

Efeitos adversos na genitália externa feminina em pacientes com acne vulgar tratada com isotretinoína

Adverse effects in the female external genitalia of patients with acne vulgaris treated with isotretinoin

Efectos adversos sobre los genitales externos femeninos en pacientes con acné vulgares tratados con isotretinoína

Recebido: 02/03/2022 | Revisado: 08/03/2022 | Aceito: 16/03/2022 | Publicado: 03/04/2022

Cinthia Christina Modesto Batista

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1668-6559>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: cinthiacmodesto@hotmail.com

Lauro Rodolpho Soares Lopes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0998-9081>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: laurorsl@yahoo.com.br

Laiane Patrícia Soares Lopes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5462-5442>

Centro de Educação Tecnológico de Teresina, Brasil

E-mail: laianelopes@hotmail.com

Ione Maria Ribeiro Soares Lopes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9008-3855>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: ione.gin@hotmail.com

Resumo

Efeitos adversos na genitália externa têm sido reportados e provavelmente são subnotificados em pacientes em tratamento com isotretinoína. O objetivo desse estudo foi avaliar os efeitos adversos na genitália externa feminina em pacientes com acne vulgar tratada com isotretinoína. Trata-se de um delineamento transversal analítico, desenvolvido em um hospital universitário do nordeste do Brasil. A população do estudo compreendeu pacientes em acompanhamento por tratamento para acne com isotretinoína. A amostragem foi não probabilística, do tipo por conveniência, e ficou composta por 10 participantes. Foram coletadas variáveis socioeconômicas, antecedentes, dados do tratamento com isotretinoína e efeitos adversos na genitália externa feminina. Foram calculadas estatísticas uni e bivariadas. Efeitos adversos na genitália externa foram apresentados por 40,0% das mulheres, com mínimo de três e máximo de cinco queixas por participante. Os efeitos adversos mais prevalentes foram dispareunia (40,0%), secura vaginal (40,0%) e ardor vulvovaginal (40,0%), ocorrendo concomitantemente. A maioria das pacientes que realizaram depilação com cera na genitália externa apresentou efeitos adversos (75,0%). A média do número de plaquetas foi significativamente inferior nas mulheres com efeitos adversos na genitália externa ($p=0,005$). Mulheres com acne grau III tiveram maior prevalência de efeitos adversos na genitália externa feminina (75,0%). O tempo médio de uso da isotretinoína foi de 7,5 meses, com dose diária média de 0,5 mg/Kg/dia. Os efeitos adversos na genitália externa feminina decorrentes do uso de isotretinoína para tratamento da acne vulgar se apresentam, principalmente, na forma de alterações mucocutâneas, mas não de forma isolada.

Palavras-chave: Acne vulgar; Isotretinoína; Efeitos colaterais; Reações adversas; Medicamentos.

Abstract

Adverse effects on the external genitalia have been reported and are likely to be underreported in patients receiving isotretinoin. The aim of this study was to evaluate adverse effects on the female external genitalia in patients with acne vulgaris treated with isotretinoin. This is an analytical cross-sectional design, developed in a university hospital in northeastern Brazil. The study population comprised patients undergoing follow-up treatment for acne with isotretinoin. Sampling was non-probabilistic, of the convenience type, and consisted of 10 participants. Socioeconomic variables, background, isotretinoin treatment data, and adverse effects on female external genitalia were collected. Univariate and bivariate statistics were calculated. Adverse effects on the external genitalia were presented by 40.0% of the women, with a minimum of three and a maximum of five complaints per participant. The most prevalent adverse effects were dyspareunia (40.0%), vaginal dryness (40.0%) and vulvovaginal burning (40.0%), occurring concomitantly. Most patients who underwent waxing on the external genitalia had adverse effects (75.0%). The mean number of platelets was significantly lower in women with adverse effects on the external genitalia ($p=0.005$). Women with acne grade III

had a higher prevalence of adverse effects on the female external genitalia (75.0%). The mean time of use of isotretinoin was 7.5 months, with a mean daily dose of 0.5 mg/kg/day. Adverse effects on the female external genitalia resulting from the use of isotretinoin for the treatment of acne vulgaris appear mainly in the form of mucocutaneous alterations, but not in isolation.

Keywords: Acne vulgaris; Isotretinoin; Side effects; Adverse reactions; Medicines.

Resumen

Se han notificado efectos adversos en los genitales externos y es probable que no se notifiquen en pacientes que reciben isotretinoína. El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos adversos sobre los genitales externos femeninos en pacientes con acné vulgar tratados con isotretinoína. Este es un diseño transversal analítico, desarrollado en un hospital universitario en el noreste de Brasil. La población de estudio estuvo compuesta por pacientes en tratamiento de seguimiento por acné con isotretinoína. El muestreo fue no probabilístico, del tipo conveniencia, y estuvo conformado por 10 participantes. Se recogieron variables socioeconómicas, antecedentes, datos del tratamiento con isotretinoína y efectos adversos en los genitales externos femeninos. Se calcularon estadísticos univariados y bivariados. Los efectos adversos en los genitales externos fueron presentados por el 40,0% de las mujeres, con un mínimo de tres y un máximo de cinco quejas por participante. Los efectos adversos más prevalentes fueron dispareunia (40,0%), sequedad vaginal (40,0%) y ardor vulvovaginal (40,0%), ocurriendo concomitantemente. La mayoría de los pacientes que se sometieron a depilación con cera de los genitales externos presentaron efectos adversos (75,0%). El número medio de plaquetas fue significativamente menor en mujeres con efectos adversos en los genitales externos ($p=0,005$). Las mujeres con acné grado III tuvieron una mayor prevalencia de efectos adversos en los genitales externos femeninos (75,0%). El tiempo medio de uso de la isotretinoína fue de 7,5 meses, con una dosis media diaria de 0,5 mg/kg/día. Los efectos adversos sobre los genitales externos femeninos derivados del uso de isotretinoína para el tratamiento del acné vulgar se manifiestan principalmente en forma de alteraciones mucocutáneas, pero no de forma aislada.

