*Retinoid X Receptors*). Ambas as famílias de receptores consistem de três isotipos, α , β e γ , codificados por genes distintos e resultantes de processamentos pós-transcricionais (RNA *splicing*), e, portanto, contribuindo para a diversificação de respostas em diferentes

células (13).

Os RAR e RXR são fatores de transcrição ativados por ligantes e que, portanto, apresentam em suas estruturas: a) domínio de ligação para moléculas lipofílicas ou ligantes (LBD: *Ligand-Binding Domain*); b) regiões altamente conservadas de interação com a molécula de DNA (DBD; *DNA Binding Domain*) e denominados “dedos de zinco” (*zinc fingers*); c) complexo de fatores proteicos reguladores da atividade da RNA polimerase, incluindo os cofatores (fatores de transcrição basal) e os outros fatores associados (fatores gerais de transcrição). Os RXR pertencem à superfamília de receptores dos hormônios esteroides, tireoidianos, da vitamina D e dos receptores nucleares, incluindo RAR, PPAR (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*), LXR (*Liver X Receptor*) para metabólitos do colesterol, o receptor de ácido biliar (FXR: *Farnesoid X Receptor*) e o receptor diretamente relacionado com o metabolismo de xenobióticos e hormônios esteroides (PXR: *Pregnane X Receptor*) (13). Os RXR são cofatores reguladores dos RAR e que, portanto, são necessários para a interação eficiente deste último aos elementos responsivos na molécula de DNA (RARE: *Retinoic Acid Response Elements*). Assim, o heterodímero RXR-RAR formado é translocado do citoplasma para o núcleo onde se ligará na região promotora na molécula do DNA, através dos domínios “dedos de zinco” presentes nos receptores/fatores de transcrição (1,6,13). A interação do ligante (L) no receptor retinoico induzirá uma mu-

dança conformacional no RAR (Helix12) permitindo a formação do heterodímero RAR•RXR e a interação com proteínas transcricionais. Na ausência de ligantes, o heterodímero RAR•RXR liga-se a proteínas co-repressoras que resultam na condensação da cromatina e inacessibilidade ao DNA. A interação dos retinoides leva a dissociação das proteínas co-repressoras e subsequente ligação de cofatores (6).

Os RXR são cofatores reguladores e necessários para a ligação eficiente do RAR às sequências do DNA (RARE), localizadas dentro da região promotora do DNA. RXR forma heterodímeros com muitos outros receptores nucleares (1,13). Os RAR possuem sítios de ligação para dois estereoisômeros naturais do RA (Figura 1), ATRA e 9-*cis* RA, enquanto que os RXR são ativados exclusivamente por 9-*cis* RA (Figura 2) (14,15). Heyman et al. descreveram que 9-*cis* RA é produto do metabolismo de ATRA, sendo 40 vezes mais potente que ATRA sobre RXR α (14). Em relação à capacidade de ativar RAR α , 9-*cis* RA é equipotente à ATRA (14). Em relação à isotretinoína (13-*cis*-RA), alvo de estudo neste artigo, sabe-se que tem pouca ou nenhuma afinidade pelos receptores RAR e RXR. Contudo a isotretinoína é convertida intracelularmente (pró-farmaco) em cinco metabólitos biologicamente ativos sobre RAR e RXR: ácido 13-*cis*-4-*oxo*-retinoico (4-*oxo*-isotretinoína), ATRA, ácido *all-trans*-4-*oxo*-retinoico (4-*oxo*-tretinoína), ácido 9-*cis*-retinoico e o ácido 9-*cis*-4-*oxo*-retinoico (16).

