



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

ROGÉRIO NABOR KONDO

**EFEITOS DA ISOTRETINOÍNA ORAL SOBRE A FUNÇÃO
OLFATÓRIA DOS PACIENTES COM ACNE**

ROGÉRIO NABOR KONDO

**EFEITOS DA ISOTRETINOÍNA ORAL SOBRE A FUNÇÃO
OLFATÓRIA DOS PACIENTES COM ACNE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina para obtenção de título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Fornazieri.

Londrina
2026

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

K82 Kondo, Rogério Nabor .
Efeitos da isotretinoína oral sobre a função olfatória dos pacientes com acne /
Rogério Nabor Kondo. - Londrina, 2026.
96 f. : il.

Orientador: Marco Aurélio Fornazieri.
Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina,
Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde, 2026.
Inclui bibliografia.

1. Acne - Tese. 2. Isotretinoína - Tese. 3. Olfato - Tese. 4. Rinite - Tese. I.
Fornazieri, Marco Aurélio . II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de
Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III.
Título.

CDU 61

ROGÉRIO NABOR KONDO

**EFEITOS DA ISOTRETINOÍNA ORAL SOBRE A FUNÇÃO
OLFATÓRIA DOS PACIENTES COM ACNE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Fornazieri
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof. Dr. Ailton dos Santos Gon
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof. Dr. André Armani
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Profa. Dra. Edna Maria Vissoci Reiche
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Profa. Dra. Rúbia Casagrande
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Londrina, 22 de abril de 2026

Dedico este trabalho ao meu pai, Antonio (em memória), que sempre me incentivou nos estudos; à minha mãe, Miako, que me deu esperanças e conforto; aos meus irmãos Oswaldo (em memória), Edson, João e Marcos, que me apoiaram; às minhas irmãs Neuza, Neide, Maria e Irene, que ajudaram a cuidar de mim quando criança; aos meus sogros (Yoshio e Tidue) que celebram com orgulho cada uma das minhas conquistas; à minha família, esposa (Deise) e filhos (Rafael e Heloísa), por serem o alicerce de todos os meus objetivos.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus.

Ao meu professor e orientador, Prof. Dr. Marco Aurélio Fornazieri, por aceitar me orientar com muita paciência e sabedoria; um verdadeiro exemplo de professor a ser seguido, pelo qual terei eterna gratidão.

A todos os meus professores doutores de pós-graduação que dedicaram seu tempo para me ensinar e guiar minha busca pelos conhecimentos: Olavo Franco Ferreira Filho, Mariana Ragassi Urbano, Cintia Magalhaes Carvalho Grion, Waldiceu Aparecido Verri Junior, Rúbia Casagrande, Sandra Aparecida Pires Franco, Marcos Liboni, Edna Maria Vissoci Reiche, Antonio Marcelo Barbante Casella, Sandra Odebrecht Vargas Nunes, Silvio Maia de Almeida, Alexandre Jose Faria Carrilho, Edilson Serpeloni Cyrino, Gerson Nakazato, Estefânia Gastaldello Moreira, Eduardo José de Almeida Araújo, Danilo Rodrigues Pereira da Silva e Décio Sabbatini Barbosa.

Ao Prof. Dr. Hélio Amante Miot pelos valiosos aconselhamentos e apoio constante nos artigos.

Aos professores doutores Vital Paulino Costa e Rui Barroso Schimiti por organizarem e ministrarem as aulas do curso “Como escrever um bom artigo científico”.

Aos meus ex-professores de graduação e de residência que me ajudaram a moldar a dermatologia como especialidade: Airton dos Santos Gon, Hélio Celestino da Silva, Ligia Marcia Mario Martin, Lorivaldo Minelli, Mauro Filgueiras Mendes, Rubens Pontello e Vera Cristina Schnitzler.

Aos meus atuais colegas de docência que me apoiaram na pós-graduação: Airton dos Santos Gon, Bruna Tuma, Cássio Rafael Moreira, Ingrid Stresser Gioppo, Laura Nunes Lopes e Milene Cripa Pizatto de Araújo.

Aos residentes da Otorrinolaringologia pelo agendamento das nasofibroscopias: Elouise Zwirtes Frare, Felipe Nathan da Silva Figueiredo e Maysa Vargas Duzanski.

Aos meus residentes e ex-residentes da Dermatologia, motivo pelo qual busco mais conhecimento.

Aos meus alunos de graduação, que já me chamavam de doutor muito antes de obter o título.

Às minhas secretárias (Aline, Cláudia, Gislaine, Janaina e Regina) e às colegas de consultório (Dra. Cristina Aranda e Dra. Silvia Santilli) que me apoiaram durante essa jornada.

Aos professores doutores que gentilmente aceitaram compor a banca.

Ao Ambulatório de Especialidade do Hospital Universitário (AEHU) da Universidade Estadual de Londrina (UEL) que me permitiu realizar a pesquisa em sua instituição.

Aos pacientes que participaram do estudo e permitiram-me concluir a pesquisa.

À minha sobrinha Amanda Kondo que desenhou as ilustrações da revisão da literatura.

Kondo, Rogério Nabor. **Efeitos da isotretinoína oral sobre a função olfatória dos pacientes com acne.** 2026. 96 páginas. Doutorado em Ciências da Saúde – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná, Brasil, 2026.

RESUMO

Introdução: O olfato é importante para a nutrição e para uma boa qualidade de vida. A associação entre o uso de isotretinoína (ISO) e a disfunção olfatória não foi totalmente estabelecida. Estudos prévios demonstraram que o uso de ISO em pacientes com acne pode diminuir a função olfativa, mas não utilizaram métodos psicofísicos como o Teste de Identificação de Odores da Universidade da Pensilvânia (UPSIT®). **Objetivos:** Avaliar a função olfatória em pacientes com acne tratados com ISO, identificar fatores associados à disfunção olfatória, analisar a evolução do olfato em indivíduos com rinite e verificar se eventuais alterações persistem após o término do tratamento. **Métodos:** No estudo transversal incluíram-se pacientes com acne, controlados por idade e sexo, que eram usuários atuais de ISO oral, e controles não expostos sem queixas olfativas. O UPSIT® e o questionário validado (*Nasal Obstruction Symptom Evaluation* - NOSE) foram aplicados para avaliar a obstrução nasal em pacientes expostos à ISO. No estudo longitudinal, a amostra consistiu exclusivamente de indivíduos que iniciariam o tratamento com ISO, sendo avaliados pelo UPSIT® e NOSE antes da primeira dose (T1), no mês de maior dose acumulada do medicamento (T2) e dois meses após o término do tratamento (T3). **Resultados:** No estudo transversal houve uma prevalência de disfunção olfativa maior no grupo exposto em comparação com o grupo não exposto (62,9% vs. 17,1%), $p < 0,001$, resultando em uma razão de prevalência (RP) de 3,7 (IC 95%: 1,9–7,1). No entanto, a maioria das disfunções foi de hiposmia leve. A função olfativa demonstrou uma correlação negativa com a duração do tratamento ($p = 0,01$), a dose cumulativa ($p = 0,02$) e a obstrução nasal ($p = 0,02$). No estudo longitudinal, com inclusão de maior número de pacientes com rinite, houve um leve comprometimento nas categorias da função olfativa durante o tratamento ($T1 > T2$, $p = 0,04$). No entanto, após o tratamento, houve recuperação ($T3 > T2$; $p = 0,02$). As pontuações médias iniciais do UPSIT® (T1), ajustadas para o sexo, dos participantes com rinite foram menores do que as dos participantes sem rinite: (31 ± 4 vs. 34 ± 3 ; $p = 0,02$). Durante o estudo, houve uma melhora progressiva na qualidade olfativa entre os participantes com rinite e, após o tratamento (T3), as pontuações foram ainda maiores do que no início ($T3 > T1$, $p < 0,01$). As pontuações do UPSIT® e do NOSE apresentaram correlação negativa, com $\rho = -0,46$ (IC 95% -0,60 a -0,30; $p < 0,01$), ao longo do estudo. **Conclusões:** O tratamento com ISO oral foi associado a uma piora transitória do olfato em pacientes com acne sem rinite, mas com uma melhora da função olfativa naqueles com rinite. A xerose mucocutânea durante o uso de ISO pode prejudicar o transporte de odorantes em narinas saudáveis, ao passo que, na rinite, a redução da carga de muco e da congestão pode facilitar o acesso dos odorantes à fenda olfatória e melhorar a identificação no decorrer do tratamento.

Palavras-chaves: Acne; Anosmia; Doenças nasais; Isotretinoína; Olfato; Rinite; Transtornos do olfato.

Kondo, Rogério Nabor. ***Effects of oral isotretinoin on the olfactory function of patients with acne.*** 2026. 96 pages. Thesis (Doctorate in Health Sciences). Londrina: "Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina".

ABSTRACT

Introduction: The sense of smell is important for nutrition and a good quality of life. The association between the use of isotretinoin (ISO) and olfactory dysfunction has not been fully established. Previous studies have shown that the use of ISO in patients with acne can decrease olfactory function, but they did not use psychophysical methods such as the University of Pennsylvania Odor Identification Test (UPSIT®). **Objectives:** To evaluate olfactory function in acne patients treated with ISO, to identify factors associated with olfactory dysfunction, to analyze the evolution of smell in individuals with rhinitis, and to verify whether any alterations persist after the end of treatment. **Methods:** The cross-sectional study included patients with acne, controlled for age and sex, who were current users of oral ISO, and unexposed controls without olfactory complaints. The UPSIT® and the validated questionnaire (Nasal Obstruction Symptom Evaluation - NOSE) were applied to assess nasal obstruction in patients exposed to ISO. In the longitudinal study, the sample consisted exclusively of individuals with acne who would start treatment with ISO, who were evaluated by UPSIT® and NOSE before the first dose (T1), in the month of the highest cumulative dose of the medication (T2), and two months after treatment (T3). **Results:** In the cross-sectional study, there was a higher prevalence of olfactory dysfunction in the exposed group compared to the unexposed group (62.9% vs. 17.1%), $p < 0.001$, resulting in a prevalence ratio (PR) of 3.7 (95% CI: 1.9–7.1). However, most dysfunctions were mild hyposmia. Olfactory function showed a negative correlation with treatment duration ($p = 0.01$), cumulative dose ($p = 0.02$), and nasal obstruction ($p = 0.02$). In the longitudinal study, with the inclusion of a larger number of patients with rhinitis, there was a slight impairment in the olfactory function categories during treatment ($T1 > T2$, $p = 0.04$). However, after treatment, there was recovery ($T3 > T2$; $p = 0.02$). The mean baseline UPSIT® scores (T1), adjusted for sex, of participants with rhinitis were lower than those of participants without rhinitis: (31 ± 4 vs. 34 ± 3 ; $p = 0.02$). During the study, there was a progressive improvement in olfactory quality among participants with rhinitis, and after treatment (T3), the scores were even higher than at baseline ($T3 > T1$, $p < 0.01$). UPSIT® and NOSE scores showed a negative correlation, with $\rho = -0.46$ (95% CI -0.60 to -0.30; $p < 0.01$), throughout the study. **Conclusions:** Treatment with oral ISO was associated with a transient worsening of smell in acne patients without rhinitis, but with an improvement in olfactory function in those with rhinitis. Mucocutaneous xerosis during ISO can impair odorant transport in healthy nostrils, whereas in rhinitis, reducing mucus load and congestion can facilitate odorant access to the olfactory cleft and improve identification during treatment.

Keywords: Acne; Anosmia; Nasal diseases; Isotretinoin; Sense of smell; Rhinitis; Olfactory disorders.

LISTAS DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Papiro de Ebers.	16
Figura 2. Fórmula da isotretinoína.	18
Figura 3. Paciente pré e pós-tratamento com ISO oral.	19
Figura 4. Sequências de transporte da ISO ao núcleo e ações sobre os sebócitos.	20
Figura 5. Transformação de moléculas olfatórias em impulso elétrico e sua propagação até o sistema nervoso central (SNC).	28
Figura 6. Mucosa olfatória.	29
Figura 7. Bulbo e nervos olfatórios.	29
Figura 8. Trato olfatório. Processamento de informações olfativas.	30
Figura 9. Odorantes de ambiente doméstico.	32
Figura 10. Livretos do Teste de Identificação do olfato, <i>University of Pennsylvania Smell Identification</i> Teste ou Teste de identificação de Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT®) validado para a população brasileira.	34
Figura 11. Modelo de uma página do livreto do UPSIT®.	34
Figura 12. "Paciente" com livreto em mãos realizando o teste.	35

LISTAS DE TABELAS E GRÁFICOS

Tabela 1. Substâncias padrões do UPSIT®	35
Tabela 2. Classificação do UPSIT® para o sexo masculino	36
Tabela 3. Classificação da pontuação feminina no UPSIT®	36
Tabela 4. <i>Table 1. Main clinical and demographic characteristics of the sample.</i> (artigo 1)	56
Tabela 5. <i>Table 2. Percentage of correct answers for each odorant (UPSIT®) between ISO and control groups.</i> (artigo 1)	57
Tabela 6. <i>Table 1. Clinical and demographic characteristics of the patients with acne receiving oral isotretinoin (n=40).</i> (artigo 2)	72
Tabela 7. <i>Table 2). Percentage of correct answers for each odorant using the UPSIT® in patients with acne and using oral isotretinoin (n = 40).</i> (artigo 2)	73
Tabela 8. <i>Table 3. Summary of laboratory results of the patients with acne receiving oral isotretinoin at each visit (n = 40).</i> (artigo 2)	74
Gráfico 1. <i>Figure 1. Classification of olfactory functionality according to UPSIT® categories, at each time.</i> (artigo 2)	74
Gráfico 2. <i>Figure 2. Mean and 95% confidence interval values of UPSIT® scores for all patients with acne receiving oral isotretinoin, and those with or without rhinitis</i> (artigo 2)	75
Gráfico 3. <i>Figure 3. Median and 95% confidence interval values of NOSE scores for all patients with acne receiving oral isotretinoin, and those with or without rhinitis.</i> (artigo 2)	76

LISTA DE ABREVIATURAS DE SIGLAS

ALT/TGP	Alanina aminotransferase/ Transaminase Glutâmico Pirúvica
ANOVA	Análise de Variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AST/TGO	Aspartato aminotransferase/Transaminase Glutâmico-Oxalacética
ATRA	Ácido all-trans retinóico
BAX	proteína X associada ao Bcl-2
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CCCRC	Teste Olfativo do Centro de Pesquisa de Connecticut
CMC	<i>Clearance mucociliar</i>
COVID-19	Doença provocada pelo SARS-CoV-2, descoberta em 2019
IC	Intervalo de confiança
IGF	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina
ISO	Isotretinoína
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FOXO1A	Fator de transcrição forkhead box classe O1A
LME	Laudo de Medicamentos Especializados
NOSE	<i>Nasal Obstruction Symptom Evaluation Scale</i>
p	Significância estatística
PI3K	Fosfatidilinositol 3-quinase
p25	Primeiro quartil ou percentil 25
p53	Proteína supressora de tumor fundamental (53 kDa)
p75	Terceiro quartil ou percentil 75
RAR	<i>Retinoic acid receptors</i>
rho	Coeficiente de correlação de Spearman
RXR	<i>Retinoid X receptors</i>
SARS-CoV-2	Coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave
SD ou DP	<i>standard deviation</i> ou Desvio padrão
SLS	Síntese lipídica sebácea
T	Tempo
UPSIT®	<i>University of Pennsylvania Smell Identification Test</i>

SÍMBOLOS

%	Porcentagem
α	Alfa
γ	Gama
®	Marca registrada
$\geq$	Maior ou igual
$\leq$	Menor ou igual
=	Igual
-	Menos
+	Mais

Esta tese está de acordo com as normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1	HISTÓRIA DA ACNE NO MUNDO	16
2.2	HISTÓRIA DA ISOTRETINOÍNA.....	18
2.3	FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DA ISOTRETINOÍNA.....	19
2.4	EFEITOS ADVERSOS DA ISOTRETINOÍNA.....	21
2.5	OUTRAS INDICAÇÕES DE ISOTRETINOÍNA ORAL.....	24
2.5.1	Rosácea.....	24
2.5.2	Hidradenite supurativa	24
2.5.3	Foliculite decalvante	24
2.5.4	Foliculite dissecante do couro cabeludo	24
2.5.5	Dermatite seborreica	25
2.5.6	Psoríase.....	25
2.5.7	Pitiríase rubra pilar	25
2.5.8	Lúpus eritematoso cutâneo	26
2.5.9	Líquen plano	26
2.5.10	Líquen plano pilar	26
2.5.11	Granuloma anular.....	26
2.5.12	Queratose actínica e campo cancerizável	26
2.5.13	Fotoenvelhecimento	27
2.5.14	Tratamento adjuvante em rinoplastia.....	27
2.5.15	Rinossinusite crônica e rinite.....	27
2.6	ACOMENTIMENTO OLFATÓRIO.....	28
2.6.1	Anatomia relacionada ao olfato.....	28
2.6.2	Fisiologia do olfato.....	31
2.6.3	Fatores relacionadas ao olfato.....	32
2.6.4	Avaliação do olfato.....	32
2.6.5	Isotretinoína e olfato.....	33
3	JUSTIFICATIVA.....	38
4	OBJETIVOS.....	38
4.1	OBJETIVO GERAL.....	38
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	38
5	METODOLOGIA.....	39

5.1	DELINEAMENTO, POPULAÇÃO E AMOSTRAGEM.....	39
5.1.1	ESTUDO 1 (TRASVERSAL)	39
5.1.1.1	Amostra.....	39
5.1.1.2	Critérios de inclusão e exclusão	39
5.1.1.3	Variáveis	40
5.1.1.4	Instrumentos utilizados.....	40
5.1.1.5	Tabulação e o tratamento de dados	41
5.1.1.6	Ética	42
5.1.2	ESTUDO 2 (LONGITUDINAL)	42
5.1.2.1	Amostra	42
5.1.2.2	Critérios de inclusão e exclusão	42
5.1.2.3	Variáveis	43
5.1.2.4	Instrumentos utilizados.....	43
5.1.2.5	Tabulação e o tratamento de dados	44
5.1.2.6	Ética	44
6	RESULTADOS.....	45
6.1	ARTIGOS.....	45
6.1.1	Artigo 1	45
6.1.2	Artigo 2.....	59
7	LIMITAÇÕES	76
8	FORTALEZAS.....	77
9	CONCLUSÕES.....	77
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS.....	78
11	REFERÊNCIAS.....	79
	ANEXOS.....	88
	ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	88
	ANEXO B – Termo de Assentimento	89
	ANEXO C – Termo de Confiabilidade e Sigilo.....	90
	ANEXO D – Documento de Aprovação do Comitê de Ética da UEL.....	91
	APÊNDICE	95
	APÊNDICE 1 – Formulário de inclusão no estudo.....	95
	APÊNDICE 2 – Questionário NOSE.....	96

1 INTRODUÇÃO

A acne é a oitava doença mais comum, com uma prevalência global estimada de 9,4%, incluindo todas as idades.¹ Estudos em diferentes países mostram que representa uma das três condições de pele mais prevalentes, sendo uma doença cutânea mais comum nos adolescentes, afetando mais de 35,0% a 100,0% dos adolescentes (entre 13 a 18 anos) em algum momento da vida.² Aproximadamente 98,7% dos casos ocorrem antes dos 25 anos, mas podem ser observados em diferentes faixas etárias.³ Ela está relacionada a transtornos afetivos, como depressão e ansiedade, em adolescentes da mesma faixa etária, justificando a grande procura pelo seu tratamento nas clínicas dermatológicas.⁴

A causa exata da acne ainda é desconhecida, sendo proposto um modelo multifatorial que destaca quatro causas principais: aumento de secreção de sebo, hiperqueratinização folicular que causa obstrução do infundíbulo (“poro”), proliferação de bactérias no sebo retido e inflamação.⁵

Diversas diretrizes de tratamentos têm sido propostas para a acne, desde medicamentos tópicos a drogas sistêmicas.⁶ A isotretinoína (ISO) oral, ou ácido 13-cis-retinóico, é aprovada para tratamento da acne desde 1982 pela *Food and Drug Administration* (FDA), a agência reguladora ligada ao departamento de saúde do governo norte-americano.⁷ No Brasil, tem aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), nossa agência reguladora, desde 1990.⁸ Portanto, a ISO é utilizada há mais de 40 anos, sendo mais de 30 anos apenas no território nacional.

Vários efeitos adversos têm sido descritos ao longo dos anos, mas sua eficácia e segurança ainda fazem que a ISO permaneça no mercado, tanto é que, até onde sabemos, ainda não foi descontinuada em nenhum país onde foi aprovada pelas suas agências reguladoras.⁹

Os efeitos sobre a região nasal têm sido citados em poucas referências,^{10, 11} assim como as alterações sobre o olfato.^{12, 13} Tais distúrbios podem impactar negativamente a qualidade de vida, uma vez que olfato influencia a nutrição, a segurança e o bem-estar das pessoas.^{14, 15} Diante disso, o presente estudo visou averiguar a existência das disfunções olfativas e incentivar uma rotina de avaliação nos pacientes com uso de ISO oral, com emprego de um método psicofísico padrão, *University of Pennsylvania Smell Identification Test* ou Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT® com 40 substâncias),¹⁶ que é validado no Brasil e até o presente momento, ainda não foi utilizada para esse tipo de pesquisa.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 – HISTÓRIA DA ACNE NO MUNDO

A mais antiga citação de acne (*aku-t*) está no Papiro de Ebers (Figura 1), na qual um trecho a menciona por volta de 3400 a.C., na primeira dinastia da antiga civilização egípcia, como lesões inflamadas em face de adolescentes. Mas foram Aristóteles e Hipócrates, no século V a.C., que usaram as palavras gregas *ionthoi* (ἰονθῶξ) e *varus* para descrever a acne como uma condição fortemente associada à puberdade, estabelecendo uma correlação com o crescimento da barba (*ionthoi* se traduz como início do crescimento da barba).¹⁷

Figura 1. Papiro de Ebers.



Papiro de Ebers em que uma passagem menciona uma prescrição datada da primeira dinastia (cerca de 3400 aC). O papiro foi descoberto em Tebas em 1862. **Fonte:** Disponível: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:A_page_from_the_Ebers_Papyrus,_written_circa_1500_B.C._Wellcome_M0008455.jpg?uselang=en-gb

No século VI, Aécio de Amida, médico grego, utilizou o termo "*ionthoi*" (mencionado por Aristóteles e Hipócrates) e *aku-t* (que em egípcio significava furúnculos, bolhas, feridas, pústulas ou qualquer inchaço inflamado) e criou um novo termo "*acnae*", para fazer uma referência a lesões de pele facial que ocorriam durante o período "acima da vida" (a puberdade), termo que, mais tarde, ficaria mundialmente consagrado como "acne".¹⁸

No século XVI, François Boissier de Sauvages de Lacroix, um médico francês, escreveu as primeiras descrições elementares da acne. Ele usou o termo "*psydracia achne*" e descreveu como tubérculos pequenos (lesões elevadas), eritematosos (vermelhos) e consistentes (duros) que mudavam a aparência facial de uma pessoa adolescente e eram assintomáticos.¹⁹

Os médicos gregos, inicialmente, achavam que acne era uma manifestação de problemas internos e considerada uma representação da necessidade de equilibrar os quatro humores ou fluidos definidos na medicina grega antiga. Os humores existiam como líquidos dentro do corpo e eram identificados como sangue, fleuma, bile negra e bile amarela. Os "poros" da pele eram considerados orifícios pelos quais os humores podiam passar. Pensava-se que um desequilíbrio nesses fluidos obstruía os "poros" levando a sua inflamação e gerando tumores duros na pele.²⁰

Josef Plenck, um médico austríaco, em 1776, publicou o que seria um novo conceito de classificação das doenças de pele por suas lesões elementares (iniciais). Em 1808, Robert Willan, um dermatologista inglês, aprimorou o trabalho de Plenck, fornecendo as primeiras descrições detalhadas de vários distúrbios da pele usando a terminologia morfológica que permanece em uso até os dias atuais. Mais tarde, Thomas Bateman continuou e expandiu o trabalho de Robert Willan como seu aluno e forneceu as primeiras descrições e ilustrações de acne aceitas como precisas pelos dermatologistas modernos.²¹

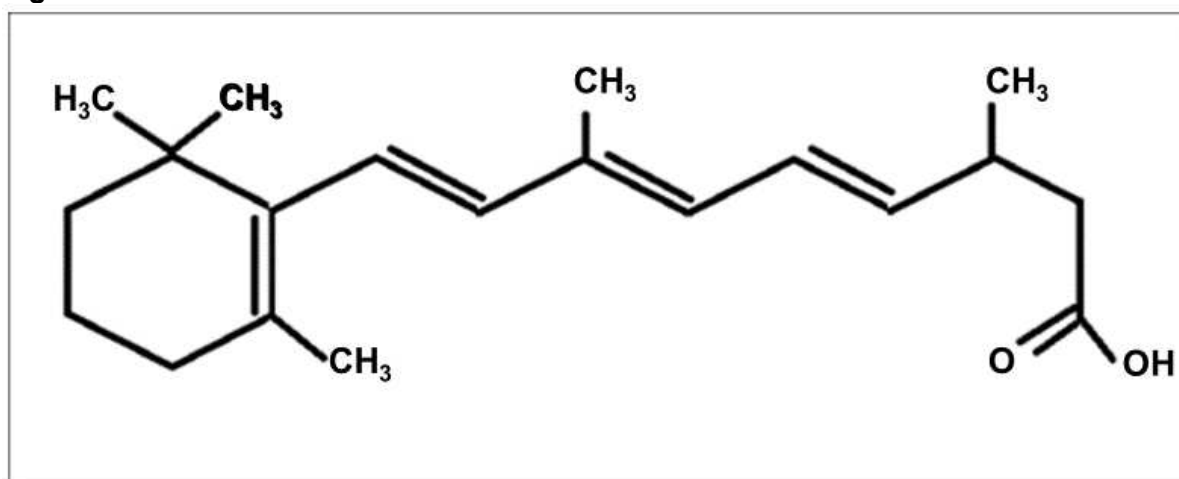
Durante a década de 1880, cientistas levantaram a hipótese de que a acne representava uma doença do folículo piloso e ocorria devido à obstrução do "poro" pelo sebo. Eles observaram bactérias por microscopia em amostras de pele de pessoas com acne. Acreditava-se que a bactéria causava comedões, produção de sebo e, finalmente, a acne. Em meados do século XX, os dermatologistas perceberam que nenhum fator único hipotético (sebo, bactérias ou excesso de queratina) era totalmente responsável pela doença em sua totalidade. Isso levou ao pressuposto de que a acne poderia ser explicada por uma sequência multifatorial de eventos relacionados, começando pelo tamponamento do folículo da pele por excesso de células mortas da pele (queratina), seguido pela invasão bacteriana do "poro" do

folículo piloso, alterações na produção de sebo e inflamação. Tal hipótese é aceita até os dias atuais para explicar a fisiopatogenia da acne.²²

2.2 – HISTÓRIA DA ISOTRETINOÍNA

A ISO conhecida quimicamente como ácido-13-cis-retinóico, é um medicamento derivado da vitamina A que foi sintetizado por Hoffmann-LaRoche na década de 1960 (Figura 2).^{18, 23} Somente em 1969, quase uma década depois, a ISO foi patenteada, tendo sido inicialmente criada para ser um agente preventivo do câncer de pele. Mas na década de 1970, Gary Peck, um investigador sênior no Departamento de Dermatologia do Instituto Nacional de Câncer (*National Cancer Institute*), nos Estados Unidos da América (EUA), constatou que a ISO era um tratamento eficaz para acne grave.^{24, 25}

Figura 2. Fórmula da isotretinoína.



