

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 27/10/2027



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Araçatuba

MAYRA FERNANDA FERREIRA

**Isotretinoin and craniofacial bone dynamics:
an experimental study in rats and a
systematic review of preclinical models**

Araçatuba – SP
2025

MAYRA FERNANDA FERREIRA

Isotretinoin and craniofacial bone dynamics: an experimental study in rats and a systematic review of preclinical models

Defesa de tese de DOUTORADO apresentado como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutora em Ciências – área de Saúde Bucal da Criança da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

Orientador: Prof. Alberto Carlos Botazzo Delbem
Coorientador: Prof. Marcos Rogério de Mendonça

Araçatuba
2025

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

F383h Ferreira, Mayra Fernanda.
Isotretinoin and craniofacial bone dynamics: an experimental study in rats and a systematic review of preclinical models / Mayra Fernanda Ferreira. - Araçatuba, 2025
109 f. : il. ; tab.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araçatuba
Orientador: Prof. Alberto Carlos Botazzo Delbem
Orientador: Prof. Marcos Rogério de Mendonça

1. Remodelação óssea 2. Técnicas de movimentação dentária 3. Isotretinoína 4. Imuno-Histoquímica I. T.

Black D27
CDD 617.645

Claudio Hideo Matsumoto CRB-8/5550

Para minha mãe e meu pai; que sempre acreditaram em mim, independente de tudo.

ACKNOWLEDGMENTS

ACKNOWLEDGMENTS

(AGRADECIMENTOS)

PARA O MEU MARIDO, JOÃO GUILHERME:

Minha mais profunda gratidão ao meu marido, João Guilherme, por seu apoio inabalável ao longo da minha jornada de graduação, mestrado e doutorado. Sua presença constante, encorajamento e compreensão foram fundamentais para que eu pudesse alcançar este marco significativo em minha vida acadêmica. Durante os desafios e momentos instáveis, você esteve ao meu lado, oferecendo seu apoio incondicional e incentivando-me a perseverar. Além disso, quero reconhecer e agradecer por seu sacrifício pessoal, pois, compreendo que esta jornada também exigiu comprometimento e paciência da sua parte, e sou imensamente grata pela sua disposição em compartilhar este caminho comigo. Você é meu parceiro e meu confidente hoje e sempre. Não consigo imaginar dividir essa coisa maravilhosa chamada de vida se não com você!

PARA MINHA FAMÍLIA:

Não importa a distância, não importa quantas vezes por semana nos comunicávamos, se há algo que que minha família é muito boa, é estar presente em minha vida mesmo não estando fisicamente ao meu lado.

Minha mãe, Fátima, e meu pai, Silvio, pessoas de boa índole que sempre me ensinaram e me guiaram para o bom caminho. Saibam que tudo o que sou hoje, tudo que conquistei, eu não teria conseguido sem o amor, carinho, apoio emocional e financeiro que sempre estiverem dispostos a me oferecer, independente dos momentos instáveis. Eu tenho orgulho de ser filha de vocês!

Para meus irmãos, Caio, por ser meu maior exemplo, meu parceiro de castigos e diversões por toda nossa infância (e ainda é em nossa fase adulta, e eu sei que isso perpetuará em nossa velhice), e Thaís, por sempre estar presente e torcer por mim, mesmo há quilômetros de distância.

Para minhas tias queridas, Renata e Marli, que fizeram parte dessa jornada sendo minhas guias e suporte por todo o meu caminho até aqui.

Para meus primos que considero mais como irmãos, pois meu amor por vocês é de uma irmã mais nova protetora e orgulhosa; Gabriela, Lucas, Matheus e Marco Vinícios.

PARA MEUS AMIGOS:

Minha segunda família, meus queridos que entraram em minha vida para ficar. É incrível a segurança que tenho de fazer qualquer coisa, pois eu sei que eu sempre e para sempre terei o apoio de vocês. Tamires Passadori, Geórgia Rondó, Marcella Januzzi, Gabriel Nunes, Luy de Abreu Costa, Bárbara Ribeiro de Carvalho, Laís Maran, Maria Gabriela Dantas, Bruna Lindolfo, Breno Souza e Carla Baptista (amiga que o intercâmbio me deu!), eu sei que nem preciso escrever um texto elaborado para vocês saberem o que significam para mim tê-los em minha vida; vocês me conhecem bem demais!