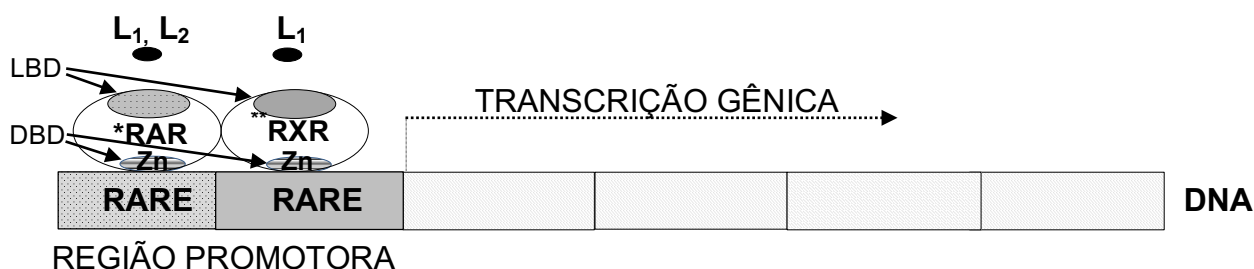


Figura 2 - Modelo ilustrativo para ação genômica dos retinoides (Via clássica).

L: Ligantes (L1: ATRA; L2: 9-*cis* RA). LBD: Domínio de ligação para ligantes lipofílicos. DBD: Domínio “dedos de zinco” de ligação ao DNA. Zn: Região de ligação à molécula de DNA reconhecida como “dedos de Zinco”. RARE: Elementos responsivos aos retinoides na molécula do DNA. RAR e RXR representam os isotipos de receptores nucleares de retinoides: (*) RAR α , RAR β , RAR γ ; (**) RXR α , RXR β , RXR γ . DNA: ácido desoxirribonucleico.

Via não clássica

Os retinoides são capazes de exercer funções por outras vias de sinalização em adição à formação do complexo RAR•RXR. Por exemplo, RA modula a atividade da PKC por uma ação direta sobre o domínio C2 da enzima (3). Hoyos et al. demonstraram que a vitamina A e os retinoides ligam-se à região rica em cisteína do domínio regulatório (domínio C2) de várias isoformas de PKC, incluindo α , δ , ζ e μ , e a consequente ativação, dependente de PKC, do fator de transcrição CREB, que controla a proliferação celular, a sobrevivência e o ciclo celular em muitos tipos celulares, incluindo as células da musculatura lisa vascular (3).

Uma atividade biológica importante atribuída ao ácido *all-trans* retinoico (ATRA) é a sua capacidade de induzir diferenciação em células da leucemia promielocítica aguda (LPA) (17). Lal et al. demonstraram uma rápida fosforilação da proteína ribossômica S6 quinase beta-1 (p70S6 quinase) durante tratamento da linhagem celular NB4 (LPA), induzida pelo ATRA. Os autores demonstraram que ATRA induziu a fosforilação da proteína ribossomal S6 em Ser235/236 e Ser240/244, sugerindo que a ativação da p70S6 quinase desempenha função importante na geração de sinais necessários à tradução do RNA mensageiro (17). A fosforilação de p70S6k pelo retinoide deflagra a síntese proteica. Outros estudos demonstraram a ação dos retinoides na via de sinalização AMPc-PKA. O ATRA deflagrou um rápido aumento nos níveis de AMPc e na atividade de PKA durante a maturação de células da linhagem NB4 induzida por ATRA. Estes achados abrem caminho para novas terapias de combate ao câncer (18).

A ação dos retinoides sobre uma família de proteínas citoplasmáticas traz à tona os efeitos decorrentes da via de sinalização por tirosinas-quinases por consequência da sua via não genômica. As proteínas celulares de ligação do ácido retinoico (do inglês, *Cellular retinoic acid binding proteins*, CRABPs) são proteínas presentes em mamíferos com alta afinidade de ligação aos retinoides. Esta família de proteínas citoplasmáticas possui dois membros, CRABP1 e CRABP2, ambos altamente conservados durante a evolução (19). Embora a função de

CRABPs continue sendo objeto de debate acredita-se que a ligação à CRABP1 facilite o metabolismo dos retinoides, modulando, assim, a concentração e o tipo de metabólito produzido nas células. Em células responsivas aos retinoides, como àquelas envolvidas no desenvolvimento embrionário, CRABP1 poderia atuar de duas maneiras: 1^a) mediando o catabolismo dos retinoides pelo sistema citocromo P450 (CYP450), reduzindo assim sua toxicidade sobre as células embrionárias. Sugere-se que o ácido retinoico ligado a CRABP1 torna-se um melhor substrato para CYP450 (metabolismo de Fase II) quando comparado à forma livre; 2^a) como proteína citoplasmática de ativação da via de sinalização da ERK, que por sua vez controlaria a p27, uma proteína que medeia a interrupção do ciclo celular bloqueando a transição de G1 para S (19).