Fonte: Adaptado de Eichenfield DZ, Sprague J, Eichenfield LF. *Management of Acne Vulgaris: A Review*. JAMA. 2021 Nov 23;326(20):2055-2067. doi: 10.1001/jama.2021.

Gary Peck já sabia que os retinoides poderiam ser usados para tratar uma variedade de doenças de pele. Alguns dos primeiros artigos foram escritos na década de 1940 pelo investigador do *National Institute of Health* (NIH) dos EUA, Samuel Peck (sem parentesco com Gary Peck), que usou vitamina A (VIT A) para tratar a doença de Darier, uma genodermatose de queratinização caracterizada por pápulas e placas acastanhadas em áreas seboreicas do corpo.^{24,26}

Então em 1975, Gary Peck convidou Hoffmann-LaRoche para testar a ISO em doenças dermatológicas com distúrbio de queratinização (acne e psoríase) e também como preventivo para o câncer de pele (proposta por Hoffmann-LaRoche). Em 1977, Peck iniciou um ensaio clínico duplo-cego, controlado por placebo, de quatro meses, que testou a ISO na acne resistente ao tratamento. Porém, devido às rachaduras em lábios (queilites), os ensaios foram interrompidos em quatro semanas (ao invés de quatro meses), mas a maioria dos pacientes obteve a cura da acne grave ou teve remissões nesse período de terapia.²⁴

Em 1982, a FDA aprovou a ISO de Hoffman-LaRoche como um medicamento de prescrição oral para o tratamento de acne grave. Lançada inicialmente com o nome comercial Accutane® e, mais tarde, difundida mundialmente como Roacutan®. A partir dessa aprovação, houve uma queda drástica no número de casos de acne grave no mundo.⁷

Somente em 1990, a ANVISA, aprovou o medicamento para uso na acne no Brasil. Em 2002, o Sistema Único de Saúde (SUS) liberou a distribuição gratuita de ISO para tratamento de pacientes brasileiros com casos graves de acne,⁸ o que reduziu o estigma e a gravidade das sequelas cicatriciais, recuperando a autoconfiança e a qualidade de vida de muitos pacientes.²⁷ A melhora clínica resultante desse tratamento pode ser observada na Figura 3.

Figura 3. Paciente pré e pós-tratamento com ISO oral.



Paciente, 24 anos, raça amarela, com pápulas e nódulos. Da seriedade melancólica à alegria contagiante. A. Pré-tratamento. B. Pós-tratamento.

Fonte: Arquivos do próprio autor.

Em 2002, com a queda da patente, novas versões genéricas da ISO foram produzidas e aprovadas pelo FDA e agora são comercializadas sob muitos nomes diferentes por várias empresas nos EUA e no Brasil. Acne é uma doença que envolve as glândulas sebáceas. A ISO inibe a produção de sebo por atrofiar essas glândulas. Mas por também inibir a hiperqueratinização (rápida proliferação de células da pele) tem sido prescrita para outras dermatoses, além da acne.^{8, 28}

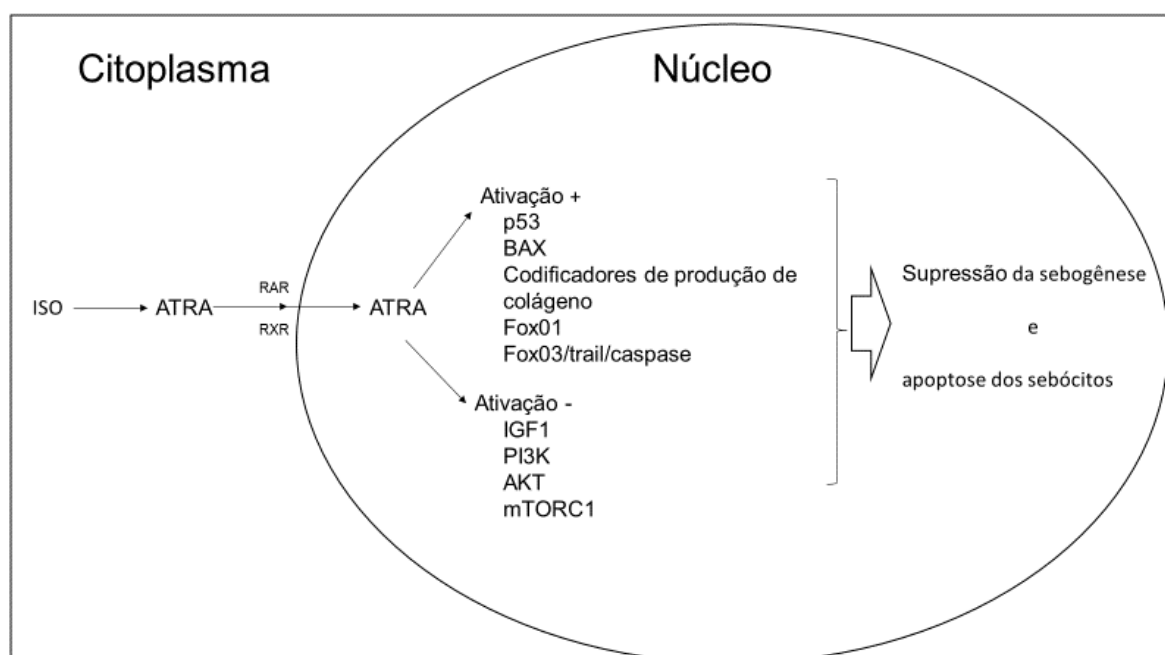
2.3 – FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DA ISOTRETINOINA

A ISO oral é melhor absorvida quando ingerida com uma refeição rica em gordura, devido ao caráter lipofílico. A eficácia pode dobrar quando administrada após uma refeição

rica em gordura em comparação à administração sem alimentos. Deve ser evitada com suplementos de VIT A devido ao perigo de toxicidade por superdosagem cumulativa, além do uso concomitante com as ciclinas, outra classe de medicamentos para acne, devido à interação negativa e riscos de hipertensão intracraniana benigna.²⁹

A ISO liga-se às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina (99,9%). No citoplasma das células é convertida em ácido all-trans retinoico (ATRA) para ser transportada ao núcleo, onde se liga aos receptores de ácido retinóico, os *Retinoic acid receptors* (RAR) e os *Retinoid X receptors* (RXR). Ocorre ativação de alguns genes que codificam proteínas supressoras de tumores ou apoptóticas, como a proteína p53 (p53) e a proteína X associada ao Bcl-2 (BAX) e codificadores da produção de colágeno, além de inibição de outros envolvidos no metabolismo lipídico. Pela regulação negativa de genes relacionados à via IGF1/ fosfatidilinositol 3-quinase(PI3K)/ proteína quinase B (AKT)/ alvo mecanístico do complexo 1 de rapamicina (mTORC1) e positiva dos responsáveis pelas vias *Forkhead box protein O1* (FoxO1) e *Forkhead box protein O3* (FoxO3)/ *TNF-related apoptosis-inducing ligand* (TRAIL)/caspase, há supressão da sebogênese e apoptose de sebócitos (Figura 4).^{8, 30}

Figura 4. Sequências de transporte da ISO ao núcleo e ações sobre os sebócitos.



ISO (isotretinoína); **ATRA** (ácido all-trans retinóico); **RAR** (*Retinoic acid receptors*); **RXR** (*Retinoid X receptors*); **BAX** (proteína X associada ao Bcl-2); **FOXO1** (via *Forkhead box protein O1*); **FOXO3** (vias *Forkhead box protein O3*); **IGF1** (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1); **PI3K** (fosfatidilinositol 3-quinase); **AKT** (proteína quinase B); **mTORC1** (alvo mecanístico do complexo 1 de rapamicina).

Fonte: Adaptado de Bagatin E, et al. An Bras Dermatol (2020).

O metabolismo é hepático formando o metabólito ativo principal, a 4-oxo-isotretinoína (4-oxo-ISO) e outros dois, o ácido retinoide (tretinoína) e o ácido 4-oxo-retinóico (4-oxo-tretinoína). A meia vida é de 19 a 29 horas para aqueles com uso contínuo diário, com eliminação total dos metabólitos da ISO e seus conjugados nas fezes e urina em quantidades relativamente iguais após 2 semanas, embora a bula oriente somente a tentativa de concepção após 1 mês de suspensão.³¹

2.4 – EFEITOS ADVERSOS DA ISOTRETINOINA

A ISO pode causar diversos efeitos adversos ao longo do tratamento, sendo a maior parte deles reversível após a suspensão.^{32,33} Um dos mais temidos seria o efeito teratogênico. No sistema nervoso central (SNC) pode acarretar microcefalia com hidrocefalia. Na face e na cabeça, pode levar à ausência ou tamanho reduzido da orelha externa e do canal do ouvido, além de dismorfismo facial (defeitos na formação da face) e de fenda palatina. No coração, defeito do arco aórtico, saída dupla do ventrículo direito. No timo, hipoplasia e aplasia. Recomenda-se o uso de dois métodos anticoncepcionais durante o tratamento e esperar dois ciclos menstruais para engravidar.³⁴

A hipertrigliceridemia pode ocorrer durante o tratamento. Casos de pancreatite por aumento de triglicérides são raramente vistos durante o uso de ISO. Barbieri et al. avaliaram durante dez anos os perfis de triglicérides em usuários de ISO e observaram que menos de 1,0% dos pacientes tiveram alterações graves nesses índices. Embora essas anomalias sejam raras e muitas vezes não influenciem o tratamento, a monitorização laboratorial frequente continua a ser uma prática comum entre os dermatologistas.³⁵

Outro efeito adverso da ISO descrito em bula e reportado em estudos é a depressão, o que deixa adolescentes e seus pais preocupados com o uso do medicamento.³⁶ No entanto, Li et al. (2019) realizaram uma meta-análise, na qual entre 20 estudos, observou-se que apenas em 4 que o uso de ISO aumenta o risco de desenvolver sintomas depressivos [risco relativo (RR=1,15; IC 95% 0,60 a 2,21; p=0,14)].³⁷

A queilite esfoliativa é a descamação labial resultante da xerose (ressecamento) do vermelhão dos lábios. Em casos leves, há uma discreta descamação e, em casos graves, ocorrem fissuras (rachaduras) que podem ocasionar hemorragia local. Praticamente quase todos os usuários de ISO terão algum grau de queilite no decorrer do tratamento, que pode ser amenizada com hidratante labial.³⁸

Efeitos musculoesqueléticos (EMEQ), como lombalgia, artralgia, mialgia e tendinopatia podem ocorrer durante o tratamento com ISO. Indivíduos que praticam atividades físicas aeróbicas mais intensas têm maior chance destes EMEQ do que os mais sedentários.³⁹ A

sacroileíte, que é uma condição inflamatória da articulação sacro-ilíaca, também pode ocorrer durante a administração de ISO.⁴⁰

O olho seco também é um dos efeitos adversos que pode ser frequentes e ocorrer em diversos graus de acometimento.⁴¹ Desde sintomas leves, como discreta sensação de xerose e hiperemia ocular, até a sintomas graves, como alteração da visão (especialmente em usuários de lentes de contatos) já foram reportados. A maioria dos casos melhora com o simples uso de lágrima artificial.^{42, 43}

O eflúvio telógeno (aumento da queda diária de fios de cabelo) já foi mencionado como efeito adverso de ISO oral.⁴⁴ Porém, İslamoğlu e Altinyazar (2019) não observaram um aumento significativo na fase telógena para tratamento em doses preconizadas e a curto prazo.⁴⁵

Assim como há efeitos adversos no ciclo capilar, a ISO também pode ocasionar alterações nas unhas.⁴⁶ Helconixe refere-se à alteração nas unhas caracterizada pela destruição, erosão, ulceração ou descolamento da lâmina ungueal. A aparência clínica varia desde uma rugosidade irregular da lâmina ungueal até a sua perfuração.⁴⁷

O granuloma piogênico ou hemangioma capilar lobular peringueal foi descrito em pacientes usuários de ISO oral. O mecanismo ainda é desconhecido, mas comumente pode ocorrer a regressão da lesão após o medicamento ser descontinuado.⁴⁸ A paroníquia, que é uma inflamação da cutícula, também foi descrita.⁵⁰

Efeitos adversos urológicos, como a mucosite uretral, já foram descritos.⁵⁰ Outros acometimentos nesse sistema já citados na literatura são a hematúria terminal, disúria inespecífica e nefrite intersticial, sendo reversíveis com ajustes de doses ou suspensão da ISO.⁵¹

A síndrome de Kounis é descrita como uma síndrome coronariana aguda associada a reações alérgicas ou de hipersensibilidade. Casos de pacientes predispostos ao desenvolvimento de trombo por ponte miocárdica foram descritos com o uso de ISO oral.⁵²

Outro efeito adverso que pode ocorrer durante a administração de ISO é na alteração da função tireoidiana, com aumento do hormônio tireoestimulante (TSH) e redução de triiodotironina livre (T3L) e tiroxina livre (T4L).⁵³

Uma revisão sistemática sobre a ISO descreveu alterações do perfil lipídico e das enzimas hepáticas, com diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL) e elevações da lipoproteína de baixa densidade (LDL), do colesterol total, da alanina aminotransferase (ALT) e da aspartato aminotransferase (AST), além de alteração da razão HDL/LDL.⁵⁴

A ISO pode induzir um estado temporário ou potencial de resistência à insulina durante o tratamento, elevando biomarcadores indiretos dessa condição, como o índice triglicerídeos-glicose (TyG index).⁵⁵

Efeitos adversos hematológicos da ISO, embora incomuns, foram citados na literatura. A agranulocitose foi reportada em adolescentes de 15 anos.⁵³ Outro caso, a trombocitopenia, também foi associado ao uso desse retinoide.⁵⁴

Durante o tratamento com ISO pode ocorrer o efeito "*Flare-up*", que consiste no agravamento, ou seja, a exacerbação das lesões acneicas. Ocorre nas primeiras oito semanas do tratamento e está relacionado à liberação de antígenos e resposta inflamatória intensa. Nesses casos, pode-se reduzir a dose da ISO por quatro semanas ou até a melhora do quadro associado ao uso de prednisona 0,1-0,2mg/kg.⁵⁵

A mucosa nasal é afetada negativamente nos pacientes com uso regular de ISO no tratamento da acne. Sintomas como xerose (sensação de ressecamento), epistaxe (hemorragia nasal) e congestão (obstrução nasal) são relatados como efeitos adversos.⁵⁶

A alteração do olfato não está descrita em bula. Wang e Lipner (2020) fizeram uma compilação de medicamentos liberados pela FDA e alteração de olfato e paladar durante a pandemia provocado pelo vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2). Foram reportados 2 casos de alteração qualitativa olfatória em usuários de ISO, porém o olfato não foi avaliado por teste padrão e os casos estavam associados à doença causada pela infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19).⁵⁷

Tasli et al. (2020) associaram a ISO oral à obstrução nasal,¹⁰ enquanto İşlek e Yıldız (2021) relataram epistaxe e xerose da mucosa nasal.⁵⁶ Embora Tasli e İşlek não tenham avaliado o olfato,^{10,56} haveria a possibilidade de que os sintomas obstrutivos, o ressecamento da mucosa e a epistaxe diminuíssem a capacidade olfativa.

Com o objetivo de minimizar efeitos adversos, a ISO em baixas doses diárias (diferente do que consta na bula ou "*off-label*") tem sido utilizada, demonstrando eficácia semelhante ao tratamento convencional (0,5 a 1 mg/kg/dia) e melhor adesão. Contudo, essa abordagem exige tratamentos mais longos para atingir a dose cumulativa ideal (120 a 150 mg/kg), além de levantar questionamentos sobre o risco de recidivas em casos de acne mais graves (graus IV e V).⁵⁸

2.5 – OUTRAS INDICAÇÕES DE ISOTRETINOÍNA ORAL

2.5.1 - ROSÁCEA

Rosácea é uma doença cutânea inflamatória crônica caracterizada por rubor recorrente, eritema persistente, pápulas, pústulas e telangiectasias na pele facial e nos olhos.⁶²

Existe indicação *off-label* para o uso de ISO na rosácea; seu mecanismo envolveria a modulação da imunidade inata e a redução da resposta inflamatória via regulação negativa da expressão do Receptor *Toll-like 2* (TLR-2) nos queratinócitos. Além disso, a substância atua reduzindo o volume dos sebócitos e a produção de sebo.³¹

2.5.2 – HIDRADENITE SUPURATIVA

A hidradenite supurativa (HS) ou acne inversa é uma doença cutânea inflamatória, crônica e debilitante, que atinge as glândulas sudoríparas apócrinas em áreas ricas em folículos pilosos, em regiões intertriginosas do corpo, como axila e região inguinal (virilha). É caracterizada por abscessos (coleção purulenta) persistentes, fístulas (comunicação entre os abscessos), cicatrizes e queloides (crescimento anormal de tecido cicatricial).⁶³

Frequentemente, pensa-se que a HS e a acne estão “intimamente” correlacionadas e, por isso, a ISO também tem sido utilizada no tratamento da HS. Existe uma suposição de que a ISO oral trata efetivamente a HS, reduzindo a ceratinização osteofolicular (a obstrução do folículo). Assim, a substância busca controlar a progressão da doença ao atuar diretamente na estrutura folicular inflamada.⁶⁴

2.5.3 – FOLICULITE DECALVANTE

A foliculite decalvante é uma inflamação neutrofílica crônica dos folículos capilares caracterizada por alopecia cicatricial (perda de cabelo associada a cicatrizes) de forma irregular, hiperqueratose folicular (aumento de queratina no óstio do folículo capilar), múltiplas pústulas, crostas perifoliculares e foliculite capilar em tufo no couro cabeludo.⁶⁵

Embora a fisiopatologia seja desconhecida, há a hipótese de uma resposta imune anormal ao *S. aureus*. A ISO desempenha um papel no tratamento da foliculite decalvante devido ao seu efeito imunomodulador direto que pode inibir a migração de neutrófilos para a pele.⁶⁶

2.5.4 – FOLICULITE DISSECANTE DO COURO CABELUDO

A foliculite dissecante do couro cabeludo é caracterizada por pústulas e nódulos perifoliculares e foliculares que se desenvolvem em tratos os quais coalescem em tecido cronicamente inflamado, resultando em alopecia cicatricial.⁶⁷

A eficácia da ISO no tratamento dessa dermatose pode ser devida à supressão das glândulas sebáceas, ao efeito anti-inflamatório e à normalização da queratinização folicular.⁶⁸

2.5.5 – DERMATITE SEBORREICA

A dermatite seborreica (DS) é uma doença de pele comum em bebês, adolescentes e adultos. Os sintomas característicos são descamação, eritema e prurido que ocorrem com mais frequência no couro cabeludo, face, tórax, costas, axilas e virilhas. A DS é um diagnóstico clínico baseado na localização e aparência das lesões.⁶⁹

Uma revisão sistemática mostrou que o tratamento com ISO é mais eficaz do que o itraconazol oral, o xampu antifúngico ou o sabonete contendo ácido salicílico na melhora dos sintomas da DS, mesmo em doses baixas. A ISO é um tratamento potencialmente eficaz para DS moderada a grave e é geralmente bem tolerada e segura.⁷⁰

2.5.6 – PSORÍASE

Psoríase (PSO) é uma doença inflamatória imuno-mediada que envolve a pele, podendo acometer as articulações, de carácter crônico, não-contagiosa, apresentando de maneira mais comum como lesões em placas eritemato-descamativas, principalmente em regiões extensoras do corpo.⁷¹

A acitretina é o padrão-ouro no tratamento da PSO pustulosa. Sendo um retinoide análogo, a ISO pode ser uma alternativa quando a acitretina é contraindicada, especialmente devido ao extenso período de contracepção exigido por esta última.⁷²

A ISO associada à fototerapia como opção de tratamento da PSO em placas também já foi reportada com sucesso;⁷³ contudo, a liberação gratuita de imunobiológicos (incluindo no Brasil, pelo SUS) — que oferecem controle igual ou superior das lesões — faz da ISO apenas mais uma opção combinada de tratamento para a PSO.⁷⁴

2.5.7 – PITIRÍASE RUBRA PILAR

Pitiríase rubra pilar representa um grupo de distúrbios familiares e adquiridos de cornificação que afetam pacientes adultos e pediátricos. É caracterizada por pápulas hiperceratóticas foliculares e manchas descamativas eritemato-alaranjadas com bordas bem definidas.⁷⁵

A eficácia da ISO no tratamento pode ser atribuída à sua capacidade de normalizar a queratinização. Uma revisão de 12 estudos, com 122 pacientes tratados com ISO oral em doses variando de 0,5 a 4 mg/kg/dia, mostrou que a maioria dos pacientes (82,0%) respondeu bem ao tratamento com 50,0–90,0% de eliminação das lesões.⁹

2.5.8 – LÚPUS ERITEMATOSO CUTÂNEO

Lúpus eritematoso cutâneo (LEC) é uma doença autoimune do tecido conjuntivo que reúne manifestações cutâneas, cujas lesões são polimorfas e podem ser específicas ou inespecíficas. É classificada em aguda, subaguda ou crônica, conforme as características das lesões e não em relação ao tempo decorrente da doença.⁷⁶

A ISO pode ser usada no tratamento do LEC diminuindo processos inflamatórios e reduzindo a hiperproliferação anormal de queratinócitos. Uma revisão de 7 estudos sobre monoterapia com ISO em pacientes com LEC mostrou que 90% das lesões cutâneas apresentaram sinais de melhora dentro de 1 a 3 meses de tratamento.⁹

2.5.9 – LÍQUEN PLANO

Líquen plano é uma doença inflamatória da pele ou mucosa, recorrente e pruriginosa, caracterizada por pequenas pápulas poligonais, aplanadas e violáceas, que podem coalescer formando placas.⁷⁷

Assim como no LEC, a ISO atuaria regulando a proliferação celular e diferenciação de queratinócitos, podendo ser associada às baixas doses de corticoides.⁷⁸

2.5.10 – LÍQUEN PLANO PILAR

O líquen plano pilar (LPP) é uma condição inflamatória incomum caracterizada por infiltração linfocítica e fibrose que pode levar à alopecia cicatricial. Uma forma é a alopecia frontal fibrosante (AFF), que afeta a linha do cabelo frontotemporal com pápulas faciais.⁷⁹

A ISO pode ser usada no LPP e AFF por desempenhar um papel na normalização da expressão do antígeno dos queratinócitos foliculares e na redução do infiltrado celular inflamatório.⁸⁰

2.5.11 – GRANULOMA ANULAR

Granuloma anular é uma dermatose inflamatória benigna que pode ser causada por uma reação de hipersensibilidade retardada na derme. Caracteriza-se clinicamente por pápulas e placas anulares, lisas e arroxeadas.⁸¹

Vários tratamentos já foram propostos, mas nem todos são 100,0% eficazes. A ISO pode ser usada pelo seu efeito anti-inflamatório e alteração da proliferação celular.⁸²

2.5.12 – QUERATOSE ACTÍNICA E CAMPO CANCERIZÁVEL

A exposição solar pode causar queratoses actínicas (QAs), campo cancerizável (CC) e câncer (CA) de pele. O tratamento eficaz das QAs e do CC é fundamental para prevenir o CA de pele.⁸³

A ISO pode ser indicada para tratamento de QAs e do CC por ter ação antiproliferativa e apoptótica, além de evitar a proliferação do papilomavírus humano (HPV), um agente carcinogênico.⁸⁴

2.5.13 – FOTOENVELHECIMENTO

Exposição à radiação ultravioleta (UV), à luz visível e ao infravermelho são as principais causas de envelhecimento cutâneo, ou seja, do fotoenvelhecimento (FTE). O uso de filtro solares, apesar da maioria bloquear apenas a radiação UV, é ainda uma das formas preventivas para retardar o FTE.⁸⁵

Apesar dos questionamentos, a ISO oral em doses baixas para o FTE beneficia a tonicidade da pele ao estimular o colágeno (I e III) e a remodelação da matriz extracelular. Essa abordagem surge como alternativa eficaz aos retinoides tópicos diários para o rejuvenescimento, pois promove resultados semelhantes sem a irritação cutânea característica.^{86, 87}