PARA MINHA SOGRA E MEU SOGRO, SUELI E CAIO:

Obrigada por tudo que vocês são e representam em minha vida. São pessoas verdadeiramente maravilhosas, de integridade ímpar, que sempre me acolheram com amor e apoio desde o momento em que entrei para a família.

PARA MEUS COLEGAS E PROFESSORES DA UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA FOA-UNESP:

A Profa. Cristina Antoniali Silva e Prof. Edilson Ervolino, por terem me cedido espaço no departamento de Farmacologia e Histologia, pela paciência e ensinamentos valiosos que me passaram durante minha jornada de experimentos; Profa. Cristiane Duque, uma pessoa maravilhosa a quem admiro como professora e como pessoa, sou muito grata por todo o carinho e presença. Prof. Alberto Carlos Botazzo Delbem, meu orientador, por ter permitido o uso do Laboratório Multiusuário (Equipamento de Micro-CT), além de sempre estar ao meu lado em todos os momentos que precisei de auxílio e todo o conhecimento passado, e ao Prof. Marcos Rogério de Mendonça, meu coorientador e também amigo; a quem serei sempre grata pelas grandes oportunidades oferecidas, e claro, os ensinamentos para a vida. Prof. Alberto e Prof. Rogério, obrigada pela confiança e por terem me guiado por toda a minha trajetória da pós-graduação: do mestrado ao doutorado.

PARA MEUS COLEGAS E PROFESSORES DA UNIVERSIDADE DO PORTO – FMDUP:

A Profa. Maria Helena Fernandes, a quem expresso gratidão por todo o apoio, orientação e conhecimento que gentilmente compartilhou comigo ao longo da minha jornada de doutorado sanduíche na FMDUP. Aos meus colegas da *BoneLab* por terem feito minha estadia em Porto ter sido tão memorável: Carla Baptista, Liliana Grenho, Profa. Carla Sipert (da FO-USP) e Prof. Victor Martin.

Desde o momento em que entrei no laboratório, senti-me verdadeiramente acolhida e animada pela dedicação conjunta à pesquisa e ao ensino. Suas orientações e sabedoria foram fundamentais para o meu crescimento acadêmico e pessoal. Agradeço também, pela paciência e encorajamento constante que me deram confiança para enfrentar os desafios e superar os obstáculos que surgiram ao longo do caminho. Sua mentoria não apenas moldou minha pesquisa, mas também influenciou profundamente minha abordagem à ciência.

PARA A FUNDAÇÃO COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR (CAPES):

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001. Agradeço por ter financiado esse projeto (CAPES: 88887.817417/2023-00; CAPES-PRINT: 88887.892034/2023-00) e dado a possibilidade de sua realização.

E finalmente, a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a conclusão desta pesquisa científica.

RESUMO GERAL

Ferreira, MF. **Isotretinoína e dinâmica óssea craniomaxilofacial: estudo experimental em ratos e revisão sistemática de modelos pré-clínicos**. 2025. 109 f. Tese (Doutorado em Ciências). Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2025.

A isotretinoína (ácido 13-cis-retinóico), um isômero da tretinoína (vitamina A oxidada), é amplamente utilizada no tratamento da acne grave, particularmente em adolescentes e adultos jovens — uma faixa etária que frequentemente se submete a tratamentos ortodônticos. A movimentação dentária induzida (MDI) é um processo impulsionado pela remodelação óssea induzida pela inflamação, que pode ser influenciado pela terapia com isotretinoína. Este estudo combina uma abordagem experimental e uma revisão sistemática para avaliar os efeitos da isotretinoína nos ossos cranio-maxilo-faciais e no MDI. Um estudo in vivo utilizando um modelo animal (n = 55) foi realizado para avaliar o impacto da isotretinoína no MDI em ratos. A análise imuno-histoquímica da maxila após a eutanásia revelou alterações significativas nos marcadores de remodelação óssea, incluindo OPG, RANKL, TRAP e OCN. No local de compressão, as alterações de OPG e RANKL influenciaram a atividade osteoclástica, enquanto a expressão de TRAP variou com a dose e a duração. No local de tensão, o aumento da expressão de OCN sugeriu uma atividade osteoblástica aumentada. Paralelamente, foi realizada uma revisão sistemática seguindo as diretrizes PRISMA, registrada no PROSPERO. Estudos in vivo elegíveis foram analisados quanto aos efeitos da isotretinoína no osso craniomaxilofacial, com uma avaliação do risco de viés realizada usando a ferramenta RoB do Centro de Revisão Sistemática para Experimentação em Animais de Laboratório. De 3.670 estudos, oito atenderam aos critérios de inclusão. Quatro estudos relataram aumento das áreas hialinizadas em regiões específicas da raiz dentária entre os grupos tratados com isotretinoína, com diferenças significativas nas contagens de osteoblastos e osteoclastos,