A Isotretinoína (13-*cis*-RA)

Desde que a isotretinoína (13-*cis*-RA) foi introduzida no Brasil pela Hoffmann-La Roche, em 1982, tornou-se referência no tratamento para a acne severa recalcitrante. A produção excessiva de sebo e de mediadores pró-inflamatórios altera a composição do sebo (*acne sebum*) e constituem os principais componentes na patogênese da acne. De todas as drogas antiacne no mercado, a isotretinoína produz forte efeito supressor de sebo, capaz de levar à apoptose dos sebócitos, células epiteliais que formam as glândulas sebáceas (20,21). Nelson et al. demonstraram que a proteína TNF relacionada a apoptose induzida por ligante (TRAIL) e a lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL) contribuem para o efeito pró-apoptótico da isotretinoína nos sebócitos humanos (22). Em 2016, Kelhälä et al. descreveram a expressão aumentada das proteínas TRAIL e NGAL na pele de pacientes com acne e tratados com a isotretinoína (23).

Todos os medicamentos têm tanto o potencial de causar danos quanto o de trazer benefícios. Em relação à isotretinoína, a ação teratogênica é o risco mais relevante, mas há relatos de depressão, suicídio, inflamação intestinal, níveis lipídicos e de transaminases aumentados e influências no sistema esquelético, como o espessamento da cortical óssea, hipe-

rostose, fusão óssea prematura, osteoporose e redução de espessura de ossos longos (21,10). Portanto, a isotretinoína é um medicamento cuja prescrição deverá ser acompanhada de: “Receituário de Controle Especial” para os retinoides sistêmicos; do “Termo de Consentimento Informado”, enfatizando a necessidade de contracepção e da prevenção da gravidez; além de informação sobre a prevenção da gravidez, transmitida às pacientes nas formas oral e escrita (7, 24).

INTERFERÊNCIA DOS RETINOIDES NA CICATRIZAÇÃO ÓSSEA

Cicatrização pós-exodontia

A cicatrização pós-exodontia segue-se à lesão tecidual sendo um processo fisiologicamente importante para restaurar a integridade do tecido após um trauma (25). A cicatrização compreende três estágios: inflamatório, fibroblástico e remodelação. As feridas cutâneas são classificadas em dois tipos de cicatrização: primeira intenção e segunda intenção. A cicatrização de primeira intenção se traduz num ferimento com margens opostas próximas. A cicatrização por segunda intenção ocorre quando existe uma grande perda de células e tecidos, deixando as margens separadas. Esse processo de reparação é mais complicado, pois a regeneração das células parenquimatosas não pode restaurar totalmente a arquitetura original.

Segundo Hupp, a cicatrização alveolar normalmente ocorre por segunda intenção, sendo o remodelamento estabelecido pela cicatrização tecidual e reparo ósseo (26). Uma extração dentária desencadeia uma sequência cicatricial na mucosa (inflamação, epitelização, fibroplastia e remodelação) e no tecido ósseo. No caso da cicatrização óssea, osteoblastos e osteoclastos serão recrutados para o reparo do tecido danificado, desempenhando a função de remodelação óssea.