2.5.14 – TRATAMENTO ADJUVANTE EM RINOPLASTIAS

O uso de ISO oral como adjuvante em cirurgias estéticas, principalmente na rinoplastia, tem sido indicado no intuito de facilitar o manejo intraoperatório e melhorar os resultados nos estágios pós-operatórios.⁸⁸

A ISO atua na sebogênese e inibe a ação dos fibroblastos, o que reduz a formação de tecido cicatricial excessivo e evita o 'espaço morto' sob a pele. Ao promover um leve afinamento cutâneo e aprimorar sua textura, o medicamento evidencia os detalhes da estrutura nasal, tornando-os mais definidos.^{88,89}

Uma revisão sistemática demonstrou que a ISO pode ser uma opção terapêutica segura e benéfica em rinoplastia de pele espessa quando utilizada em dose baixa por 6 meses.⁹⁰

2.5.15 – RINOSSINUSITE CRÔNICA E RINITE

A rinossinusite crônica (RSC) é a inflamação da mucosa do nariz e dos seios paranasais com duração superior a 12 semanas. Estudo conduzido por Beriat et al. observou que o uso prolongado de ISO reduziu os sintomas e melhorou as imagens em tomografia computadorizada de seio das face em pacientes com diagnóstico de RSC.⁹¹

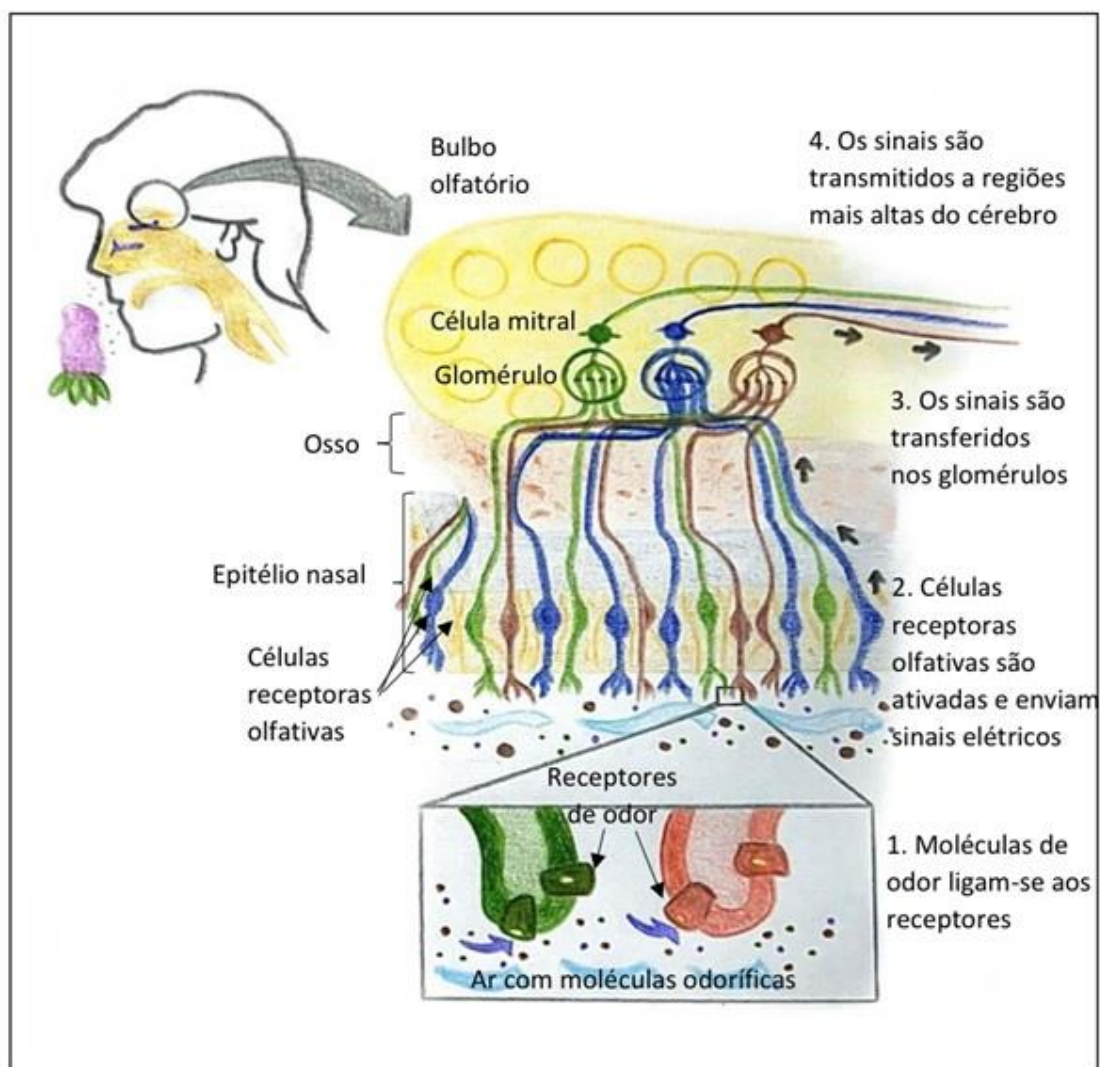
Em relação à rinite, não há estudo, até o momento, que avalie os sintomas com o uso prolongado de ISO.

2.6 – ACOMENTIMENTO OLFATÓRIO

2.6.1 – ANATOMIA RELACIONADA AO OLFATO

O olfato é um dos cinco sentidos humanos e influencia na nutrição, na segurança e no bem-estar das pessoas.⁹² Para o reconhecimento e a distinção de uma fragrância, é necessária uma complexa combinação de eventos em cada compartimento anatômico nasal e áreas do SNC. A sensação olfatória se inicia pela inalação de partículas odoríferas presentes no ar que se ligam a células ou neurônios receptores de odores (NRO) que, por sua vez, fazem a transdução em sinais elétricos que percorrem os glomérulos e transmitem informações ao cérebro (Figura 5).⁹³

Figura 5. Transformação de moléculas olfatórias em impulso elétrico e sua propagação até o sistema nervoso central.

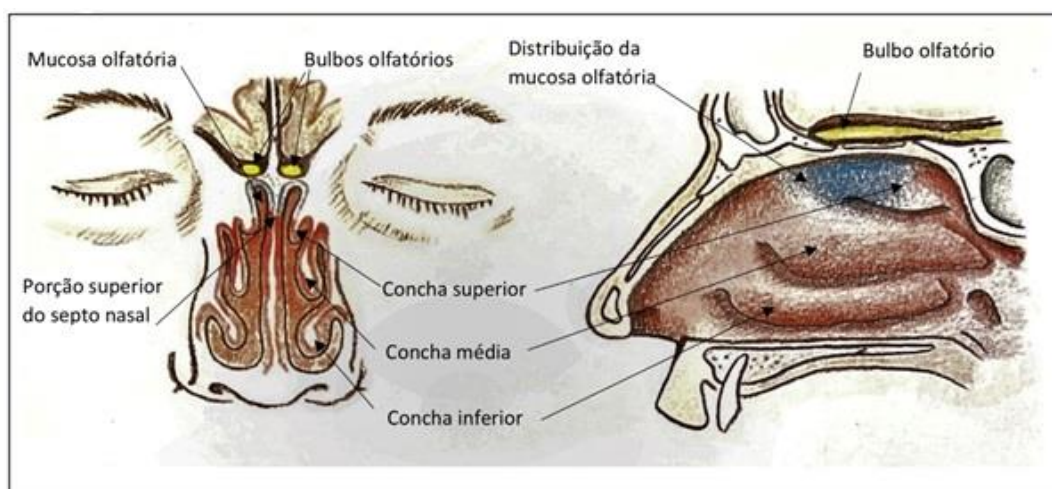


Fonte: Adaptado de Buck L, Axel R. *A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition.* Cell. 1991;65:175–87.

A mucosa olfatória contém os receptores do neuroepitélio olfatório, localizados na concha nasal superior, na porção superior da concha média e no septo superior (Figura 8),

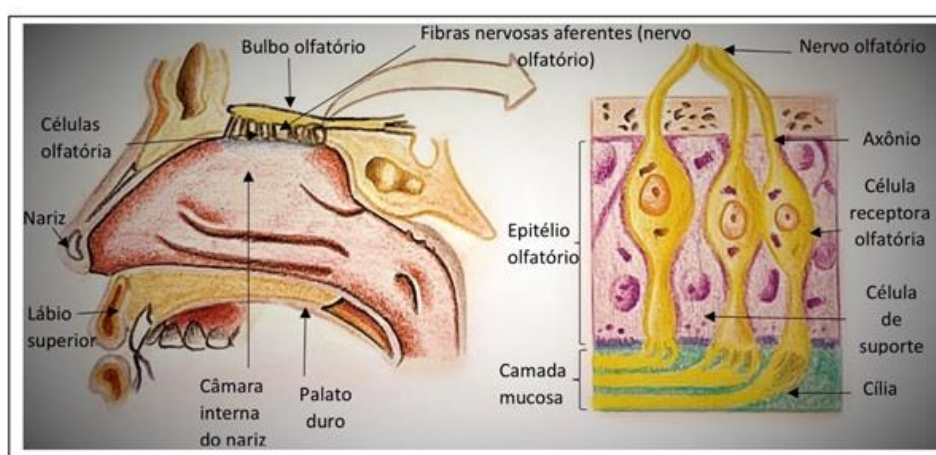
situando-se logo abaixo da placa cribriforme. Aproximadamente 25 milhões desses receptores olfatórios se encontram presentes em cada cavidade nasal dos adultos jovens. A região olfatória é composta por duas camadas: o epitélio olfatório e a lâmina própria. O epitélio olfatório abriga os corpos celulares de neurônios receptores olfatórios (NRO), células microvilares, células de sustentação e células basais. Já a lâmina própria é a camada de tecido conjuntivo subjacente, que contém os vasos sanguíneos, os nervos e as glândulas de Bowman, responsáveis por produzir o muco que dissolve as substâncias odoríferas (Figura 6).⁹⁴

Figura 6. Mucosa olfatória.



Fonte: Adaptado de Steven M. Bromley, *Smell and Taste Disorders: A Primary Care Approach*. American Family Physician 61, no. 2 (2000): 427-36.

Figura 7. Bulbo e nervos olfatórios.



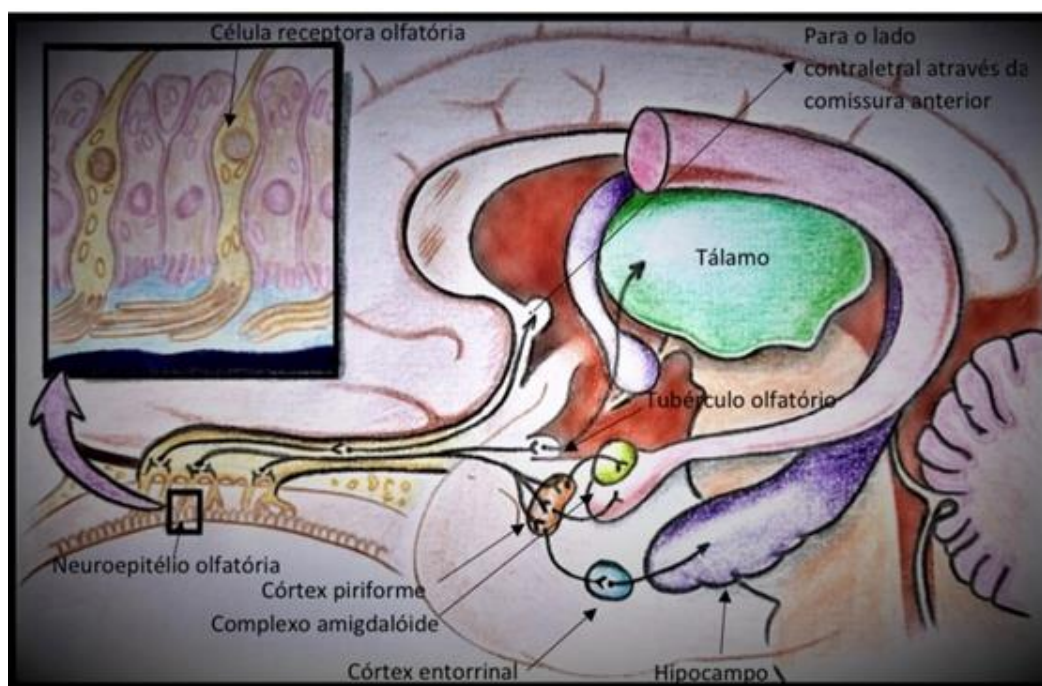
Fonte: Adaptado de Steven M. Bromley, *Smell and Taste Disorders: A Primary Care Approach*. American Family Physician 61, no. 2 (2000): 427-36.

O NRO é um neurônio bipolar; ou seja, apresenta um corpo celular com dois polos (sendo um o axônio e o outro, o dendrito). Seu dendrito projeta-se para a superfície do neuroepitélio olfatório e o axônio, não mielinizado, para o bulbo olfatório. O dendrito no epitélio

olfatório forma uma dilatação, chamada de vesícula olfatória, de onde se originam 20 cílios sensoriais. Estes se projetam pela camada de muco. Esses neurônios são os mais expostos do organismo e estão em contato direto com o ar da cavidade nasal (Figura 7).⁹⁵

O bulbo olfatório (Figuras 6 e 7) localiza-se superiormente à placa cribriforme, na base do córtex frontal. É composto pelas seguintes camadas: camada do nervo olfatório, camada glomerular, camada plexiforme externa, camada de células mitrais, camada de células plexiformes internas e camada de células granulares. Os axônios dos receptores entram em contato com os dendritos primários das células mitrais, formando os glomérulos olfatórios. Há cerca de 25000 axônios de células receptoras que convergem para cada glomérulo. Na camada seguinte, os dendritos das células mitrais e granulares formam extensas sinapses recíprocas. Seus axônios passam pelas estrias olfatórias intermediária e lateral até o córtex olfatório. Em seguida, os sinais distribuem-se via trato olfatório para a área septal, núcleo amigdalóide e córtex olfatório primário, projetando-se deste para o córtex orbitofrontal. As vias subsequentes atingem o hipotálamo, tálamo, hipocampo e gânglios basais (Figura 8).⁹⁶

Figura 8. Trato olfatório. Processamento de informações olfativas.



Fonte: Adaptado de Steven M. Bromley, *Smell and Taste Disorders: A Primary Care Approach*. American Family Physician 61, no. 2 (2000): 427-36.

O reconhecimento e a distinção dos odores ocorrem no SNC. A integração entre as informações odoríferas e as áreas límbicas, responsáveis pela memória e pelas emoções, processa-se no hipocampo e no hipotálamo lateral (Figura 8). O V par craniano (nervo trigêmeo), através de seus ramos oftálmicos e maxilares, contribui com até 30% da sensação

irritativa provocada por substâncias como amônia e pimenta. Como essa via trigeminal permanece preservada em indivíduos com anosmia, ela permite a detecção de simuladores. No epitélio olfatório, encontram-se as células de sustentação — responsáveis pela produção de muco e equilíbrio eletrolítico local — e as células microvilares, de função incerta. O muco, que reveste o epitélio, é secretado pelas glândulas de Bowman e contém imunoglobulinas (IgA e IgM), lactoferrina, proteínas de ligação a odorantes e lisozima. Diferente da placa contínua observada nos fetos, no adulto o neuroepitélio encontra-se entremeado ao epitélio respiratório. Com o envelhecimento, ocorre a substituição gradual do neuroepitélio olfatório por epitélio respiratório.⁹⁷

2.6.2 – FISILOGIA DO OLFATO

Para ocorrer o olfato, inicialmente, o estímulo olfatório ou odorífero deve ser inalado (entrar na cavidade nasal), não somente através da inspiração pelas narinas, mas também durante a expiração pelas coanas (Figura 5). Para isso, o estímulo deve ser volátil para melhor atingir o neuroepitélio olfatório, mas também deve ser hidrossolúvel para melhor se difundir pela camada de muco.⁹⁸

Após a partícula odorífera ligar-se aos receptores de odores, há o início da transdução ou a transformação em impulso elétrico (Figura 5). Ocorre uma ativação de uma proteína de ligação a nucleotídeos de guanina (proteína-G) específica que irá causar aumento do monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), ativando um canal iônico com influxo de sódio, gerando a percepção do odor pelo nervo olfatório. Há, também, proteínas de ligação de moléculas odoríferas que auxiliam a solubilizar compostos hidrofóbicos e aumentam a concentração de moléculas odoríferas nos receptores celulares em até 10000 vezes, potencializando o mecanismo de detecção.⁹⁹

Quando submetido a um odor contínuo, o sistema olfatório passa por uma adaptação rápida — ou dessensibilização — específica para aquele aroma, cessando sua percepção, enquanto o limiar para outros odores permanece inalterado. Este fenômeno é, em parte, de origem central, associado à hiperpolarização de neurônios corticais. No entanto, há evidências moleculares de que o cálcio intracelular atua como retroalimentação (*feedback*), fechando os canais iônicos abertos pelo AMPc e diminuindo a resposta dos receptores.^{100, 101}

2.6.3 – FATORES RELACIONADOS AO OLFATO

Na população em geral, o sexo feminino apresenta melhor percepção de odores do que o sexo masculino, considerando as mesmas faixas etárias.^{16,102}

Com a idade mais avançada, principalmente a partir da sexta década, a percepção do olfato tende a piorar.¹⁰³ Masala et al. estudaram população italiana de diferentes regiões do país e relataram melhores olfatos em indivíduos mais jovens e do sexo feminino.¹⁰⁴

Indivíduos com o nível socioeconômico e grau de escolaridade mais elevados apresentam resultados melhores no olfato.^{105, 106}

Tabagismo, traumatismo cranioencefálico, poluição do ar, rinite,¹⁰⁷ doenças degenerativas neurais,¹⁰⁵ infecções virais agudas e infecção ou pós-infecção pelo SARS-CoV-2 estão relacionados à diminuição do olfato.¹⁰⁸

2.6.4 – AVALIAÇÃO DO OLFATO

A perda temporária do olfato pode ser percebida pelo indivíduo por meio do não reconhecimento de odorantes presentes no seu ambiente doméstico, como a laranja, o café, a paçoca, o talco de bebê e o chocolate (Figura 9). Mas, para avaliação médica deve-se utilizar métodos ou instrumentos em que não haja interferência de outros sentidos, como o tato e a visão, que poderiam influenciar as respostas do paciente.¹⁰⁹

Figura 9. Odorantes de ambiente doméstico.



Fonte: Retirada do site: <<https://www.metropoles.com/saude/especialistas-ensinam-como-recuperar-olfato-e-paladar-depois-da-covid-19>> Acessado em 11 de janeiro de 2026

No decorrer dos anos, os instrumentos foram aprimorados, como a aplicação de questionários e o aperfeiçoamento dos recipientes que mantêm as substâncias odorantes, para que os testes se tornassem mais fidedignos e psicofísicos, como UPSIT®.¹⁶

2.6.5 – ISOTRETINOÍNA E OLFATO

A relação entre a ISO e o olfato ainda não está totalmente estabelecida. Os estudos realizados até o momento não utilizaram o UPSIT®, que é o método psicofísico e validado contemporaneamente.^{12, 110}

Kartal et al. (2017) avaliaram a função olfativa de 33 pacientes com acne (20 mulheres e 13 homens, entre 25 e 45 anos) em tratamento com ISO. Utilizando o *Sniffin' Sticks Test* (SST) e uma escala subjetiva (olfato ruim, regular ou bom) no início e após três meses, observou-se uma melhora subjetiva significativa ($p < 0,05$). Embora as pontuações no SST também tenham apresentado melhora, o resultado não atingiu significância estatística ($p = 0,059$).¹²

No entanto, o estudo de Kartal et al. não foi controlado e o SST tem apenas 12 substâncias e informa que o indivíduo tem alteração no olfato caso não acerte 9 ou mais substâncias, mas não o classifica como anosmia, hiposmia leve, hiposmia moderada ou hiposmia severa como no UPSIT®. Os resultados dos testes poderiam não definir adequadamente a extensão da disfunção olfativa, distorcendo potencialmente a percepção da capacidade olfativa.

Em estudo recente com 48 pacientes com acne e usuários de ISO, Kaya et al. (2026)¹¹¹ monitoraram o olfato e paladar em três momentos (antes, no 3º e no 6º mês do tratamento). Enquanto as médias das pontuações do paladar pioraram, o olfato não demonstrou alteração significativa. Entretanto, a metodologia empregada — *The Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC) Olfactory Test* ou Teste Olfativo do Centro de Pesquisa Clínica Quimiossensorial de Connecticut reduzido a 7 odores — pode ter limitado a detecção de disfunções olfativas leves devido à escala reduzida de pontuação (0-7). O CCCRC também não permite a classificação da disfunção olfativa em categorias distintas (desde normosmia até simulação) como o UPSIT®.¹⁵

O UPSIT® difere-se dos demais métodos por ser psicofísico e não utilizar outros sentidos para avaliar o olfato. É constituído por um total de 4 livretos e cada livreto contém 10 substâncias em microcápsulas ou tiras fixadas no rodapé de cada página, que ao serem raspadas, liberam um odor específico. Na mesma página que contém a substância, existem quatro alternativas. O paciente deve raspar a cápsula com um lápis, fazendo uma letra Z ou M para liberar o odor, inalando e assinalando uma das alternativas, mesmo que não identifique a substância (Figuras 10, 11 e 12) (Tabela 1). O número de acertos corresponde a certo escore com a nota entre 0 (nenhuma questão correta) e 40 (todas as questões corretas).

Figura 10. Livretos do Teste de Identificação do olfato, *University of Pennsylvania Smell Identification Test* ou Teste de identificação de Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT®) validado para a população brasileira.



O UPSIT® é composto por 4 livretos, contendo 10 páginas, totalizando 40 substâncias.

Fonte: Arquivo de foto do próprio autor.

Figura 11. Modelo de uma página do livreto do UPSIT®.

Para a liberação do odorante, o paciente deve riscar uma tira no canto inferior de cada página, usando um lápis próprio para o teste. Uma vez liberado o odorante, o paciente ao senti-lo, deve escolher uma entre quatro alternativas apresentadas, mesmo que não reconheça a substância.

Fonte: Arquivo de foto do próprio autor.

Figura 12. "Paciente" com livreto em mãos realizando o teste.



Após riscar a tira contendo o odorante no canto inferior da página, o paciente inala e tenta identificar a substância (princípio de “riscar, cheirar e assinalar” do UPSIT®).

Fonte: Arquivo de foto do próprio autor.

Tabela 1 – Substâncias padrões do UPSIT®

Livreto 1	Livreto 2	Livreto 3	Livreto 4
1. Pizza	11. Cebola	21. Perfume	31. Solvente
2. Chiclete	12. Suco de frutas	22. Flor	32. Grama
3. Mentol	13. Talco de bebê	23. Pêssego	33. Fumaça
4. Cereja	14. Jasmim	24. Pneu	34. Madeira
5. Óleo de motor	15. Canela	25. Picles	35. Uva
6. Menta	16. Gasolina	26. Abacaxi	36. Alho
7. Banana	17. Morango	27. Framboesa	37. Sabão
8. Cravo	18. Café	28. Laranja	38. Gás natural
9. Couro	19. Pão de mel	29. Nozes	39. Rosa
10. Côco	20. Maça	30. Melancia	40. Amendoim

UPSIT® denota *University of Pennsylvania Smell Identification Test*

Fonte: Fornazieri MA, Doty RL, Santos CA, Pinna FR, Bezerra TFP, Voegels RL. *A new cultural adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test*. Clinics. 2013; 68(1):65-8.

O UPSIT® é um teste padrão-ouro que utiliza o escore total para classificar o olfato em normosmia, hiposmia (leve, moderada ou severa), anosmia e provável simulador. Por sua alta confiabilidade, permite teste e reteste, além de aplicação sem a influência direta do examinador.^{14,15,16} Em 2013, Fornazieri et al. validaram o teste para maiores de 18 anos no Brasil e demonstraram que a interpretação da pontuação UPSIT® deve considerar a influência do sexo, com mulheres apresentando, em média, melhor desempenho que homens (Tabelas 2 e 3).¹⁶

Tabela 2 – Classificação do UPSIT® para o sexo masculino

Classificação	Total de pontos no UPSIT®
Normosmia	32 a 40 pontos
Hiposmia leve	28 a 31 pontos
Hiposmia moderada	24 a 27 pontos
Hiposmia severa	17 a 23 pontos
Anosmia	6 a 16 pontos
Provável simulador	0 a 5 pontos

UPSIT® denota *University of Pennsylvania Smell Identification Test*

Fonte: Fornazieri MA, Doty RL, Santos CA, Pinna FR, Bezerra TFP, Voegels RL. *A new cultural adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test*. Clinics.2013; 68(1):65-8.

Tabela 3 – Classificação do UPSIT® para o sexo feminino

Classificação	Total de pontos no UPSIT®
Normosmia	35 a 40 pontos
Hiposmia leve	31 a 34 pontos
Hiposmia moderada	26 a 30 pontos
Hiposmia severa	19 a 25 pontos
Anosmia	6 a 18 pontos
Provável simulador	0 a 5 pontos

UPSIT® denota *University of Pennsylvania Smell Identification Test*

Fonte: Fornazieri MA, Doty RL, Santos CA, Pinna FR, Bezerra TFP, Voegels RL. *A new cultural adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test*. Clinics.2013; 68(1):65-8.

Tanto o SST quanto o CCCRC (com 12 e 7 substâncias, respectivamente) são métodos muito utilizados em pesquisas para avaliação do olfato, por serem rápidos, baratos e focados em um número limitado de substâncias. No entanto, o UPSIT®, com 40 odorantes, oferece maior especificidade e precisão ao identificar uma gama de substâncias, com menor chance de falso-negativo.

