

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE**

Hakayna Calegari Salgado

**Ensaio clínico randomizado com laser de CO2 fracionado e clobetasol no
tratamento do líquen escleroso vulvar: um estudo clínico de viabilidade**

Juiz de Fora

2021

Hakayna Calegari Salgado

Ensaio clínico randomizado com laser de CO2 fracionado e clobetasol no tratamento do líquen escleroso vulvar: um estudo clínico de viabilidade

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito para a obtenção do título de Mestra em Saúde. Área de concentração: Saúde Brasileira.

Orientadora: Profa. Dra. Isabel Cristina Gonçalves Leite

Coorientadora: Profa. Dra. Denise Gasparetti Drumond

Juiz de Fora

2021

- Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Salgado, Hakayna Calegaro.

Ensaio clínico randomizado com laser de CO2 fracionado e clobetasol no tratamento do líquen escleroso vulvar : um estudo clínico de viabilidade / Hakayna Calegaro Salgado. -- 2021.

97 f.

Orientadora: Isabel Cristina Gonçalves Leite

Coorientadora: Denise Gasparetti Drumond

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2021.

1. Clobetasol. 2. Doenças da Vulva. 3. Líquen Escleroso Vulvar. 4. Terapia a Laser. I. Leite, Isabel Cristina Gonçalves , orient. II. Drumond, Denise Gasparetti , coorient. III. Título.

Hakayna Calegato Salgado

Ensaio clínico randomizado com laser de CO2 fracionado e clobetasol no tratamento do liquen escleroso vulvar: um estudo clínico de viabilidade

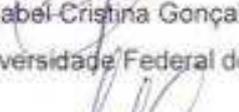
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Mestra em Saúde. Área de concentração: Saúde Brasileira.

Aprovada em 11 de Março de 2021.

BANCA EXAMINADORA



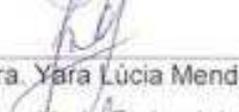
Prof. Dra. Isabel-Cristina Gonçalves Leite – Orientadora
Universidade Federal de Juiz de Fora



p/ Prof. Dra. Denise Gasparetti Drumond – Coorientadora
Universidade Federal de Juiz de Fora



p/ Prof. Dra. Yara Lúcia Mendes Furtado de Melo
Universidade Federal do Rio de Janeiro



p/ Prof. Dr. Homero Gonçalves Júnior
Universidade Federal de Juiz de Fora

AGRADECIMENTOS

Diante da conclusão do Mestrado, após anos de dedicação, esforço e muito estudo, não poderia deixar de agradecer àqueles que foram fundamentais nessa caminhada.

Agradeço a Deus por sempre me guardar e iluminar todos os meus passos. Aos meus pais e à minha irmã, que sempre foram meu porto-seguro e me deram total apoio em todas as minhas escolhas.

Ao ao meu amor, Salim, por toda a parceria, compreensão e paciência durante esses anos.

À minha orientadora, Professora Dra. Isabel Cristina Gonçalves Leite, minha total gratidão por todo ensinamento e conhecimento compartilhado durante o desenvolvimento do estudo, sempre disponível e dedicada ao meu crescimento como pessoa e aluna.

À minha coorientadora, Professora Dra. Denise Gasparetti Drumond, agradeço pela oportunidade e pela confiança em mim depositada, além de ser uma inspiração como pessoa e ginecologista.

À minha grande amiga e também colega de profissão, Dra. Vívian de Oliveira Rodrigues Brum, agradeço a parceria e o incentivo para a conclusão do Mestrado.

Agradeço, ainda, às queridas amigas e colegas de profissão, Dra. Fernanda Sampaio e Dra. Louise Gracielle, pela ajuda na coleta e análise dos dados, tornando a pesquisa um momento extremamente prazeroso.

Ao Dr. Gabriel Pannain, agradeço por toda ajuda e dedicação ao trabalho desde a graduação.

A todos os residentes de Ginecologia e Obstetrícia que passaram pelo Ambulatório de Vulva do HU-UFJF, aos funcionários do hospital e às pacientes do serviço, pois permitiram o desenvolvimento da pesquisa da melhor forma possível.

Por último, e não menos importante, agradeço aos professores titulares e suplentes da banca examinadora: Professor Dr. Homero Golçalves Júnior, Professora Dra. Yara Lúcia Mendes Furtado de Melo, Professora Dra. Fernanda Polisseni Souza e Professora Dra. Fernanda Kesselring Tso, que compartilharam comigo conhecimentos importantíssimos durante a qualificação do Mestrado, permitindo a construção desta dissertação e auxiliando em minha formação profissional.

RESUMO

A vulva pode ser acometida por múltiplas doenças. Destaca-se, neste contexto, o líquen escleroso vulvar, uma doença inflamatória crônica cuja etiologia é ainda desconhecida e que afeta, sobretudo, mulheres na pós-menopausa. Associa-se a importantes complicações, tornando-se debilitante e com muitas repercussões negativas na saúde da mulher. A corticoterapia tópica de alta potência tem sido relatada como tratamento de primeira linha para a doença, mas ainda existem ressalvas sobre a segurança em longo prazo e a ocorrência de efeitos secundários. Sendo assim, surge a necessidade da busca de novas opções terapêuticas, a exemplo do tratamento com laser de CO₂ fracionado. O ensaio clínico randomizado desenvolvido teve como objetivo principal descrever as lesões vulvares previamente e comparar mudanças após três meses e 12 meses das condutas terapêuticas adotadas. O estudo foi desenvolvido com 20 mulheres atendidas no ambulatório de Vulva do serviço de Ginecologia do HU-UFJF, sendo nove delas submetidas ao tratamento padrão com Clobetasol e as outras 11, a três sessões de laser de CO₂ fracionado. Foram obtidos dados epidemiológicos, referentes à qualidade de vida pela aplicação de questionário WHOQOL-BREF, referentes à anatomia vulvar e, por fim, a avaliação da percepção da paciente sobre o tratamento por meio de uma ficha de avaliação desenvolvida pelos próprios pesquisadores. Foram feitas avaliações antes do início do tratamento, durante sua realização, logo após seu término (três meses) e após 12 meses. Os dados foram digitados no programa SPSS 14.0 e obtidas medidas descritivas de frequência das variáveis categóricas. Associação entre variáveis independentes categóricas e dependente foi obtida pelo Teste do Qui-Quadrado de Pearson ou Teste de Fisher. As variáveis quantitativas foram submetidas ao Teste de Kolmogorov-Smirnov com a normalidade assumida. O Teste t-Student foi realizado para as variáveis quantitativas das idades atual e ao diagnóstico e domínios do WHOQOL-BREF e, ainda, foi realizada a correlação de Spearman. O nível de significância adotado foi de 5%. A totalidade da amostra foi constituída por idosas. As características clínicas/anatômicas da vulva, em geral, não diferiram entre os grupos de tratamento, tanto antes quanto após sua realização. Ulceração e hiperkeratose foram as características que influenciaram negativamente a autopercepção da paciente sobre a aparência da sua vulva após o tratamento. Comprometimento perianal e sínquia influenciaram negativamente a

qualidade da vida sexual das pacientes após o tratamento. Apenas 35% das pacientes apresentavam vida sexual ativa. Mulheres sem parceria sexual e com maior escolaridade apresentaram melhor pontuação no domínio Psicológico e aquelas com parceria sexual, melhor desempenho do domínio Social. Não houve, entretanto, diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos realizados no que diz respeito ao impacto na qualidade de vida das pacientes. Maior grau de satisfação com o tratamento foi obtido nas pacientes do grupo Laser, quando avaliada a autopercepção. O Laser de CO₂ fracionado se mostrou bem aceito e é uma opção terapêutica promissora, sobretudo nas pacientes que respondem mal ou parcialmente ao tratamento com Clobetasol.

Palavras-chave: Clobetasol. Doenças da Vulva. Líquen Escleroso Vulvar. Terapia a Laser.

ABSTRACT

The vulva can be affected by multiple diseases. In this context, the vulvar lichen sclerosus stands out, a chronic inflammatory disease whose etiology is still unknown and which affects, especially, postmenopausal women. It is associated with important complications, becoming debilitating and with many negative repercussions on women's health. High-potency topical corticosteroid therapy has been reported as a first-line treatment for the disease, but there are still caveats about long-term safety and the occurrence of side effects. Thus, there is a need to search for new therapeutic options, such as fractional CO₂ laser treatment. The randomized clinical trial developed had as main objective to describe the vulvar lesions previously and to compare changes after 3 months and 12 months of the adopted therapeutic approaches. The study was carried out with 20 women seen at the Vulva outpatient clinic of the Gynecology Service of the HU-UFJF, 9 of whom underwent standard treatment with Clobetasol and the other 11 underwent three sessions of fractional CO₂ laser. Epidemiological data were obtained, referring to the quality of life by applying the WHOQOL-BREF questionnaire, referring to the vulvar anatomy and, finally, the assessment of the patient's perception of the treatment through an evaluation form developed by the researchers themselves. Assessments were made before the start of treatment, during its implementation, shortly after its end (3 months) and after 12 months. Data were entered into the SPSS 14.0 program and descriptive measures of frequency of categorical variables were obtained. Association between categorical and dependent independent variables was obtained using Pearson's Chi-Square Test or Fisher's Test. Quantitative variables were submitted to the Kolmogorov-Smirnov test with assumed normality. The t-Student test was performed for the quantitative variables of the current age and the diagnosis and domains of the WHOQOL-BREF and, still, Spearman's correlation was performed. The level of significance adopted was 5%. The entire sample consisted of elderly women. The clinical/anatomical characteristics of the vulva, in general, did not differ between treatment groups, both before and after its performance. Ulceration and hyperkeratosis were the characteristics that negatively influenced the patient's self-perception of the appearance of her vulva after treatment. Perianal impairment and synechia negatively influenced the quality of the patients' sexual life after treatment. Only 35% of the patients had an active sex life. Women with no sexual

partner and with higher education had better scores in the Psychological domain and those with sexual partners, better performance in the Social domain. However, there was no statistically significant difference between the treatments performed with regard to the impact on the patients' quality of life. A higher degree of satisfaction with the treatment was obtained in patients in the Laser group, when self-perception was evaluated. The fractional CO₂ laser proved to be well accepted and is a promising therapeutic option, especially in patients who respond poorly or partially to treatment with Clobetasol.