formação capilar e crescimento ósseo. Dois estudos não encontraram alterações significativas na estrutura óssea trabecular, mas observaram mudanças na formação de colágeno, reabsorção radicular e frequência de reabsorção óssea. Além disso, a isotretinoína demonstrou efeitos dependentes da dose na cicatrização óssea: doses terapêuticas (7,5 mg/kg/dia) aumentaram a formação óssea em defeitos cranianos, enquanto doses mais baixas (1 mg/kg/dia) retardaram a cicatrização óssea em um modelo de rinoplastia em coelhos. A isotretinoína modula a remodelação óssea de maneira dependente da dose e do contexto. Doses mais altas podem aumentar a formação óssea e a reparação alveolar, mas também aumentam a reabsorção radicular e alteram a morfologia óssea, enquanto doses mais baixas podem retardar a consolidação óssea. Os efeitos observados na MDI sugerem que a isotretinoína influencia a biomecânica ortodôntica ao modular a atividade osteoclástica e osteoblástica. Dadas as suas potenciais implicações para procedimentos ortodônticos e maxilofaciais, são necessárias mais pesquisas para esclarecer o impacto a longo prazo da isotretinoína na saúde óssea craniomaxilofacial e para orientar a tomada de decisões clínicas. Os resultados sublinham a importância de uma abordagem cautelosa e multidisciplinar no tratamento de pacientes submetidos à terapia com isotretinoína, particularmente em tratamentos ortodônticos e cirúrgicos de face.

Palavras-chave: isotretinoína; relação dose-resposta a droga; remodelação óssea; técnicas de movimentação dentária; acne; imuno-histoquímica; retinóides.

GENERAL ABSTRACT

Ferreira, MF. **Isotretinoin and craniofacial bone dynamics: an experimental study in rats and a systematic review of preclinical models**. 2025. 109 f. Thesis (Doctorate in Sciences). School of Dentistry, Araçatuba-SP-Brazil, São Paulo State University (UNESP), 2025.

Isotretinoin (13-cis-retinoic acid), an isomer of tretinoin (oxidized vitamin A), is widely used for the treatment of severe acne, particularly in adolescents and young adults -an age group that frequently undergoes orthodontic treatment. Orthodontic tooth movement (OTM) is a process driven by inflammation-induced bone remodeling, which may be influenced by isotretinoin therapy. This study combines an experimental approach and a systematic review to assess isotretinoin's effects on craniomaxillofacial bone and OTM. An in vivo study using an animal model (n = 55) was conducted to evaluate the impact of isotretinoin on OTM in rats. Immunohistochemical analysis of the maxillae post-euthanasia revealed significant changes in bone remodeling markers, including OPG, RANKL, TRAP, and OCN. At the compression site, OPG and RANKL alterations influenced osteoclastic activity, while TRAP expression varied with dose and duration. At the tension site, increased OCN expression suggested enhanced osteoblastic activity. In parallel, a systematic review following PRISMA guidelines, registered in PROSPERO, was performed. Eligible in vivo studies were analyzed for isotretinoin's effects on craniomaxillofacial bone, with a risk of bias assessment conducted using the Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation's RoB tool. Out of 3,670 studies, eight met the inclusion criteria. Four studies reported increased hyalinized areas in specific dental root regions among isotretinoin-treated groups, with significant differences in osteoblast and osteoclast counts, capillary formation, and new bone growth. Two studies found no major alterations in trabecular bone structure but noted changes in collagen formation, root resorption, and bone resorption frequency. Additionally, isotretinoin demonstrated dose-dependent effects