Palabras clave: Acné vulgar; Isotretinoína; Efectos colaterales; Reacciones adversas; Medicamentos.

1. Introdução

A isotretinoína é uma droga amplamente utilizada no tratamento da acne vulgar. A limitação do seu uso são os efeitos adversos que, com exceção da teratogenicidade, parecem ser dose dependentes. A literatura tem reportado efeitos adversos na genitália externa, especialmente casos de dispareunia (20%) e fissuras vulvares (10%). Essas alterações genitais provavelmente são subnotificadas em pacientes em tratamento com isotretinoína (Brzezinski et al., 2017; Meeuwis et al., 2012; Topal, 2013). Por isso, é importante investigar a prevalência e os fatores associados à ocorrência de efeitos adversos, em especial, na genitália feminina.

A acne na adolescência é mais prevalente em homens jovens, que também são mais propensos à acne grave. No entanto, a prevalência de acne é maior em meninas se a análise cobrir apenas os primeiros anos de adolescência. Dados de prevalência dos últimos 15 anos indicam que a acne vulgar não deve mais ser considerada uma doença restrita a adolescentes. Atualmente, há evidências de que o problema pode se estender em até 50% dos casos e as mulheres são mais afetadas do que homens com 20 anos ou mais (Costa, 2018). O tratamento com isotretinoína é considerado altamente eficaz, porém, os efeitos adversos podem afetar a qualidade de vida dos pacientes e a adesão ao tratamento (Bettoli et al., 2019).

Essa medicação foi introduzida no mercado farmacêutico na década de 80 e vem revolucionando o tratamento da acne vulgar em pacientes jovens, especialmente mulheres, com elevação da autoestima e prevenção de cicatrizes inestéticas definitivas. Entretanto, o fator chave para as investigações científicas da isotretinoína tem sido a preocupação com seus potenciais efeitos adversos, que incluem teratogenicidade (47%), alteração de enzimas hepáticas (15%), hiperlipidemia (44%) e efeitos colaterais mucocutâneos, cujos mais comuns são queilite, pele seca, prurido, epistaxe, nariz seco e boca seca, observados em cerca de 80% dos indivíduos (Vallerand; Lewinson, 2018).

Estudos reportaram casos em que os pacientes desenvolveram conjuntivite (30%), dermatite (65%), descamação (25%), eritema facial (67%), paroníquia (2%), granuloma piogênico (1%) e vestibulite nasal (55%) logo após receber terapia sistêmica com isotretinoína (Evaristo; Bagatin, 2019; Healy; Noury; Mangin, 2018). Além disso, essa terapia geralmente ocasiona a fragilidade mucocutânea e o aumento da suscetibilidade a lesões devido ao atrito envolvendo a pele genital e perianal, com ou sem atividade sexual (Cunningham et al., 2020).

Nesse sentido, os efeitos adversos mucocutâneos por uso da isotretinoína resultam do encolhimento das glândulas sebáceas, aumento da perda transepidermica de água, disfunção da barreira cutânea e produção anormal de lipídios epidérmicos. As glândulas sebáceas presentes na pele genital desempenham função de lubrificação e proteção, além de atuarem na cicatrização de feridas. A terapia com isotretinoína leva à xerose e aumenta a fragilidade da pele e a suscetibilidade a lesões por forças de atrito. Embora ainda sejam pouco reportados, os efeitos na pele genital e perianal parecem ser frequentes (Landis, 2020).

É importante notar que a menstruação anormal é um efeito colateral conhecido da isotretinoína, mas o uso de contraceptivo oral concomitante tipicamente mascara essa complicação. Porém, algumas alterações na genitália externa feminina, como a vulvite, dispareunia e sangramento vaginal, geralmente não são vistas pelo dermatologista, sendo mais facilmente reconhecidas a partir da avaliação de ginecologistas, o que pode subestimar essa complicação (Saljoughi et al., 2017).

Os sintomas genitais variam de segura leve a severa da vulva, fissuras e infecção dessas lesões com drenagem de secreção. Em casos graves, pode existir alteração na micção. É essencial excluir uma doença de transmissão sexual, evidenciando a importância de acompanhamento ginecológico de pacientes em uso de isotretinoína para o diagnóstico diferencial e prescrição de tratamento adequado. Em geral, é utilizada vaselina ou outras pomadas hidratantes várias vezes ao dia em casos leves, pomada de hidrocortisona a 1% duas vezes por dia nos casos moderados e, em casos graves, deve ser usada pomada de esteroide de força intermediária geralmente associada a um antisséptico (Cunliffe, 2012).

Como os efeitos adversos na genitália externa feminina não são comumente documentados na prática dermatológica e as pacientes podem não relatar voluntariamente esses eventos adversos, é importante direcionar esforços para a conscientização, auxiliando a prevenção e gerenciamento dos efeitos adversos relacionados. Além disso, ainda se conhece pouco sobre os fatores associados aos efeitos adversos mucocutâneos ao uso de isotretinoína (Cunningham et al., 2020).