Keywords: Clobetasol. Vulva Diseases. Vulvar Sclerosus Lichen. Laser Therapy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	–	Líquen escleroso vulvar acometendo região periclitoriana, pequenos e grandes lábios bilateralmente, região perineal e perianal.....	25
Figura 2	–	Distorção arquitetural da genitália externa pelo líquen escleroso vulvar.....	26
Figura 3	–	Corte histológico de biópsia de vulva acometida por líquen escleroso apresentando: hiperqueratose (seta vertical), zona de homogeneização do colágeno (seta horizontal superior) e infiltrado inflamatório crônico (seta horizontal inferior).....	30
Figura 4	–	Fluxograma de seguimento.....	57
Figura 5	–	Líquen Escleroso Vulvar acometendo região periclitoriana, pequenos e grandes lábios bilateralmente, região perineal e perianal.....	61
Figura 6	–	Comparativo antes e após a instituição do tratamento com três sessões de laser de CO ₂ fracionado para Líquen Escleroso Vulvar.....	71
Figura 7	–	Comparativo antes e após a instituição do tratamento por três meses com a pomada de Clobetasol para Líquen Escleroso Vulvar.....	71
Figura 8	–	Distorção arquitetural da genitália externa em paciente com Líquen Escleroso Vulvar associada a importante estreitamento de introito vaginal.....	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Características sociodemográficas e clínicas de pacientes com Líquen Escleroso Vulvar, segundo tratamento, de março de 2019 a março de 2020, no Ambulatório de Vulva do HU-UFJF....	59
Tabela 2	– Características clínicas de pacientes com Líquen Escleroso Vulvar, segundo tratamento, de março de 2019 a março de 2020, no Ambulatório de Vulva do HU-UFJF.....	62
Tabela 3	– Média e p-valor dos domínios do questionário de qualidade de vida WHOQOL-BREF nas pacientes com Líquen Escleroso Vulvar segundo do Ambulatório de Vulva do HU-UFJF segundo dados sociodemográficos, após três meses de tratamento.....	68
Tabela 4	– Média e p-valor segundo os domínios do questionário de qualidade de vida WHOQOL-BREF nas pacientes com Líquen Escleroso Vulvar do Ambulatório de Vulva do HU-UFJF segundo tipo de tratamento.....	70
Tabela 5	– Média e p-valor segundo a percepção das pacientes com Líquen Escleroso Vulvar do Ambulatório de Vulva do HU-UFJF quanto aos sinais de sintomas da doença e percepção sobre o tratamento a que foram submetidas.....	72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCE	Carcinoma de Células Escamosas
CO ₂	Dióxido de carbono
EMC-1	Proteína 1 da matriz extracelular
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FTU	<i>Finger tip unit</i>
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HPV	<i>Human Papilloma Virus</i>
HU/ UFJF	Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora
IL-1	Interleucina 1
ISSVD	<i>International Society for Study of Vulvo-vaginal Diseases</i>
LASER	<i>Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation</i>
QVRS	Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
WHOQOL	<i>World Health Organization Quality of Life Assessment</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1	A GENITÁLIA EXTERNA FEMININA: VULVA	15
2.1.1	A vulva como cenário na manifestação de doenças	16
2.2	O LÍQUEN ESCLEROSO VULVAR	18
2.2.1	A história da doença	18
2.2.2	Características epidemiológicas	19
2.2.3	Etiologia	20
2.2.4	Diagnóstico	23
2.2.5	Complicações	27
2.2.6	Achados histopatológicos	29
2.2.7	Diagnóstico Diferencial	33
2.2.8	Comprometimento da qualidade de vida da paciente acometida	34
2.2.9	Tratamento e seguimento	35
2.3	A TERAPIA A LASER	40
2.3.1	A história do laser	40
2.3.2	O laser de CO2 fracionado	41
2.3.2.1	<i>Características técnicas</i>	41
2.3.2.2	<i>Mecanismo de ação</i>	42
2.3.2.3	<i>Aplicações na ginecologia, suas indicações e contraindicações</i>	44
3	OBJETIVOS	47
3.1	OBJETIVO GERAL	47
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	47
4	MÉTODO	48
4.1	LOCAL E CASUÍSTICA	48
4.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	49
4.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	49
4.4	PROCEDIMENTOS	49
4.5	SEGUIMENTO	51
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	80
	REFERÊNCIAS	82

APÊNDICE A	– Ficha de Identificação	92
APÊNDICE B	– Questionário estruturado.....	93
APÊNDICE C	– Tabela para coleta de dados morfológicos da vulva	94
ANEXO A	– Parecer consubstanciado do CEP HU/ UFJF	95
ANEXO B	– Questionário para avaliação da qualidade de vida.....	96

1 INTRODUÇÃO

O exame físico ginecológico é de fundamental importância na assistência à saúde da mulher, contribuindo para a prevenção de doenças e possibilitando o cuidado com a saúde sexual e reprodutiva. Uma de suas etapas fundamentais consiste no exame da vulva (ALBUQUERQUE *et al.*, 2015).

A avaliação da vulva possui características bem diferentes do exame físico de outras especialidades, uma vez que envolve fatores pessoais, culturais, sociais e religiosos. Além disso, pode sofrer manifestações de doenças próprias da genitália, bem como de doenças sistêmicas, a exemplo da doença de Crohn e tuberculose. Trata-se de uma área altamente sensível a agentes irritantes ou alergênicos que se encontra em contato contínuo com tecidos do vestuário íntimo, e somado ao clima quente do país, pode dificultar a aeração da região (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2010).

Neste contexto, destaca-se o líquen escleroso vulvar, uma doença inflamatória crônica de etiologia ainda desconhecida que afeta, em sua maior parte, mulheres na pós-menopausa. Associa-se a importantes complicações, tornando-se debilitante e com muitas repercussões negativas na saúde da mulher (SILVA, 2014).

Além do prurido intenso, da dor crônica da vulva, sintomas miccionais e disfunção sexual, também podem ocorrer alterações arquiteturais importantes da genitália externa e, menos comumente, a evolução para doença maligna. Portanto, as consequências da doença ultrapassam a saúde física, podendo ocasionar importante impacto psicológico nas mulheres acometidas (VAN DE NIEUWENHOF *et al.*, 2010).

Apesar de todo o exposto, o líquen escleroso vulvar ainda é subdiagnosticado em função do desconhecimento da doença. O conhecimento da doença, sobretudo em termos de diagnóstico e tratamento, permite alterar sua progressão reduzindo os impactos negativos (SILVA, 2014).

A corticoterapia tópica tem sido relatada como tratamento de primeira linha na literatura, mostrando-se eficaz na melhoria dos sintomas. Entretanto, ainda existem ressalvas sobre a segurança em longo prazo e, ademais, doses elevadas da medicação e por períodos prolongados aumentam a probabilidade de efeitos secundários, tais como infecções, hipopigmentação, irritação cutânea e atrofia.

Dados da literatura sugerem, ainda, grande taxa de recidiva caso não ocorra tratamento de manutenção (BRODRICK; BELKIN; GOLDSTEIN, 2013).

É nesse contexto que surge a necessidade do estudo de novas opções terapêuticas para a abordagem do líquen escleroso vulvar, a exemplo da terapia com laser de dióxido de carbono (CO₂) fracionado, buscando uma melhora ainda mais expressiva nas alterações anatômicas e funcionais da genitália externa feminina.

1 REFERENCIAL TEÓRICO

O exame da vulva é metódico e a capacidade de reconhecer suas alterações é fundamental para definição do diagnóstico e instituição do tratamento adequado. No entanto, a vulva não é incluída na inspeção de rotina do corpo, de tal forma que até mesmo médicos experientes possam apresentar dificuldades na condução do caso. (RIDLEY; ROBINSON; ORIEL, 2002).

1.1 A GENITÁLIA EXTERNA FEMININA: VULVA

A palavra vulva, também escrita como *volva*, deriva do latim e teve sua primeira aplicação como termo anatômico no século I d.C. realizada por Plinius com o objetivo de designar o útero dos animais (MARCOVECCHIO, 1993).

Na anatomia humana, seu uso sofreu alterações ao longo do tempo. Inicialmente, também fazia referência ao útero; no entanto, posteriormente, passou a se referir à vagina com os órgãos genitais externos. Por fim, e se estendendo até os dias atuais, passou a designar apenas os órgãos genitais externos, incluindo o monte de púbis, grandes e pequenos lábios, clitóris, meato uretral, vestíbulo e óstio da vagina (CELSUS, 1935).

A vulva apresenta função de proteção para uretra, vagina e útero, além de sua importância sexual. Suas estruturas são ricamente inervadas e, quando adequadamente estimuladas, permitem sensação de prazer (BEREK, 2007).

A pele queratinizada e as superfícies mucocutâneas da vulva são bastante diferentes da pele do restante do corpo, apresentando, também, uma resposta imunológica muito particular (BURROWS; SHAW; GOLDSTEIN, 2008).

Embora a vulva seja a estrutura genital feminina mais exposta, é a que menos destaque tem recebido na literatura, sendo considerada o *órgão pélvico esquecido* (NOLLER, 2004).

1.1.1 A vulva como cenário na manifestação de doenças

Na vulva, manifestam-se múltiplas doenças, tanto aquelas específicas da área vulvar quanto aquelas resultantes de processos sistêmicos. Além disso, algumas doenças apresentam-se de forma bastante peculiar na vulva em comparação com sua manifestação original em outras áreas do corpo. Isso faz com que tanto o diagnóstico quanto a abordagem de tais doenças sejam de difícil realização por profissionais médicos (BAPTISTA *et al.*, 2007).

Durante o VI Congresso da Federação Internacional de Obstetrícia e Ginecologia, realizado em Nova York, em 1970, foi fundada a Sociedade Internacional para Estudo das Doenças Vulvo-vaginais (*International Society for Study of Vulvo-vaginal Diseases - ISSVD*), tendo como um de seus objetivos principais a definição de uma nomenclatura e classificação para as doenças da vulva. Conta com a participação de ginecologistas, dermatologistas e patologistas (BARBOSA-ALANÍS; GONZÁLEZ-CABELLO; BARBOSA-MORENO, 2016).