on bone healing: high doses (7.5 mg/kg/day) enhanced bone formation in calvarial defects, while lower doses (1 mg/kg/day) delayed bone healing in a rabbit rhinoplasty model. Isotretinoin modulates bone remodeling in a dose- and context-dependent manner. Higher doses may enhance bone formation and alveolar repair but also increase root resorption and alter bone morphology, while lower doses may slow bone healing. The observed effects on OTM suggest that isotretinoin influences orthodontic biomechanics by modulating osteoclastic and osteoblastic activity. Given its potential implications for orthodontic and maxillofacial procedures, further research is needed to clarify isotretinoin's long-term impact on craniomaxillofacial bone health and to guide clinical decision-making. The findings underscore the importance of a cautious, multidisciplinary approach when managing patients undergoing isotretinoin therapy, particularly in orthodontic and maxillofacial treatments.

Keywords: isotretinoin; drug response; bone remodeling; orthodontic tooth movement; acne; immunohistochemistry; retinoids.

LIST OF FIGURES

LIST OF FIGURES

Manuscript #1

FIGURE 1: Appliance used on orthodontic tooth movement.....	43
FIGURE 2: Image showing the two specific areas of the rat first molar evaluated in this study.....	44
FIGURE 3: Graph showing the median and deviation of the scores attributed to the OPG, RANKL, TRAP and OCN immunolabeling pattern at the compression (C) stress site in the different groups and experimental periods.....	45
FIGURE 4: Graph showing the median and deviation of the scores attributed to the OPG, RANKL, TRAP and OCN immunolabeling pattern at the tension (T) stress site in the different groups and experimental periods.....	46

Manuscript #2

FIGURE 1: PRISMA Flowchart of study selection, presenting the number of studies identified, screened, eligible, and included in the review.....	72
FIGURE 2: Summary of the risk of bias assessment— SYRCLE’s RoB tool.....	73
FIGURE 3: Schematic representation of the effects of isotretinoin on the craniomaxillofacial bone.....	74

LIST OF TABLES

LIST OF TABLES

Manuscript #2

TABLE 1: Search strategy used in the databases.....	76
TABLE 2: General characteristics of the studies selected for this systematic review.....	78

SUMMARY

SUMMARY

1. GENERAL INTRODUCTION	21
REFERENCES.....	22

Manuscript #1

1. ABSTRACT.....	25
2. INTRODUCTION	26
3. MATERIALS AND METHODS	28
3.1 Animals and experimental conditions.....	28
3.2 Experimental design	28
3.3 Application of isotretinoin	29
3.4 Orthodontic tooth movement protocol	30
3.5 Euthanasia and Specimen Preparation	31
3.6 Immunohistochemical method.....	31
3.7 Immunolabeling pattern	32
3.8 Statistical analysis	33
4. RESULTS.....	33
4.1 Compression Stress Site	33
4.2 Tension Stress Site	35
5. DISCUSSION.....	37
REFERENCES.....	39
FIGURES.....	43

Manuscript #2

7. ABSTRACT.....	48
8. INTRODUCTION	50
9. MATERIALS AND METHODS	52
10.1 Protocol and registry.....	52
10.2 Eligibility criteria.....	52
10.3 Search strategy	52
10.3 Study selection	53

10.4 Data extraction and analyses.....	53
10.5 Risk of bias assessment	54
10. RESULTS.....	54
11.1 Search and Study selection.....	54
11.2 Description and characteristics of the included studies.....	55
11.3 Outcomes related to isotretinoin in craniomaxillofacial bone	56
11.3.1 Bone Microarchitecture.....	56
11.3.2 Histological and Immunohistochemical analyses	57
11.4 Assessment of risk bias	59
11. DISCUSSION.....	59
12. CONCLUSION	67
REFERENCES.....	67
FIGURES.....	72
TABLES.....	75
APPENDIX A.....	85
APPENDIX B.....	109