O UPSIT® tem se tornado mais conhecido mundialmente devido à sua utilização para avaliar queixas olfativas nos pacientes que tiveram COVID-19, já que essa infecção pode alterar o olfato tanto na vigência quanto após a doença.^{112, 113}

O mecanismo envolvido na alteração da função olfativa pelos ácidos retinóicos (AR) ainda não é totalmente compreendido. Apesar das alterações epiteliais que levam ao nariz seco, a ISO ativa os RARs que estão presentes na maioria das células nucleadas; essa sinalização regula as células-tronco neurais olfativas ao longo da vida.^{114, 115} Acredita-se que algumas dessas células ativadas pelos AR sejam células basais, localizadas adjacente à membrana basal do epitélio olfatório — posição tipicamente ocupada por células basais horizontais, as quais são consideradas células-tronco neurais do epitélio olfatório adulto.¹¹⁶ Além

disso, o impacto da própria inflamação sistêmica induzida pela acne no desempenho olfativo merece investigação.^{114,116}

A redução do olfato pela ISO também pode ser atribuída à obstrução nasal (como barreira física) e/ou as outras alterações da mucosa, como o ressecamento (xerose), e condições frequentemente associadas a quadros de disfunção qualitativa e hemorragia nasal (epistaxe).^{10,59, 60}

A síntese lipídica sebácea (SLS) hidrata a passagem nasal e determina a viscosidade e elasticidade do muco que fica no topo da camada ciliar da mucosa. A SLS protege a mucosa do ressecamento e fornece uma fisiologia nasal apropriada. A ISO diminui a proliferação, a diferenciação e a atividade sebácea, causando um ressecamento mucocutâneo; isso pode levar à formação de crostas, obstruir a passagem e dar origem à queixa de obstrução nasal, resultando em prejuízo ao olfato.¹¹⁷

O clearance mucociliar (CMC) corresponde à interação entre o epitélio ciliado e as propriedades do muco, que garante a remoção de partículas estranhas, patógenos e toxinas da passagem nasal e é um bom indicador de uma fisiologia nasal normal. O CMC é facilmente afetado por toxinas, tabagismo, doenças nasossinusais, cirurgias e medicamentos, incluindo a ISO.¹⁰ O ressecamento mucocutâneo causado pelo tratamento com ISO pode aumentar a viscosidade do muco na passagem nasal ao alterar o equilíbrio hídrico e eletrolítico, provocando a sensação de obstrução nasal e, conseqüentemente, um provável déficit olfatório.¹¹⁸

Um equilíbrio ideal do fluido nasal é essencial para uma boa função olfativa. Para melhorar a captação de odorantes, um meio solúvel em água seria mais adequado, mas não tão exagerado para evitar congestão excessiva que poderia impedir o acesso dos odorantes aos receptores olfativos.⁶⁰

No entanto, pacientes com rinite apresentam congestão nasal e rinorréia, com produção excessiva de muco nasal, o que piora os sintomas obstrutivos e acarreta uma piora do olfato.¹¹⁸ Como a ISO diminui a SLS, leva a menor produção de muco e, por consequência, diminui os sintomas obstrutivos, o que teoricamente melhoraria o olfato desses pacientes.¹¹⁵

Adicionalmente, a ISO pode reduzir a espessura da mucosa e a contagem de células caliciformes (que produzem muco) durante o tratamento, acarretando atrofia. A atrofia é dose-dependente (níveis superiores a 0,50 mg/kg/dia-0,75 mg/kg/dia). Entretanto, essas alterações são reversíveis. A função da mucosa, incluindo o tempo de depuração mucociliar e a qualidade do muco, retorna ao normal entre um a dois meses após a interrupção do fármaco.^{10, 59}

Pesquisa quantitativa sobre a dinâmica da produção de fluido nasal e obstrução nasal antes, durante e depois do tratamento com ISO poderia esclarecer o impacto desta terapia sobre estes aspectos e o comprometimento associado na função olfativa.

3 JUSTIFICATIVA

Primeiramente, justifica-se pela aplicação do UPSIT®, método psicofísico padrão-ouro, até o momento não estudado em pacientes com acne usuários de ISO. Além disso, não há dados sobre o status olfativo no período pós-tratamento com ISO. O estudo também visa preencher uma lacuna comparativa entre pacientes com acne, com e sem rinite associada. Por fim, a pesquisa é necessária para atualização farmacológica, visto que, após 40 anos de liberação pelo FDA, ainda não há referências em bula sobre a relação do medicamento com o olfato.

4 OBJETIVOS

4.1 – OBJETIVO GERAL

4.1.1. Determinar a prevalência de acometimento olfativo em pacientes com acne em tratamento com ISO oral, utilizando teste psicofísico validado.

4.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.2.1. Verificar quais variáveis estão correlacionados ou associados à alteração olfativa;

4.2.2. Comparar os resultados do grupo exposto com o grupo não exposto à ISO;

4.2.3. Identificar quais substâncias/odorantes são menos reconhecidas pelos pacientes expostos à ISO;

4.2.4. Verificar a ocorrência de autopercepção de alteração olfatória em usuários de ISO;

4.2.5. Avaliar o efeito diferencial da ISO no comprometimento do olfato em pacientes com e sem rinite;

4.2.6. Investigar a reversibilidade do déficit olfatório.

5 METODOLOGIA

5.1 – DELINEAMENTO, POPULAÇÃO E AMOSTRAGEM

A pesquisa consistiu em dois estudos: um transversal (Estudo 1) e outro longitudinal (Estudo 2). Devido à ausência de dados prévios sobre a prevalência de alterações olfativas por ISO utilizando o UPSIT®, o Estudo 1 serviu como um piloto transversal. Com base em seus resultados parciais, procedeu-se ao Estudo 2.

A população foi composta por um grupo de pacientes do Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário (AEHU) da Universidade Estadual de Londrina (UEL) que buscaram atendimento direto ou foram encaminhados para tratamento de acne, desde que concordassem em participar da pesquisa e atendessem aos critérios de inclusão.

5.1.1 – ESTUDO 1 (TRANSVERSAL)

5.1.1.1 – AMOSTRA

O estudo transversal utilizou uma abordagem controlada na captação de indivíduos expostos e não expostos à ISO, visando analisar os efeitos do medicamento. A amostragem foi não probabilística por conveniência. Para cada indivíduo exposto, selecionou-se um controle por idade e sexo, sem a necessidade de diagnóstico ou classificação semelhante de acne; portanto, pacientes com outros diagnósticos do AEHU também foram incluídos no grupo não exposto. O objetivo foi avaliar a prevalência e os fatores associados ou correlacionados ao déficit olfatório. Foram incluídos todos os casos consecutivos de pacientes com acne usuários de ISO atendidos no AEHU, entre julho de 2022 e julho de 2023, desde que aceitassem participar do estudo e preenchessem os critérios de inclusão.

Para saber se o estudo teria o poder para identificar as diferenças de prevalências que os pesquisadores pretendiam testar, foi realizado o cálculo do tamanho amostral para estudo transversal. Estimou-se a necessidade de 35 pacientes em cada grupo, com base na expectativa *a priori* de ocorrência de disfunção olfatória em até 50,0% dos expostos e 15,0% entre os não expostos, com nível de significância (alfa) de 0,05 e poder de 90,0%.^{119, 120}

5.1.1.2 – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Sujeitos: Foram recrutados pacientes (18 a 60 anos) em uso de ISO (dose de 0,5 - 1 mg/kg/dia). Adolescentes foram excluídos, visto que o UPSIT® é validado apenas para indivíduos acima de 18 anos. Contudo, no braço transversal, incluíram-se jovens de 17 anos que estivessem cursando o último ano do ensino médio. Foram selecionados pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 há mais de três meses, que já tivessem recuperado o olfato ou que não

relataram perda olfativa. Somente os pacientes sintomáticos fizeram testes rápidos para a doença com amostra de *swab* nasal.

Critérios de inelegibilidade/exclusão: pacientes com doença olfativa prévia ao estudo, como a causada por traumas cranioencefálicos ou por disfunções pós-infecções de vias aéreas (incluindo a por SARS-CoV-2), além de indivíduos que não compreendessem o funcionamento do teste.

5.1.1.3 – VARIÁVEIS

5.1.1.3.1 Variáveis qualitativas (categóricas)

a) Nominal: sexo, raça, profissão, ocupação.

b) Ordinal: escolaridade, classe social, classificação da acne (I, II, III, IV e V)

c) Dicotômica: Rinite (sim ou não); Tabagismo (sim ou não); se já consultou com médico otorrinolaringologista/ médico do nariz (sim ou não); alteração do cheiro (sim ou não); exames laboratoriais alterados até o momento de aplicação do teste (sim ou não).

5.1.1.3.2. Variáveis quantitativas (numéricas)

a) Discreta: idade, valor do UPSIT (0-40), tempo de uso do medicamento, dose acumulada em mg da ISO (corresponde a somatória das doses diárias até o momento da aplicação do UPSIT®).

b) Contínua: peso.

5.1.1.4 – INSTRUMENTOS UTILIZADOS

a) Formulário próprio

Além do pesquisador principal, os formulários também foram preenchidos por médicos residentes em Dermatologia após serem treinados. Coletadas as informações sobre número do prontuário, nome, sexo, raça, idade, peso, telefone, escolaridade, renda familiar, dose acumulada de ISO, pontuações do UPSIT® e do NOSE.

b) UPSIT®

A aplicação do teste olfatório ocorreu após o preenchimento do formulário, já que uma das perguntas visava saber se o paciente tinha conhecimento de sua diminuição do olfato, evitando que o resultado do UPSIT® influenciasse na resposta.

c) *Nasal Obstruction Symptom Evaluation Scale* (NOSE)

Para os participantes com sintomas obstrutivos das vias aéreas nasais, foi utilizado um questionário validado, NOSE, para avaliar o grau dos sintomas de obstrução nasal.¹²¹

5.1.1.5 – TABULAÇÃO E O TRATAMENTO DOS DADOS

Os dados coletados foram compilados para tabela do Excel para posterior análise estatística descritiva.

Os dados quantitativos foram descritos por média, valores mínimo e máximo, desvio-padrão. Dados categóricos foram expressos em contagens e percentuais.

O teste paramétrico, teste t de Student, foi utilizado para as médias das variáveis se- guiram a distribuição normal.

Do escore total do UPSIT®, para cada categoria da variável qualitativa, após verificação de distribuição de normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk, utilizou-se para comparação dos resultados obtidos, o teste não paramétrico de Mann-Whitney ou teste não paramétrico de Kruskal-Wallis.

Para as variáveis quantitativas discretas (idade e tempo de tratamento), utilizou-se o teste não paramétrico de correlação de Spearman, para verificar a relação entre essas variáveis e a variável dependente (escore do UPSIT®).

O teste exato de Fisher foi utilizado para avaliar as diferenças nas proporções de identificações corretas de odorantes.

Para verificar a variável resposta (pontuação do UPSIT®) em função das multivariáveis explanatórias de sexo (qualitativa nominal), de idade (quantitativa discreta) e da escolaridade (qualitativa ordinal) foi realizado um teste de normalidade (Shapiro-Wilk). Para o melhor modelo ajustado foram analisados os resíduos e calculado o coeficiente de determinação múltipla (R^2) e o Critério de Informação de Akaike (AIC). Para o melhor modelo utilizou-se o maior R^2 ajustado e o menor AIC.

Foram utilizados os programas Stata® (versão 13.0, *StataCorp*, Texas), Jamovi e *R Studio*. O programa *IBM SPSS Statistics* (versão 22.0) foi utilizado para a análise estatística final. Foi adotado um nível de significância estatística de 5 % ($p < 0,05$) e intervalo de confiança (IC) de 95 %.

5.1.1.6 – ÉTICA

Projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UEL, sob o registro CAAE 48734521.5.0000.5231. O termo de consentimento livre e esclarecido e o de assentimento foram obtidos de todos os pacientes antes da participação na pesquisa.

5.1.2 – ESTUDO 2 (LONGITUDINAL)

5.1.2.1 – AMOSTRA

O estudo longitudinal envolveu pacientes com acne que iniciariam o tratamento com ISO oral, provenientes do AEHU da UEL ou encaminhados a esse serviço. Utilizou-se amostragem não probabilística por conveniência, incluindo todos os casos consecutivos que atendessem aos critérios de seleção e aceitassem participar da pesquisa. O período de seleção abrangeu os anos de 2023 e 2024, mas houve seguimento de pacientes até dezembro de 2025, devido à aplicação do UPSIT® e do NOSE entre o segundo e o terceiro mês após a suspensão do medicamento.

O tamanho da amostra para este estudo longitudinal foi estimado em 34 indivíduos para detectar uma diferença mínima de 2 pontos nas pontuações do UPSIT® entre os três momentos de avaliação, usando um modelo de dados dependentes, assumindo um desvio padrão de 3,5 pontos, uma correlação mínima de 0,5 entre os momentos, um poder estatístico de 90% e um erro tipo I bilateral de 5%. Considerando uma taxa de descontinuação prevista de até 30%, a amostra foi aumentada para 46 participantes para compor a análise por protocolo.¹¹⁹

5.1.2.2 – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Sujeitos: foram incluídos indivíduos com 18 anos ou mais, com acne, indicados para receber prescrição de ISO na dose de 0,5-1 mg/kg/dia, atingindo a dose acumulada de 120-150 mg/kg ao final do tratamento. Pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 há mais de três meses, que já tivessem recuperado o olfato ou que não relatassem perda olfativa, também poderiam entrar no estudo. Somente os pacientes sintomáticos fizeram testes rápidos para a doença com amostra de *swab* nasal.

Crítérios de inelegibilidade: pacientes com doença olfativa prévia ao estudo, como a causada por traumas cranioencefálicos ou por disfunções pós-infecções de vias aéreas (incluindo a por SARS-CoV-2), além de indivíduos que não compreendessem o funcionamento do teste.

Critérios de exclusão: seriam excluídos pacientes que apresentassem, durante o estudo: acidente vascular cerebral, infecção por SARS-CoV-2, aumento de 2,5 vezes no limite superior de Aspartato aminotransferase (AST) ou de Alanina aminotransferase (ALT), interrupção do uso de ISO ou não comparecimento à nasoendoscopia.

5.1.2.3 – VARIÁVEIS

5.1.2.3.1 Variáveis qualitativas (categóricas)

- a) Nominal: sexo, raça, profissão, ocupação.
- b) Ordinal: escolaridade, classe social, classificação da acne (I, II, III, IV e V).
- c) Dicotômica: Rinite (sim ou não); Tabagismo (sim ou não); se já consultou com médico otorrinolaringologista/ médico do nariz (sim ou não); alteração do cheiro (sim ou não).

5.1.2.3.2 Variáveis quantitativas (numéricas)

- a) Discreta: idade, valor do UPSIT® (0-40), tempo de uso do medicamento, dose acumulada em mg da ISO.
- b) Contínua: peso, AST, ALT, lipidograma.

5.1.2.4 – INSTRUMENTOS UTILIZADOS

Foram utilizados:

a) Formulário próprio

Além do pesquisador principal, os formulários também foram preenchidos por médicos residentes em Dermatologia após serem treinados. Foram coletadas as informações sobre número do prontuário, nome, sexo, raça, idade, peso, telefone, escolaridade, renda familiar, dose acumulada de ISO, pontuações do UPSIT® e do NOSE, valores de transaminases (AST e ALT), Colesterol total e triglicerídeos.

b) UPSIT®

Realizado em três momentos distintos: T1 (antes do início do tratamento), T2 (último mês do tratamento) e T3 (dois meses após finalizar o tratamento).

c) NOSE

Realizado nos mesmos momentos da aplicação do teste olfatório (T1, T2 e T3).

d) Nasofibroscopia

O exame foi realizado por um médico residente da Otorrinolaringologia com supervisão de um preceptor especialista, em momento único, com o intuito de avaliar estruturas obstrutivas, como hipertrofia de conchas inferiores e pólipos nasais.

Foi utilizado um nasofibroscópio rígido, marca *Karl Storz*, com óptica de 30 graus. Com o paciente sentado em cadeira de exame otorrinolaringológico, foi realizada anestesia tópica com lidocaína *spray* 2% sem vasoconstritor, seguida da introdução da óptica em cada cavidade nasal.

5.1.2.5 – TABULAÇÃO E O TRATAMENTO DOS DADOS

Um plano de análise estatística ou *Statistical Analysis Plan* (SAP) foi criado para o estudo longitudinal, intitulado de “Um estudo de coorte prospectivo em ambulatório de hospital universitário: os efeitos da isotretinoína oral sobre a função olfatória dos pacientes com acne.” Seu depósito foi aceito e arquivado no ARCA - Repositório Institucional da Fiocruz, e foi atribuído o seguinte identificador: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/58724>

Os dados coletados foram compilados para tabela do Excel para posterior análise estatística descritiva seguindo quase todos os mesmos tratamentos estatísticos do estudo transversal. O que se diferenciaram foram:

- a) medidas repetitivas de Análise de Variância (ANOVA) foram utilizadas para comparar de avaliação do UPSIT® diferentes momentos;
- b) para avaliar as diferenças nas proporções de identificações corretas de odorantes, entre os três momentos, foi utilizado o teste Q de Cochran, e a significância das comparações múltiplas foi ajustada usando o procedimento de Benjamini-Hochberg para controlar a taxa de falsos positivos em 5%;
- c) o procedimento de Šidák foi utilizado para controlar a taxa de erro tipo I decorrente de múltiplos testes.

O programa IBM SPSS 31v foi utilizada para a análise estatística final. Os valores de $p < 0,05$ e IC de 95% foram considerados no presente estudo.

5.1.2.6 – ÉTICA

Projeto aprovado pelo CEP da UEL, sob o registro CAAE 48734521.5.0000.5231. O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os pacientes antes da participação na pesquisa.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 – ARTIGOS

6.1.1 – ARTIGO 1

Os resultados do estudo transversal foram demonstrados na forma de um artigo científico intitulado “*Prevalence and factors associated with olfactory impairment among patients with acne treated with oral isotretinoin: a cross-sectional study*” que foi publicado no periódico científico “*Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*”.

The full names of each author

Rogério Nabor Kondo, MD, MsC (1) ^a

Hélio Amante Miot, MD, PhD (2) ^b

Elouise Zwirtes Frare, MD (1) ^c

Ellen Cristine Duarte Garcia, BMED, PhD (1) ^d

Abner Hikaru Yamakami, MD (1) ^e

Marco Aurélio Fornazieri, MD, PhD (1) ^f

ORCID number of the author(s)

^a ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1848-3314>

^b ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2596-9294>

^c ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1588-9282>

^d ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4083-8049>

^e ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6352-5541>

^f ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5213-2337>

Affiliations

(1) *State University of Londrina, Londrina, PR, Brazil*

(2) *Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP Medical School, Botucatu, SP, Brazil*

Name of the institution(s) at which the research was conducted:

State University of Londrina, Londrina, PR, Brazil

Agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved: a, b, c, d, e, f.

Corresponding author

Prof. Rogério Nabor Kondo

60 Robert Koch Avenue, Londrina (Paraná), Brazil

ZIP CODE: 86038-350

Phone: 55 43 99972-5668

E-MAIL: kondo.dermato@uel.br

Title: *Prevalence and factors associated with olfactory impairment among patients with acne treated with oral isotretinoin: a cross-sectional study.*

Abstract

Keywords: *Acne; anosmia; isotretinoin; nasal diseases; smell disorders.*

Objective: *This study aimed to investigate the prevalence and factors associated with olfactory dysfunction in individuals exposed to isotretinoin for the treatment of acne, using a validated method that was the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT®).*

Methods: *This cross-sectional study enrolled age and sex-controlled patients with acne who were current users of oral isotretinoin and unexposed controls without olfactory complaints. UPSIT and a validated questionnaire were administered to evaluate the quality of life in patients presenting symptoms of nasal obstruction.*

Results: *A total of seventy patients were recruited, with 35 in the exposed group and 35 in the unexposed group, consisting of 18 males and 17 females in each group, aged from 17 to 47 years old. The prevalence of olfactory dysfunction was higher in the exposed group compared to the non-exposed group (62.9% vs. 17.1%), yielding a prevalence ratio (PR) of 3.7 (95%CI: 1.9–7.1). Among the exposed individuals, gasoline, orange, coffee, and wood exhibited the highest rates of identification errors ($\geq 54\%$). Olfactory function demonstrated a negative correlation with treatment duration ($p=0.01$), cumulative dose ($p=0.02$), and nasal obstruction ($p=0.02$).*

Conclusions: *Olfactory dysfunction was more prevalent among isotretinoin users, despite the patients being unaware of the disorder. Olfactory changes were correlated with treatment duration, cumulative dose, and nasal obstruction.*

Keywords: *Acne; anosmia; isotretinoin; nasal diseases; smell disorders.*

Introduction

Acne is the leading reason for seeking dermatological care, with an estimated global prevalence of 9.4% across all age groups.^{1,2} While it is more commonly observed in adolescents, it can also affect individuals of varying ages, with approximately 98.7% of cases occurring before the age of 25.³ This skin condition inflicts a significant impact on quality of life and is often linked to affective disorders such as depression and anxiety.⁴

Various treatment guidelines have been proposed for acne, encompassing a spectrum from topical to systemic medications.⁵ Oral isotretinoin (ISO) is a 13-cis-retinoic acid that has been approved by the Food and Drug Administration (FDA) since 1982 for the treatment of acne.⁶ In Brazil, it has been approved by the National Health Surveillance Agency since 1990.⁷ Although several side effects have been documented over the years, oral ISO continues to be available in the market due to its effectiveness and safety profile.

Mucosal dryness and epithelium thinning are the main adverse effects of the treatment with ISO.⁸ On the nasal cavity, dryness and epistaxis have been reported; however,⁹ limited uncontrolled studies have been conducted to assess the changes in smell function among these individuals.¹⁰ Despite a report of olfactory disturbance following the treatment with ISO,¹¹ the medication leaflet does not list dysfunction in smell as one of its adverse effects. Meanwhile, olfactory changes can have negative impacts, as smell influences people's nutrition, safety, and overall well-being.^{12,13}

This study aimed to investigate the prevalence and factors associated with olfactory dysfunction in individuals exposed to ISO for the treatment of acne.

Methods

A cross-sectional study was conducted on the population of the Municipality of Londrina, Brazil. Non-probabilistic convenience sampling was employed, involving the inclusion of all consecutive cases of acne available, provided they met the inclusion criteria and consented to participate in the study. Participants exposed to ISO and controls were controlled by age and sex.

The participants aged more than 17 years without olfactory complaints, were currently users of ISO or were never exposed to it (controls). Exclusion criteria included patients with olfactory disease resulting from traumatic brain injury, those who underwent facial radiotherapy, those with reported dysfunction following airway infections (including those caused by SARS-CoV-2), and those who did not comprehend the test. Patients who were infected with COVID-19 more than a month ago and who recovered their sense of smell or who reported no olfactory loss were included in the study. The study was conducted at the Dermatologic Clinic of the University Hospital (AEHU) of the State University of Londrina and was approved by the Research Ethics Committee of the State University of Londrina. All the participants signed the informed consent.

Data were collected by administering a form to patients and extracting information from the electronic medical records between July/2022, and July/2023.

The main outcome was the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT®), which contains 40 odors, was used to assess olfactory function.¹⁴ This test consists of four booklets with 10 substances each, in which the individual scratches a brown stripe at the bottom of each page, smells it, and selects an option among the four alternatives. The UPSIT® score varies from 0 to 40 depending on the number of correct answers for the substances, classifying the performance of the participant as normosmia (≥ 32 for men and ≥ 35 for women), mild hyposmia (≥ 28 and ≤ 31 for men; $31 \geq$ and ≤ 34 for women), moderate hyposmia (≥ 24 and ≤ 27 for men; $26 \geq$ and ≤ 30 for women), severe hyposmia (≥ 17 and ≤ 23 for men; $19 \geq$ and ≤ 25 for women), anosmia (≥ 6 and ≤ 16 for men; $6 \geq$ and ≤ 18 for women), or a possible simulator (≥ 0 and ≤ 5 for men and women).¹³

For the participants with obstructive symptoms of the nasal airways, a validated questionnaire, the Nasal Obstruction Symptom Evaluation Scale (NOSE), was used to assess the quality of life of patients with symptoms of nasal obstruction.¹⁵

The prevalence of olfactory dysfunction was represented by the percentiles for each substance within the groups. The effect size was estimated by the prevalence ratio (PR), and its 95% confidence interval (95% CI).

The normality of the distributions was assessed by the Shapiro-Wilk test.¹⁶ The comparison between quantitative variables was achieved by the Mann-Whitney test, and the comparison between qualitative variables was performed by Pearson's Chi-squared test, Fisher's exact test, and Chi-squared for trend.¹⁷ The correlations between the UPSIT® and NOSE scores with time and dose of ISO were assessed by Spearman's rank correlation coefficient (ρ).¹⁸

All data were compiled into an Excel spreadsheet for subsequent statistical analyses. The IBM SPSS Statistics program (version 22.0) was used for statistical analysis. Significance was set as $p\text{-value} < 0.05$.¹⁹

The sample size was estimated based on the a priori expectation of olfactory dysfunction occurring in up to 50% of the cases and 15% among the controls, with a significance level (alpha) of 0.05 and a power of 90%.¹⁹

As it was a cross-sectional study, the patients, after applying UPSIT®, were followed up on an outpatient basis to evaluate only their acne until the end of treatment with ISO.

Results

A total of 70 participants (35 current users of ISO, and 35 controls) were enrolled in this study. The main characteristics of the sample are presented in Table 1, and the groups were homogeneous regarding the main baseline variables. Olfactory complaints were not reported by any participant in either group. Among the ISO group, four participants reported a history of COVID-19 infection for more than 4 months, but without olfactory complaints or impairments in the olfactory test (they presented normosmia). Smoking was more prevalent among controls, and rhinitis, among the ISO group.