Diante disso, os efeitos adversos da isotretinoína na genitália externa feminina parecem ser subdiagnosticados devido ao desconhecimento ou por não serem questionados rotineiramente. Portanto, este estudo objetivou avaliar os efeitos adversos na genitália externa feminina em pacientes com acne vulgar tratada com isotretinoína.

2. Metodologia

Delineamento transversal analítico, desenvolvido no ambulatório de dermatologia de um hospital universitário do nordeste do Brasil. A população do estudo compreendeu pacientes em acompanhamento por tratamento para acne com isotretinoína. Compuseram a amostra as mulheres que atenderam aos seguintes critérios de inclusão: estar em idade reprodutiva, ter idade igual ou superior a 18 anos (idade mínima dos pacientes atendidos no hospital universitário) e estar em tratamento para acne com isotretinoína. Foram critérios de exclusão: estar na perimenopausa (idade igual ou superior a 40 anos), realizar outros tratamentos dermatológicos concomitantes, com diagnóstico de vulvovaginite infecciosa.

A amostragem foi não probabilística, do tipo por conveniência, e foram incluídas na amostra todas as mulheres que estavam em tratamento para acne vulgar com isotretinoína que foram atendidas no ambulatório de dermatologia e que atenderem aos critérios de elegibilidade para o estudo. Foram identificadas 186 pacientes em tratamento para acne, dentre as quais 14 utilizavam isotretinoína, porém, quatro não foram localizadas na instituição ou por contato telefônico. Ao final, a amostra ficou composta por 10 participantes.

Foi utilizado um formulário para coleta de dados, contendo características socioeconômicas (idade, estado civil, fototipo da pele, escolaridade, atividade ocupacional e renda familiar) e antecedentes (tabagismo, etilismo, atividade física, índice de massa corporal - IMC, comorbidades, procedimentos anteriores na genitália externa, histórico familiar, tratamento anterior com isotretinoína, uso de métodos contraceptivos, relação sexual ativa e dados laboratoriais). Foram obtidos, também, dados referentes ao tratamento com isotretinoína (grau da acne, tempo de uso da isotretinoína, dose diária e dose cumulativa total) e ocorrência de efeitos adversos na genitália externa feminina e outros tipos, referidos pelas pacientes.

Inicialmente, foi realizada a busca das mulheres que compareceram ao serviço devido ao uso de isotretinoína. Em seguida, foram verificados os critérios de elegibilidade e as pacientes foram convidadas a comparecer ao hospital universitário para fornecimento do consentimento e preenchimento do instrumento de coleta de dados, assim como foram contatadas durante a consulta médica de rotina. Foram informadas sobre os objetivos do estudo e, após obtenção do consentimento, as pacientes foram encaminhadas para sala reservada para preenchimento do instrumento de coleta de dados.

As mulheres que apresentaram sintomas genitais receberam encaminhamento imediato para a consulta no setor da Saúde da Mulher, onde foram examinadas e tratadas pela pesquisadora ginecologista responsável pela pesquisa. Dados complementares quanto aos antecedentes e à terapêutica das participantes foram consultados em prontuário. Os profissionais de saúde quando identificaram uma reação adversa ao medicamento e que não constava em bula, realizaram notificação do evento à Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

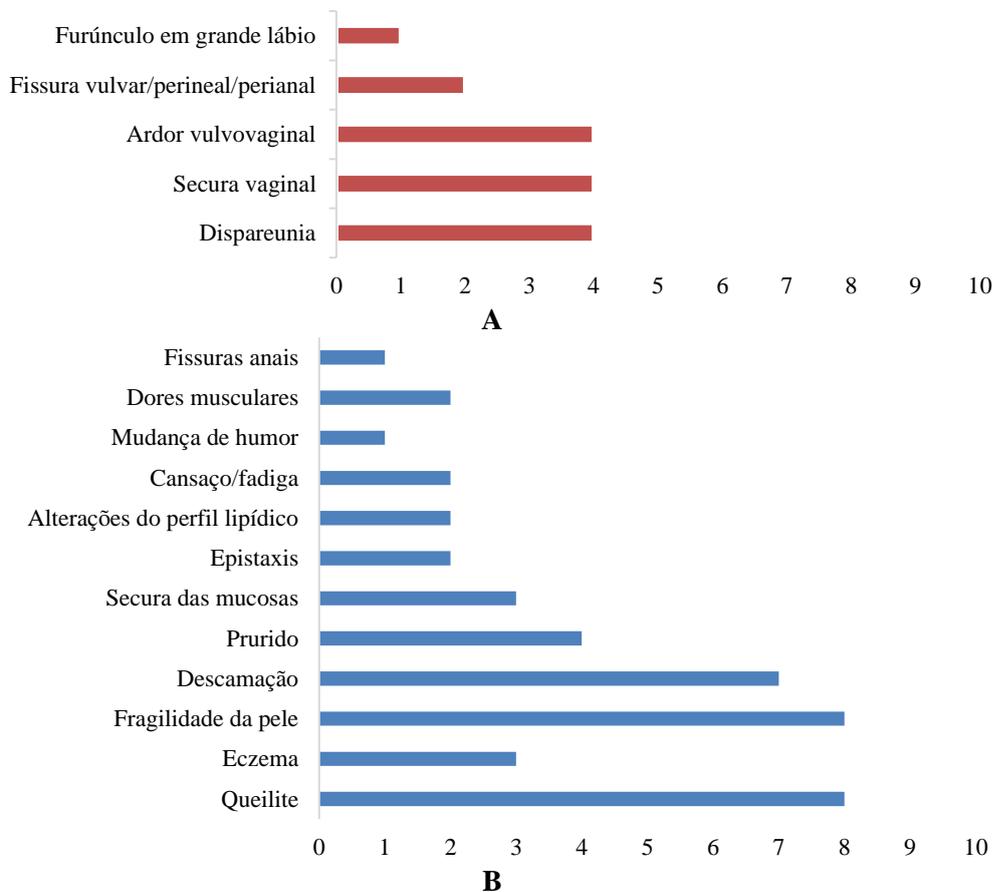
Os dados foram processados no *software* IBM® SPSS®, versão 26.0. Foram calculadas estatísticas descritivas: média, desvio padrão, mínimo e máximo, para as variáveis quantitativas; e frequências, para as variáveis qualitativas. Na análise inferencial, a variável dependente foi definida como a presença de efeitos adversos na genitália externa feminina ao uso de isotretinoína. Para as variáveis independentes quantitativas, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para verificação da normalidade dos dados e foi realizado o Teste *t* de Student independente. Para as variáveis independentes qualitativas, foi realizado o Teste de associação *Likelihood Ratio* (para amostras inferiores a 25 participantes). Foram significativas as relações com $p < 0,05$.