A primeira classificação foi proposta em 1976, com a definição de três grupos de doenças vulvares: as infecciosas; as não infecciosas, chamadas de lesões brancas; e as lesões pré-malignas e malignas. Posteriormente, surgiram novas classificações, sendo a mais recente a de 2011, que inclui 106 doenças vulvares, considerando-se exclusivamente a história clínica e o exame físico da paciente. Com base nas características morfológicas, as lesões são divididas em 8 grupos e 15 subgrupos: 1 - lesões cor da pele (pápulas e nódulos/placas); 2 - lesões vermelhas, manchas e placas (doenças eczematosas e liquenificadas/lesões sem destruição epitelial); 3 - lesões vermelhas, pápulas e nódulos (pápulas vermelhas/nódulos vermelhos); 4 - lesões brancas (pápulas e nódulos brancos/manchas e placas brancas); 5 - lesões escuras: marrom, azul, cinza e preta (manchas escuras, pápulas e nódulos escuros); 6 - bolhas (vesículas e bolhas/pústulas); 7 - erosões e úlceras (erosões/úlceras); 8 - edema genital difuso (edema cor da pele/edema rosa ou vermelho) (LYNCH *et al.*, 2012).

O diagnóstico e o tratamento das doenças da vulva são ainda mais difíceis e complexos tendo em vista algumas particularidades da região anatômica acometida: proximidade com os tratos genital, urinário e digestivo; umidade, maceração e fluidos corporais, favorecendo infecção secundária; peculiaridade da anatomia vulvar

que pode comprometer a manifestação clínica de algumas doenças; e associação com lesões extragenitais, muitas vezes exigindo tratamento sistêmico (SILVA, 2014).

De forma geral, as dermatoses vulvares inflamatórias apresentam etiologia desconhecida, apresentam como principais sintomas o prurido e a disúria e tem como tratamento de primeira linha os corticoides tópicos de alta potência (TAVARES; MARTINS; TEIXEIRA, 2011).

O líquen escleroso é considerado uma dermatose inflamatória crônica que apresenta grande importância na prática ginecológica.

Na classificação de 2011 da ISSVD, sobre os distúrbios dermatológicos vulvares, o líquen escleroso é incluído no diagnóstico diferencial das “Lesões Brancas”, grupo que inclui vitiligo, hipopigmentação pós-inflamatória, líquen plano e outras doenças com liquenificação, lesão intraepitelial vulvar e carcinoma de células escamosas (CCE) (SILVA, 2014).

O termo *liquenificação* é caracterizado como um espessamento mais ou menos localizado da pele em que se observa ampliação do seu quadriculado normal (ESTEVES *et al.*, 1992).

1.2 O LÍQUEN ESCLEROSO VULVAR

1.2.1 A história da doença

A palavra líquen origina do termo grego *lichén*, que significa planta rastejante (BAPTISTA *et al.*, 2007).

Em 1885, foi descrita a craurose vulvar em Praga, por Breisky. Mas, somente anos depois foi reconhecida como líquen escleroso (GODOY, 2013).

A primeira referência ao líquen encontrada na literatura data do final do século XIX, mais especificamente, do ano de 1887. Realizada por Hallopeau, descrevia uma forma atrófica do líquen plano. Tratava-se a uma paciente com pápulas em tronco e antebraços, coalescentes, associadas a prurido e liquenificação vulvar (GODOY, 2013).

A partir de então, várias denominações foram relatadas: *Lichen Plan Scléruux*, *Leukoplakia*, *Dystrophy*, *Kraurosis Vulvae*, dentre outras, mas sem acrescentar conhecimentos ou informações sobre a doença (FOSTER, 2002). Entretanto, foi somente em 1892, que Darier descreveu a forma histopatológica da doença (SANDOVAL *et al.*, 2011).

Em 1894, Unna fez uma descrição típica de líquen escleroso na Alemanha, mas acreditava que a lesão era mais parecida com a morfeia ou com formas localizadas de esclerodermia. Já em 1901, Westberg foi o primeiro a utilizar o termo *White Spot* para se referir a achados clínicos de líquen escleroso (GODOY, 2013).

Foi somente em 1934, com Kogoj, e em 1940, com Montgomery, que as características clínicas e histológicas típicas do líquen escleroso foram estabelecidas, bem como seus critérios de classificação. Apesar dessa descoberta, muitas questões sobre a doença ainda não eram respondidas e, com isso, muitas vulvectomias prematuras foram realizadas em função do diagnóstico equivocado de lesões pré-malignas (GODOY, 2013). Em 1976, Friederich determina a denominação líquen escleroso, aceita pela *International Society for the Study of Vulvovaginal Disease* (HOLMES; BURDEN, 1998).

A falta de uma terminologia padrão fazia com que dados disponíveis na literatura gerassem confusão e dificuldade para estabelecer a história natural da doença (SILVA, 2014).

1.2.2 Características epidemiológicas

O líquen escleroso é uma doença inflamatória crônica rara cuja apresentação é bimodal, com um pico de incidência em meninas pré-púberes e o outro em mulheres na pós-menopausa, em torno da sexta década de vida. A predominância feminina pode ser observada em todas as faixas etárias (FICH *et al.*, 2015). Acredita-se que essa distribuição bimodal ocorra em função do menor nível de estrogênio encontrado em tais fases da vida das mulheres (GODOY, 2013).

Estima-se que o líquen escleroso acometa cerca de 1% das mulheres (SANHUEZA; YAKSIC; CHAHUÁN, 2004). No entanto, acredita-se que a prevalência da doença seja subestimada em função dos casos assintomáticos ou pouco sintomáticos, ou mesmo pelo desconhecimento da doença (RÍOS *et al.*, 2016). Outro ponto que dificulta a avaliação da real incidência é a ausência de critérios diagnósticos bem definidos (SANDOVAL *et al.*, 2011).

São relatadas na literatura taxas de prevalência entre 1:300 a 1:1000 (RÍOS *et al.*, 2016), sendo a prevalência de líquen escleroso confirmado por avaliação histológica em torno de 1,7% (GOLDSTEIN *et al.*, 2005).

A preferência pelo sexo feminino se manifesta com uma taxa que pode variar de 6 a 10 mulheres para cada homem afetado (CHAVES *et al.*, 2018). Nos homens, a faixa etária mais acometida é a quarta década de vida (FISTAROL; ITIN, 2013).

Aparentemente, a doença não apresenta predileção racial. Entretanto, alguns estudos evidenciaram incidência discretamente superior na raça branca (GOLDSTEIN *et al.*, 2005).

O líquen escleroso acomete principalmente a genitália, entretanto, em cerca de 15 a 20% dos casos, há acometimento extragenital, sendo mais frequentemente encontradas lesões em tronco, pescoço, extremidades proximais, região flexora dos punhos e quadril. Apesar da predileção pela região anogenital, pode envolver qualquer área cutâneo-mucosa (TORRES *et al.*, 2012). Em geral, o couro cabeludo,

a sola dos pés, a planta das mãos e a face são poupados (NEILL *et al.*, 2010). Lesões orais também são bastante raras, ocorrendo, quando presentes, em regiões de epitélio escamoso estratificado ceratinizado, a exemplo da língua, gengiva e palato duro (NEILL *et al.*, 2002).

1.2.3 Etiologia

A etiologia do líquen escleroso ainda é desconhecida, mas são propostos diversos fatores causais, tais como processos autoimunes, traumatismos, fatores genéticos e fatores irritantes. No passado, acreditava-se que havia a participação de um agente infeccioso, tal como *Borrelia burgdorferi*, HPV e Epstein Barr. Entretanto, a participação destes é controversa, não sendo confirmada por alguns estudos (AIDÉ *et al.*, 2010; OZKAN *et al.*, 2000; POWELL *et al.*, 2003).

Fatores genéticos e hereditários parecem estar envolvidos no desenvolvimento da doença, sendo descritos casos acometendo mãe e filha, pai e filho, além de irmãos gêmeos ou não gêmeos (MOREIRA-PRECIADO; DÍAZ-ALMEIDA; MOREDO-ROMO, 2003; NEILL *et al.*, 2002). Cerca de 12% dos pacientes com diagnóstico da doença apresentam antecedentes familiares (SHERMAN *et al.*, 2010).

O complexo principal de histocompatibilidade (*Human Leukocyte Antigen - HLA*) representa uma região de genes polimórficos que expressam seus produtos na superfície de células nucleadas, determinando a suscetibilidade de um indivíduo para doenças inflamatórias de acordo com sua influência nas imunidades celular e humoral (MIRANDA *et al.*, 2014). Ou seja, o sistema HLA é responsável pela síntese de antígenos de histocompatibilidade, sendo considerado um marcador genético de risco ou de resistência a certas doenças (GODOY, 2013).

Frequentemente, os fenômenos autoimunes associam-se ao líquen escleroso. Estudo publicado em 2005 por Gao e colaboradores (2005) demonstrou que a presença do HLA DRB112 bem como seus associados aumenta o risco de líquen escleroso, apesar de não ter sido identificada correlação entre sua ocorrência e a localização, progressão ou resposta ao tratamento instituído. Outros tipos de HLA, tais como A29, B08, B18, B44, DQ7, DQ8 e DQ926 também foram relacionados à

ocorrência da doença (POWELL *et al.*, 2000). Entretanto, o antígeno HLA DQ7 foi o mais frequentemente encontrado nos pacientes portadores do líquen escleroso (SHERMAN *et al.*, 2010).

Os antígenos HLA tipo II, sobretudo DQ7, DQ8 e DQ9, são expressos em células imunocompetentes que reconhecem partículas estranhas: linfócitos B, macrófagos, monócitos, células de Langerhans, células dendríticas, células endoteliais e linfócitos T ativados (MIRANDA *et al.*, 2014).

A associação do líquen escleroso com alguns tipos de HLA bem como doenças autoimunes, tais como diabetes, lúpus, vitiligo, anemia perniciosa, alopecia areata e doenças da tireoide, mostrou-se presente em cerca de 34% dos casos (FISTAROL; ITIN, 2013).