All participants in the ISO group were on a daily dose of 40mg and reported no previous relevant adverse events or interruptions in their treatment.

<<Table 1>>

The olfactory function was worse among exposed individuals (UPSIT® = 32.3 vs. 35.7; $p < 0.001$). The prevalence of olfactory loss (hyposmia) was higher among individuals exposed to ISO (62.9% vs. 17.1%; $p < 0.001$), leading to a prevalence ratio (PR) of 3.7 (95% CI: 1.9–7.1).

Regarding the severity of hyposmia, no participants were categorized as anosmia or severe hyposmia. Among the controls, there were no participants with moderate or severe hyposmia, while four (11.4%) participants in the ISO group were categorized as having moderate hyposmia. These results remained consistent when analyzed separately by gender ($p \leq 0.01$).

There were no significant correlations between the UPSIT® scores and age, as well as education level and family income in both groups ($p > 0.05$). In the exposed group, there were inverse

correlations between UPSIT scores and treatment length ($\rho = -0.41$; $p = 0.01$), an accumulated dose of ISO ($\rho = -0.39$; $p = 0.02$), and NOSE scores ($\rho = -0.40$; $p = 0.02$).

Regarding the substances tested in the UPSIT®, gasoline, coffee, orange, and wood were the ones with the highest identification errors among the ISO group, with less than 45% correct answers. Conversely, in the control group, motor oil, pickles, and grass were the substances with the most errors, achieving 60% correct answers (Table 2).

<<Table 2>>

Discussion

This study depicted an elevated prevalence of olfactory impairment among individuals exposed to ISO, despite a lack of self-reported olfactory complaints. The severity of the olfactory dysfunction was also correlated with the cumulative dose, length of treatment, and nasal obstructive symptoms, reinforcing the causality of the findings.

A Turkey investigation with 33 patients undergoing treatment with ISO assessed the olfactory function utilizing the Sniffin' Sticks Test (SST) before and after three months of treatment. They concluded that ISO improved the performance of patients in the scores of the olfactory test, despite the changes in the prevalence of hyposmia resulted in marginal significance. Nevertheless, the study was not controlled, and the SST has only 12 ranks which may not adequately define the extent of olfactory dysfunction, potentially skewing the perception of olfactory capability.¹⁰

Another olfactory test validated in Brazil (country of the present study) would be the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC), but it was not carried out due to the authors' choice to use only the UPSIT®, which already entailed a high cost for the research.²⁰

The mechanism behind the alteration of the olfactory function by retinoids is not well known. Despite epithelial alterations leading to a dry nose, ISO activates retinoic acid receptors (RARs) which are present in most nucleated cells, and the signaling through RARs regulates olfactory neural stem cells throughout life.^{21,22} Some of these RA-activated cells are believed to be basal cells, located directly adjacent to the olfactory epithelium basement membrane, a position typically occupied by horizontal basal cells, which are presumed to be adult OE neural stem cells.²³ In addition, the role of systemic inflammation induced by acne in olfactory performance should be elucidated.

The negative impacts of ISO on olfactory function could also be attributed to nasal obstruction, and other mucosal changes, as documented in related investigations regarding qualitative olfactory dysfunction, obstruction, epistaxis, and xerosis of the nasal mucosa, which might contribute to a decrease in the sense of smell.^{9,24,25} Indeed, an ideal balance of the nasal fluid is essential for good olfactory function. To improve the capture of odorants, a water-soluble medium would be more suitable, but not so exaggerated to avoid excessive congestion that might impede the odorants' access to the olfactory receptors.²⁴ Quantitative research into the dynamics of nasal fluid production and nasal obstruction before, during, and after ISO treatment could shed light on the impact of this therapy on these aspects and the associated compromise in olfactory function.

Interestingly, no correlation was observed between UPSIT[®] scores and socioeconomic factors such as family income or educational level in this sample, despite previous studies suggesting higher socioeconomic status may correlate with better olfactory function, probably due to their ability to use cognitive strategies and draw upon life experiences to differentiate the sense of smell.²⁶ This discrepancy reassures a dominant impact of ISO on olfactory function over socioeconomic influences. Moreover, the expected decrease in smell with age was not detected in this study, nevertheless, our sample could be too young to perceive this effect.²⁷

Other factors could influence the study such as smoking, respiratory infections and rhinitis.¹⁴ There were no smoking patients and only individuals more than 4 months after COVID infection without flu-like symptoms and without olfactory complaints entered the study. Patients with rhinitis were not in crisis and had no olfactory complaints either.

The impairment of olfactory function can also significantly affect quality of life and pose safety risks. This is particularly concerning for ISO users, who exhibited considerable difficulties in identifying critical odors like gasoline, highlighting the importance of these findings.²⁸

Patients were advised to see an otorhinolaryngologist for olfactory training, but the authors believe that the sense of smell will recover after 2 months of stopping isotretinoin, as with other side effects.^{21, 25}

Despite the worldwide use of ISO for acne and other conditions,²⁹ studies on its effects on olfactory function remain scarce. This study has limitations because it is monocentric and has a cross-sectional design. The fibronasoscopic examination was not performed because the patients did not present clinical signs and symptoms of mouth breathing, snoring or nasal deformity, but it would be another limitation as it could exclude other causes of olfactory dysfunction such as the presence of polyps.³⁰ Longitudinal follow-up of patients with olfactory

impairment after discontinuation of ISO is warranted to further understand the dynamics of this condition.

In conclusion, this study revealed a notable prevalence of olfactory dysfunction among ISO users, despite it was not accompanied by self-recognition of the condition. These results highlight the association between ISO exposure and reduced olfactory function, underscoring the importance of raising awareness by the clinicians and conducting further research to address this adverse effect.

References

1. Miot HA, Penna GO, Ramos AMC, et al. Profile of dermatological consultations in Brazil (2018). *An Bras Dermatol.* 2018 Nov/Dec;93(6):916-928. doi: 10.1590/abd1806-4841.20188802.
2. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep.* 2020 Apr 1;10(1):5754. doi: 10.1038/s41598-020-62715-3.
3. Kutlu Ö, Karadağ AS, Wollina U. Adult acne versus adolescent acne: a narrative review with a focus on epidemiology to treatment. *An Bras Dermatol.* 2023 Jan-Feb;98(1):75-83. doi: 10.1016/j.abd.2022.01.006.
4. Saei Ghare Naz M, Ramezani Tehrani F, Behrooz Lak T, et al. Quality of Life and Emotional States of Depression, Anxiety and Stress in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Study. *Psychol Res Behav Manag.* 2020;13:203-209. doi: 10.2147/PRBM.S241192.
5. Corcoran L, Muller I, Layton AM, et al. Systematic review of clinical practice guidelines for acne vulgaris published between January 2017 and July 2021. *Skin Health Dis.* 2023;3(4):e240. doi: 10.1002/ski2.240.
6. Alramthan A, Abdulkader A, Al-Rushood A. Acne fulminans and isotretinoin. *Eur J Dermatol.* 2019;29(4):438-439.
7. Bagatin E, Costa CS, Rocha MADD, et al. Consensus on the use of oral isotretinoin in dermatology - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol.* 2020;95 Suppl 1(Suppl 1):19-38. doi: 10.1016/j.abd.2020.09.001.
8. Sampaio SAP, Bagatin E. [Experiência de 65 anos no tratamento da acne e de 26 anos com isotretinoína oral]. *An Bras Dermatol.* 2008;83(4):361-7. doi: 10.1590/S0365-05962008000400012.
9. Tasli H, Yurekli A, Gokgoz MC, Karakoc O. Effects of oral isotretinoin therapy on the nasal cavities. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020 Jan-Feb;86(1):99-104. doi: 10.1016/j.bjorl.2018.10.004.
10. Kartal D, Yaşar M, Kartal L, Özcan I, Borlu M. Effects of isotretinoin on the olfactory function in patients with acne. *An Bras Dermatol.* 2017;92(2):191-195. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175483.

11. Heise E, Schnuch A. Taste and olfactory disturbances after treatment for acne with isotretinoin, a 13-cis-isomer of retinoic acid. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1990;247(6):382-3. doi: 10.1007/BF00179013.
12. Doty RL. Age-Related Deficits in Taste and Smell. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018 Aug;51(4):815-825. doi: 10.1016/j.otc.2018.03.014.
13. Kondo RN, Araújo MCP, Ramos PM, Miot HA, Fornazieri MA. High prevalence of olfactory impairment among leprosy patients: A cross-sectional study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2023 Apr 5;17(4):e0010888. doi: 10.1371/journal.pntd.0010888.
14. Fornazieri MA, Doty RL, Santos CA, Pinna Fde R, Bezerra TF, Voegels RL. A new cultural adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Clinics (Sao Paulo).* 2013;68(1):65-8. doi: 10.6061/clinics/2013(01)oa10.
15. Shastri K, Gao Y, Davis SJ, et al. Normative Values of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation Scale. *Facial Plast Surg Aesthet Med.* 2023;25(1):35-39. doi: 10.1089/fpsam.2021.0303.
16. Miot HA. Assessing normality of data in clinical and experimental trials. *J Vasc Bras.* 2017; 16(2):88-91. doi: 10.1590/1677-5449.041117.
17. Miola AC, Miot HA. Comparing categorical variables in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras.* 2022;21:e20210225. doi: 10.1590/1677-5449.20210225.
18. Miot HA. Correlation analysis in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras.* 2018;17(4):275-279. doi: 10.1590/1677-5449.174118.
19. Miola AC, Miot HA. P-value and effect-size in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras.* 2021;20:e20210038. doi: 10.1590/1677-5449.210038.
20. Fenólio GHM, Anselmo-Lima WT, Tomazini GC, Compagnoni IM, Amaral MSAD, Fantucci MZ, et al. Validation of the Connecticut olfactory test (CCCRC) adapted to Brazil. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2022;88(5):725-732.
21. Shalita AR. Mucocutaneous and systemic toxicity of retinoids: monitoring and management. *Dermatologica.* 1987;175 Suppl 1:151-7. doi: 10.1159/000248878.

22. Whitesides J, Hall M, Anchan R, LaMantia AS. Retinoid signaling distinguishes a subpopulation of olfactory receptor neurons in the developing and adult mouse. *J Comp Neurol.* 1998;394(4):445-61.
23. Schwob JE. Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *Anat Rec.* 2002;269(1):33-49. doi: 10.1002/ar.10047.
24. Wang Y, Lipner SR. Retrospective analysis of smell and taste disturbances associated with dermatologic medications reported to the United States Food and Drug Administration and relevance to COVID-19 infections. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):682-684. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.057.
25. İşlek A, Yıldız MG. Evaluation of Nasal Mucociliary Clearance, Nasal Obstruction Symptom Evaluation, and Epistaxis Severity Score in Isotretinoin Treatment. *Ear Nose Throat J.* 2021;100(8):566-569. doi: 10.1177/0145561320920425.
26. Fornazieri MA, Doty RL, Bezerra TFP, et al. Relationship of socioeconomic status to olfactory function. *Physiol Behav.* 2019;198:84-89. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.10.011.
27. Doty RL, Kamath V. The influences of age on olfaction: a review. *Front Psychol.* 2014;5:20. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00020.
28. Croy I, Nordin S, Hummel T. Olfactory disorders and quality of life-an updated review. *Chem Senses.* 2014;39(3):185-94. doi: 10.1093/chemse/bjt072.
29. Bagatin E, Costa CS, Rocha MADD, et al. Consensus on the use of oral isotretinoin in dermatology - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol.* 2020;95 Suppl 1(Suppl 1):19-38. doi: 10.1016/j.abd.2020.09.001.
30. Galletti C, Ragusa M, Sireci F, Ciodaro F, Barbieri MA, Giunta G, et al. Dupilumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Real life data in a multicentric Sicilian experience. *Am J Otolaryngol.* 2024 Jan-Feb;45(1):104106

Tables:**Table 1.** Main clinical and demographic characteristics of the sample.

Variables	ISO (n = 35)	Control (n = 35)	p-value
Age, years			
mean (SD)	23.0 (7.3)	24.2 (6.2)	0.460
minimum–maximum	17–47	20–47	
Male sex, n (%)	18 (51.4)	18 (51.4)	>0.999
White race (self-reported), n° (%)	25 (71.4)	24 (68.6)	0.794
Salary income per family, n° (%)*			<0.001
≤ 2	2 (5.7)	23 (65.7)	
3–4	5 (14.3)	7 (20.0)	
5–9	22 (62.9)	2 (14.3)	
≥10	6 (17.1)	- (-)	
Schooling, n° (%)			0.150
High School	16 (45.7)	22 (62.9)	
College	19 (54.3)	13 (37.1)	
Rhinitis, n° (%)**	19 (54.3)	7 (20.0)	0.003
Current smoking, n° (%)	0 (0.0)	8 (22.9)	0.005
UPSIT#			
hyposmia, n° (%)	22 (62.9)	6 (17.1)	<0.001
mean (SD)	32.3 (3.0)	35.7 (2.6)	<0.001
minimum–maximum	24 – 36	30 – 39	
NOSE##			
mean±SD	2.0 ± 2.3	–	
minimum–maximum	0–12		
Treatment length\$			
mean (SD)	6.29 (2.4)		
minimum–maximum	1–10		

* minimum wage in Brazil in 2023; ** no flu-like symptoms at the time of the olfactory test; # University of Pennsylvania Smell Identification Test; ## Nasal Obstruction Symptom Evaluation Scale (among those with nasal obstruction); \$ in months.

Table 2. Percentage of correct answers for each odorant (UPSIT®) between ISO and control groups.

Odorants	ISO (%) (n=35)	Control (%) (n = 35)	p-value
01.Pizza	45.7	74.3	0.03
02.Bubble gum	94.3	97.1	>0.99
03.Menthol	91.4	94.3	>0.99
04.Cherry	97.1	94.3	>0.99
05.Motor oil	77.1	37.1	<0.01
06.Mint	100.0	97.1	>0.99
07.Banana	80.0	88.6	0.51
08.Clove	94.3	100.0	0.49
09.Leather	94.3	97.1	>0.99
10.Coconut	91.4	97.1	0.61
11.Onion	100.0	100.0	>0.99
12.Fruit juice	88.6	97.1	0.36
13.Baby powder	94.3	100.0	0.49
14.Jasmine	60.0	85.7	0.03
15.Cinnamon	100.0	97.1	>0.99
16.Gasoline	42.9	94.3	<0.01
17.Strawberry	82.9	94.3	0.26
18.Coffee	45.7	88.6	<0.01
19.Gingerbread	71.4	85.7	0.24
20.Apple	77.1	68.6	0.59
21.Perfume	97.1	100.0	>0.99
22.Flower	88.6	97.1	0.36
23.Peach	74.3	85.7	0.37
24.Tire rubber	100.0	91.4	0.24
25.Pickles	57.1	60.0	>0.99
26.Pineapple	97.1	100.0	>0.99
27.Raspberry	91.4	85.7	0.71
28.Orange	42.9	100.0	<0.01
29.Walnut	71.4	88.6	0.13
30.Watermelon	85.7	94.3	0.43
31.Solvent	88.6	77.1	0.34
32.Grass	65.7	60.0	0.80
33.Smoke	97.1	97.1	>0.99
34.Wood	42.9	82.9	<0.01
35.Grape	82.9	91.4	0.48
36.Garlic	97.1	97.1	>0.99
37.Soap	80.0	91.4	0.31
38.Natural gas	97.1	100.0	>0.99
39.Rose	77.1	85.7	0.54
40.Peanut	100.0	94.3	0.49

* Statistical significance accessed with Fisher exact test

UPSIT® denotes University of Pennsylvania Smell Identification Test



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ORIGINAL ARTICLE

Prevalence and factors associated with olfactory impairment among patients with acne treated with oral isotretinoin: a cross-sectional study^{☆,☆☆}



Rogério Nabor Kondo^{ⓐ,*,ⓑ}, Hélio Amante Miot[ⓑ], Elouise Zwirtes Frare[ⓐ],
Ellen Cristine Duarte Garcia[ⓑ], Abner Hiraku Yamakami[ⓐ],
Marco Aurélio Fornazieri[ⓐ]

[ⓐ] Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brazil

[ⓑ] Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, SP, Brazil

Received 22 April 2024; accepted 20 June 2024

Available online 28 June 2024

HIGHLIGHTS

- There was a notable prevalence of olfactory dysfunction among isotretinoin users.
- Most individuals with altered sense of smell did not self-recognize the condition.
- Olfactory changes were correlated with treatment duration and nasal obstruction.

KEYWORDS

Acne;
Anosmia;
Isotretinoin;
Nasal diseases;
Smell disorders

Abstract

Objective: This study aimed to investigate the prevalence and factors associated with olfactory dysfunction in individuals exposed to isotretinoin (ISO) for the treatment of acne, using the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT®).

Methods: This cross-sectional study enrolled age and sex-matched patients with acne who were current users of oral ISO and unexposed controls without olfactory complaints. UPSIT® and a validated questionnaire (Nasal Obstruction Symptom Evaluation) were administered to evaluate nasal obstruction in patients exposed to ISO.

Results: A total of seventy patients were recruited, with 35 in the exposed group and 35 in the unexposed group, consisting of 18 males and 17 females in each group, aged from 17 to 47 years. The prevalence of olfactory dysfunction was higher in the exposed group compared to the non-exposed group (62.9% vs. 17.1%), yielding a Prevalence Ratio (PR) of 3.7 (95% CI 1.9–7.1). However, no participants were categorized as anosmia or severe hyposmia and the majority of dysfunction was mild hyposmia compared to moderate hyposmia (51.5% vs. 11.4%).

[ⓐ] Peer Review under the responsibility of Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

[ⓑ] Study conducted at the Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brazil.

* Corresponding author.

E-mail: kondo.dermato@uel.br (R.N. Kondo).

<https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2024.101461>

1808-8694/© 2024 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

6.1.2 – ARTIGO 2

Os resultados do estudo longitudinal serão demonstrados na forma de um artigo científico intitulado “*Evolution of olfactory function and associated factors in patients with acne receiving oral isotretinoin: a longitudinal study*” que foi submetido ao periódico científico “European Archives of Oto-Rhino-Laryngology”.

The full names of each author

Rogério Nabor Kondo, MD, MsC (1) ^a

Hélio Amante Miot, MD, PhD (2) ^b

Marco Aurélio Fornazieri, MD, PhD (1) ^c

ORCID number of the author(s)

^a ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1848-3314>

^b ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2596-9294>

^c ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5213-2337>

Affiliations

(1) *State University of Londrina, Londrina, Paraná, Brazil.*

(2) *Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP Medical School, Botucatu, Sao Paulo, Brazil*

Name of the institution(s) at which the research was conducted:

State University of Londrina, Londrina, PR, Brazil.

Corresponding author

Prof. Rogério Nabor Kondo

60 Robert Koch Avenue, Londrina (Paraná), Brazil

ZIP CODE: 86038-350

Phone: 55 43 99972-5668

E-MAIL: kondo.dermato@uel.br

Running title: Olfactory function and oral isotretinoin.

Abstract

Background: The association between oral isotretinoin (ISO) and olfactory dysfunction has not been fully established.

Objectives: To evaluate olfactory function in acne patients treated with ISO, identify factors associated with olfactory dysfunction, and analyze the evolution of smell in individuals with rhinitis.

Methods: A longitudinal study that included patients with acne using oral ISO. The University of Pennsylvania Odor Identification Test (UPSIT®) and a validated questionnaire were applied to assess quality of life in patients with symptoms of nasal obstruction (NOSE), before the start of treatment (T1), in the month of the highest cumulative dose of ISO (T2), and two months after treatment (T3).

Results: Forty patients completed the study (26 females; mean age: 25 years old). During treatment, there was a slight impairment in olfactory function categories ($T1 > T2$, $p=0.04$). However, after treatment, this recovered ($T3 > T2$; $p=0.02$). The mean initial UPSIT® scores (T1), adjusted for sex, of participants with rhinitis were lower than those without rhinitis: (31 ± 4 vs. 34 ± 3 ; $p=0.02$). During the study, there was a progressive gain in olfactory quality among participants with rhinitis, and after treatment (T3), the scores were even higher than at the beginning ($T3 > T1$, $p < 0.01$). The UPSIT® and NOSE scores showed a correlation, with $\rho = -0.46$ (95% CI -0.60 to -0.30; $p < 0.01$), throughout the study.

Study limitations: Limited sample size.

Conclusion: Treatment with oral ISO was associated with a transitory worsening of the sense of smell among patients with acne without rhinitis, but with an improvement in olfactory function in those with rhinitis.

Key words: Acne vulgaris, Anosmia, Isotretinoin, Nose Diseases, Olfaction Disorders.

Introduction

Acne is one of the most frequent conditions seen in dermatological clinics, with an estimated global prevalence of 9.4% of the general population.^{1,2} Approximately 98.7% of cases occur before the age of 25, but it can be observed in different age groups,³ impacting quality of life, leading to stigma and affective disorders such as depression and anxiety.⁴

Treatment algorithms and guidelines for acne range from topical to systemic medications.^{5,6} Oral isotretinoin (ISO) is a retinoid approved by the Food and Drug Administration (FDA) since 1982 for the treatment of severe acne.⁷ In Brazil, it has been approved by the National Health Surveillance Agency (ANVISA) since 1990.⁸ Although it is teratogenic, and several side effects have been documented, ISO continues to be widely used due to its efficacy and safety profile.

Among the adverse effects, dryness of mucous membranes and thinning of the epithelium are among the most common.⁹ In the nasal cavity, dryness and epistaxis have been reported.¹⁰ However, uncontrolled studies have identified changes in olfactory function among these individuals.^{11,12} Although one of the studies used validated methods to demonstrate olfactory deficit during treatment with ISO,¹² there was no evaluation after treatment, as it was a cross-sectional design. In the same study, patients with rhinitis showed improvement in nasal congestion, which could justify changes in olfactory function. From a rhinological perspective, ISO represents a human model of pharmacologically induced changes in nasal mucosa and mucus dynamics.

The ISO package insert does not list olfactory dysfunction as one of its adverse effects. Meanwhile, such changes can have negative impacts, as they influence nutrition, safety, and the overall well-being of people.^{13,14} One of the odorants with the greatest harm was gasoline, a flammable substance that can pose risks to the ISO user.¹²

Considering that there are no longitudinal studies with pre- and post-treatment evaluation using validated methods, this study aimed to evaluate olfactory function in acne patients treated with ISO, identify factors associated with olfactory dysfunction, analyze the evolution of smell in individuals with rhinitis, and verify if any changes persist after the end of treatment.

Methods

Longitudinal study involving patients treated at the Dermatology Outpatient Clinic of the University Hospital of the State University of Londrina (PR), Brazil. Non-probabilistic sampling was used, involving the inclusion of all eligible consecutive cases.

Individuals aged 18 years old or older with acne who were prescribed ISO treatment were included. Ineligibility criteria included olfactory disease resulting from traumatic brain injury, stroke, facial radiotherapy, dysfunction reported after airway infections (including those caused by SARS-CoV-2), and those who did not understand the test. Individuals who were infected with SARS-CoV-2 more than three months prior but who recovered their sense of smell or who did not report olfactory loss were included in the study. Those who experienced ischemic stroke, treatment interruption, SARS-CoV-2 infection, failure to undergo nasofibroendoscopy, failure to undergo monitoring laboratory tests, a 2.5-fold increase above the reference limit for aminotransferases, and incomplete data on the research form were discontinued from the study.

This study was approved by the Research Ethics Committee of the State University of Londrina, CAAE: 48784521.5.0000.5231. All participants signed the informed consent form.

Data were collected through a patient questionnaire and by extracting information from electronic medical records between January 2023 and December 2025.

The main variable assessed was the University of Pennsylvania Odor Identification Test (UPSIT®), which contains 40 odors and is used to assess olfactory function.¹⁵ This test consists of four booklets with 10 substances each, in which the individual scratches a brown line at the bottom of each page, smells, and selects one option from the four alternatives. The UPSIT® score ranges from 0 to 40, depending on the number of correct answers for the substances, classifying the participant's performance as normosmia (≥ 32 for men and ≥ 35 for women), mild hyposmia (28 to 31 for men; 31 to 34 for women), moderate hyposmia (24 to 27 for men; 26 to 30 for women), severe hyposmia (17 to 23 for men; 19 to 25 for women), anosmia (6 to 16 for men; 6 to 18 for women), or a possible simulator (≤ 5 for both men and women).¹⁴

For all participants, a nasofibroendoscopy examination was performed. A validated questionnaire, the Nasal Obstruction Symptom Evaluation Scale (NOSE), was used to assess the quality of life of patients with symptoms of nasal obstruction.¹⁶

The diagnosis of rhinitis was self-reported (patient diagnosed by their attending physician) and confirmed by presenting at least two clinical symptoms (congestion, runny nose, sneezing, or nasal itching) and pale nasal mucosa.^{17, 18}

The UPSIT® and NOSE were applied before the start of treatment (T1), in the month of the highest cumulative dose (last month of treatment) of ISO (T2), and two to three months after treatment (T3).

Qualitative variables were described by their percentages, quantitative variables were represented by means and standard deviations (SD), or medians and quartiles (p25-p75) if normality was not found by the Shapiro-Wilk test.^{19,20} Correlations between UPSIT® and NOSE scores, time, and ISO dose were assessed using Spearman's correlation coefficient (ρ).²¹

The differences in the proportions of correct odorant identifications between the three time points were assessed using Cochran's Q test, and the significance of multiple comparisons was adjusted using the Benjamini–Hochberg procedure to control for the false discovery rate at 5%.