O estudo foi autorizado pelo hospital universitário e foi aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa, sob parecer n.º 4.399.306 (CAAE: 39862720.0.0000.8050). Foram atendidas as normatizações nacionais e internacionais para pesquisas com seres humanos. Todas as participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, em duas vias, e foi apresentado o Termo de Compromisso para Utilização de Dados.

3. Resultados

Dentre as 10 mulheres avaliadas, 4 (40,0%) apresentaram efeitos adversos na genitália externa, com mínimo de três e máximo de cinco problemas por participante. A figura 1 apresenta os efeitos adversos identificados na amostra.

Figura 1 - Efeitos adversos na genitália externa feminina por uso da isotretinoína no tratamento da acne vulgar (n=10). Teresina, PI, Brasil, 2021.



Legenda: A: efeitos adversos na genitália externa feminina; B: outros efeitos adversos. Fonte: Autores.

Os efeitos adversos na genitália externa feminina mais prevalentes foram dispareunia 4 (40,0%), secura vaginal 4 (40,0%) e ardor vulvovaginal 4 (40,0%), ocorrendo concomitantemente. Dentre estas, 2 (10,0%) pacientes apresentaram fissura vulvar, perineal e/ou perianal e 1 (10,0%) reportou um furúnculo na região do grande lábio esquerdo, conforme a Figura 1A. Além disso, outros efeitos adversos foram relatados pela totalidade da amostra, predominando queilite 8 (80,0%), fragilidade da pele 8 (80,0%) e descamação 7 (70,0%), como apresenta a Figura 1B.

Tabela 1 - Características socioeconômicas das mulheres com acne vulgar tratada com isotretinoína conforme presença de efeitos adversos na genitália externa feminina (n=10). Teresina, PI, Brasil, 2021.

Característica	Com efeitos adversos (n=4)	Sem efeitos adversos (n=6)	Total (n=10)	p
Idade*	29,0 ± 10,0	24,3 ± 4,4	26,2 ± 7,1	0,433 ^t
Estado civil				0,261 ^k
Sem companheiro	2 (50,0%)	1 (16,7%)	3 (30,0%)	
Com companheiro	2 (50,0%)	5 (83,3%)	7 (70,0%)	
Fototipo de Pele (Fitzpatrick)				0,516 ^k
Pele branca (II)	1 (25,0%)	2 (33,3%)	3 (30,0%)	
Pele morena clara (III)	3 (75,0%)	3 (50,0%)	6 (60,0%)	
Pele morena moderada (IV)	-	1 (16,7%)	1 (10,0%)	
Escolaridade				0,059 ^k
8 a 11 anos	1 (25,0%)	5 (83,3%)	6 (60,0%)	
>12 anos	3 (75,0%)	1 (16,7%)	4 (40,0%)	
Atividade ocupacional				0,599 ^k
Empregada/autônoma	2 (50,0%)	4 (66,7%)	6 (60,0%)	
Desempregada	2 (50,0%)	2 (33,3%)	4 (40,0%)	
Renda familiar				0,886 ^k
1 a 2 SM	1 (25,0%)	1 (16,7%)	2 (20,0%)	
2 a 3 SM	1 (25,0%)	3 (50,0%)	4 (40,0%)	
3 a 4 SM	1 (25,0%)	1 (16,7%)	2 (20,0%)	
Acima de 4 SM	1 (25,0%)	1 (16,7%)	2 (20,0%)	

Legenda: *: média±desvio padrão; SM: salário mínimo (R\$ 1.100,00; vigência 01/01/2021); p: significância do teste; t: t de Student; k: Likelihood Ratio. Fonte: Autores.

Na totalidade da amostra, a média (±desvio padrão) de idade das mulheres foi de 26,2 (±7,1) anos, variando de 18 a 38 anos, sendo um pouco maior dentre aquelas que apresentaram efeitos adversos na genitália externa (29,0±10,0 vs. 24,3±4,4 anos). Predominaram mulheres com companheiro 7 (70,0%), fototipo de pele morena clara (tipo III) 6 (60,0%), escolaridade de 8 a 11 anos 6 (60,0%), empregadas ou autônomas 6 (60,0%) e com renda familiar a partir de dois salários mínimos 8 (80,0%), conforme a Tabela 1.