Em estudo realizado com mulheres que tiveram diagnóstico de líquen escleroso anogenital, observou-se a presença de autoanticorpos contra a proteína 1 da matriz extracelular (ECM-1), do subtipo IgG, em 74% dos casos (OYAMA *et al.*, 2003). Como esses anticorpos eram mais frequentes nos casos mais graves e com evolução mais prolongada, sugeriu-se que eles estariam mais associados à evolução da doença (EDMONDS *et al.*, 2011). A proteína 1 da matriz extracelular parece contribuir para a queratinização e, na derme, auxilia na estruturação da membrana basal, estimula a angiogênese e a proliferação endotelial (RÍOS *et al.*, 2016). A produção de autoanticorpos seria explicada pela irritação crônica do epitélio anogenital e pela umidade e exposição constante à urina da região (EDMONDS *et al.*, 2012).

Acredita-se que a interleucina 1 (IL-1) também esteja envolvida no desenvolvimento do líquen escleroso. Seu papel ainda não está completamente entendido, mas acredita-se que a IL-1 e seu receptor estejam envolvidos na ocorrência de autoimunidade por meio da indução de um ambiente pró-inflamatório, causado pela diminuição de sua expressão ou pelo aumento do seu receptor (KAMRADT; MITCHISON, 1997).

O papel dos proto-oncogenes e genes supressores tumorais ainda é incerto. A maior discussão é quanto à p53, em que há dúvidas se o aumento na sua expressão indica lesão pré-maligna ou apenas sinal de estresse devido à hipóxia, vasculite e inflamação dos tecidos (LIEGL; REGAUER, 2006).

Outro ponto relacionado à etiologia do líquen escleroso é a ocorrência de hipoestrogenismo, justificando a incidência bimodal da doença nos pontos onde este

se mostra mais intenso na vida da mulher. Reforça tal evidência a identificação de melhora importante dos sinais e sintomas do líquen escleroso durante a puberdade, quando ocorre elevação dos níveis de estrogênio. Por outro lado, esta teoria perde força ao se identificar que não há variação das queixas ao longo do ciclo menstrual e, portanto, com a variação do estrogênio; não há certeza sobre o comportamento da doença durante a gravidez; além de não haver alteração na evolução do líquen com a terapia hormonal (BAPTISTA *et al.*, 2007).

O trofismo dos tecidos vulvares apresenta maior resposta aos androgênios quando comparado ao estímulo estrogênico, uma vez que a transição da vagina para a vulva é marcada pelo aumento dos receptores de androgênio e redução dos receptores de estrogênio e progesterona. Dessa forma, foram aventadas algumas hipóteses na tentativa de se justificar a ocorrência do líquen escleroso: redução nos níveis de testosterona, carência de 5-alfa-redutase e redução no número de receptores androgênicos. A teoria mais aceita parece ser a última, justificando a ineficácia do uso histórico do proprionato de testosterona tópico para tratamento da doença (CARLSON; MURPHY, 2000). É relatada na literatura a diminuição na expressão de receptores de androgênios em pacientes portadores do líquen escleroso, entretanto, o tratamento com testosterona e progesterona tópicos também se mostrou ineficaz (CLIFTON *et al.*, 1999). Sugere-se, ainda, que uma alteração no crescimento da pele da vulva dependente de androgênio, como consequência de uso de contraceptivos orais antiandrogênicos, possa desencadear o início precoce do líquen escleroso em mulheres jovens suscetíveis (GÜNTHERT *et al.*, 2008).

São também relatados na literatura casos de líquen escleroso surgidos após traumatismo cutâneo, sugerindo a existência de fatores locais responsáveis pelo aparecimento da doença, bem como o acometimento da região genital. O fenômeno de Koebner consiste no desenvolvimento de lesões isomórficas na pele saudável, após algum tipo de trauma, em indivíduos que apresentam doenças cutâneas, tais como psoríase, vitiligo e líquen plano ou escleroso (THAPPA, 2004).

1.2.4 Diagnóstico

O diagnóstico do líquen escleroso não é fácil, uma vez que envolve considerável complexidade, além de se tratar de doença compartilhada por muitas especialidades (BAPTISTA *et al.*, 2007). Em estádios precoces da doença, o diagnóstico pode ser ainda mais difícil. Apesar de tal dificuldade, trata-se de diagnóstico essencialmente clínico (RÍOS *et al.*, 2016).

Embora a avaliação clínica seja soberana, a confirmação da doença só é possível por meio da análise histológica. (FRIEDMAN *et al.*, 2014). Entretanto, a biópsia, em geral, é reservada para os casos em que há dúvidas sobre o diagnóstico, quando não há resposta satisfatória ao tratamento, nas áreas hiperpigmentadas como forma de excluir proliferação melanocítica anormal ou quando há suspeita de lesão intraepitelial vulvar ou carcinoma. Deverá sempre ser realizada na área mais acometida ou naquela com pior aspecto da doença, buscando-se sempre a transição com área de pele sã (BAPTISTA *et al.*, 2007; SILVA, 2014). Uma biópsia com achados inespecíficos não exclui a doença. Por meio da análise histopatológica, também não é possível avaliar o tempo de doença. Muitas vezes, as características histológicas são mais proeminentes nos anexos cutâneos que na pele interfolicular (GODOY, 2013).

Durante a anamnese, a história familiar é importante tanto no que diz respeito à ocorrência de líquen escleroso quanto à ocorrência de outras doenças autoimunes entre os familiares, tais como vitiligo, alopecia areata e doença tireoidiana. A incidência de doenças autoimunes em familiares de primeiro grau pode oscilar de 21 a 56%. (POWELL *et al.*, 2000). Nos pacientes acometidos pelo líquen escleroso, a associação com doenças auto-imunes também situa-se na faixa entre 21,5 a 34% dos casos, sendo que cerca de 79% dos mesmos apresentaram auto-anticorpos (COELHO; DINIZ; SOUZA FILHO, 2006).

1.2.5 Sinais e Sintomas

Inicialmente, as lesões anogenitais são assintomáticas ou pouco sintomáticas. Entretanto, com a progressão da atrofia e da esclerose, o prurido e os demais sinais e sintomas tornam-se mais intensos (FICH *et al.*, 2015). Nem sempre há correlação entre a severidade dos sintomas e a gravidade da doença (SILVA, 2014).

O intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico é, em geral, longo, estimado em cerca de 1,3 anos (GUSMÃO, 2013). Quanto aos exames complementares solicitados, recomenda-se solicitar hemograma, glicemia, fator antinuclear (FAN), anticorpos antitireoidianos, antitireoglobulina, antiperoxidase e antimicrosomais, TSH, T3 e T4 livre (BAPTISTA *et al.*, 2014).

O que se observa na prática clínica é que, na grande maioria dos casos, as pacientes com líquen escleroso queixam-se de prurido ou ardência vulvares e/ou perianal, mais intensos no período noturno (NEILL *et al.*, 2002). O prurido não apresenta relação com a extensão do acometimento vulvar (MIRANDA *et al.*, 2014).

O prurido anogenital, a dispareunia e a disúria são os sintomas mais frequentemente relatados. Entretanto, também são encontrados casos assintomáticos com doença inativa, sobretudo no pico de incidência da pré-puberdade (TAVARES; MARTINS; TEIXEIRA, 2011). A ausência de sintomas pode ocorrer em até 39% dos casos de líquen escleroso, apresentando-se como um achado ao exame físico (SILVA, 2014).

A dispareunia provocada pela doença pode ser explicada por três fatores principais: sensibilidade e atrofia da pele vulvar, causando fissuras (dispareunia superficial); dificuldade de lubrificação e contração da musculatura pélvica em função do medo de dor; além das alterações anatômicas da vulva, como a estenose importante do introito vaginal, tornando o coito doloroso (SILVA, 2014).

A lesão elementar do líquen escleroso é uma mancha achatada esbranquiçada ou rosada. Com o tempo, adquire um aspecto apergaminhado típico (GUSMÃO, 2013). Habitualmente, a doença começa ao redor do prepúcio do clitóris, com um eritema elevado e bem delimitado que se estende para os pequenos lábios, vestibulo, períneo e região perianal com o avançar da doença. O edema pode ser intenso. A fragilidade do tecido é típica, podendo manifestar-se como erosões, púrpuras, equimoses, fissuras e úlceras (SILVA, 2014).

As estruturas vulvares mais frequentemente afetadas em ordem crescente são: clitóris, pequenos lábios, introito vaginal e grandes lábios, que sofrem desde pequenos graus de atrofia até o apagamento total (LINHARES; ZALC; LIPPI, 2003). O envolvimento do períneo é tipicamente simétrico. Durante o exame físico da paciente com líquen escleroso, encontra-se envolvimento perianal em cerca de 30% dos casos, gerando a lesão típica *em 8* ou *em fechadura* conforme figura 1 (NEILL *et al.*, 2002). Em geral, vagina e hímen são poupados (TAVARES; MARTINS; TEIXEIRA, 2011). O comprometimento do colo uterino também não é descrito (FRIEDMAN *et al.*, 2014).

Figura 1 – Líquen escleroso vulvar acometendo região periclitoriana, pequenos e grandes lábios bilateralmente, região perineal e perianal.



Fonte: Arquivo pessoal do autor (2020).

Na fase inicial da doença, são identificadas pequenas pápulas eritematosas que coalescem dando origem a placas eritematosas que, mais tarde, tornam-se hipopigmentadas e com atrofia cutânea (TAVARES; MARTINS; TEIXEIRA, 2011).

Inicialmente, o acometimento não se mostra com padrão atrófico. Entretanto, com o avançar da doença, a atrofia se torna o padrão predominante, sendo mais evidente em topografia de pequenos lábios e clitóris, podendo levar ao total apagamento de tais estruturas. As demais regiões da vulva mostram-se atróficas,

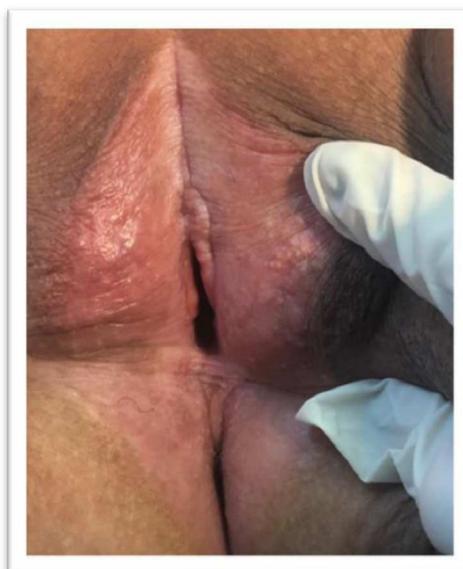
brilhantes e frágeis (BAPTISTA *et al.*, 2007). A atrofia é marcada por depressões e enrugamentos tipo *papel de cigarro* (GODOY, 2013).