Longitudinal analyses were performed using linear mixed-effects models, with the individual as a random effect and time as a fixed effect, using robust variance estimates. The adjustment for multiple comparisons was performed using the Šidák procedure.²²

All data were compiled in an MS Excel 2013 spreadsheet. The IBM SPSS 31v program was used for statistical analysis. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.²³

The sample size for this longitudinal study was estimated at 34 individuals to detect a minimum difference of 2 points in UPSIT® scores between the three assessment times, using a dependent data model, assuming a standard deviation of 3.5 points, a minimum correlation of 0.5 between times, a statistical power of 90.0%, and a bilateral type I error of 5%. Considering a predicted discontinuation rate of up to 30.0%, the sample was increased to 46 participants in order to compose the per-protocol analysis.²³

Results

Forty-six individuals were included in the study. Three patients discontinued oral ISO before completing treatment and did not undergo UPSIT® and NOSE at Time 2. One patient did not attend the nasofibroendoscopy examination area. One patient experienced a transient ischemic attack during treatment. One patient contracted SARS-CoV-2 in the last month of treatment. Therefore, 40 participants who completed the full treatment regimen and were followed up for at least two months after treatment were analyzed.

The main clinical and demographic characteristics of the sample are presented in Table 1. The sample consisted of adults of both sexes, predominantly with fair skin, with moderate to severe acne. All participants received a daily dose of 40 mg regardless of their weight, which implies a dose variation between 0.33 and 0.85 mg/kg/day, and a treatment time ranging from 6 to 12

months. The rhinitis subgroup comprised a relatively large number of participants (58.0%) but was clinically heterogeneous and not phenotypically characterized. None of the participants reported olfactory loss at inclusion, except for one smoker; however, olfactory deficits (mild and moderate) were identified in 50.0% of the sample.

There was no significant correlation between UPSIT® scores and age, education level, acne severity, family income, treatment duration, cumulative dose, or ISO dose per weight ($p>0.4$).

<<Table 1>>

Figure 1 shows the degrees of olfactory loss (normosmia, mild hyposmia, and moderate hyposmia) at the three evaluation times. During treatment (T2), a slight sensory impairment was observed, with significantly higher UPSIT® scores at T1 compared to T2 ($p=0.04$) and a predominance of mild hyposmia. After treatment (T3), there was a recovery of olfactory function ($T3>T2$; $p=0.02$), evidenced by the increase in scores and the reduction in moderate hyposmia.

<<Figure 1>>

Figure 2 shows the variations in UPSIT® scores at the three time points, as well as separated according to the presence of rhinitis. In general, scores decreased at T2 and recovered at T3, both in total cases and in those without rhinitis.

The mean initial UPSIT® scores (T1), adjusted for sex, of participants with rhinitis were lower than those without rhinitis: (31 ± 4 vs. 34 ± 3 ; $p=0.02$). During the study, there was a progressive gain in olfactory quality among participants with rhinitis, and after treatment (T3), the scores were even higher than at the beginning ($T3>T1$, $p<0.01$).

<<Figure 2>>

Table 2 shows the percentages of correct answers in relation to the substances tested in the UPSIT®. There was no significant variation in specific odorants during treatment. Coffee and gasoline were the least recognized odors at T1 ($<40\%$), while, in addition to these, orange and pizza were least recognized at T2. Only gasoline remained poorly recognized at T3.

When analyzed separately, among rhinitis sufferers and non-sufferers, orange, grape, and gingerbread worsened olfactory performance at T2 among non-sufferers, while peanut improved at T3. In contrast, coconut and wood were the odors that progressively improved performance in the rhinitis group.

<<Table 2>>

The prevalence of structural nasal obstruction was not associated with rhinitis ($p = 0.75$), nor with UPSIT® or NOSE scores at T1 ($p > 0.80$). However, UPSIT® and NOSE scores were correlated ($p < 0.01$), with $\rho = -0.46$ (95% CI -0.60 to -0.30), throughout the study.

The median (p25–p75) NOSE score at T1 was higher ($p < 0.01$) among participants with rhinitis compared with those without rhinitis: 3 (1–6) vs. 0 (0–1). Figure 3 shows the evolution of NOSE scores throughout treatment in patients with and without rhinitis. Treatment with ISO was associated with an improvement in nasal obstructive symptoms among participants with rhinitis; conversely, it was associated with a worsening of symptoms during treatment in those without rhinitis, which improved after treatment completion.

<<Figure 3>>

Table 3 presents the results of the laboratory tests performed during the study. Levels of total cholesterol, triglycerides, and aminotransferases increased over the course of treatment; however, only total cholesterol showed an increased proportion of values above the reference range.

<<Table 3>>

There were no significant correlations between UPSIT® scores and aminotransferases values during the study. At T1 and T3, UPSIT correlated weakly with total cholesterol values ($\rho = -0.33$ and -0.44). At T3, there was also a weak inverse correlation with triglyceride values ($\rho = -0.35$).

Discussion

In this longitudinal cohort, objective olfactory dysfunction peaked in the last month of ISO use, with divergent trajectories according to rhinitis status: a transient decrease among individuals without rhinitis and progressive improvement after therapy among those with rhinitis. The consistent inverse association between UPSIT® and nasal obstruction symptoms supports a mechanistic hypothesis: mucocutaneous xerosis during ISO may impair odorant transport in otherwise healthy noses, whereas, in rhinitis, the reduction in mucus load and congestion can facilitate odorant access to the olfactory cleft and improve identification over time.^{10,11}

These findings are consistent with the hypothesis of previous cross-sectional study,¹² which, through reports from some patients with rhinitis, said that improving nasal obstruction also improved UPSIT® scores. Thus, when all patients are evaluated, the fact that the worsening of smell at T2 is not significant could be explained by rhinitis sufferers (in greater numbers) having improved their scores with the use of ISO.

For the recognition and distinction of a fragrance, a complex combination of events is necessary in each nasal anatomical compartment and areas of the central nervous system (CNS). The olfactory sensation begins with the inhalation of odoriferous particles present in the air that bind to olfactory sensory neurons (OSNs), which, in turn, transduce them into electrical signals that travel through the glomeruli and transmit information to the brain.²⁴ Notably, the odor-specific findings should be considered exploratory and hypothesis-generating.

Sebaceous lipid synthesis (SLS) hydrates the nasal passage and determines the viscosity and elasticity of the mucus that accumulates in the ciliary layer of the mucosa. SLS protects the mucosa from drying out and provides adequate nasal physiology. ISO decreases sebaceous proliferation, differentiation, and activity, causing mucocutaneous dryness, which can lead to crusting, epistaxis, and easily obstruct the nasal passage, giving rise to complaints of nasal obstruction, which would impair the sense of smell.²⁵

An ideal balance of nasal fluid (without xerosis and without congestion) is essential for good olfactory function. To improve odorant absorption, a water-soluble medium would be most appropriate, but excess liquid and viscosity could lead to congestion that could prevent odorants from reaching olfactory receptors. On the other hand, excessive xerosis or dryness would worsen the sense of smell.¹⁰

Therefore, patients with rhinitis present with nasal congestion and rhinorrhea, with excessive production of nasal mucus, which aggravates obstructive symptoms and leads to worsening of the sense of smell. As ISO reduces SLS, it leads to less mucus production and, consequently, reduces obstructive symptoms, theoretically improving the olfactory function in patients with rhinitis, which could explain the worsening and improvement of the sense of smell in patients without rhinitis and with rhinitis, respectively, that occurred in the present study.²⁶

ISO can reduce mucosal thickness and goblet cell count (which produce mucus) during treatment, resulting in atrophy. Atrophy is dose-dependent (levels above 0.5 mg/kg/day-0.75 mg/kg/day) and the patients in the present study used doses above 0.5 mg/kg/day. However, these changes are completely reversible. Mucosal function, including mucociliary clearance time and mucus quality, returns to normal one to two months after discontinuation of the drug.¹⁰

27

In addition to nasal fluid imbalance (xerosis and congestion), other situations can lead to decreased sense of smell, from the ability to capture odorants in the air, such as anatomical barriers (polyps and turbinate hypertrophy), disturbances in the conduction of electrical impulses (neuritis or a decrease in the number of olfactory sensory neurons due to intense local inflammation such as SARS-CoV-2 infection), and alterations in the recognition and distinction

of fragrances that occur in the CNS (cerebrovascular accidents and Alzheimer's disease, for example).¹⁴

Although 32.5% of the participants in this study had inferior turbinate hypertrophy, there was no inverse association with UPSIT values. SARS-CoV-2 cases that could lead to congestion and a decrease in sensory neurons due to intense inflammation were considered ineligible and/or excluded from the studies.

The severity of olfactory dysfunction was not correlated with the cumulative dose or duration of treatment, as in the previous cross-sectional study,¹² given that the present study did not evaluate patients at different treatment times and, consequently, with different cumulative doses, but with most having similar cumulative doses among them. However, olfactory function showed an inverse correlation with nasal obstruction, reinforcing the causality of the findings with symptoms of nasal obstruction as cited in a previous cross-sectional study.¹²

Furthermore, specific alterations in certain odorants may reflect distinct mechanisms of olfactory conduction and chemical volatilization. In individuals without rhinitis, the transient worsening of some odors at the peak of treatment may be related to mucosal dryness and conductive impairment, while in those with rhinitis, the progressive improvement of odors such as coconut and wood suggests a possible benefit of ISO in nasal decongestion and optimization of olfactory airflow. These findings should, however, be interpreted with caution, as they are exploratory and odor-specific analyses.

Despite the significant inverse correlation at T3, for both UPSIT vs. triglycerides and UPSIT[®] vs. cholesterol, there are still no studies that confirm dyslipidemia as an isolated cause of hyposmia. However, studies suggest an indirect relationship between dyslipidemia and loss of smell through an increased risk of developing cardiovascular and neurological diseases that can lead to stroke, a cause of hyposmia.²⁹

Average aminotransferases (AST and ALT) values may increase with ISO use.^{26, 28} In the present study, one patient presented values above the reference range, but did not need to interrupt treatment because his values were not 2.5 times higher than the reference limits.

For patients with rhinitis, the result that the sense of smell is still improved in the second month after completing treatment (T3) may be due to an ideal balance between the continued improvement in nasal congestion and the withdrawal of the drug, while still somewhat under the effects of ISO. This hypothesis is based on the fact that some patients still have xerosis cutis and do not return to baseline triglyceride and transaminase levels in the first few months after discontinuation of ISO.³¹

Despite the worldwide use of ISO for acne and other conditions,³² studies on its effects on olfactory function remain scarce. This study has some limitations, including its single-center design, the performance of only three assessments throughout the follow-up, and the absence of a control group, histopathological and functional evaluation of the nasal mucosa. In addition, the possibility of confirmation bias cannot be ruled out. Multicenter longitudinal studies, with larger samples and prolonged follow-up after discontinuation of ISO, are needed to better understand the dynamics of this condition.

Conclusion

Oral ISO was associated with transient and reversible changes in olfactory function over time, although it was not accompanied by self-recognition of the condition. Distinct olfactory trajectories were observed according to rhinitis status, with a temporary decline among individuals without rhinitis and a progressive improvement among those with rhinitis. The inverse association between olfactory performance and nasal obstruction suggests that nasal mucosal conditions may influence smell perception during treatment.

Acknowledgments

To the patients who voluntarily collaborated in the research.

Dataset

The raw data of this study is available under contact with the corresponding author.

DOI: 10.17632/83tdy2g9js.1

REFERENCES

01. Zhu Z, Zhong X, Luo Z, Liu M, Zhang H, Zheng H, et al. Global, regional and national burdens of acne vulgaris in adolescents and young adults aged 10-24 years from 1990 to 2021: a trend analysis. *Br J Dermatol*. 2025; 192(2):228-237.
02. Miot HA, Penna GO, Ramos AMC, Penna MLF, Schmidt SM, Luz FB, et al. Profile of dermatological consultations in Brazil (2018). *An Bras Dermatol*. 2018; 93(6):916-928.
03. Kutlu Ö, Karadağ AS, Wollina U. Adult acne versus adolescent acne: a narrative review with a focus on epidemiology to treatment. *An Bras Dermatol*. 2023; 98(1):75-83.
04. Tunca M, Balik ZB, Uncu HB, Botsali A. Stigmatization and Psychosocial Burden in Acne Patients. *J Cosmet Dermatol*. 2025; 24(2):e16678.

05. Corcoran L, Muller I, Layton AM, Rucinski G, Venkatesh V, Sufray A, et al. Systematic review of clinical practice guidelines for acne vulgaris published between January 2017 and July 2021. *Skin Health Dis.* 2023; 3(4):e240.
06. Keow S, Xiong G, Abu-Hilal M. Update to acne vulgaris treatment for Canadian practice. *Can Fam Physician.* 2025; 71(7-8):455-466.
07. Rajput I, Anjankar VP. Side Effects of Treating Acne Vulgaris With Isotretinoin: A Systematic Review. *Cureus.* 2024; 16(3):e55946.
08. Bagatin E, Costa CS, Rocha MADD, Picosse FR, Kamamoto CSL, Pirmez R, et al. Consensus on the use of oral isotretinoin in dermatology - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol.* 2020; 95 Suppl 1(Suppl 1):19-38.
09. Sampaio SAP, Bagatin E. Experiência de 65 anos no tratamento da acne e de 26 anos com isotretinoína oral. *An Bras Dermatol.* 2008; 83(4):361-7.
10. 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.
11. Kartal D, Yaşar M, Kartal L, Özcan I, Borlu M. Effects of isotretinoin on the olfactory function in patients with acne. *An Bras Dermatol.* 2017; 92(2):191-195.
12. Kondo RN, Miot HA, Frare EZ, Garcia ECD, Yamakami AH, Fornazieri MA. Prevalence and factors associated with olfactory impairment among patients with acne treated with oral isotretinoin: a cross-sectional study. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2024; 90(5):101461.
13. Doty RL. Age-Related Deficits in Taste and Smell. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018; 51(4):815-825.
14. Kondo RN, Araújo MCP, Ramos PM, Miot HA, Fornazieri MA. High prevalence of olfactory impairment among leprosy patients: A cross-sectional study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2023; 17(4):e0010888.
15. Fornazieri MA, Doty RL, Santos CA, Pinna Fde R, Bezerra TF, Voegels RL. A new cultural adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Clinics (Sao Paulo).* 2013; 68(1):65-8.
16. Shastri K, Gao Y, Davis SJ, et al. Normative Values of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation Scale. *Facial Plast Surg Aesthet Med.* 2023; 25(1):35-39.
17. Weldon D. Diagnosis and management of rhinitis. *Prim Care.* 1998; 25(4):831-48.
18. Beard S. Rhinitis. *Prim Care.* 2014; 41(1):33-46.

19. Miot HA. Assessing normality of data in clinical and experimental trials. *J Vasc Bras.* 2017; 16(2):88-91.
20. Miola AC, Miot HA. Comparing categorical variables in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras.* 2022; 21:e20210225.
21. Miot HA. Correlation analysis in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras.* 2018; 17(4):275-279.
22. Miot HA. Analysis of data with dependent measures in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras.* 2023; 22:e20220150.
23. Miola AC, Miot HA. P-value and effect-size in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras.* 2021; 20:e20210038.
24. Lodovichi C. Topographic organization in the olfactory bulb. *Cell Tissue Res.* 2021; 383(1):457-472.
25. Azoulay L, Oraichi D, Berard A. Isotretinoin therapy and the incidence of acne relapse: a nested case-control study. *Br J Dermatol.* 2007; 157:1240-8.
26. Bernstein JA, Bernstein JS, Makol R, Ward S. Allergic Rhinitis: A Review. *JAMA.* 2024; 331(10):866-877.
27. İşlek A, Yıldız MG. Evaluation of Nasal Mucociliary Clearance, Nasal Obstruction Symptom Evaluation, and Epistaxis Severity Score in Isotretinoin Treatment. *Ear Nose Throat J.* 2021; 100(8):566-569.
28. Vieira AS, Beijamini V, Melchior AC. The effect of isotretinoin on triglycerides and liver aminotransferases. *An Bras Dermatol.* 2012;87(3):382-7.
29. Velluzzi F, Deledda A, Lombardo M, Foschi M, Crnjar R, Grossi E, et al. Application of Artificial Neural Networks (ANN) to Elucidate the Connections among Smell, Obesity with Related Metabolic Alterations, and Eating Habit in Patients with Weight Excess. *Metabolites.* 2023; 13(2):206.
30. Gonzalez M, Higham C, Janahi SA, McGee JS, Chung HJ. Laboratory Monitoring in Isotretinoin Therapy for Acne: How Long and How Often Must We Test Our Patients? *Skinmed.* 2024; 22(2):100-107.
31. Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS, Sibley CD, Ramien ML, Bulloch AGM, et al. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2018; 178(1):76-85.

32. Croy I, Nordin S, Hummel T. Olfactory disorders and quality of life-an updated review. *Chem Senses*. 2014; 39:185–194.

Tables

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the patients with acne receiving oral isotretinoin (n=40).

Baseline characteristics	Values
Age (in years), Mean (SD)	25 (6)
Min.–max.	18 - 43
Female sex,	26 (65%)
Self-declared White,	26 (65%)

Salary wages per family *	
≤2	5 (13%)
3-4	16 (40%)
5-9	12 (30%)
10-19	5 (12%)
>20	2 (5%)
Level of schooling	
Fundamental	0 (-)
High school	14 (35%)
College	26 (65%)
Acne classification	
grade II	10 (25%)
grade III	29 (73%)
grade IV	1 (3%)
Rhinitis **	23 (58%)
Smoking §	1 (3%)
Abnormal nasoscopy €	13 (33%)
Abnormal lipid profile ‡	15 (38%)
Abnormal liver enzymes #	1 (3%)
Treatment time (in months), Mean (SD)	8 (1)
Min.–max.	6 - 12
Weight (in Kg), Mean (SD)†	69 (16)
Min.–max.	47 - 120
UPSIT® at T1, mean (SD)	32 (4)
Normosmia	20 (50%)
Mild hyposmia	9 (22%)
Moderate hyposmia	11 (28%)
NOSE at T1, median (p25-p75)	1 (0-4)

Categorical variables were expressed as absolute numbers (n) and percentages (%)

SD: standard deviation.

* minimum wage in Brazil in 2025.

** no flu-like symptoms at the time of the olfactory test.

§ seven cigarettes a day for 19 years (6.65 pack-years).

€ denotes findings of inferior turbinate hypertrophy.

‡ denotes triglycerides (> 150mg/dL) and/or total cholesterol (> 200mg/dL).

denotes Aspartate Aminotransferase (AST)> 40U/L and/or Alanine Aminotransferase (ALT)> 50U/L.

Table 2. Percentage of correct answers for each odorant using the UPSIT® in patients with acne and using oral isotretinoin (n = 40).

Odorants	T1	T2	T3	p-value*
01.Pizza	40.0%	37.5%	50.0%	0.655
02.Bubble gum	97.5%	95.0%	97.5%	0.974
03.Menthol	90.0%	90.0%	92.5%	0.964
04.Cherry	100.0%	100.0%	97.5%	0.701
05.Motor oil	85.0%	87.5%	87.5%	0.963

06.Mint	97.5%	100.0%	97.5%	0.867
07.Banana	75.0%	72.5%	75.0%	0.928
08.Clove	90.0%	90.0%	90.0%	0.999
09.Leather	85.0%	90.0%	97.5%	0.744
10.Coconut	80.0%	82.5%	85.0% ^b	0.982
11.Onion	92.5%	95.0%	92.5%	0.964
12.Fruit juice	85.0%	77.9%	90.0%	0.647
13.Baby powder	95.0%	97.5%	92.5%	0.637
14.Jasmine	75.0%	65.0%	72.5%	0.775
15.Cinnamon	92.5%	92.5%	95.0%	0.954
16.Gasoline	17.5%	27.5%	27.5%	0.730
17.Strawberry	95.0%	87.5%	80.0%	0.893
18.Coffee	37.5%	32.5%	45.0%	0.788
19.Gingerbread	95.0%	80.0% ^a	82.5%	0.351
20.Apple	82.5%	87.5%	95.0%	0.667
21.Perfume	95.0%	100.0%	100.0%	0.675
22.Flower	92.5%	87.5%	92.5%	0.837
23.Peach	97.5%	95.0%	100.0%	0.701
24.Tire rubber	87.5%	97.5%	92.5%	0.910
25.Pickles	57.5%	62.5%	60.0%	0.956
26.Pineapple	90.0%	90.0%	92.5%	0.942
27.Raspberry	100.0%	92.5%	95.0%	0.696
28.Orange	42.5%	27.5% ^a	40.0%	0.597
29.Walnut	70.0%	55.0%	65.0%	0.655
30.Watermelon	82.5%	85.0%	90.0%	0.846
31.Solvent	77.5%	67.5%	82.5%	0.663
32.Grass	65.0%	72.5%	70.0%	0.954
33.Smoke	92.5%	90.0%	97.5%	0.659
34.Wood	52.5%	52.5%	65.0% ^b	0.646
35.Grape	72.5%	72.5% ^a	80.0%	0.845
36.Garlic	90.0%	92.5%	92.5%	0.967
37.Soap	87.5%	95.0%	90.0%	0.655
38.Natural gas	92.5%	80.0%	90.0%	0.647
39.Rose	77.5%	87.5%	82.5%	0.771
40.Peanut	87.5%	100.0%	100.0% ^a	0.280

UPSIT[®] denotes *University of Pennsylvania Odor Identification Test*.

T1: before treatment onset; T2: last month of treatment; T3: <3 months after treatment end.

* Benjamini–Hochberg adjusted p-value

^a Difference ($p < 0.05$) only among those without rhinitis; ^b Difference ($p < 0.05$) only among those with rhinitis

Table 3. Summary of laboratory results of the patients with acne receiving oral isotretinoin at each visit (n = 40).

Test	T1	T2	T3	p-value
Cholesterol (mg/dL), mean (SD)	170 (27)	187 (52) ^a	175 (36) ^c	0.025
Abnormal >200 mg/dL, n (%)	6 (15%)	14 (35%) ^a	11 (30%) ^c	0.012
Triglycerides (mg/dL), mean (SD)	95 (35)	115 (64) ^a	108 (36) ^b	0.004
Abnormal >150mg/dL, n (%)	4 (10%)	8 (20%)	5 (13%)	0.121

AST (U/L), mean (SD)	23 (6)	25 (7) ^a	25 (7) ^b	0.007
Abnormal 40 U/L, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.999
ALT(U/L), mean (SD)	27 (8)	30 (11) ^a	30 (9) ^b	0.010
Abnormal 50 U/L, n (%)	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	0.156

T1: before treatment onset; T2: last month of treatment; T3: <3 months after treatment end.

AST: Aspartate Aminotransferase; ALT: alanine Aminotransferase; SD: standard deviation

^a *p* (T1xT2) <0.05; ^b *p* (T1xT3) <0.05; ^c *p* (T2xT3) <0.05

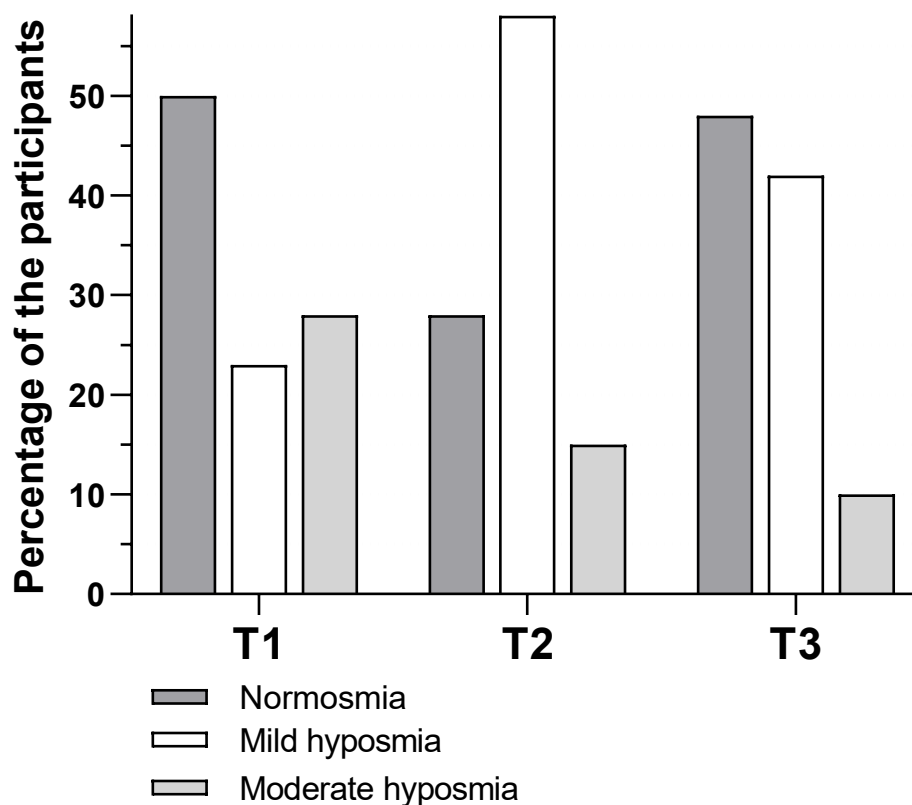


Figure 1. Classification of olfactory functionality according to UPSIT® categories, at each time.

T1: before treatment onset; T2: last month of treatment; T3: <3 months after treatment end.