Quando um dente é removido, o alvéolo se enche de sangue que, após coagulação, promoverá o selamento do alvéolo (25,26). A inflamação é iniciada logo após a extração, quando, então, os leucócitos adentram ao alvéolo, removendo bactérias e outros detritos. O epitélio migra para o interior do alvéolo por sua parede, até encontrar o epitélio do outro lado do alvé-

olo ou o leito do tecido de granulação (tecido preenchido por numerosos capilares imaturos e fibroblastos) sob o coágulo sanguíneo. Plaquetas degranuladas e células inflamatórias liberam prostaglandinas e outras citocinas, que ativam as células osteoprogenitoras no periósteo, cavidade medular e tecido moles circundante, estimulando a ação de osteoblastos (27). Os osteoclastos originam-se de precursores mononucleados provenientes da medula óssea (sistema hematopoiético) que em contato com o tecido ósseo unem-se para formar os osteoclastos multinucleados. Os osteoclastos ativados mediam a reabsorção da crista óssea e do osso necrótico. Já na segunda semana, existe uma grande quantidade de tecido de granulação preenchendo o alvéolo. Os osteoblastos darão início ao processo de formação do osso ao secretarem osteoide (porção orgânica de matriz não mineralizada do tecido ósseo) e várias proteínas (26). Essas proteínas incluem o colágeno tipo I e proteínas não colágenas. O colágeno tipo I forma o arcabouço da matriz, responsável por 90 % do peso do componente orgânico. Os osteoblastos depositam colágeno tanto em uma onda aleatória, conhecida como osso trançado (ou imaturo, “woven bone”), quanto em uma forma ordenada de camadas de osso lamelar. Essas proteínas não colágenas se ligam a matriz e são agrupadas de acordo com sua função (proteínas de adesão, proteínas de ligação ao cálcio, proteínas de mineralização, citocinas e fatores de crescimento). A proliferação, maturação e metabolismo celular do osso são regulados pelas citocinas e os fatores de crescimento (27). Quando o osteoide se torna mineralizado, este e as células ósseas adjacentes desenvolvem-se em novo tecido ósseo mais organizado; processo este que é completado em aproximadamente 3-6 meses (26). Durante as quatro semanas seguintes, o alvéolo é preenchido por tecido de granulação com simultânea deposição da matriz óssea não mineralizada. Somente entre a sexta e a oitava semanas é que a formação óssea se torna radiograficamente evidente. Cerca de quatro a seis meses após a extração, o osso cortical que reveste o alvéolo é totalmente reabsorvido para ser substituído por osso trabeculado (26). O osso recém-formado preenche o alvéolo até que o epitélio se nivele com a gengiva da crista óssea adjacente (25).

Enquanto a mucosa cicatriza por reparação, o osso é um dos poucos tecidos que cicatriza por regeneração e, portanto, cicatriza sem deixar marcas (cicatriz) e com propriedades semelhantes àquelas antes da lesão. O processo leva meses até que a cicatriz óssea não possa mais ser distinguida do osso que circundava a ferida (26). A preservação do volume do osso alveolar pós-exodontia facilita a colocação subsequente de implantes dentários, próteses removíveis ou fixas, conduzindo a um melhor resultado estético e funcional (25).

A cicatrização pós-exodontia, portanto, é um processo dinâmico que envolve muitas variáveis, tais como idade (quanto mais idoso é o indivíduo, mais lento é o processo de reparo); estado nutricional (indivíduos mal nutridos têm dificuldade em formar cicatriz pela ausência de proteínas, metais e vitaminas importantes para a síntese de colágeno); estado imunológico (comprometimento na imunidade prolonga a fase inflamatória e predispõe a ocorrência de infecções); oxigenação local (em caso de anóxia, as células inflamatórias têm dificuldade de chegar à zona lesada, dificultando a proliferação dos fibroblastos e a síntese do colágeno); tensão na ferida (vômitos, tosse e atividade física em demasia produzem tensão e interferem na cicatrização das feridas); hemorragia (o acúmulo de sangue cria espaços mortos que interferem na cicatrização); e, principalmente, o uso de medicamentos, sobretudo os esteróides, que podem retardar a cicatrização (28,29).

Ainda não há registros que apontem para uma ação dos retinóides sobre as células responsáveis pela cicatrização pós-exodontia (BMU ou BRC) em humanos. Bergoli estudou o efeito da isotretinoína no reparo alveolar pós-exodontia de incisivos superiores, em ratos Wistar (10). Doses diárias de isotretinoína equivalente àquela usada no tratamento de acne cística de humanos resultaram numa cicatrização alveolar acelerada.