A perda de pigmentação da pele é típica, podendo se confundir com o vitiligo. Acredita-se que o hipocromia se deva à redução da produção de melanina, ao bloqueio da transmissão dos melanossomas para queratinócitos ou à perda de melanócitos (BAPTISTA *et al.*, 2007). Com menos frequência, ocorrem áreas de hiperqueratose. A hipertrofia de células escamosas também pode ocorrer por se tratar de uma doença que é marcada pelo prurido crônico (BAPTISTA *et al.*, 2007).

O clitóris quase sempre é atingido pela doença, podendo encontrar desde edema até fimoses. O estreitamento do introito vaginal é raro, mas, quando ocorre, pode tornar o ato sexual extremamente doloroso. A coalescência de pequenos lábios também é pouco comum, mas pode gerar distúrbios miccionais nas pacientes acometidas (BAPTISTA *et al.*, 2007). Já as púrpuras, telangiectasias e bolhas hemorrágicas são ainda mais raras (TAVARES; MARTINS; TEIXEIRA, 2011).

A inflamação crônica pode levar ao aparecimento de melanose vulvar. As lesões são frequentemente manifestas como máculas de cor escura, com pigmentação variada e bordas irregulares. Em geral, as lesões pigmentadas associadas ao líquen escleroso são benignas, mas podem necessitar a realização de biópsia (SILVA, 2014). A figura 2 ilustra a distorção arquitetural da genitália externa pelo líquen escleroso vulvar.

Figura 2 – Distorção arquitetural da genitália externa pelo líquen escleroso vulvar



Fonte: Arquivo pessoal do autor (2020).

O acometimento extragenital é pouco frequente. Em 80% dos casos, a doença é exclusivamente anogenital (RAMRAKHA-JONES *et al.*, 2001). O envolvimento extragenital exclusivo ocorre em apenas 2,5% dos casos (CORBALÁN-VÉLEZ; PÉREZ-FERRIOLS, 2001). Também é mais frequente em mulheres e, em geral, menos sintomático (COOPER *et al.*, 2004). Assim como nas lesões anogenitais, manifesta-se com placas branco-nacaradas ou pequenas pápulas brancas que convergem formando placas atróficas de superfície rugosa. Mais raramente, mostram-se muito atróficas e com múltiplas telangiectasias, podendo evoluir com a formação de grandes bolhas de conteúdo hemático (FICH *et al.*, 2015).

A evolução clínica é crônica, podendo a doença permanecer localizada por longos períodos ou disseminar-se (SANDOVAL *et al.*, 2011). Na doença avançada, a cicatrização ocorrida ocasiona perda da arquitetura e da função da região genital (FISTAROL; ITIN, 2013).

O sepultamento/apagamento do clitóris pode ocorrer como resultado de sinéquias na linha média ou entre os pequenos e grandes lábios. Nos casos severos ou sem tratamento instituído, pode ocorrer perda total dos pequenos lábios e estreitamento do introito vaginal (TAVARES; MARTINS; TEIXEIRA, 2011).

O resultado do efeito das citocinas somado ao efeito das células de defesa, provavelmente sejam os responsáveis pelas alterações cutâneas da doença (BAPTISTA *et al.*, 2007).

1.2.6 Complicações

O atraso na procura por atendimento médico é comum entre as pacientes com líquen escleroso (SILVA, 2014). Muitas vezes, as pacientes não buscam ajuda médica em função da doença, mas sim pela ocorrência de suas complicações. Dentre estas, a mais frequente é a infecção, sendo as fúngicas as principais, uma vez que são comuns soluções de continuidade na pele, além do uso frequente de corticoides. A *Candida albicans* é o organismo mais frequentemente encontrado, podendo alterar o aspecto das lesões (BAPTISTA *et al.*, 2007).

Outra importante complicação é a alteração anatômica da vulva, ocasionando disfunções miccionais e comprometimento da atividade sexual. Alterações sensoriais também podem ocorrer como complicação da doença, a exemplo da dor vulvar crônica, que se manifesta como quadro álgico mesmo após melhora ou resolução das lesões de pele (SILVA, 2014).

Entretanto, a complicação mais temida da doença é a evolução para malignidade, cujo risco está estimado em torno de 4 a 6% (TORRES *et al.*, 2012).

O carcinoma espinocelular ou de células escamosas (CCE) representa a neoplasia vulvar maligna mais comum, correspondendo a cerca de 90% dos casos. Estima-se que sua incidência entre os casos de líquen escleroso vulvar esteja em torno de 0,3 a 4,9% (FISTAROL; ITIN, 2013). Em geral, tal associação ocorre em mulheres com doença avançada e na sexta ou sétima década de vida (FAUGHT *et al.*, 2006).

A incidência do carcinoma vulvar aumenta com a idade, passando de 2/100000 para 25/100000 após os 75 anos. Idade e hiperplasia são fatores de risco independentes. A via de carcinogênese envolve a seguinte evolução: líquen escleroso, lesão intraepitelial vulvar e, por último, carcinoma (DOYEN *et al.*, 2014).

A literatura revela que cerca de 60% das peças histológicas de doentes com CCE apresentam líquen escleroso associado (NEILL *et al.*, 2010).

O papel do HPV nestes casos ainda é incerto, sendo motivo de discussão (TAVARES; MARTINS; TEIXEIRA, 2011). Estudos defendem a existência de dois mecanismos diferentes da carcinogênese vulvar, um dependente do Papiloma Vírus Humano, sobretudo os tipos 16 e 18, mais comum em mulheres jovens; e outro independente da infecção pelo HPV ou do comportamento sexual, associado ao líquen escleroso vulvar, mais comum após a quarta década de vida (HINTEN *et al.*, 2018).

A literatura revela, ainda, algumas alterações moleculares pró-carcinogênicas em casos de líquen escleroso, a exemplo da mutação no gene TP53, hipermetilação genética precoce, aumento da expressão de osteopontinas (GUERRERO-SETAS *et al.*, 2013; ROLFE *et al.*, 2003; WU *et al.*, 2014).

Concluiu-se que a lesão precursora direta do CCE é a Lesão Intraepitelial Vulvar. Muitas vezes, esta é subdiagnosticada em função do não reconhecimento e devido à curta duração da fase intraepitelial. É possível que uma parte das lesões anteriormente diagnosticadas como líquen escleroso possam evoluir para lesão

intraepitelial vulvar diferenciada. O maior risco de transformação neoplásica ocorre nos casos em que o exame histológico revela disceratose e paraceratose, hiperplasia e atipia (SILVA, 2014).

A diferenciação no exame físico entre líquen escleroso e lesão intraepitelial vulvar diferenciada é extremamente importante, além do potencial maligno, pelo tipo de tratamento, que é extremamente diferente, sendo indicada excisão cirúrgica das lesões de lesão intraepitelial vulvar (SILVA, 2014). Portanto, as lesões de difícil cicatrização (nódulos, úlceras e fissuras) devem ser investigadas por biópsia pelo risco de malignização (TAVARES; MARTINS; TEIXEIRA, 2011).

O tempo de progressão para malignidade está estimado em torno de 18 anos (HAGEDORN; GOLÜKE; MALL, 2003). Ainda não se sabe se o tratamento previne a malignização da doença, entretanto, estudos recentes sugerem que o tratamento precoce poderia reverter as lesões, reduzindo as chances de transformação maligna, bem como prevenir a ocorrência de sequelas (LEFEVRE *et al.*, 2011).

O líquen escleroso também pode se associar a outras doenças malignas, como carcinoma verrucoso, melanoma, carcinoma de células basais e carcinoma de células de Merckel, apesar de menos frequentes. No entanto, apesar do exposto, o líquen não pode ser considerado uma doença pré-neoplásica (SILVA, 2014).

Na literatura, não é relatada evolução para malignidade nas doenças extragenitais (POWELL; WOJNAROWSKA, 1999). O acompanhamento clínico periódico é fundamental para a detecção precoce de lesões suspeitas.

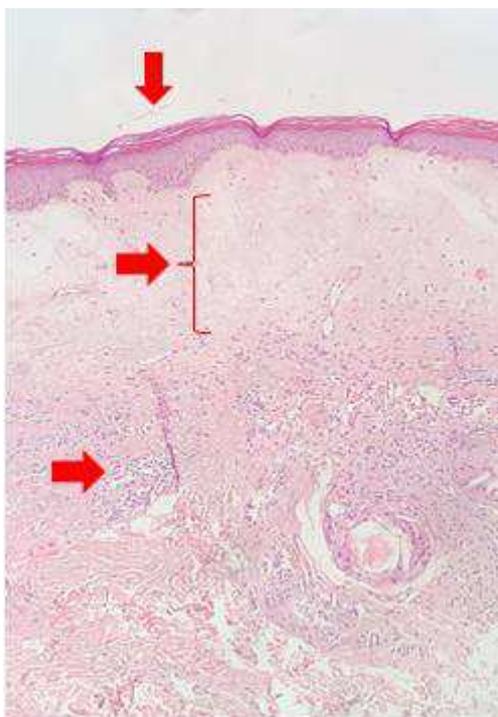
1.2.7 Achados histopatológicos

O líquen escleroso é uma doença inflamatória crônica da pele que afeta a epiderme e a derme (SANDOVAL *et al.*, 2011). A descrição histológica do líquen escleroso na literatura data de 1892, por meio da análise de biópsia ou vulvectomia (VAL; ALMEIDA, 2005). Darier foi o responsável por descrever as características histológicas típicas do líquen escleroso (GODOY, 2013).