Tabela 2 - Antecedentes das mulheres com acne vulgar tratada com isotretinoína conforme presença de efeitos adversos na genitália externa feminina (n=10). Teresina, PI, Brasil, 2021

Característica	Com efeitos adversos (n=4)	Sem efeitos adversos (n=6)	Total (n=10)	p
Tabagismo				-
Nunca fumou	4 (100,0%)	6 (100,0%)	10 (100,0%)	
Etilismo				-
Etilista/ex-etilista	4 (100,0%)	6 (100,0%)	10 (100,0%)	
Atividade física				0,129 ^k
Regular	2 (50,0%)	1 (16,7%)	3 (30,0%)	
Irregular	2 (50,0%)	2 (33,3%)	4 (40,0%)	
Nenhuma	-	3 (50,0%)	3 (30,0%)	
Índice de Massa Corporal*	22,0 ± 1,3	21,1 ± 2,0	21,5 ± 1,7	0,464 ^t
Comorbidades				-
Não	4 (100,0%)	6 (100,0%)	10 (100,0%)	
Procedimentos anteriores na genitália externa (depilação com cera)				0,189 ^k
Sim	3 (75,0%)	2 (33,3%)	5 (50,0%)	
Não	1 (25,0%)	4 (66,7%)	5 (50,0%)	
Histórico familiar de acne				0,777 ^k
Sim	3 (75,0%)	4 (66,7%)	7 (70,0%)	
Não	1 (25,0%)	2 (33,3%)	3 (30,0%)	
Histórico familiar de efeitos adversos da isotretinoína				-
Não	4 (100,0%)	6 (100,0%)	10 (100,0%)	
Tratamento anterior com isotretinoína				0,157 ^k
Sim	1 (25,0%)	-	1 (10,0%)	
Não	3 (75,0%)	6 (100,0%)	9 (90,0%)	
Métodos contraceptivos (oral combinado)				-
Sim	4 (100,0%)	6 (100,0%)	10 (100,0%)	
Relação sexual ativa				0,295 ^k
Sim	4 (100,0%)	5 (83,3%)	9 (90,0%)	
Não	-	1 (16,7%)	1 (10,0%)	

Legenda: *: média±desvio padrão; p: significância do teste; t: t de Student; k: Likelihood Ratio. Fonte: Autores.

Em todas as pacientes da amostra, os antecedentes em comum foram nunca ter fumado, ser etilista ou ex-etilista, não apresentar comorbidades, não possuir histórico familiar de efeito adverso por uso da isotretinoína e usar anticoncepcional oral combinado 10 (100,0%). Houve uma maior prevalência de mulheres que praticavam atividade física 7 (70,0%), com histórico familiar de acne 7 (70,0%), que não realizaram tratamento anterior com isotretinoína 9 (90,0%) e que tinham relação sexual ativa 9 (90,0%), de acordo com a tabela 2.

Na totalidade da amostra, a média (±desvio padrão) do IMC foi de 21,5 (±1,7), variando de 18,1 a 23,4 kg/m². A maioria das pacientes que realizaram procedimentos anteriores na genitália externa (depilação com cera) apresentou efeitos adversos 3 (75,0%) (Tabela 2).

Tabela 3 - Parâmetros laboratoriais das mulheres com acne vulgar tratada com isotretinoína conforme presença de efeitos adversos na genitália externa feminina (n=10). Teresina, PI, Brasil, 2021.

Parâmetro*	Com efeitos adversos (n=4)	Sem efeitos adversos (n=6)	Total (n=10)	p
Hemoglobina (mg/dL)	12,6 ± 1,2	13,7 ± 1,1	13,2 ± 1,2	0,161
Hematócrito (%)	38,9 ± 2,3	41,1 ± 3,2	40,2 ± 2,9	0,279
Plaquetas (células/mm³)	212.250,0 ± 25.421,4	301.566,7 ± 40.943,9	265.840,0 ± 57.219,6	0,005
TGO (U/L)	41,3 ± 38,7	18,3 ± 4,9	27,5 ± 25,5	0,322
TGP (U/L)	37,3 ± 41,3	16,3 ± 5,7	24,7 ± 26,5	0,386
Colesterol total (mg/dl)	176,5 ± 20,3	158,2 ± 23,0	165,5 ± 22,8	0,234
HDL (mg/dl)	57,2 ± 14,5	50,5 ± 6,8	53,2 ± 10,4	0,351
LDL (mg/dl)	103,5 ± 22,1	86,3 ± 25,3	93,2 ± 24,148	0,301
Triglicerídeos (mg/dl)	102,5 ± 38,9	88,2 ± 24,5	93,9 ± 29,9	0,491

Legenda: *: média±desvio padrão; p: significância do teste t de Student. Fonte: Autores.

Houve diferença estatisticamente significativa entre os valores médios de plaquetas ($p=0,005$), sendo inferior naquelas que apresentaram efeitos adversos na genitália externa ($212.250,0 \pm 25.421,4$ vs. $301.566,7 \pm 40.943,9$ células/mm³). As enzimas hepáticas TGO e TGP apresentaram valores descritivamente mais elevados nas mulheres que tiveram efeitos adversos ($41,3 \pm 38,7$ vs. $18,3 \pm 4,9$ U/L e $37,3 \pm 41,3$ vs. $16,3 \pm 5,7$ U/L, respectivamente), embora sem diferença significativa ($p=0,322$ e $p=0,386$). As demais variáveis não tiveram diferenças significativas das médias entre os dois grupos, conforme a tabela 3.