Retinóides na cicatrização óssea

A cicatrização óssea é um processo complexo em que o tecido ósseo responde ao meio envolvente. O conjunto de células responsáveis por este processo é coletivamente designado por Unidades Multicelulares Básicas ou BMU (*Basic Multicellular Units*) e reúne um

grupo de células de linhagem osteoclástica (pré-osteoclastos e osteoclastos) e osteoblástica (pré-osteoblastos, osteoblastos, osteócitos e células de revestimento) (30). Hauge et al. foram os pioneiros em demonstrar que as células constituintes das BMU não estão em contato direto com o tecido conjuntivo, mas reunidas num espaço fechado e separadas do exterior por um conjunto de células que se formam em cúpula (habitualmente conhecida por *canopy*) e que constituem o limite externo de uma estrutura especializada, então designada por “Compartimento de Remodelação Óssea” ou BRC (*Bone Remodeling Compartment*) (31).

Apesar dos receptores nucleares de retinóides, RAR e RXR, serem expressos em osteoclasto e osteoblastos, as ações exercidas pelo retinol na mineralização óssea são ainda conflitantes, pois nos poucos artigos que versam sobre o tema não houve uma padronização dos modelos utilizados, das concentrações utilizadas e, muito menos, das linhagens celulares utilizadas (32).

DiGiovanna et al. estudaram os efeitos da isotretinoína sobre a densidade mineral óssea de pacientes com acne nodular, severa, recalcitrante. Os autores relataram casos de ossificação semelhante à observada na Hiperostose Esquelética Idiopática Difusa (do inglês: *Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, DISH*), fechamento prematuro de epífises e afinamento periosteal, hipercalcemia e osteoporose como reações adversas ao uso da isotretinoína (33). Outro grupo 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 (34).

Rohde et al. demonstraram, em ratos, que a vitamina A antagoniza a ação da vitamina D (35). Os autores sugerem a possibilidade de um antagonismo fisiológico ao nível molecular, pois ambas as vitaminas se ligam ao receptor RXR, mas não descartam a interferência da vitamina A sobre a absorção, o transporte e a conversão da vitamina D em sua forma ativa ou pela estimulação da degradação metabólica. Doses elevadas de vitamina A comprometeram a ação da Vitamina D, prejudicando a capacidade de manter os níveis normais de cálcio sérico,

estimulando a formação de osteoclastos e suprimindo a ação osteoblástica (35).

DISCUSSÃO

Para muitas pessoas que sofrem com a acne severa, tratamentos com produtos de balcão de farmácias não são eficazes. O tratamento medicinal para a acne segue um rigoroso padrão internacional para garantir que os dermatologistas e médicos sejam consistentes no seu tratamento. Em relação à isotretinoína existem precauções e restrições de uso especialmente no que diz respeito à gravidez e lactação. Todos os fetos expostos podem, potencialmente, ser afetados. A ANVISA enfatiza a importância na transmissão das informações aos pacientes e na verificação da rigorosa adesão às medidas contraceptivas durante o uso da substância (24). Além da ação teratogênica há relatos de depressão, suicídio, inflamação intestinal, níveis lipídicos e de transaminases aumentados e de distúrbios musculoesqueléticos (7).

DiGiovanna et al. descreveram alterações ósseas atribuídas à isotretinoína, tais como o fechamento precoce de epífises, hiperostose, calcificações de tendões e ligamentos que persistem após a descontinuação da droga. Acrescenta ainda que essas ocorrências se manifestaram após vários anos da administração de doses elevadas, indicadas ao tratamento de distúrbios da queratinização. A dose diária é cumulativa e a duração do tratamento desses pacientes geralmente excede àquela recomendada para o tratamento da acne (33). Recentemente, Miziołek et al. demonstraram uma maior predisposição à perda óssea em pacientes que fizeram uso de isotretinoína e que apresentaram valores de densidade mineral óssea baixa antes de iniciarem o tratamento (34). Em contrapartida, Oliveira demonstrou maior neoformação óssea, em ratos *Wistar* (11). Apesar de utilizar roedores, o autor utilizou nos experimentos doses de isotretinoína utilizada para o tratamento dermatológico de acne cística em humanos. Também foi descrito quadro de hipocalcemia à semelhança ao que ocorre na hiperostose.