1. GENERAL INTRODUCTION

Isotretinoin, a synthetic derivative of vitamin A, has revolutionized the treatment of severe and persistent acne vulgaris.¹ This condition affects a significant portion of the population, particularly adolescents and young adults, with approximately 80% to 90% of individuals experiencing acne at some point in their lives.²⁻⁵ As a powerful retinoid, isotretinoin targets key pathogenic factors in acne development, including excessive sebum production, inflammation, and abnormal keratinization, making it a cornerstone therapy for cases of severe acne.^{1,3-6} Its mechanism of action involves normalizing follicular keratinization, reducing sebum secretion, and exerting anti-inflammatory effects on the pilosebaceous unit.^{1,3-6}

Despite its efficacy in achieving long-term acne remission, isotretinoin is associated with several adverse effects.³⁻⁶ Common side effects include mucocutaneous symptoms such as dryness, cheilitis, and conjunctivitis, as well as musculoskeletal complaints like arthralgia and myalgia.³⁻⁶ More critically, isotretinoin is highly teratogenic, requiring strict pregnancy prevention measures due to the risk of severe congenital malformations.³⁻⁶ Beyond these well-documented effects, increasing attention has been given to isotretinoin's potential impact on bone metabolism, raising concerns about its influence on skeletal health.

Clinical observations suggest that isotretinoin therapy may alter bone healing and remodeling, with studies indicating potential associations with decreased bone density and an increased risk of osteopenia and osteoporosis, particularly in long-term or high-dose treatments.⁷⁻¹³ Research in animal models⁸⁻¹⁴ and in vitro studies¹⁵⁻¹⁷ has shown that retinoic acid can modulate osteogenic differentiation, bone formation, and remodeling processes, with some findings suggesting that isotretinoin may enhance osteogenic differentiation by upregulating key transcription factors and promoting extracellular matrix mineralization.

In dentistry, the potential impact of isotretinoin on bone metabolism is particularly relevant in procedures involving the maxillomandibular region.^{8,9,18} Orthodontic tooth movement (OTM) is driven by inflammatory responses that induce alveolar bone remodeling, which could be influenced by isotretinoin therapy.^{8,9,18} Given that many patients receiving orthodontic treatment fall within the age group most likely to use isotretinoin, understanding its effects on bone remodeling and periodontal healing is essential.

Despite the growing body of research on isotretinoin's effects on bone metabolism, significant gaps remain concerning its specific impact on the maxillomandibular region. While individual studies have explored various aspects of isotretinoin-induced bone changes, findings remain inconclusive, and a comprehensive synthesis of the available evidence is lacking.^{8,9,18} Therefore, this study aims to evaluate and summarize the current literature on isotretinoin's effects on craniomaxillofacial bone tissue, providing insights for dental and maxillofacial practitioners and guiding future research in this field.

REFERENCES

1. Melnik BC. Acne transcriptomics: fundamentals of acne pathogenesis and isotretinoin treatment. *Cells*. 2023;12(22):2600. Published November 10, 2023. doi:10.3390/cells12222600.
2. Paichitrojjana A, Paichitrojjana A. Oral isotretinoin and its uses in dermatology: a review. *Drug Des Devel Ther*. 2023;17:2573-2591. Published August 25, 2023. doi:10.2147/DDDT.S427530.
3. Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Arch Dermatol*. 2002;138:1584-1590.
4. Nelson AM, Gilliland KL, Cong Z, Thiboutot DM. 13-cis retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. *J Invest Dermatol*. 2006;126:2178-2189.
5. 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
6. Nelson AM, Zhao W, Gilliland KL, Zaenglein AL, Liu W, Thiboutot DM. Temporal changes in gene expression in the skin of patients treated with isotretinoin provide insight into its mechanism of action. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(3):177-187.