Tabela 4 - Terapêutica das mulheres com acne vulgar tratada com isotretinoína conforme presença de efeitos adversos na genitália externa feminina (n=10). Teresina, PI, Brasil, 2021.

Variável	Com efeitos adversos (n=4)	Sem efeitos adversos (n=6)	Total (n=10)	p
Grau da acne				0,189 ^k
II	1 (25,0%)	4 (66,7%)	5 (50,0%)	
III	3 (75,0%)	2 (33,3%)	5 (50,0%)	
Tempo de uso da isotretinoína (meses)	7 ± 2,8	7,8 ± 4,2	7,5 ± 3,6	0,740 ^t
Dose diária de isotretinoína (mg/Kg/dia)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,636 ^t
Dose cumulativa total (mg)	5.935,0 ± 3.045,1	5.816,7 ± 2.689,5	5.864,0 ± 2.667,1	0,950 ^t

Legenda: *: média±desvio padrão; p: significância do teste; t: t de Student; k: Likelihood Ratio. Fonte: Autores.

Mulheres com acne grau III tiveram maior prevalência de efeitos adversos na genitália externa feminina 3 (75,0%) quando comparadas com as com acne grau II 1 (25,0%), embora não tenha sido verificada uma associação estatisticamente significativa ($p=0,189$). Na totalidade da amostra, o tempo médio de uso da isotretinoína foi de 7,5 ($\pm 3,6$) meses, com dose diária média de 0,5 ($\pm 0,2$) mg/Kg/dia e uma dose cumulativa de 5.864,0 ($\pm 2.667,1$) mg, conforme a Tabela 4.

4. Discussão

A prevalência de efeitos adversos na genitália externa feminina por uso da isotretinoína pode ser considerada alta, apesar da pequena amostra, e sugere, ainda, a existência de um problema potencialmente subnotificado, especialmente diante da existência de três a cinco efeitos adversos na genitália externa concomitantes nas mulheres, com predomínio de dispareunia, secura vaginal e ardor vulvovaginal. Ademais, a esses problemas somaram-se outros efeitos adversos, como queilite, fragilidade da pele e descamação, que podem interferir na qualidade de vida das pacientes.

Em um estudo realizado na Turquia, com amostra de 150 pacientes em uso da isotretinoína na dose de 0,5-0,75mg/kg/dia, durante um período de 3 a 9 meses, sendo 97 mulheres e 53 homens, identificou que os efeitos colaterais mucocutâneos mais comumente observados foram queilite (100%), xerose (56%), sangramento nasal (34,8%), dermatite (31%) e xeroftalmia (28%). Os efeitos colaterais geralmente ocorriam nos primeiros meses e diminuía com o tempo. Com relação a efeitos adversos na genitália externa feminina, 2% das pacientes apresentaram secura vaginal (Karadağ et al., 2011).

Outra pesquisa, desenvolvida com 80 pacientes em uso de isotretinoína, entrevistadas no período de três meses mediante aplicação de questionário, verificou que 32% das pacientes relataram secura vulvar durante o tratamento, resultando em desconforto vulvar em 22%. Além disso, 20% das pacientes relataram dispareunia, levando à evitação da relação sexual em 8% dos casos. Outro dado importante foi a queixa de sangramento intermenstrual por 18% das pacientes, dentre as quais 3% também relataram sangramento intracoital. Outras 10% das pacientes informaram fissuras vulvares e 24% relataram a necessidade de iniciar o uso ou aumentar a quantidade de agentes lubrificantes (Cunningham et al., 2020). Na Itália, pesquisa avaliou, durante seis meses, 40 pacientes em tratamento com isotretinoína, sendo 26 mulheres e 14 homens, e verificou prevalências de 38% de secura vulvar e 27% de dispareunia dentre as das pacientes do sexo feminino (Donnarumma et al., 2021).

Ao tempo em que há escassez de literatura em dermatologia que reporte efeitos adversos na genitália externa feminina

ao uso da isotretinoína no tratamento da acne vulgar, muitas vezes também, ginecologistas podem desconhecer a associação de algumas queixas genitais com o uso dessa medicação. Na maioria dos estudos a avaliação dos efeitos colaterais ao uso da isotretinoína é realizada mediante questionamento nas consultas de retorno, geralmente, mensais com o dermatologista que prescreveu a medicação, a exemplo do que foi realizado na Polônia e Romênia, em um estudo que incluiu 3.525 pacientes, que realizaram tratamento com tal medicação, em cinco anos de observação (Brzezinski et al., 2017).

Na Nova Zelândia, estudo que incluiu 1.743 pacientes que começaram a tomar isotretinoína ao longo de seis anos analisou os efeitos adversos por meio de questionário que interrogava sobre bem-estar do paciente, desejo de continuar o uso da medicação, efeitos adversos em nariz, boca, olhos, sistêmicos e alterações de humor (Rademaker et al., 2010). Os desenhos desses estudos sugerem que tais pacientes são acompanhadas exclusivamente por dermatologistas e que efeitos adversos na genitália não são interrogados diretamente nas consultas de rotina. Conseqüentemente, os efeitos adversos podem ser pouco conhecidos pelos ginecologistas, pois não realizam o seguimento dessas pacientes.