Os efeitos benéficos dos fármacos são avaliados durante as fases clínica e de comercialização. A farmacovigilância consiste, basicamente, em atividades de relato e registro de reações

adversas a medicamentos (RAM) verificadas durante os ensaios clínicos aos quais são submetidos os medicamentos antes de sua comercialização (36). A RAM é definida como qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento durante a administração de doses usualmente empregadas. A RAM é caracterizada pela existência de uma relação causal específica entre o medicamento e a ocorrência. Muitas vezes é citada como sinônimo de efeito adverso, o que é um erro. Efeito Adverso (EA) é definido como um efeito prejudicial qualquer que ocorre durante ou após o uso do medicamento, em que há possibilidade razoável de relação causal entre o tratamento e o efeito (37). Portanto, é imprescindível que durante a anamnese o cirurgião-dentista investigue o uso de medicamentos utilizados momentaneamente pelo paciente, bem como aqueles já utilizados no passado.

O cirurgião-dentista deve identificar, durante a anamnese, os pacientes que fazem tratamento com medicamentos que possam afetar os procedimentos odontológicos. Tomemos, por exemplo, os bisfosfonatos (BFs) indicados para o tratamento farmacológico da osteoporose na menopausa. A utilização dos BFs pode estar relacionada com EA em mulheres que concluíram seu tratamento há 10 anos, sendo a “osteonecrose induzida por bisfosfonatos” (OIB) uma complicação no complexo bucomaxilofacial. A OIB ocorre exclusivamente nos ossos maxilares, sendo a mandíbula a mais afetada (38,39). Considerando a osteonecrose induzida por bisfosfonatos verificada em pacientes que concluíram o tratamento há anos; as advertências e precauções ao uso da isotretinoína (7,24); e a influência dos retinoides sobre o tecido ósseo (6,8,9,20,21,33,34), este estudo suscita a importância para o cirurgião-dentista de se manter atualizado sobre os efeitos adversos da isotretinoína. Ressalta-se também a importância de uma anamnese criteriosa, principalmente em pacientes com histórico de acne grave, para a prevenção de complicações.

Podemos apontar como limitação do estudo a ausência de artigos científicos sobre a interferência da isotretinoína na cicatrização alveolar, principalmente em seres humanos. Apesar da escassez de dados científicos conclusivos, este artigo foi pioneiro em associar o tema retinói-

des à cicatrização pós-exodontia e a servir de incentivo às pesquisas científicas que possam elucidar os mecanismos de ação envolvidos nos efeitos dos retinoides no tecido ósseo alveolar.

CONCLUSÃO

Durante o processo de cicatrização pós-exodontia, o reparo ósseo tem como protagonistas os osteoclastos, responsáveis pela reabsorção do osso necrótico e do osso que precisa ser remodelado, bem como os osteoblastos, que depositam a matriz necessária para a calcificação. Alguns autores sugerem uma interferência da isotretinoína nos mecanismos de remodelagem óssea pós-exodontia de roedores. Apesar da inexistência de estudos em humanos, os resultados sugerem uma possível alteração na remodelação alveolar. Dessa forma, torna-se imperativo ao cirurgião-dentista conhecer os riscos da isotretinoína, não apenas em casos de extrações dentárias, mas também em enxertia, implantes, fraturas, cirurgias ortognáticas, movimentação ortodôntica e tratamentos periodontais. Ademais o artigo evidencia a importância da atualização do tema abordado, por parte do profissional, bem como da anamnese criteriosa em pacientes com histórico de acne severa que fazem ou fizeram o uso da isotretinoína, para a prevenção de complicações.

Os autores declaram que não há conflito de interesse.