A alteração mais característica da doença encontra-se na derme, a zona de homogeneização do colágeno, também chamada de zona de esclerose. Ela pode existir em graus variados até na mesma lesão. Abaixo desta área, encontra-se

infiltrado inflamatório mononuclear focal ou em faixa. Quanto mais recente a lesão, mais superficial o infiltrado. Nas lesões um pouco mais antigas, pode ser encontrado na periferia das lesões e, naquelas mais bem desenvolvidas, na derme média (figura 3) (GUSMÃO, 2013).

Figura 3 – Corte histológico de biópsia de vulva acometida por líquen escleroso apresentando: hiperqueratose (seta vertical), zona de homogeneização do colágeno (seta horizontal superior) e infiltrado inflamatório crônico (seta horizontal inferior)



Fonte: Imagem cedida pelo Serviço de Patologia do HU-UFJF (2020).

Biópsias realizadas nas áreas acometidas revelaram um infiltrado linfocitário com predomínio de linfócitos T CD4+ monoclonais, linfócitos B e células dendríticas CD1a+, além de uma escassez de linfócitos T CD3+ (REGAUER, 2005). A homogeneização do colágeno, por sua vez, já serviu, inclusive, para a classificação da doença no passado (classificação histopatológica de Hewitt, 1986) (HEWITT, 1986).

As características histopatológicas dependem da evolução da doença. Inicialmente, observa-se na epiderme hiperqueratose com ortoceratose, tampões foliculares e degeneração hidrópica da camada basal. Na derme ocorre edema, homogeneização do colágeno e infiltrado linfocitário. Ocorre dilatação dos vasos

sanguíneos e linfáticos e perda das fibras elásticas. Na doença mais avançada, ocorre hialinização, esclerose da derme e um infiltrado linfocitário (WEEDON, 2010). As artérias e arteríolas da derme média e superior também podem apresentar sinais de endarterite obliterante (MONSÁLVEZ; RIVERA; VANACLOCHA, 2010).

Na doença inicial, sua manifestação histológica se assemelha consideravelmente ao líquen plano ou à psoríase (MURPHY, 2010). Portanto, de acordo com a fase de evolução da doença, são encontradas algumas características típicas, classificando-se as lesões da seguinte forma (BELOTTO, 2015):

- lesão inicial (*early lesion*): estrato córneo com ortoceratose compacta, adelgaçamento da epiderme e alteração vacuolar da junção dermoepidérmica, edema dermopapilar e fibras elásticas deslocadas inferiormente;
- lesão estabelecida (*established lesion*): estrato córneo com ortoceratose compacta, adelgaçamento da epiderme com áreas alternadas de hiperplasia, alteração vacuolar da junção dermoepidérmica, fragmentação da membrana basal com aglomerados na derme subjacente, óstios aumentados de glândulas écrinas e folículos pilosos, derme papilar e porção superior da derme reticular com profundos feixes de colágeno homogêneo, espesso e esclerótico. Destruição das fibras elásticas na porção superior da derme, vasodilação dentro da esclerose e macrófagos carregados de melanina, infiltrado linfocítico moderadamente denso perivascular misturado com células plasmáticas e histiócitos envolvendo o plexo vascular superficial com deslocamento inferior dos vasos;
- lesão tardia (*old lesion*): alterações escleróticas bem estabelecidas, tais como epiderme fina e ausência de anexos, além da ausência de componente inflamatório ativo.

Os tecidos, em geral, apresentam regiões entre as células que são denominadas espaços extracelulares, preenchidos pela matriz extracelular que é composta por proteínas e polissacarídeos em estreita associação com as células adjacentes. Esta região apresenta importante papel na adesão, diferenciação, proliferação e expressão gênica, além da modulação do comportamento celular. A matriz extracelular é mais abundante no tecido conjuntivo, sendo produzida pelas próprias células deste tecido e constituída por fibras colágenas e elásticas e

microfibrilas imersas em um material amorfo, um gel hidratado e poroso, e glicoproteínas estruturais (GODOY, 2013).

A proteína 1 da matriz extracelular (EMC-1) atua como “cola biológica” ajudando a regular a membrana basal e a manter as fibras colágenas organizadas. Sua deficiência causa a lipidoproteinose, muito semelhante ao líquen escleroso histologicamente (GODOY, 2013).

Estudo de Godoy e colaboradores realizado em 2015 comparou biópsias de tecidos com e sem líquen, demonstrando que havia diminuição das fibras elásticas na camada superior da derme, aumento do colágeno tipo V e redução na expressão da EMC-1 nos casos acometidos pelo líquen escleroso (GODOY *et al.*, 2015).

O líquen escleroso se manifesta com diminuição das fibras elásticas associada à destruição da matriz extracelular e das membranas basais (SOINI *et al.*, 1997). Os neutrófilos produzem elastase, enzima que leva à degradação das fibras elásticas. Os queratinócitos, fibroblastos e as células endoteliais produzem tenescina e fibronectina que, por sua vez, estimulam a produção de metaloproteases, responsáveis pela degradação da matriz extracelular e membranas basais (STRITTMATTER; HENGGE; BLECKEN, 2006).

Em geral, após trauma ou lesão da pele, há depósito de grande quantidade de fibras colágenas com diferentes tamanhos e espessuras na matriz extracelular. O colágeno tipo V tem sido associado a diferentes processos de remodelamento. É encontrado em menores proporções que os outros colágenos na derme e na membrana basal e tem função importante na manutenção da integridade do tecido conectivo e na ligação dos colágenos à membrana basal, contribuindo para a adesão celular e reparo da matriz extracelular (GODOY, 2013).

A associação entre os colágenos tipo I, III e V é importante para preservar a integridade do tecido conectivo dos vasos intersticiais. A interação entre os diferentes tipos de colágenos permite a formação de fibras heterotípicas entrelaçadas que pode influenciar a arquitetura e função dos tecidos. O processo de fibrose poderia ocorrer pelo desequilíbrio na interação entre os colágenos I, III e V (GODOY, 2013).

Avaliação imunohistoquímica revelou a presença de anticorpos contra o colágeno I e III e elastina nos casos de líquen escleroso (MONSÁLVEZ; RIVERA; VANACLOCHA, 2010). A zona de hialinização é marcada pela presença de fibras de colágenos curtas e finas, em variadas direções, sem fibras elásticas de permeio,

com grande quantidade de proteoglicanos e glicosaminoglicanos sulfatados, bem como glicoproteínas PAS (*periodic acid-reactive Schiff*) positivas (GODOY, 2013). As alterações no epitélio (sobretudo a hiperqueratose) e na textura do colágeno são responsáveis pelo aspecto clínico de coloração branca e brilhante de pele acometida (GUSMÃO, 2013).

A exata patogênese da malignização ainda é incerta, mas acredita-se que o perfil imunogenético, a hiperexpressão de proteína p53 e a hiperplasia sejam fatores envolvidos (GUSMÃO, 2013). Foi relatada, ainda, diminuição da expressão de marcadores de proliferação como Ki67 e p53 nas lesões extragenitais quando comparado às genitais, justificando o risco de malignização nestas últimas (SCURRY; WHITEHEAD; HEALEY, 2001).

1.2.8 Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial deverá sempre ser realizado. Os possíveis diagnósticos diferenciais são muitos, incluindo acrodermatite crônica atrófica, albinismo, doença de Bowen, líquen plano, atrofia macular, lesão intraepitelial vulvar, psoríase, vitiligo, dentre outros (MEFFERT; DAVIS; GRIMWOOD, 1995).

No entanto, entre os principais diagnósticos diferenciais estão: líquen plano, líquen simples crônico, vitiligo, doenças bolhosas como o pênfigo, doença de Paget extramamária, morféia e CCE (MURPHY, 2010).

Existe uma associação entre líquen plano e líquen escleroso, muitas vezes, sendo indistinguíveis. Entretanto, a relação entre eles não é clara. As lesões vulvares de ambos são extremamente semelhantes, logo, o acometimento vaginal nos casos do líquen plano pode ser útil na diferenciação das doenças (SILVA, 2014). Em alguns casos de líquen escleroso, pode ocorrer o comprometimento das transições cutâneo-mucosas, mas a mucosa vaginal é poupada (BAPTISTA *et al.*, 2007).

No acometimento anogenital, em função da maceração e umidade da área, a lesão do líquen pode se confundir com o intertrigo (FICH *et al.*, 2015). O exame histopatológico é importante para confirmar a doença e para excluir outras doenças

vulvares (CHAVES *et al.*, 2018). Caso haja sinais clínicos de doença autoimune, a investigação imunológica se faz necessária (SILVA, 2014).

A realização da biópsia vulvar em consultório pode ser considerada um procedimento rápido, simples, de baixo custo, praticamente sem complicações, com bons resultados estéticos e funcionais, além da possibilidade de confirmação diagnóstica diante da suspeita clínica (SANHUEZA; YAKSIC; CHAHUÁN, 2004).

1.2.9 Comprometimento da qualidade de vida da paciente acometida

Os sinais e sintomas envolvidos na evolução do líquen escleroso geram consequências que ultrapassam a saúde física, sendo responsáveis pelo desenvolvimento de importantes perturbações psicológicas na vida da mulher (BAPTISTA *et al.*, 2007; TAVARES; MARTINS; TEIXEIRA, 2011).

A dor e a disúria podem comprometer significativamente a vida sexual (FISTAROL; ITIN, 2013). Já o prurido noturno intenso compromete, consideravelmente, o sono das pacientes (FRIEDMAN *et al.*, 2014). A dor vulvar afeta diretamente a prática sexual, sendo comum o relato de apreensão e insatisfação com a vida sexual. Soma-se a isso a sensação de perda da feminilidade, da autoestima e do prazer. Muitas pacientes também se sentem desconfortáveis em mostrar seu corpo em função das alterações anatômicas próprias da doença. Dessa forma, o entendimento entre os parceiros reduz consideravelmente e muitos deles não compreendem o impacto provocado pela doença (SILVA, 2014).

Entretanto, os dados sobre o efeito da doença na qualidade de vida e na atividade sexual das pacientes são limitados. As doenças da vulva podem afetar a prática de atividade física e atividades do dia-a-dia, como andar, sentar-se, relaxar e dormir (SILVA, 2014).