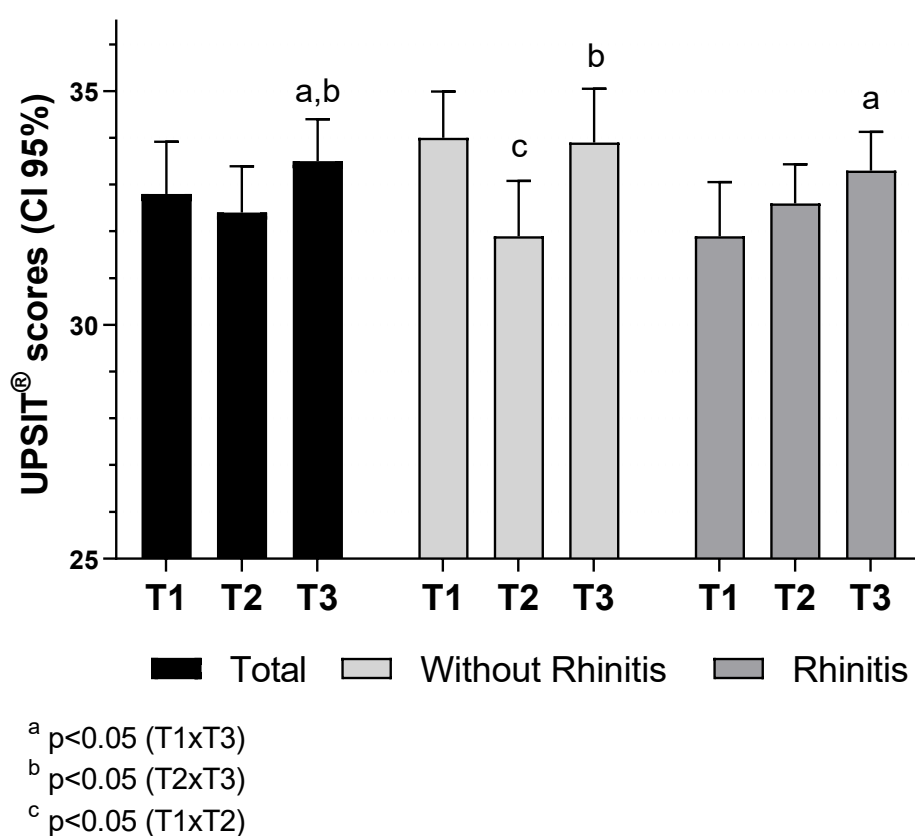


Figure 2. Mean and 95% confidence interval values of UPSIT® scores for all patients with acne receiving oral isotretinoin, and those with or without rhinitis.

T1: before treatment onset; T2: last month of treatment; T3: <3 months after treatment end.

UPSIT: University of Pennsylvania Odor Identification Test.

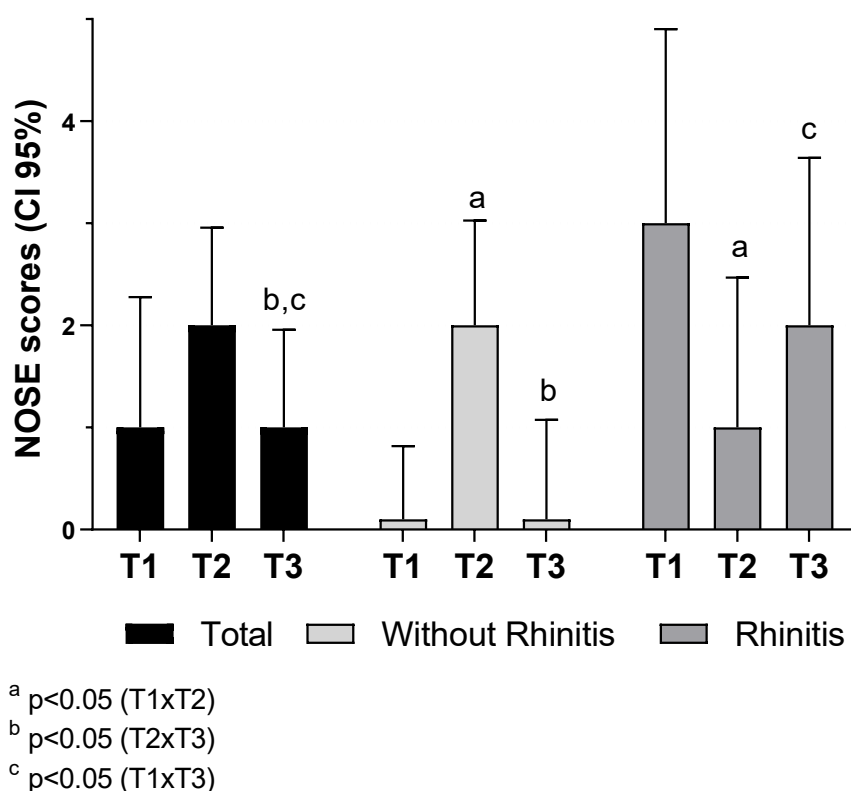


Figure 3. Median and 95% confidence interval values of NOSE scores for all patients with acne receiving oral isotretinoin, and those with or without rhinitis.

T1: before treatment onset; T2: last month of treatment; T3: <3 months after treatment end.

NOSE: Nasal Obstruction Symptom Evaluation Scale.

7 LIMITAÇÕES

Os estudos apresentam limitações que devem ser consideradas. Primeiramente, a natureza subjetiva de certas análises e a colaboração ativa dos pacientes introduzem um potencial viés de confirmação. Além disso, a ausência de uma biópsia da mucosa nasal no momento de maior dose acumulada (T2) impediu a verificação histológica de uma possível atrofia causada pela ISO oral. No delineamento transversal, a falta da nasofibroscopia limitou a avaliação de estruturas obstrutivas que poderiam comprometer a chegada do odorante ao epitélio olfatório. O caráter monocêntrico das pesquisas também sugere que os achados podem refletir um contexto regional específico. Por fim, o monitoramento restrito a três pontos temporais pode ter deixado de captar flutuações relevantes na evolução clínica da condição estudada.

8 FORTALEZAS

Pioneirismo na utilização do método psicofísico e padrão (UPSIT®) na investigação do olfato em usuários de ISO. Inovação ao identificar trajetórias distintas no uso do fármaco em pacientes com acne, com ou sem rinite. O achado oferece uma contribuição prática para abordagens personalizadas na Dermatologia e Otorrinolaringologia.

Relevância clínica e prognóstica: A confirmação de que as alterações são transitórias e reversíveis tranquiliza médicos e pacientes, ao passo que alerta sobre riscos ocupacionais (como o de frentistas de postos de combustíveis) demonstra aplicabilidade social imediata.

9 CONCLUSÕES

A presente investigação permitiu concluir que o tratamento da acne com ISO oral exerce um impacto significativo, embora predominantemente leve, na função olfatória dos pacientes. As evidências obtidas através das análises transversais e longitudinais levam aos seguintes achados:

Elevada prevalência de disfunção: O tratamento com ISO está associado a uma prevalência de disfunção olfatória de 62,9%, um índice significativamente superior ao observado em grupos não expostos (17,1%), com uma razão de prevalência de 3,7. O acometimento caracteriza-se, majoritariamente, como hiposmia leve.

Deterioração longitudinal e reversibilidade: A terapia com ISO promove um declínio agudo da função olfatória em 50% dos pacientes inicialmente normósmicos. No entanto, tais alterações demonstram ser de natureza transitória e reversível após a conclusão do tratamento.

Fatores determinantes e obstrução nasal: A redução da acuidade olfatória (score UPSIT) correlaciona-se negativamente com o tempo de tratamento e a dose acumulada da medicação. Notavelmente, a obstrução nasal (score NOSE) surge como uma variável clínica determinante na piora do desempenho olfatório em ambas as etapas do estudo.

Déficits específicos de odorantes: Há uma redução seletiva na capacidade de identificação de substâncias específicas, sendo a gasolina, o café e a laranja os odores menos reconhecidos pelos pacientes sob tratamento, o que sugere um padrão de acometimento quimiossensorial específico ligado à volatilidade das substâncias.

Dicotomia entre percepção e realidade clínica: Existe uma dissociação crítica entre a alteração olfatória mensurada e a autopercepção do paciente. A quase totalidade dos indivíduos não percebe o déficit olfativo espontaneamente, reforçando a necessidade de avaliação psicofísica objetiva (como o teste UPSIT®) na prática clínica.

O papel modificador da rinite: A presença de rinite altera a trajetória olfativa durante o uso da ISO. Enquanto indivíduos sem rinite apresentam declínio temporário, aqueles com rinite podem apresentar melhora progressiva, indicando que a medicação interage de formas distintas com a xerose e a obstrução pré-existente da mucosa nasal.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Embora apresente limitações, esta pesquisa fornece dados relevantes sobre o impacto da ISO oral na função olfatória durante o tratamento convencional da acne (0,5–1 mg/kg/dia; dose acumulada de 120–150 mg/kg). Como perspectiva, propõe-se a padronização de protocolos de avaliação olfativa para usuários de ISO e sua implementação em centros de referência de Londrina, visando consolidar novas evidências clínicas. Os achados contribuem para o diagnóstico precoce e a segurança do paciente. Recomenda-se cautela especial para profissionais em atividades de risco (como frentistas de postos de combustíveis), que podem ter sua capacidade de detecção de odores de alerta (gasolina) comprometida temporariamente durante o tratamento. Ademais, os resultados fundamentam a exploração de frentes terapêuticas inovadoras, como o uso de doses subterapêuticas para rinite crônica e o desenvolvimento de formulações tópicas nasais, focadas em maximizar a eficácia local com reduzida absorção sistêmica e menores efeitos adversos.

11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. Zhu Z, Zhong X, Luo Z, Liu M, Zhang H, Zheng H, Li J. Global, regional and national burdens of acne vulgaris in adolescents and young adults aged 10-24 years from 1990 to 2021: a trend analysis *Br J Dermatol*. 2025 Jan 24;192(2):228-237. doi: 10.1093/bjd/ljae352.
02. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep*. 2020;10(1):5754. doi: 10.1038.
03. Jisa TA, Rahat MTI, Sumi MSA, Sultana N, Sarker JK, Nurejannath M, Kibria MK. Prevalence of Acne and Its Impact on Quality of Life, Social Appearance Anxiety and Treatment Practices Among Young Adults. *J Cosmet Dermatol*. 2026 Jan;25(1):e70654. doi: 10.1111/jocd.70654.
04. Naz MSG, Ramezani Tehrani F, Behrooz Lak T, Mohammadzadeh F, Nasiri M, Kholosi Badr F, Ozgoli G. Quality of Life and Emotional States of Depression, Anxiety and Stress in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Study. *Psychol Res Behav Manag*. 2020; 13: 203–209.
05. Gebauer K. Acne in adolescents. *Aust Fam Physician*. 2017 Dec;46(12):892-895.
06. Hauk L. Acne Vulgaris: Treatment Guidelines from the AAD. *Am Fam Physician*. 2017 Jun 1;95(11):740-741.
07. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(3):162-9.
08. Bagatin E, Costa CS, Rocha MAD, Picosse FR, Kamamoto CSL, Pirmez R, et al. Brazilian Society of Dermatology consensus on the use of oral isotretinoin in dermatology. *An Bras Dermatol*. 2020;95(S1):19–38.
09. Chu S, Michelle L, Ekelem C, Sung CT, Rojek N, Mesinkovska NA. Oral isotretinoin for the treatment of dermatologic conditions other than acne: a systematic review and discussion of future directions. *Arch Dermatol Res*. 2021;313(6):391-430.
10. Tasli H, Yurekli A, Gokgoz MC, Karakoc O. Effects of oral isotretinoin therapy on the nasal cavities. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2020 Jan-Feb;86(1):99-104.
11. Gorpelioglu C, Ozol D, Sarifakioglu E. Influence of isotretinoin on nasal mucociliary clearance and lung function in patients with acne vulgaris *Int J Dermatol*. 2010 Jan;49(1):87-90.
12. Kartal D, Yaşar M, Kartal L, Özcan I, Borlu M. Effects of isotretinoin on the olfactory function in patients with acne *An Bras Dermatol*. 2017 Mar-Apr;92(2):191-195.
13. Kondo RN, Miot HA, Frare EZ, Garcia ECD, Yamakami AH, Fornazieri MA. Prevalence and factors associated with olfactory impairment among patients with acne treated with

- oral isotretinoin: a cross-sectional study. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2024 Sep-Oct;90(5):101461.
14. Doty RL. Age-Related Deficits in Taste and Smell. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018 Aug;51(4):815-825. doi: 10.1016/j.otc.2018.03.014.
 15. Kondo RN, Araújo MCP, Ramos PM, Miot HA, Fornazieri MA. High prevalence of olfactory impairment among leprosy patients: A cross-sectional study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2023 Apr 5;17(4):e0010888.
 16. Fornazieri MA, Doty RL, Santos CA, Pinna FR, Bezerra TFP, Voegels RL. A new cultural adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Clinics*. 2013; 68(1):65-8.
 17. Mahmood NF, Shipman AR. The age-old problem of acne. *Int J Womens Dermatol*. 2017; 3(2): 71-6.
 18. Tilles G. Acne pathogenesis: history of concepts *Dermatology*. 2014;229(1):1-46.
 19. Ramos-e-Silva M, Carneiro SC. Acne vulgaris: review and guidelines. *Dermatol Nurs*. 2009; 21(2):63-8.
 20. Tallab TM. Beliefs, perceptions and psychological impact of acne vulgaris among patients in the Assir region of Saudi Arabia. *West Afr J Med*. 2004;23(1):85-7.
 21. Booth CC. Choosing a dermatological hero for the millennium. Robert Willan (1757-1812). *Clin Exp Dermatol*. 2000; 25(1):85-6.
 22. Kuta LN. The history of acne: from ancient remedies to modern treatments. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(1):S40-1.
 23. Eichenfield DZ, Sprague J, Eichenfield LF. Management of Acne Vulgaris: A Review. *JAMA*. 2021 Nov 23;326(20):2055-2067. doi: 10.1001/jama.2021.17633.
 24. Peck GL, Olsen TG, Yoder FW, Strauss JS, Downing DT, Pandya M, Butkus D, Arnaud-Battandier J. Prolonged Remissions of Cystic and Conglobate Acne with 13-cis-Retinoic Acid. *New Engl J Med*. 1979; 300: 329-33.
 25. Alazawi S, Hendriksz T. Analysis of the effects of isotretinoin on the premature epiphyseal closure in pediatric populations: a literature review *J Osteopath Med*. 2021;122(1):45-53.
 26. Takagi A, Kamijo M, Ikeda S. Darier disease: Therapeutic options and evidence-based recommendations. *J Dermatol*. 2022;49(5):474-485.
 27. Eichenfield DZ, Sprague J, Eichenfield LF. Management of Acne Vulgaris: A Review. *JAMA*. 2021;326(20):2055-2067.
 28. Chu S, Michelle L, Ekelem C, Sung CT, Rojek N, Mesinkovska NA. Oral isotretinoin for the treatment of dermatologic conditions other than acne: a systematic review and discussion of future directions. *Arch Dermatol Res*. 2021;313(6):391-430.

29. Jones M, Armstrong AW, Baldwin H, Stein Gold L, Kircik LH. ARTICLE: Advances in Oral Isotretinoin Therapy. *J Drugs Dermatol*. 2021;20(5):s5-s11.
30. Melnik BC. Isotretinoin and FoxO1: A critical link in the molecular pathogenesis of acne and medical treatment. *JAMA Dermatol*. 2013;149(10):1165-7
31. Paichitrojjana A, Paichitrojjana A. Oral Isotretinoin and Its Uses in Dermatology: A Review. *Drug Des Devel Ther*. 2023; 17:2573-2591.
32. Villani A, Nastro F, Di Vico F, Fabbrocini G, Annunziata MC, Genco L. Oral isotretinoin for acne: a complete overview. *Expert Opin Drug Saf*. 2022;21(8):1027-1037.
33. Ghadimi TR, Martinez M, Rieder E. Self-Reported Long-Term Side Effects of Isotretinoin: A Case Series. *J Drugs Dermatol*. 2023;22(4):423-424.
34. Holst H, Muhari-Stark E, Lava SA. Teratogenicity of systemic isotretinoin. *Minerva Pediatr*. 2018;70(1):107-109.
35. Barbieri JS, Shin DB, Wang S, Margolis DJ, Takeshita J. The clinical utility of laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne and changes to monitoring practices over time. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):72-79.
36. Loh CH, Chan YH, Choi E. Interpreting with caution of the lack of association between isotretinoin, depression, and suicide. *J Am Acad Dermatol*. 2023;89(5):e213-e214.
37. Li C, Chen J, Wang W, Ai M, Zhang Q, Kuang L. Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(1):e021549.
38. Ornelas J, Rosamilia L, Larsen L, Foolad N, Wang Q, Li CS, Sivamani RK. Objective assessment of isotretinoin-associated cheilitis: Isotretinoin Cheilitis Grading Scale. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(2):153-5.
39. Karaosmanoğlu N, Mülkoğlu C. Analysis of musculoskeletal side effects of oral Isotretinoin treatment: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21(1):631.
40. Coskun BN, Yagiz B, Pehlivan Y, Dalkilic E. Isotretinoin-induced sacroiliitis in patients with hidradenitis suppurativa: a case-based review. *Rheumatol Int*. 2019;39(12):2159-2165.
41. Lamberg O, Strome A, Jones F, Mleczek J, Jarocki A, Troost JP, Helfrich Y. Ocular side effects of systemic isotretinoin - a systematic review and summary of case reports. *J Dermatolog Treat*. 2023;34(1):2213364.
42. Fraunfelder FW. Ocular side effects associated with isotretinoin. *Drugs Today (Barc)*. 2004;40(1):23-7.
43. Ruiz-Lozano RE, Hernández-Camarena JC, Garza-Garza LA, Bustamante-Arias A, Colorado-Zavala MF, Cardenas-de la Garza JA. Isotretinoin and the eye: A review for the dermatologist. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14029.

44. Kmiec ML, Pajor A, Broniarczyk-Dyla G. Evaluation of biophysical skin parameters and assessment of hair growth in patients with acne treated with isotretinoin. *Postepy Dermatol Alergol*. 2013;30(6):343-9.
45. İslamoğlu ZGK, Altinyazar HC. Effects of isotretinoin on the hair cycle. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(2):647-651.
46. Yung A, Johnson P, Goodfield MJ. Isotretinoin-induced elkonyxis. *Br J Dermatol*. 2005;153(3):671-2.
47. Allegue F, González-Vilas D, Zulaica A. Isotretinoin-Induced Elkonyxis. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(2):166-167.
48. Armstrong K, Weinstein M. Pyogenic granulomas during isotretinoin therapy. *Dermatol Case Rep*. 2011;5(1):5-7.
49. Benedetto C, Crasto D, Ettefagh L, Nami N. Development of Periungual Pyogenic Granuloma with Associated Paronychia Following Isotretinoin Therapy: A Case Report and a Review of the Literature. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(4):32-36.
50. Alli N, Yorulmaz A. An unusual side effect of isotretinoin: retinoid dermatitis affecting external urethral meatus. *Cutan Ocul Toxicol*. 2015;34(2):176-7.
51. Göre Karaali M. Isotretinoin induced dysuria: A case report and review of literature about urological effects of isotretinoin. *TurkdermTurk Arch Dermatol Venereol* 2021; 55:199-202.
52. Akçay M, Yüksel S. Isotretinoin-associated possible Kounis syndrome: A case report and a review of other cardiovascular side effects reported in the literature. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2019;47(4):324-328.
53. Yıldırım N, Doğan S, Atakan N. Evaluation of thyroid function tests of acne vulgaris patients treated with systemic isotretinoin. *J Dermatolog Treat*. 2017 Mar;28(2):141-144. doi: 10.1080/09546634.2016.1214232.
54. Sibi Krishna T, Kaur R, Malhotra V, Fatima Z, Mustajab M, Singh T, et al. The Impact of Isotretinoin on Lipid Profile: a Systematic Review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2025 May 20;87(7):4395-4403. doi: 10.1097/MS9.0000000000003366.
55. Kaya K, Gevher Ö. Isotretinoin increases non-insulin-based surrogate markers of insulin resistance in acne vulgaris patients. *Cutan Ocul Toxicol*. 2024 Dec;43(4):410-415. doi: 10.1080/15569527.2024.2424937.
56. Ozdemir MA, Kose M, Karakukcu M, Ferahbas A, Patiroglu T, Koklu E. Isotretinoin-induced agranulocytosis. *Pediatr Dermatol*. 2007;24(4):425-6.
57. Moeller KE, Touma SC. Prolonged thrombocytopenia associated with isotretinoin. *Ann Pharmacother*. 2003;37(11):1622-4.

58. Chivot M. Acne flare-up and deterioration with oral isotretinoin. *Ann Dermatol Venereol.* 2001;128:224-8.
59. İşlek A, Yıldız MG. Evaluation of Nasal Mucociliary Clearance, Nasal Obstruction Symptom Evaluation, and Epistaxis Severity Score in Isotretinoin Treatment. *Ear Nose Throat J.* 2021;100(8):566-569.
60. Wang Y, Lipner SR. Retrospective analysis of smell and taste disturbances associated with dermatologic medications reported to the United States Food and Drug Administration and relevance to COVID-19 infections. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):682-684.
61. Boyraz N, Mustak PK. Comparison of the efficacies of intermittent and continuous low-dose isotretinoin regimens in the treatment of moderate acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 2013 Oct;52(10):1265-7. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05853.x.) (Bagatin E, Costa CS. The use of isotretinoin for acne - an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020 Aug;13(8):885-897. doi:10.1080/17512433.2020.1796637. Epub 2020 Aug 1.
62. van Zuuren EJ, Arents BWM, van der Linden MMD, Vermeulen S, Fedorowicz Z, Tan J. Rosacea: New Concepts in Classification and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2021 Jul;22(4):457-465.
63. González-López MA. Hidradenitis suppurativa. *Med Clin (Barc).* 2023; S0025-7753(23)00603-6.
64. Patel N, McKenzie SA, Harview CL, Truong AK, Shi VY, Chen L, Grogan TR, Bennett RG, Hsiao JL. Isotretinoin in the treatment of hidradenitis suppurativa: a retrospective study. *J Dermatolog Treat.* 2021 Jun;32(4):473-475.
65. López Mateos A, Plata Clemente S, Guerrero Ramírez C, Azaña Defez JM. Chronic Lichenoid Folliculitis Decalvans *Actas Dermosifiliogr.* 2022;113(10):968-969.
66. Aksoy B, Hapa A, Mutlu E. Isotretinoin treatment for folliculitis decalvans: a retrospective case-series study. *Int J Dermatol.* 2018;57(2):250-253.
67. Masson R, Jeong CY, Ma E, Crew AB, Fragoso NM, Shi VY, Hsiao JL. Treatments for Dissecting Cellulitis of the Scalp: A Systematic Review and Treatment Algorithm *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;13(11):2487-2526.
68. Guo W, Zhu C, Stevens G, Silverstein D. Analyzing the Efficacy of Isotretinoin in Treating Dissecting Cellulitis: A Literature Review and Meta-Analysis. *Drugs R D.* 2021;21(1):29-37.
69. Clark GW, Pope SM, Jaboori KA. Diagnosis and treatment of seborrheic dermatitis. *Am Fam Physician.* 2015 Feb 1;91(3):185-90.

70. Yanfei Z, Xiaoying N, Dingwei Z, et al. Efficacy and safety of oral isotretinoin in the treatment of moderate to severe seborrheic dermatitis: a retrospective study. *Int J Dermatol*. 2023;62(6):759–763.
71. Man AM, Orăsan MS, Hoteiuc OA, Olănescu-Vaida-Voevod MC, Mocan T. Inflammation and Psoriasis: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(22):16095.
72. Neema S, Sandhu S, Gupta A, Jagadeesan S, Vasudevan B. Unconventional treatment options in psoriasis: A review *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2022;88(2):137-143.
73. Mortazavi H, Khezri S, Hosseini H, et al. A single blind randomized clinical study: the efficacy of isotretinoin plus narrow band ultraviolet B in the treatment of psoriasis vulgaris. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011;27(3):159–161.
74. Riveros BS, Ziegelmann PK, Correr CJ. Cost-Effectiveness of Biologic Agents in the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: A Brazilian Public Health Service Perspective. *Value Health Reg Issues*. 2014;5:65-72.
75. Guenther J, Novack D, Kamath S, Worswick S. Treatment Options for Juvenile Pityriasis Rubra Pilaris *Paediatr Drugs*. 2023;25(2):151-164.
76. Heinly B, Allenzara A, Helm M, Foulke GT. Cutaneous Lupus Erythematosus: Review and Considerations for Older Populations. *Drugs Aging*. 2024 Jan;41(1):31-43.
77. Vičić M, Hlača N, Kaštelan M, Brajac I, Sotošek V, Prpić Massari L. Comprehensive Insight into Lichen Planus Immunopathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):3038.
78. Rahman A, Hafeez D. Successful treatment of exanthematous lichen planus in a young adult with low dose oral corticosteroid and isotretinoin. *Dermatol Online J*. 2022;28(4):10.
79. Fachine COC, Valente NYS, Romiti R. Lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia: review and update of diagnostic and therapeutic features. *An Bras Dermatol*. 2022;97(3):348-357.
80. Pham CT, Hosking A-M, Cox S, et al. Therapeutic response of facial papules and inflammation in frontal fibrosing alopecia to low-dose oral isotretinoin. *JAAD Case Rep*. 2020;6(5):453–456.
81. Berk-Krauss J, Weiner D, Rosenbach M. Results of a treatment algorithm for generalized granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(2):377-380.
82. Looney M, Smith KM. Isotretinoin in the treatment of granuloma annulare. *Ann Pharmacother*. 2004;38(3):494–497.
83. Worley B, Harikumar V, Reynolds K, Dirr MA, Christensen RE, Anvery N, Yi MD, Poon E, Alam M. Treatment of actinic keratosis: a systematic review. *Arch Dermatol Res*. 2023 Jul;315(5):1099-1108.