Autora de correspondência: Christina Gaspar Villela, Universidade Federal Fluminense, Instituto Biomédico, Departamento de Fisiologia e Farmacologia (MFL).
Rua Professor Hernani Melo 101, São Domingos.
24210-130, Niterói, Rio de Janeiro, Brasil.
E-mail: cvillela@id.uff.br.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Xiao JH, Durand B, Chambon P, Voorhees JJ. Endogenous Retinoic Acid Receptor (RAR)-Retinoid X Receptor (RXR) Heterodimers Are the Major Functional Forms Regulating Retinoid-responsive Elements in Adult Human Keratinocytes. Binding of ligands to RAR only is sufficient for RAR•RXR heterodimers to confer ligand-dependent activation of hRAR β 2/RARE (DR5). *J Biol Chem*. 1995;270(7):3001-3011.
2. Chandraratna RAS. Tazarotene, first of a new generation of

- receptor selective retinoids. *Br J Dermatol*. 1996;135 Suppl 49:18-25.
3. Hoyos B, Imam A, Chua R, Swenson C, Tong GX, Levi E, et al. The cysteine-rich regions of the regulatory domains of Raf and protein kinase C as retinoid receptor. *J Exp Med*. 2000;192:835-845.
4. Aggarwal S, Kim SW, Cheon K, Tabassam FH, Yoon JH, Koo S. Nonclassical action of retinoic acid on the activation of the cAMP response element binding protein in normal human bronchial epithelial cells. *Mol Biol Cell*. 2006;17:566-575.
5. Sewell MJ, Burkhart CN, Morrell DS. Farmacologia dermatológica. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollman B, editors. *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman*. Porto Alegre: AMGH; 2019. p. 1563-1594.
6. Khalil S, Bardawil T, Stephan C, Darwiche N, Abbas O, Kibbi AG, et al. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(8):684-696.
7. Isotretinoína. [Bula]. Rio de Janeiro: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.; 2018.
8. Ellis CN; Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(5):S150-157.
9. David J, Margolis, MD; Maurice Attie, MD; James J. Leyden, MD. Effects of isotretinoin on bone mineralization during routine therapy with isotretinoin for acne vulgaris. *Dermatol*. 1996;132(7):769-774.
10. Bergoli RD. Efeito da isotretinoína no reparo alveolar após exodontia - Estudo em ratos. [Dissertação de Mestrado]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2009.
11. Oliveira HTR. Efeito da isotretinoína no reparo de defeitos ósseos em calota craniana - estudo em ratos. [Tese de doutorado]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2009.
12. Cayman Chemical. [Internet]. Vitamin A (20241); Isotretinoin (21648); All-trans retinoic acid (11017); 9-cis-retinoic acid (14587); All-trans-4-hydroxy retinoic acid (21378). [acesso em 2020 Jun 28]. Disponível em: <https://www.caymanchem.com/HMRP#:~:text=For%20every%20step%20of%20your,the%20discretion%20of%20Cayman%20Chemical>.
13. Szanto A, Narkar V, Shen Q, Uray IP, Davies PJA, Nagy L. Review. Retinoid X Receptors: X-Ploring Their (Patho) Physiological Functions. *Cell Death Differ*. 2004;11 Suppl 2:S126-143.
14. Heyman RA, Mangelsdorf DJ, Dyck JA, Stein RB, Eichele G, Evans RM, et al. 9-cis retinoic acid is a high affinity ligand for the retinoid X receptor. *Cell*. 1992;68(2):397-406.
15. Levin AA, Sturzenbecker LJ, Kazmer S, Bosakowski T, Huselton C, Allenby G, et al. 9-cis retinoic acid stereoisomer binds and activates the nuclear receptor RXR alpha. *Nature*. 1992;355:359-361.