Vários grupos de apoio disponíveis na internet¹ revelam o comprometimento do bem-estar psicossocial das pacientes (SMITH; HAEFNER, 2004). O termo qualidade de vida indica um estado de bem-estar, sendo dinâmico, subjetivo e amplo. Engloba aspectos de felicidade e satisfação com a vida. A Qualidade de Vida

¹ A saber: www.lichensclerosus.org; www.dermis.net; www.vulvarhealth.org; www.dermnetnz.org.

Relacionada com a Saúde (QVRS) inclui a percepção da saúde física e mental e todos os aspectos a elas relacionados (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2000).

Surgem, então, instrumentos de QVRS com o objetivo de transformar pontuações subjetivas em pontuações passíveis de mensuração e análise objetiva. Comumente, são apresentadas questões divididas em grupos ou domínios, que visam a analisar aspectos específicos de limitação à saúde e bem-estar. Dentre os instrumentos mais utilizados, pode-se destacar o *World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL)*, o *Medical Outcomes Study 36-Item Short Form (SF-36)* e o *12-Item Short Form Health Survey (SF-12)* (NORONHA *et al.*, 2016).

Estudo holandês mostrou que mulheres muito sintomáticas em função do líquen escleroso apresentavam QVRS reduzido e, que, mesmo sendo uma doença incurável, a melhoria ou resolução de alguns de seus sintomas promovia melhora da QVRS. Ao contrário, quanto mais tardio o cuidado médico, mais baixa a QVRS (LANSDORP *et al.*, 2013).

1.2.10 Tratamento e seguimento

O líquen escleroso é uma doença que não possui cura, mas apresenta tratamento (BAPTISTA *et al.*, 2007). Além disso, sua evolução é marcada por períodos de remissão e recorrência (GODOY, 2013).

Vários tratamentos já foram propostos para a doença de forma empírica (BAPTISTA *et al.*, 2007). Inicialmente, o tratamento padrão era a testosterona tópica. Entretanto, após algum tempo, observou-se que o uso tanto da testosterona quanto da progesterona tópicos não mostrava resultados no tratamento do líquen escleroso (SILVA, 2014). Com o passar do tempo, já no início dos anos 90, foram evidenciadas taxas de sucesso com os corticoides de alta potência (DALZIEL; MILLARD; WOJNAROWSKA, 1991; JOURA *et al.*, 1997).

Dentre os objetivos do tratamento destacam-se alívio dos sintomas e prevenção de deformidades anatômicas irreversíveis e da evolução para malignidade. O tratamento em pacientes assintomáticas ainda é controverso (CHAVES *et al.*, 2018; COOPER *et al.*, 2004).

A tendência na literatura é a recomendação de tratamento para pacientes assintomáticos que apresentem sinais clínicos de atividade da doença, tais como: equimoses, hiperqueratose, fissuras e aderências (NEILL *et al.*, 2002). O intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o momento de alívio dos sintomas, após a instituição do tratamento varia entre 5 a 10 anos (LAWTON; LITTLEWOOD, 2013).

O tratamento padrão baseia-se no uso de corticoides tópicos de alta potência, sendo o mais conhecido e comumente utilizado o Propionato do Clobetasol. Apresenta efeito anti-inflamatório, antipruriginoso e vasoconstritor. Não se identificou superioridade de um corticoide sobre o outro dentre aqueles pertencentes à mesma classe (VAL; ALMEIDA, 2005).

Os corticosteroides promovem a ativação dos seus receptores celulares inibindo as citocinas com conseqüente diminuição da inflamação local e do prurido. Promovem o bloqueio da via do ácido araquidônico, inibindo a fosfolipase A2 e a liberação de mediadores químicos inflamatórios (BELOTTO, 2015). Os corticoides sistêmicos não estão indicados, nem mesmo nos casos mais graves. Formulações em pomada são preferíveis em função de serem mais oclusivas e menos alergênicas (BAPTISTA *et al.*, 2007). Em geral, o creme é usado em lesões agudas e as pomadas, em lesões crônicas e liquenificadas (BELOTTO, 2015).

O tratamento de primeira linha para as lesões extragenitais também consiste no uso de corticoides tópicos de alta potência (FICH *et al.*, 2015). O esquema terapêutico de escolha é o uso diário da pomada de Propionato de Clobetasol a 0,05% (0,5mg/g), à noite, durante um mês. Posteriormente, a aplicação é feita em dias alternados por mais um mês, seguida da aplicação em dois dias consecutivos por semana por mais um mês. Após esse período, é feito um regime de manutenção com uso da pomada duas vezes por semana ou se necessário. Nos dias em que o corticoide não for utilizado, deverão ser usados emolientes (SILVA, 2014). Na região genital-anal, deve-se utilizar 1 a 2g do produto tópico ou um FTU ("*finger tip unit*"), fina camada, massageando o local (BELOTTO, 2015). A dose para controle da doença deve ser a mínima necessária, no máximo de 60g/ano (SILVA, 2014). Em geral, são necessários cerca de 30 a 60 gramas de Clobetasol ao ano (NEILL *et al.*, 2010). Os efeitos colaterais descritos com o uso da medicação são ardência, irritação, ressecamento, descamação, maceração e hipopigmentação. Entretanto, as mucosas dos lábios e clitóris, já modificadas pela doença, parecem ser resistentes a tais efeitos (MIRANDA *et al.*, 2014).

A pele desempenha importante papel de barreira protetora contra microrganismos e desidratação, além da participação na resposta sensorial e cicatricial. Para que exerça sua função, o trofismo deve estar mantido, com níveis adequados de carboidratos, sais minerais e colágeno. O afinamento da pele com corticosteroides tópicos envolve afinamento da epiderme e da derme, podendo atingir até mesmo a hipoderme por aumento da permeabilidade à água, com sua perda transepidérmica. Há, ainda, redução da proliferação de fibroblastos e queratinócitos dérmicos e redução da produção de colágeno. Com isso, os corticoides tópicos podem reduzir a resposta da pele em situações de infecção, tanto bacteriana quanto fúngica, resultando em intenso processo inflamatório e erupções cutâneas (BELOTTO, 2015).

Doses elevadas da medicação por longos períodos podem favorecer infecções secundárias, atrofia e hipopigmentação da pele (BRODRICK; BELKIN; GOLDSTEIN, 2013). No entanto, o tratamento prolongado do líquen escleroso genital e extragenital com corticoides de alta potência tem mostrado ser eficaz e seguro para todas as idades e em ambos os sexos, não sendo descritas complicações (FRIEDMAN *et al.*, 2014). Na maioria dos casos, os corticoides de alta potência promovem resposta parcial ou total nas lesões, com restauração da textura e coloração da pele, além da reversão das características histológicas (BRODRICK; BELKIN; GOLDSTEIN, 2013). Não há, na literatura, um consenso sobre o tempo necessário de uso do corticoide tópico de alta potência (MIRANDA *et al.*, 2014).

A terapia de manutenção com corticoides tópicos ainda é duvidosa quanto à eficácia no controle de sintomas. Muitos estudos sugerem o tratamento diário individualizado com corticoides tópicos de baixa potência. Estudo que avaliou o tratamento com Betametasona a 0,1% diariamente por um mês seguido da terapia de manutenção com hidratante diariamente demonstrou eficácia do esquema no alívio dos sintomas, segurança e baixo custo (SIMONART; LAHAYE; SIMONART, 2008).

De acordo com a resposta clínica e com a preferência da paciente, pode ser usado, ainda, como opção, um corticoide de média potência, a exemplo da pomada de Mometasona a 0,1% (VIRGILI *et al.*, 2014).

A aplicação tópica pode representar um procedimento difícil para as pacientes acometidas pelo líquen escleroso, tendo em vista que grande parte das pacientes são idosas, com dificuldades visuais e mobilidade reduzida (SILVA, 2014). Podem

ocorrer falhas no tratamento, principalmente quando há descumprimento da prescrição, infecção secundária, alergia ou alterações cicatriciais (BAPTISTA *et al.*, 2007). Os corticoides, em geral, resolvem o líquen ativo, mas não apresenta efeitos sobre as alterações arquiteturais já estabelecidas (SILVA, 2014).

Os inibidores da calcineurina tópicos (Tacrolimus 0,1% e Pimecrolimus 1%) são considerados segunda linha (TORRES *et al.*, 2012). O creme de Pimecrolimus 1% e a pomada de Tacrolimus 0,1% estão indicados nos casos refratários, apesar de sua utilização no líquen escleroso permanecer *off label*, apesar dos bons resultados obtidos. Recomenda-se, entretanto, uso por períodos curtos, uma vez que a segurança em longo prazo ainda não foi definida (FRIEDMAN *et al.*, 2014; RÍOS *et al.*, 2016). O uso de tais substâncias também é questionado em função da sua capacidade imunossupressora em lesões com potencial de degeneração maligna, além da limitação do uso em função do custo envolvido (BUNKER, 2011).

Alternativas de tratamento descritas na literatura com bons resultados são o laser de CO₂, fototerapia com UVB faixa estreita, PUVA e UVA-1 (NEILL *et al.*, 2010). A fototerapia UVA-1 em baixas doses pode ser considerada para tratamento das lesões extragenitais (KREUTER *et al.*, 2002).

Os retinoides mostram-se benéficos em alguns casos de doença hipertrófica e hiperkeratótica. Entretanto, por serem teratogênicos e causarem reações locais, tem uso limitado. Outros tratamentos adicionais incluem Ciclosporina, Metotrexato, Potássio para-aminobenzoato, Calcitriol, atimaláricos, anti-histamínicos e vários antibióticos, entretanto, exigem estudos adicionais (SILVA, 2014).

Medidas gerais tais como o uso de roupas brancas, largas e feitas de algodão; evitar o uso de absorventes e dar preferência ao uso de sabonetes neutros na região íntima ou apenas água na região vulvar durante a higienização; além de evitar o uso de roupas íntimas para dormir são descritas na literatura como orientações às pacientes com o Líquen Escleroso vulvar. O uso de anti-histamínicos e anestésicos locais (lidocaína a 5%) é descrito, respectivamente, para alívio do prurido e da vulvodínia/vestibulodínia intensas (GOLDSTEIN *et al.*, 2005). Antidepressivos e anticonvulsivantes também são relatados, bem como técnicas de “*biofeedback*” e de fisioterapia. Sugere-se, ainda, que as pacientes evitem o consumo de espinafre, feijão, amendoim, chocolate e chá, com o intuito de reduzir a produção de oxalato de cálcio (GOLDSTEIN *et al.*, 2005). Outra opção para os casos refratários aos tratamentos instituídos e com sintomas intensos é o uso de

corticoide injetável associado a anestésicos locais em pontos dolorosos a cada 3 a 6 meses (BAPTISTA *et al.*, 2007).