O surgimento de efeitos adversos na genitália externa feminina ocorreu em pacientes com idade maior comparativamente ao grupo sem efeitos adversos, podendo estar relacionado a uma maior fragilidade da pele nas pacientes com maior idade. Características como atividade ocupacional e renda familiar não apresentaram diferença significativa entre os grupos com e sem efeitos adversos, o que sugere que o surgimento de tal problema não deve sofrer interferência do nível socioeconômico das pacientes. Devido à acne ser uma doença mais prevalente na fase da adolescência e puberdade, os estudos mostram uma média de idade inferior à encontrada neste estudo, como uma pesquisa realizada com 150 pacientes, em que apenas 15% tinham mais de 25 anos (Brito et al., 2010).

Por se tratar de uma amostra composta por mulheres jovens, sem comorbidades, que praticam atividade física, mesmo que de forma irregular, não fumam e apresentam um IMC adequado, os efeitos adversos associados ao uso da isotretinoína surgem sem causar repercussões sistêmicas, apresentando-se principalmente na forma de efeitos adversos limitados a pele e mucosas. Os efeitos adversos mucocutâneos são sempre mais prevalentes do que os sistêmicos, como corrobora estudo em que a queilite foi a forma cutânea mais frequente dentre os efeitos colaterais da isotretinoína na mucosa, ocorrendo em 94% dos pacientes. Xerodermia afetou 47,3% dos pacientes e, ressecamento das mucosas, 46,7%. Os efeitos sistêmicos foram muito menos comuns. Dor osteomuscular foi a mais prevalente, ocorrendo em 11,3% dos pacientes, seguido por cefaleia em 9,3% (Brito et al., 2010). Apesar dessa predominância, os efeitos adversos na genitália externa feminina parecem ser frequentes e requerem maior atenção durante o acompanhamento de pacientes em uso de isotretinoína.

Procedimentos anteriores na genitália externa, como a depilação com cera, podem estar associados a uma maior incidência de efeitos adversos por causar fragilidade da pele ou até mesmo microfissuras, o que favorece o surgimento de efeitos adversos. Durante o tratamento com isotretinoína, ocorre fragilidade da pele nos pacientes e também podem ocorrer atraso na cicatrização do tecido e formação de quelóide. Por isso, durante o tratamento, dermoabrasão e trauma devem ser evitados. Os pacientes devem ser avisados sobre a depilação (Karadağ et al., 2011).

Dentre as pacientes com relação sexual ativa, foi possível verificar descritivamente uma maior incidência de efeitos adversos na genitália externa feminina, principalmente por existir um maior atrito na mucosa genital durante a relação sexual, o que pode ocasionar traumas que favorecem o surgimento desses efeitos adversos, além de redução da lubrificação das mucosas nas pacientes que fazem uso da isotretinoína. Por se tratar de uma população mais ativa sexualmente, pode trazer prejuízos a vida sexual das mesmas.

Os efeitos adversos mucocutâneos da isotretinoína resultam do encolhimento das glândulas sebáceas, aumento da perda de água transepidermica, disfunção da barreira cutânea e produção anormal de lipídios epidérmicos. As glândulas sebáceas, ocorrendo tanto na pele peluda como na glabra genital, têm um papel importante na lubrificação e proteção, bem como na cicatrização de feridas. A terapia com isotretinoína leva à xerose e ao aumento da fragilidade da pele e suscetibilidade a lesões

por forças de fricção (Cunningham et al., 2020).

Foram observados valores significativamente menores de plaquetas e apenas descritivamente maiores de enzimas hepáticas (TGO e TGP) nas pacientes que apresentaram efeitos adversos na genitália externa feminina quando comparadas às que não apresentaram. Destaca-se, então, a importância de seguimento das pacientes, em uso de isotretinoína, com exames periódicos para identificação de alterações laboratoriais de alguns parâmetros. Sendo importante também a realização de exames para seguimento dos níveis de colesterol total e suas frações, triglicerídeos e hemograma, pois são parâmetros para continuidade ou suspensão do tratamento.

Em 15% dos pacientes, os testes de função hepática sofrem aumentos leves ou moderados. Ao final do tratamento com isotretinoína, os testes de função hepática e níveis de lipídios voltam ao normal em alguns meses. São realizados exames de sangue antes do tratamento e é recomendado que seja repetido a cada 1-2 meses. Redução da dose de isotretinoína é recomendada quando valores de função hepática ficam 2-3 vezes mais do que o normal. Se ainda não melhorar, o tratamento deve ser interrompido (Karadağ et al., 2011; Khalil et al., 2020).

Pacientes com acne grau III relataram uma maior incidência de efeitos adversos na genitália externa, o que pode estar relacionado à necessidade de tratamento por um período de tempo mais prolongado. Uma provável consequência foi o uso de uma dose cumulativa da isotretinoína um pouco maior quando comparado ao grupo que não apresentou efeitos adversos na genitália externa.

5. Considerações Gerais

Os efeitos adversos na genitália externa feminina decorrentes do uso de isotretinoína para tratamento da acne vulgar se apresentam, principalmente, na forma de alterações mucocutâneas, principalmente ardor, secura vaginal e dispareunia, mas não de forma isolada.