84. Ianhez M, Pinto SA, Miot HA, Bagatin E. A randomized, open, controlled trial of tretinoin 0.05% cream vs. low-dose oral isotretinoin for the treatment of field cancerization *Int J Dermatol.* 2019;58(3):365-373.
85. Mineroff J, Nguyen JK, Jagdeo J. The Importance of Photoaging Prevention in All Skin Types: An Update on Current Advancements. *J Drugs Dermatol.* 2024 Jan 1;23(1):1306-1310.
86. Bagatin E, Guadanhim LR, Enokihara MM, Michailos S, Talarico S. Low-dose oral isotretinoin versus topical retinoic acid for photoaging: a randomized, comparative study. *Int J Dermatol.* 2014;53(1):114-22.
87. Azulay DR, Bravo BSF, Azulay V, Martins FF, Luiz RR, Cuzzi T, Mandarin CA, Manela-Azulay M. Durability of the improvement of collagen I and collagen III with the use of oral isotretinoin in the treatment of photoaging. *Int J Dermatol.* 2023;62(12):1538-1542.
88. Ferreira LM, Regis CTP, Lopes IAM, Massara LA, Neves MLO, Campos RCP. O uso da isotretinoína no pós-operatório de rinoplastia em pacientes com a pele espessa. *Rev Bras Cir Plást.* 2024;39(3):e0781.
89. Landecker A. O uso de isotretinoína em pacientes de pele espessa submetidos à rinoplastia estruturada. *Rev Bras Cir Plást.* 2024;39(2):145-152.
90. Dias RPP, Rodrigues JLT, Jabour MSD, Albuquerque ROE, Friedrich HA, Westphalen MS, Caropreso CA. Isotretinoin in Thick-Skin Rhinoplasty: A Review. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2025 Apr 22;29(2):1-6. doi: 10.1055/s-0044-1801319.
91. Beriat GK, Yalçinkaya E, Akmansu SH, Alhan A, Erdoğan FG, Tuğrul B. Evaluation of the clinical effects of isotretinoin on chronic rhinosinusitis. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2011; 21(5):251-6.
92. Whitcroft KL, Hummel T. Clinical diagnosis and current management strategies for olfactory dysfunction: a review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019; 1:1-9.
93. Lodovichi C. Topographic organization in the olfactory bulb. *Cell Tissue Res.* 2021;383(1):457-472. doi: 10.1007/s00441-020-03348-w. Epub 2021 Jan 6.
94. Nibu K. Introduction to olfactory neuroepithelium. *Microsc Res Tech.* 2002;58(3):133-4. doi: 10.1002/jemt.10130.
95. Smith TD, Bhatnagar KP. Anatomy of the olfactory system. *Handb Clin Neurol.* 2019; 164:17-28. doi: 10.1016/B978-0-444-63855-7.00002-2.
96. Dikeçligil GN, Gottfried JA. What Does the Human Olfactory System Do, and How Does It Do It? *Annu Rev Psychol.* 2024;75:155-181. doi: 10.1146/annurev-psych-042023-101155. Epub 2023 Oct 3.
97. Blazing RM, Franks KM. Odor coding in piriform cortex: mechanistic insights into distributed coding. *Curr Opin Neurobiol.* 2020; 64:96-102.

98. Brookes JC. Science is perception: what can our sense of smell tell us about ourselves and the world around us? *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 2010;368(1924):3491-502.
99. Gross M. Our sense of smell at the crossroads. *Curr Biol.* 2015;25(5):R173-6.
100. Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition. *Cell.* 1991; 65:175-87.
101. Zarzo M. The sense of smell: molecular basis of odorant recognition. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2007;82(3):455-79.
102. Masala C, Solla P, Loy F. Gender-Related Differences in the Correlation between Odor Threshold, Discrimination, Identification, and Cognitive Reserve Index in Healthy Subjects. *Biology (Basel).* 2023;12(4):586. doi: 10.3390/biology12040586.
103. Doty RL, Kamath V. The influences of age on olfaction: a review. *Front. Psychol.* 5:20. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00020.
104. Masala C, Cavazzana A, Sanna F, Cecchini MP, Zanini A, Gasperi F, Menghi L, Endrizzi I, Borgogno M, Drago S, Cantone E, Ciofalo A, Macchi A, Monti G, Parma V, Piochi M, Pinna I, Torri L, Cabrino G, Ottaviano G, Pendolino AL, Pignatelli A, Pighin F, Bochicchio V, Motta G, Fontana G, Pasquariello B, Cavaliere C, Iacono V, Hummel T. Correlation between olfactory function, age, sex, and cognitive reserve index in the Italian population. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022 Oct;279(10):4943-4952.
105. Yahiaoui-Doktor M, Luck T, Riedel-Heller SG, Loeffler M, Wirkner K, Engel C. Olfactory function is associated with cognitive performance: results from the population-based LIFE-Adult-Study. *Alzheimers Res Ther.* 2019;11(1):43.
106. Fornazieri MA, Doty RL, Bezerra TFP, de Rezende Pinna F, Costa FO, Voegels RL, Silveira-Moriyama L. Relationship of socioeconomic status to olfactory function. *Physiol Behav.* 2019; 198:84-89. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.10.011.
107. Doty RL, Mishra A. Olfaction and its alteration by nasal obstruction, rhinitis, and rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2001;111(3):409-23.
108. Poudineh M, Amirbeik A, Firouzabadi MD, Hajizadeh M, Kahe F, Babaniamansour S, Poopak A, Tajrishi FZ, Deravi N, Rahmanian M, Ghasemirad H, Malek M, No-roozi M, Fathi M, Keylani K, Firouzabadi AD, Abbasabad GD, Yazdanian F, Ramezani-pour S, Babaniamansour A, Tajrishi FZ, Mohammadi S, Ansari G, Firouzabadi FD, Yousem DM. Olfactory and Gustatory Recovery Time Evaluation of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Med Indones.* 2025 Jan;57(1):18-43.
109. Doty RL. Epidemiology of smell and taste dysfunction. *Handb Clin Neurol.* 2019; 164:3-13. doi: 10.1016/B978-0-444-63855-7.00001-0.

110. Heise E, Schnuch A. Taste and olfactory disturbances after treatment for acne with isotretinoin, a 13-cis-isomer of retinoic acid. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1990;247(6):382-3.
111. Kaya M, Celik B, Akbas A. Effects of Oral Isotretinoin on Taste and Olfactory Functions in Acne Vulgaris: A 6-Month Follow-Up Study. *Dermatol Pract Concept.* 2026;16(1):6063. DOI: <https://doi.org/10.5826/dpc.1601a6063>
112. Rebholz H, Pfaffeneder-Mantai F, Knoll W, Hassel AW, Frank W, Kleber C. Olfactory dysfunction in SARS-CoV-2 infection: Focus on odorant specificity and chronic persistence. *Am J Otolaryngol.* 2021;42(5):103014. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103014.
113. Butowt R, Bilinska K, von Bartheld CS. Olfactory dysfunction in COVID-19: new insights into the underlying mechanisms. *Trends Neurosci.* 2023;46(1):75-90.
114. Shalita AR. Mucocutaneous and systemic toxicity of retinoids: monitoring and management. *Dermatologica.* 1987;175 Suppl 1:151-7. doi: 10.1159/000248878).
115. Whitesides J, Hall M, Anchan R, LaMantia AS. Retinoid signaling distinguishes a subpopulation of olfactory receptor neurons in the developing and adult mouse. *J Comp Neurol.* 1998;394(4):445-61).
116. Schwob JE. Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *Anat Rec.* 2002;269(1):33-49. doi: 10.1002/ar.10047.
117. Abreu LG, Parente JV, Mesquita LP, Menezes AS. Alterações otorrinolaringológicas em pacientes sob tratamento com isotretinoína oral. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2008;74(4):532-6.
118. Gorpelioglu C, Ozol D, Sarifakioglu E. Influence of isotretinoin on nasal mucociliary clearance and lung function in patients with acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 2010; 49:87-90.
119. Miola AC, Miot HA. P-value and effect-size in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras.* 2021;20:e20210038. doi: 10.1590/1677-5449.210038.
120. Pang JKW, Schlosser RJ, Soler ZM. The Prevalence of Olfactory Dysfunction in the General Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2020 Nov;34(6):803-817. doi: 10.1177/1945892420946254.
121. Shastri K, Gao Y, Davis SJ, et al. Normative Values of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation Scale. *Facial Plast Surg Aesthet Med.* 2023;25(1):35-39. doi: 10.1089/fpsam.2021.0303

ANEXOS

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA
SERVIÇO DE DERMATOLOGIA

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

“EFEITOS DA TERAPIA COM ISOTRETINOINA SOBRE A FUNÇÃO OLFATÓRIA”

A – Informações sobre a pesquisa:

Gostaríamos de convidá-lo(a) para participar, como voluntário(a), da pesquisa intitulada como **“Efeitos da terapia com isotretinoína sobre a função olfatória”**. O objetivo da pesquisa é investigar se a isotretinoína (remédio para acne ou “espinha”) provoca efeitos na função olfatória (piora ou melhora na capacidade de sentir o cheiro). Através do estudo poderemos contribuir (trazer benefícios) para o melhor entendimento da função olfatória e melhorarmos as orientações no manejo dos pacientes quanto aos cuidados nasal. Esclarecemos que sua participação é totalmente voluntária, podendo o(a) senhor(a) solicitar a recusa ou desistência de participação a qualquer momento, sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo a você. Em caso de danos decorrentes do relato de caso, será assegurado o direito à assistência integral e gratuita, pelo tempo que for necessário, além do direito de buscar indenização.

B – Procedimentos do estudo:

A pesquisa envolverá uma entrevista (responder perguntas), aplicação de um teste de verificação de odor e videonasoscopia (introdução de um aparelho bem “fininho” com câmera no nariz). Será realizado no Ambulatório de Especialidade do Hospital Universitário (AEHU) da Universidade Estadual de Londrina (UEL).

C – Riscos aos participantes:

Informamos que o estudo que a videonasoscopia pode acarretar leve desconforto.

D – Confidencialidade da pesquisa:

As informações obtidas desta pesquisa serão sigilosas e confidenciais (dados serão arquivados em armários com chave de forma que as informações pessoais dos pacientes não serão identificadas). Não haverá custos aos pacientes e, também, não haverá compensação financeira adicional.

Caso o(a) senhor(a) tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos poderá nos contatar com **Rogério Nabor Kondo, médico dermatologista e doutorando**, Avenida Robert Koch, 60- Vila Operária- Londrina-PR, pelo telefone 43-3336-0144 ou _____ e e-mail: _____ ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, situado junto ao LABESC – Laboratório Escola, no Campus Universitário, telefone 3371-5455, e-mail: cep268@uel.br.

Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas devidamente preenchida, assinada e entregue ao(a) senhor(a) .

Eu _____, RG _____, declaro que estou de acordo com essas informações contidas nesse documento, tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo com a participação voluntária e poderei me retirar a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízos de atendimentos nesse serviço.

Londrina, ____ de _____ de 20 ____.

Assinatura do pesquisador responsável: _____

Assinatura do participante: _____

ANEXO B – Termo de assentimento

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA
SERVIÇO DE DERMATOLOGIA**

Termo de Assentimento

“EFEITOS DA TERAPIA COM ISOTRETINOÍNA SOBRE A FUNÇÃO OLFATÓRIA”

Prezado(a) criança ou adolescente:

Gostaríamos de convidá-lo(a), já pelo consentimento de seus pais ou responsáveis, a participar da pesquisa **“Efeitos da terapia com isotretinoína sobre a função olfatória”**, a ser realizada em **“Ambulatório de Hospital de Clínicas (AEHU) da Universidade Estadual de Londrina (UEL) –PR ”**. O objetivo da pesquisa é **“investigar se a isotretinoína (remédio para acne ou “espinha”) provoca efeitos na função olfatória (piora ou melhora na capacidade de sentir o cheiro)”**. Sua participação é de muita importante e ela se daria da seguinte forma: **será aplicado um teste olfatório chamado UPSIT. É formado por 4 cartelas com 1 cheiro em cada uma delas. Você irá raspar uma faixa marrom na cartela, sentir o cheiro e assinalar que cheiro sentiu. Além disso, faremos algumas perguntas para seus pais ou responsáveis para sabermos se você possui alguma alteração em sentir cheiros (em 3 ocasiões) e um exame videonasoscopia (introdução de um aparelho bem “fininho” com câmera no nariz).**

Esclarecemos, também, que as informações da criança ou do adolescente serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa (ou para esta e futuras pesquisas) e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a identidade da criança ou do adolescente.

Os benefícios esperados: com estudo haverá **o melhor entendimento da ação do medicamento na função olfatória e melhorarmos as orientações no manejo dos pacientes quanto aos cuidados nasal**. Quanto aos riscos: **náuseas e desconforto nasal durante exame de videonasoscopia**.

Você pode conversar com alguém antes de concordar a participar da pesquisa.

Caso você tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos poderá nos contatar **Rogério Nabor Kondo**, Avenida Robert Koch, 60- Vila Operária- Londrina-PR, pelo telefone 43-3336-0144 e e-mail: _____ ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, situado junto ao LABESC – Laboratório Escola, no Campus Universitário, telefone 3371-5455, e-mail: cep268@uel.br.

Certificado do Assentimento

Eu _____ entendi que a pesquisa é sobre os efeitos da isotretinoína oral sobre a função olfatória .

Nome _____ e/ou _____ assinatura _____ da _____ criança/adolescente:

Nome _____ e _____ assinatura _____ dos _____ pais/responsáveis:

Nome e assinatura do pesquisador responsável por obter o consentimento:

Londrina, ____ de ____ de ____.

ANEXO C – Termo de Confidencialidade e Sigilo

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA
SERVIÇO DE DERMATOLOGIA**

Termo de Confidencialidade e Sigilo

Eu, **Rogério Nabor Kondo**, médico, dermatologista, inscrito no CPF _____ baixo
firmado, assumo o compromisso de manter confidencialidade e sigilo sobre as informações
técnicas e as outras relacionadas ao projeto de pesquisa intitulado **“EFEITOS DA TERAPIA
COM ISOTRETINOINA SOBRE A FUNÇÃO OLFATÓRIA.”**, a que tiver acesso nas
dependências da referência em tratamento de acne, durante os ambulatórios de dermatologia
geral no Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário (AEHU)/ AHC/ UEL.

Por este termo de confidencialidade e sigilo, comprometo-me:

1. A não utilizar as informações confidenciais a que tiver acesso, para gerar benefício próprio exclusivo e/ou unilateral, presente ou futuro, ou para o uso de terceiros;
2. A não efetuar nenhuma gravação ou cópia da documentação confidencial a que tiver acesso;
3. A não apropriar-me de material confidencial e/ou sigiloso da tecnologia que venha a ser disponível;
4. A não repassar o conhecimento das informações confidenciais, responsabilizando-me por todas as pessoas que vierem a ter acesso às informações, por meu intermédio, e obrigando-me, assim, a ressarcir a ocorrência de qualquer dano e / ou prejuízo oriundo de uma eventual quebra de sigilo das informações fornecidas.

Neste Termo, as seguintes expressões serão assim definidas:

Informação Confidencial significará toda informação revelada através da apresentação da tecnologia, a respeito de, ou, associada com a Avaliação, sob a forma escrita, verbal ou por quaisquer outros meios.

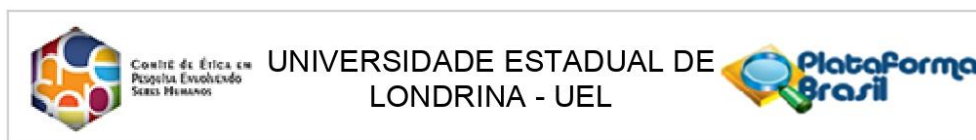
Informação Confidencial inclui, mas não se limita, à informação relativa às operações, processos, planos ou intenções, informações sobre produção, instalações, equipamentos, segredos de negócio, segredo de fábrica, dados, habilidades especializadas, projetos, métodos e metodologia, fluxogramas, especializações, componentes, fórmulas, produtos, amostras, diagramas, desenhos de esquema industrial, patentes, oportunidades de mercado e questões relativas a negócios revelados da tecnologia supra mencionada.

Avaliação significará todas e quaisquer discussões, conversações ou negociações entre, ou com as partes, de alguma forma relacionada ou associada com a apresentação da dos itens “indicar”, acima mencionados.

Pelo não cumprimento do presente Termo de Confidencialidade e Sigilo, fica o abaixo assinado ciente de todas as sanções judiciais que poderão advir.

Londrina, ____ de _____ de 20____.

Rogério Nabor Kondo
CPF: _____

ANEXO D – Documento de Aprovação do Comitê de Ética da UEL**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Efeitos da terapia com Isotretinoína sobre a função olfatória

Pesquisador: Marco Aurélio Fornazieri

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 48734521.5.0000.5231

Instituição Proponente: CCS - Departamento de Clínica Cirúrgica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.036.764

Apresentação do Projeto:

O tratamento mais efetivo para acne severa e para casos de acne vulgar refratária é o uso de análogos sintéticos da vitamina A, como a isotretinoína via oral, uma vez que possui efeitos antiproliferativos e anti-inflamatórios. Seus efeitos colaterais são importantes envolvendo mais comumente o ressecamento de mucosas oral e nasal, podendo levar a quadros de epistaxe. O sangramento nasal pode ser reconhecido como um dano ao epitélio olfatório, onde se dá o início dos estímulos para a função olfatória. O efeito da isotretinoína sobre a função olfatória ainda não é bem estabelecido, porém dada a importância desse sentido para a qualidade de vida dos indivíduos, este trabalho procura verificar o impacto do uso deste medicamento na função olfatória.

Objetivo da Pesquisa:

De acordo com o apresentado no projeto PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1609442

Objetivo Primário:

Esclarecer os efeitos da terapia com isotretinoína para acne sobre a função olfatória.

Objetivo Secundário:

- Avaliar grau de obstrução nasal dos pacientes através do Questionário NOSE (Anexo 4); - Analisar correlação entre exames laboratoriais solicitados em protocolo ao início do tratamento com alterações de função olfatória.

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

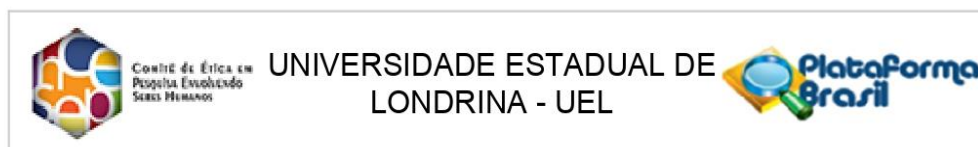
CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 5.036.764

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com o apresentado no projeto PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1609442

Riscos:

As técnicas empregadas para realização deste estudo não apresentam riscos graves para saúde. Raramente, a exposição aos diferentes odorantes do Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia pode desencadear cefaleias em indivíduos com predisposição. Nestes casos, os pacientes deverão ser avaliados por um médico da equipe de pesquisadores e receberá o tratamento adequado conforme o quadro. Todos os pacientes serão orientados a entrar em contato com a equipe responsável caso os sintomas surjam após a realização do teste olfatório.

Benefícios:

Os dados divergentes de estudos prévios já realizados e a pobre literatura sobre o tema justificam a realização deste trabalho, que visa estudar as mudanças significativas do olfato nos usuários de isotretinoína. Com isso, espera-se ser possível um maior acompanhamento olfatório destes pacientes com a realização de tratamentos de reabilitação olfatória quando necessários tendo em vista a importância deste sentido.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Uma vez que o efeito da isotretinoína sobre a função olfatória ainda não é bem estabelecido, que a faixa etária que faz uso deste medicamento é ampla e que este medicamento é o de escolha para o tratamento da acne vulgar, este estudo possui sua importância no sentido da qualidade de vida dos indivíduos, e para a verificação do impacto do uso deste medicamento na função olfatória.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- TCLE apresentado na forma de convite com todos os itens necessários sendo contemplados;
- Apresentou o TALE (termo de Assentimento) para menores de idade;
- Folha de Rosto devidamente assinada pelo chefe do departamento de Clínica Cirúrgica;
- Apresentou a autorização da instituição coparticipante;
- Cronograma com início em 15/10/2021;
- Orçamento próprio e adequado

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências anteriores foram atendidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado(a) Pesquisador(a),

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

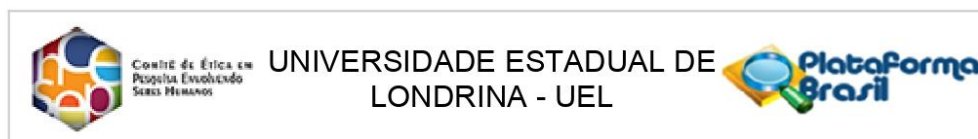
UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

CEP: 86.057-970

E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 5.036.764

Este é seu parecer final de aprovação, vinculado ao Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina. É sua responsabilidade apresentá-lo aos órgãos e/ou instituições pertinentes.

Ressaltamos, para início da pesquisa, as seguintes atribuições do pesquisador, conforme Resolução CNS 466/2012 e 510/2016:

A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais, cabendo-lhe:

- conduzir o processo de Consentimento e de Assentimento Livre e Esclarecido;
- apresentar dados solicitados pelo sistema CEP/CONEP a qualquer momento;
- desenvolver o projeto conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou interrupção;
- elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa;
- encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores e pessoal técnico integrante do projeto;
- justificar fundamentadamente, perante o sistema CEP/CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Coordenação CEP/UEL.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1609442.pdf	01/10/2021 17:04:42		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.docx	01/10/2021 17:03:31	Marco Aurélio Fornazieri	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE.docx	01/10/2021 17:03:05	Marco Aurélio Fornazieri	Aceito
Projeto Detalhado	PROJETOfinal.docx	01/10/2021	Marco Aurélio	Aceito

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

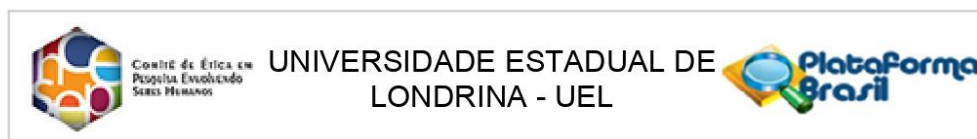
CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 5.036.764

/ Brochura Investigador	PROJETOfinal.docx	17:02:48	Fornazieri	Aceito
Declaração de concordância	ParecerAutorizacaoHU.pdf	30/06/2021 18:44:06	Marco Aurélio Fornazieri	Aceito
Outros	Questionarios.docx	17/03/2021 17:22:54	Marco Aurélio Fornazieri	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.odt	17/03/2021 17:17:43	Marco Aurélio Fornazieri	Aceito
Folha de Rosto	folharostoassinada.pdf	17/03/2021 17:15:53	Marco Aurélio Fornazieri	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

LONDRINA, 14 de Outubro de 2021

Assinado por:
Adriana Lourenço Soares Russo
 (Coordenador(a))

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

UF: PR **Município:** LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br

APÊNDICE

APÊNDICE 1 – Formulário de inclusão no estudo

FORMULÁRIO – ISOTRETINOÍNA

1. Nome _____ idade _____ sexo _____
 2. Peso: _____
 3. No do prontuário _____
 4. Raça ()Branca ()Parda ()Negro ()Amarelo ()Índio
 5. Fone _____
 6. Renda (salários/família) ()até 2 ()3-4 ()5 -9 ()10-19 ()mais que 20
 7. Nível de escolaridade () sem ()fundamental incompleto ()fundamental completo ()médio incompleto ()médio completo () superior incompleto () superior completo
 8. Anos de escolaridade _____
 9. Profissão _____ ocupação _____
 10. Tabagista ()sim ()não Cigarros/dia: _____ Anos de tabagismo: _____
 11. Se ex-tabagista, parou há quantos anos? _____
 12. Teve covid-19 recentemente? ()sim ()não
Se sim, há quanto tempo? _____
Perdeu o olfato? ()sim ()não
Se sim, recuperou? ()sim ()não
 13. Tem rinite ()sim ()não _____
 14. Tem outro problema de saúde ()sim ()não
Se Sim, qual e qual medicamento usa? _____
 15. Classificação da acne _____
 16. Início de tratamento _____ Final de tratamento _____
 17. Exames séricos alterados _____
 18. Já foi avaliado por um médico otorrinolaringologista (especialista em nariz)? () sim () não Motivo _____
 19. Hoje, você tem algum problema de diferenciar os cheiros? ()sim ()não
Se sim, o quanto à dificuldade de sentir o cheiro interfere na sua vida?
() nada ()pouco () muito
 20. Anormalidade anatômica (vídeorinoscopia) ()sim () não
Qual? _____
 21. Pontuação da UPSIT _____ data _____
() Masculino () Feminino
() Normosmia
() Hiposmia leve
() Hiposmia moderada
() Hiposmia severa
() Anosmia
() Provável simulador
- Trigl:
 Colest t:
 TGO:
 TGP:
22. Pontuação da UPSIT (2ª avaliação) _____ data _____
() Masculino () Feminino **Dose acumulada(mg/kg):** _____
Meses de tratamento: _____
() Normosmia
() Hiposmia leve
() Hiposmia moderada
() Hiposmia severa
() Anosmia
() Provável simulador
- Trigl:
 Colest t:
 TGO:
 TGP:
23. Pontuação da UPSIT (3ª avaliação) _____ data _____
() Masculino () Feminino
() Normosmia
() Hiposmia leve
() Hiposmia moderada
() Hiposmia severa
() Anosmia
() Provável simulador
- Trigl:
 Colest t:
 TGO:
 TGP:

APÊNDICE 2 – Questionário NOSE

QUESTIONÁRIO NOSE

Nome _____ idade _____ data _____

Instrumento para Avaliação dos Sintomas da Obstrução Nasal

Durante o último mês, qual foi a intensidade em que as situações abaixo foram um problema para você?

Faça um círculo na resposta mais correta

	Não é um problema	Problema muito pequeno	Problema moderado	Problema razoavelmente grave	Problema grave
1. Congestão nasal ou sensação de nariz cheio	0	1	2	3	4
2. Bloqueio ou obstrução nasal	0	1	2	3	4
3. Dificuldade para respirar pelo nariz	0	1	2	3	4
4. Dificuldade para dormir	0	1	2	3	4
5. Incapaz de respirar o suficiente pelo nariz durante exercício ou esforço	0	1	2	3	4

_____ pontos