7. Kapala J, Lewandowska J, Placek W, Owczarczyk-Saczonek A. Adverse Events in Isotretinoin Therapy: A Single-Arm Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(11):6463. Published 2022 May 26. doi:10.3390/ijerph19116463
8. Ferreira MF, Delbem ACB, Ervolino E, et al. Therapeutic dosage of isotretinoin in rats may influence orthodontic tooth movement. *Bone Rep*. 2024;21:101775. doi:10.1016/j.bonr.2024.101775.
9. Parra AXG, Batista Rodrigues Johann AC, Trindade Grégio Hardy AM, et al. Effect of isotretinoin on induced tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2021;159(2):193-201. doi:10.1016/j.ajodo.2019.12.022.
10. Bulut M, Korkmaz YN, Erimsah S, et al. Effects of isotretinoin on new bone formation after maxillary sutural expansion. *J Orofac Orthop*. 2020;81(6):440-446. doi:10.1007/s00056-019-00209-2. [Published correction appears in *J Orofac Orthop*. 2021;82(1):64.]
11. Oliveira HT, Bergoli RD, Hirsch WD, Chagas OL Jr, Heitz C, Silva DN. Isotretinoin effect on the repair of bone defects: a study in rat calvaria. *J Craniomaxillofac Surg*. 2013;41(7):581-585. doi:10.1016/j.jcms.2012.11.030.
12. Bergoli RD, Chagas Junior OL, de Souza CE, et al. Isotretinoin effect on alveolar repair after exodontia: a study in rats. *Oral Maxillofac Surg*. 2011;15(2):85-92. doi:10.1007/s10006-010-0235-8.
13. Ertugrul DT, Karadag AS, Tural E, Akin KO. Therapeutic hotline. Does isotretinoin affect vitamin D physiology and bone metabolism in acne patients? *Dermatol Ther*. 2011;24(2):291-295. doi:10.1111/j.1529-8019.2011.01406.x.
14. Hotchkiss CE, Latendresse J, Ferguson SA. Oral treatment with retinoic acid decreases bone mass in rats. *Comp Med*. 2006;56(6):502-511.
15. Cruz ACC, Cardozo FTGS, Magini RS, Simões CMO. Retinoic acid increases the effect of bone morphogenetic protein type 2 on osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells. *J Appl Oral Sci*. 2019;27:e20180317. doi:10.1590/1678-7757-2018-0317.
16. Ferreira-Baptista C, Queirós A, Ferreira R, Fernandes MH, Colaço B, Gomes PS. The osteogenic potential of falciform ligament-derived stromal cells: a comparative analysis between two osteogenic induction programs. *Bioengineering (Basel)*. 2022;9(12):810. doi:10.3390/bioengineering9120810.
17. Ferreira-Baptista C, Queirós A, Ferreira R, Fernandes MH, Gomes PS, Colaço B. Retinoic acid induces the osteogenic differentiation of cat adipose tissue-derived stromal cells from distinct anatomical sites. *J Anat*. 2023;242(2):277-288. doi:10.1111/joa.13758.
18. Nishio C, Rompré P, Moldovan F. Effect of exogenous retinoic acid on tooth movement and periodontium healing following tooth extraction in a rat model. *Orthod Craniofac Res*. 2017;20 Suppl 1:77-82. doi:10.1111/ocr.12151.

GENERAL CONCLUSION

13. GENERAL CONCLUSION

This study demonstrates that isotretinoin influences bone remodeling during orthodontic tooth movement (OTM) in a complex and dose-dependent manner. At the compression site, significant changes in OPG, RANKL, and TRAP expression suggest modulation of osteoclastic activity, potentially linked to isotretinoin's anti-inflammatory properties. At the tension site, while most markers remained unchanged, increased OCN expression in specific groups indicates enhanced osteoblastic activity under certain conditions. Additionally, systematic review findings highlight that higher isotretinoin doses (7.5 mg/kg/day) enhance bone formation in calvarial defects and accelerate alveolar bone repair but may also increase root resorption and alter bone morphology. Conversely, lower doses (<1 mg/kg/day) have been associated with delayed bone healing in some models.

Despite some studies reporting no significant changes in dental displacement or bone volume, observations of improved gingival healing and medullary space infiltration further emphasize isotretinoin's nuanced effects on bone dynamics. These findings underscore the need for further well-designed studies to clarify isotretinoin's therapeutic and clinical implications, particularly in orthodontic and maxillofacial treatments. Establishing evidence-based guidelines is essential to optimize patient management and ensure the safe application of isotretinoin in individuals undergoing bone-related dental procedures.