Os efeitos adversos na genitália externa feminina decorrentes do uso de isotretinoína para tratamento da acne vulgar se apresentam, principalmente, na forma de alterações mucocutâneas, decorrentes do ressecamento da pele e mucosa causado pela medicação. Na maioria das vezes, esses efeitos adversos não se apresentaram de forma isolada, mas com efeitos adversos concomitantes na genitália externa, sendo mais prevalentes a dispareunia, secura vaginal e ardor vulvovaginal. A média do número de plaquetas foi significativamente inferior nas mulheres com efeitos adversos na genitália externa. A essa problemática, somaram-se alterações mucocutâneas em outras áreas do corpo.

Uma limitação do estudo compreendeu o pequeno tamanho da amostra, que pode reduzir o potencial de generalização dos resultados, bem como dificultou a avaliação de algumas variáveis independentes, devido à baixa frequência de ocorrência. Além disso, a perda de seguimento de algumas pacientes que realizavam tratamento com isotretinoína, assim como o surgimento de outras pacientes que requerem esse tipo de tratamento, em decorrência da pandemia do novo coronavírus, contribuiu para obtenção de uma menor amostra.

Os resultados denotaram a necessidade de embasar estratégias educativas para capacitação dos profissionais ao atendimento de mulheres que realizam esse tratamento, bem como para que dermatologistas orientem, desde o momento da prescrição, as pacientes a ficarem atentas ao surgimento de tais sinais e sintomas e para que ginecologistas saibam da existência dos mesmos e possam instituir um tratamento adequado. Além disso, compreende uma temática ainda pouco estudada, que requer esclarecimentos sobre a influência de fatores, como a dose da medicação, tempo de uso e antecedentes gineco-obstétricos das pacientes no aparecimento de efeitos adversos na genitália externa feminina em pacientes que utilizam isotretinoína, superando algumas lacunas no conhecimento.

Referências

- Bettoli, V., Guerra-Tapia, A., Herane, M. I., & Piquero-Martín, J. (2019). Challenges and solutions in oral isotretinoin in acne: reflections on 35 years of experience. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 12, 943.
- Brito, M. D. F. D. M., Sant'Anna, I. P., Galindo, J. C. S., Rosendo, L. H. P. D. M., & Santos, J. B. D. (2010). Evaluation of clinical adverse effects and laboratory alterations in patients with acne vulgaris treated with oral isotretinoin. *Anais brasileiros de dermatologia*, 85, 331-337.
- Brzezinski, P., Borowska, K., Chiriac, A., & Smigielski, J. (2017). Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review. *Dermatologic therapy*, 30(4), e12483.
- Costa, C. S., Bagatin, E., Martimbianco, A. L. C., da Silva, E. M., Lúcio, M. M., Magin, P., & Riera, R. (2018). Oral isotretinoin for acne. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11).
- Cunningham, L., Menzies, S., Moore, E., Shudell, E., Moloney, F. J., & Ralph, N. (2020). Mucocutaneous adverse effects of the genital and perianal skin from isotretinoin therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83(4), 1174-1175.
- Cunliffe, W. J. (2002). Mucocutaneous side-effects of isotretinoin and their management. *Clinical Dermatology*, 25(4), 39-45.
- Donnarumma, M., Fabbrocini, G., Lauro, W., Annunziata, M. C., Ferrillo, M., & Marasca, C. (2021). Mucocutaneous involvement of the genital and perianal skin during isotretinoin therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 84(3), e167.
- Evaristo, L. S. B. F., & Bagatin, E. (2019). Use of oral isotretinoin to treat acne in the public system: a hospital-based retrospective cohort. *Sao Paulo Medical Journal*, 137, 363-368.
- Healy, D., Le Noury, J., & Mangin, D. (2018). Enduring sexual dysfunction after treatment with antidepressants, 5 α -reductase inhibitors and isotretinoin: 300 cases. *International Journal of Risk & Safety in Medicine*, 29(3-4), 125-134.
- Karadağ, A. S., Çalka, Ö., & Akdeniz, N. (2011). Evaluation of side effects of isotretinoin in 150 patients with acne vulgaris. *TURKDERM-Turkish Archives of Dermatology and Venereology*, 45(1), 37-42.
- Khalil, N. Y., Darwish, I. A., & Al-Qahtani, A. A. (2020). Isotretinoin. In *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology* (Vol. 45, pp. 119-157). Academic Press.
- Landis, M. N. (2020). Optimizing isotretinoin treatment of acne: update on current recommendations for monitoring, dosing, safety, adverse effects, compliance, and outcomes. *American Journal of Clinical Dermatology*, 21(3), 411-419.
- Meeuwis, K. A. P., Van de Kerkhof, P. C. M., Massuger, L. F. A. G., De Hullu, J. A., & Van Rossum, M. M. (2012). Patients' experience of psoriasis in the genital area. *Dermatology*, 224(3), 271-276.
- Saljoughi, N., Jebreili, R., Tehrani, S., Yarjanli, M., Tehrani, S., & Ghaedi, F. (2017). The effects of oral isotretinoin on sex hormones and menstrual cycle in women with severe acne.
- Rademaker, M. (2010). Adverse effects of isotretinoin: A retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Australasian Journal of Dermatology*, 51(4), 248-253.
- Topal, I. O. (2013). Dyspareunia and vaginal bleeding associated with isotretinoin: a rare complication. *The Journal of Sexual Medicine*, 10(10), 2604.
- Vallerand, I. A., Lewinson, R. T., Farris, M. S., Sibley, C. D., Ramien, M. L., Bulloch, A. G. M., & Patten, S. B. (2018). Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *British Journal of Dermatology*, 178(1), 76-85.