16. Layton A. Review. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol.* 2009;1(3):162-9.
17. Lal L, Li Y, Smith J, Sassano A; Uddin S, Parmar S, et al. Activation of the p70 S6 Kinase by All-Trans-Retinoic Acid in Acute Promyelocytic Leukemia Cells. *Blood.* 2005;105(4):1669-1677.
18. Zhao Q, Tao J, Zhu Q, Jia PM, Dou AX, Li X, et al. Rapid induction of cAMP/PKA pathway during retinoic acid-induced acute promyelocytic leukemia cell differentiation. *Leukemia.* 2004;18(2):285-292.
19. Nagpal I, Wei L-N. All-trans Retinoic Acid as a Versatile Cytosolic Signal Modulator Mediated by CRABP1. *Int J Mol Sci.* 2019;20:3610-3620.
20. Prevost N, English JC. Isotretinoin: update on controversial issues. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013;26:290-293.
21. Bauer LB, Ornelas JN, Elston DM, Alikhan A. Isotretinoin: Controversies, facts, and recommendations. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(11):1435-1442.
22. Nelson AM, Cong Z, Gilliland KL, Thiboutot DM. TRAIL contributes to the apoptotic effect of 13-cis retinoic acid in human sebaceous gland cells. *Br J Dermatol.* 2011;165:526-533.
23. Kelh la HL, Fyhrquist N, Palatsi R, Lehtim ki S, V yrynen JP, Kubin ME, et al. Isotretinoin treatment reduces acne lesions but not directly lesional acne inflammation. *Exp Dermatol.* 2016;25:477-478.
24. Anvisa [Internet]. Subst ncias/ medicamentos controlados: Isotretino na (Roacutan). [acesso em 2020 Set 7]. Dispon vel em: http://portal.anvisa.gov.br/anvisa-esclarece?p_p_id=baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet_assuntold=13&_baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet_conteudold=2572&_baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet_view=detalhamentos
25. Van der Weijden F, Dell'Acqua F, Slot DE. Alveolar bone dimensional changes of post-extraction sockets in humans: a systematic review. *J Clin Periodontol.* 2009;36:1048-1058.
26. Hupp JR. Reparo de feridas. In: *Cirurgia oral e Maxilofacial Contempor nea.* Hupp JR, Ellis E, Tucker MR, editors. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. p. 49-60.
27. Rosenberg AE. In: *Bones, Joints, and Soft Tissue Tumors.* Abbas AK, Robbins SL, Fausto N, Kumar V, editors. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p. 1254-1325.
28. Shetty V, Bertolami CN. Wound healing. In: *Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery.* Ghali GE, Larsen P, Waite P, editors. VI. Canada: BC Decker Inc; 2004. p. 3-17.
29. Yip WL. Influence of oxygen on wound healing. *Int Wound J.* 2015;12(6):620-4.
30. Sims NA, Martin TJ. Review. Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit. *Bonekey Rep.* 2014;3(481):1-10.
31. Hauge EM, Qvesel D, Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Cancellous bone remodeling occurs in specialized compartments lined by cells expressing osteoblastic markers. *J Bone Miner Res.* 2001;16(9):1575-1582.
32. Henning P, Conaway HH, Lerner UH. Retinoid receptors in bone and their role in bone remodeling. *Front Endocrinol.* 2015;6(31):1-13.
33. DiGiovanna JJ, Langman CB, Tschen EH, Jones T, Menter A, Lowe NJ 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;51(5):709-717.
34. Miziołek B, Bergler-Czop B, Stańkowska A, Brzezińska-Wcisło L. The safety of isotretinoin treatment in patients with bone fractures. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019;36(1):18-24.
35. Rohde C M, Manatt M, Clagett-Dame M, DeLuca H F. Vitamin A antagonizes the action of vitamin D in rats. *J Nutr.* Philadelphia. 1999;129(12):2246-2250.
36. Rozenfeld, S. Farmacovigil ncia: elementos para a discuss o e perspectivas. *Cadernos de Sa de P blica.* 1998;14(2):237-263.
37. Chou R, Aronson N, Atkins D, Ismailia AS, Santaguida P, Smith DH, et al. AHRQ series paper 4: assessing harms when comparing medical interventions: AHRQ and the effective health-care program. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(5):502-512.
38. Moraes SLC, Afonso AMP, Santos RG, Mattos RP, Oliveira MTF, Zanetta-Barbosa D, et al. Riscos e complica es para os ossos da face decorrentes do uso de bisfosfonatos. *Rev Bras Odontol.* 2013;70(2):114-119.
39. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Aust Endod J.* 2009;35(3):119-130.