A abordagem cirúrgica somente está indicada nos casos de complicações, tais como sinéquias, pseudocistos e estenose de introito (VAL; ALMEIDA, 2005). Dentre os procedimentos cirúrgicos indicados, pode-se destacar a lise de aderências com laser e a perineotomia mediana (procedimento de Fenton) (SILVA, 2014).

A resposta ao tratamento é avaliada pela diminuição dos sintomas referidos pelas pacientes e pelo aspecto macroscópico das lesões vulvares, não sendo uma prática comum submeter a paciente à biópsia para avaliação das alterações histológicas decorrentes do tratamento (BAPTISTA *et al.*, 2007). Entretanto, a resposta à terapêutica também se traduz por reversão ou melhoria das características histológicas (CHAVES *et al.*, 2018).

Recrudescências são frequentes durante o tratamento, com isso, as consultas médicas tornam-se bastante frequentes, necessitando de cuidado para que não haja comprometimento da relação médico-paciente. O mais importante para tal é a informação sobre a doença, que deve ser passada de forma clara e acessível (BAPTISTA *et al.*, 2007). Exame físico completo, observação cuidadosa durante a terapia inicial e a vigilância contínua são essenciais para garantir o diagnóstico e o tratamento adequados (CHAVES *et al.*, 2018). Na evolução para lesão intraepitelial ou carcinoma, a cirurgia é o tratamento indicado (NELSON; PETERSON, 2011).

O seguimento das pacientes pode ser feito com consultas ao final do primeiro mês de tratamento, ao final do terceiro e do sexto mês e ao final do primeiro ano. A partir de então, são recomendadas consultas anuais ou semestrais para controle. No entanto, novas consultas poderão ser realizadas sempre que necessário. Uma abordagem psicológica e psiquiátrica conjunta também será de grande valia na condução da paciente (BAPTISTA *et al.*, 2007). As pacientes deverão ser orientadas a permanecerem vigilantes quanto ao aparecimento de ulceração, eritema ou novas lesões. Em caso positivo, deverão se submeter a novo exame físico. Aquelas com sintomatologia grave ou persistente, espessamento localizado da pele, lesão intraepitelial vulvar ou CCE devem ser acompanhadas por centros especializados (JONES *et al.*, 2008). Até o momento, não há um sistema de estadiamento clínico validado, não sendo definidos critérios que indiquem a probabilidade de ocorrência, que avaliem seus sintomas ou a resposta ao tratamento, bem como sua progressão (GÜNTHERT *et al.*, 2008).

1.3 A TERAPIA A LASER

1.3.1 A história do laser

O termo LASER é um acrônimo para *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation* – “Amplificação de Luz por Emissão Estimulada de Radiação”. Cada tipo de laser é definido pelo seu comprimento de onda, que determina a cor da luz gerada e, também, pelo seu meio ativo, onde a energia é estimulada. Este meio pode ser um gás, um cristal ou um líquido, sendo armazenado em uma cavidade de ressonância óptica. Esta, por sua vez, possui extremidades constituídas por espelhos, através dos quais a luz entra, é estimulada e convertida em energia a laser. Existem mais de 40 tipos de lasers, sendo os mais comumente descritos na literatura os de CO₂, argônio, cristal de granada de ítrio e alumínio dopado com neodímio (Nd: YAG) e cristal de granada de ítrio e alumínio dopado com érbio (Er: YAG) (ESCRIBANO *et al.*, 2016).

O laser de CO₂ está disponível para tratamento de várias condições dermatológicas, tais como rugas faciais e tratamento de afecções da pele. Na Ginecologia, seu uso foi destinado, inicialmente, ao tratamento de condições ginecológicas como a condilomatose, as lesões intraepiteliais do trato genital inferior e a endometriose (STREICHER, 2018).

O laser de CO₂ foi desenvolvido em 1964 por Kuman Patel e aplicado pela primeira vez em Ginecologia em 1973 no tratamento de erosões cervicais (PATEL, 1964). Em 1977, foi usado no tratamento da lesão intraepitelial cervical e, em 1983, no tratamento da microcirurgia das trompas uterinas. Suas aplicações e vantagens no tratamento dos casos de lesões intraepiteliais cervicais, lesão intraepitelial vulvar, lesões intraepiteliais vaginais e doenças condilomatosas têm sido amplamente documentadas nos últimos anos (ADELMAN *et al.*, 2013; BELLINA, 1977).

É considerado, atualmente, o tipo mais seguro e com os melhores resultados, além de recentes avanços na tecnologia de transmissão do feixe de luz (fibras fotônicas flexíveis), possibilitando seu uso na cirurgia endoscópica (ESCRIBANO *et al.*, 2016). O *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou, em 2014, o laser de CO₂ fracionado para os procedimentos de incisão, ablação, excisão, coagulação e

vaporização de tecidos moles em Dermatologia, Cirurgia Plástica e Ginecologia (STREICHER, 2018).

1.3.2 O laser de CO₂ fracionado

O laser de CO₂ fracionado ganhou enorme aceitação e expectativa como opção terapêutica não invasiva à abordagem do envelhecimento cutâneo, além de ser técnica eficaz e precisa. Inicialmente utilizado pela Dermatologia e Cirurgia Plástica, também apresenta muitas aplicações em outras especialidades médicas, tais como Ginecologia, Otorrinolaringologia, Traumatologia, Neurologia, Cirurgia do tórax e Cirurgia uroginecológica. Permite a excisão, a vaporização e a coagulação dos tecidos (ESCRIBANO *et al.*, 2016).

1.3.2.1 Características técnicas

O laser de CO₂ fracionado (SmartXide 2V2LR, Deka-Florença, Itália) baseia-se na emissão de luz infravermelha de forma fracionada e focada em pequenos pontos chamados de DOT (zona microablativa) que são separados um do outro por áreas de tecido sadio. A luz gerada é monocromática e coerente, ou seja, é emitida no mesmo comprimento de onda, temporal e espacialmente em fase (ESCRIBANO *et al.*, 2016).

Através de um *software*, é possível selecionar o modo de pulso específico (D-Pulse), a profundidade (SmartStak: 1-4) e a quantidade de calor a ser transmitida ao tecido (potência, tempo de exposição e distância entre os pontos). A função SmartStack permite um controle da profundidade inicial de vaporização e ação térmica. Pulsos sucessivos são emitidos na mesma área da mucosa vaginal, dependendo da variável que vai de 1 a 3, facilitando o resfriamento do tecido entre dois pulsos sucessivos, minimizando os danos térmicos (SALVATORE *et al.*, 2014).

Cada pulso é composto por um pico de liberação de alta energia, que produz uma rápida ablação do tecido, seguido por uma emissão de energia mais longa e duradoura, que permite uma penetração mais profunda do laser no tecido

estimulando a proliferação do colágeno e do tecido conjuntivo. No tratamento vaginal o laser é projetado em direção a um espelho piramidal orientado a 45° que se posiciona na extremidade distal do terminal para refletir a todas as paredes da vagina ao mesmo tempo e poupando o colo uterino. Sua emissão ocorre em pontos sucessivos enquanto a sonda é removida gradualmente do fundo vaginal, guiado pelas marcas pré-existentes no terminal que indicam os milímetros em que os pulsos devem ser emitidos mantendo a mesma distância (RONCONI; GALLI, 2015).

Utiliza-se uma sonda tubular de 10 cm de comprimento e 2,3cm de diâmetro, que é rodada em sentido horário a intervalos de 20 graus em torno da circunferência vaginal e removida em intervalos de 1 cm, sendo realizadas 40 a 60 pequenas áreas de ablação de acordo com o comprimento da vagina. Para tratamento do introito vaginal, região vestibular e vulva, utiliza-se uma sonda externa plana (STREICHER, 2018).

O tratamento vulvar e vaginal é realizado no consultório e dura cerca de 10 minutos. Em geral, aplica-se um creme de Lidocaína a 2,5% e creme de Prilocaína a 2,5% sobre o introito vaginal e a vulva, aguardando de 5 a 10 minutos para sua remoção e posterior aplicação do laser. As pacientes, em geral, não apresentam desconforto durante a aplicação (STREICHER, 2018). As pacientes devem evitar relações sexuais por 2 a 3 dias após a sessão (ESCRIBANO *et al.*, 2016).

1.3.2.2 *Mecanismo de ação*

O laser de CO_2 tem como alvo a água intra e extracelular. Portanto, o tecido que contém água absorve a energia da luz do laser e sofre vaporização. Os feixes de luz criam pequenas aberturas no epitélio e na lâmina própria subjacente, sendo a energia absorvida suficiente para tratar o tecido lateral que se mantém preservado. No entanto, o tratamento limita-se à mucosa e à lâmina própria e não há prejuízo dos tecidos adjacentes (STREICHER, 2018).

O laser pode causar efeitos fototérmicos, fotoquímicos ou fotoacústicos quando em contato com o tecido. Ao atingir a superfície do tecido, os fótons podem ser absorvidos, refletidos ou dispersos, sendo que somente a luz absorvida será transformada em calor (efeito fototérmico). O efeito do laser no tecido causa uma

lesão com três áreas bem definidas: vaporização central em forma de V, necrose subjacente com oclusão de vasos < 1 mm e lesão térmica reversível na área inferior (ADELMAN *et al.*, 2013).

O mecanismo principal de atuação do laser foi descoberto em 2003, com a indução da reação térmica exagerada - *Heat Shock Response* (HSR) na área tratada em resposta ao calor. Dessa forma, ocorre uma alteração no metabolismo celular, com aumento importante na produção de proteínas com papel modulador na proteção celular a agressões térmicas. Conseqüentemente, os fibroblastos são estimulados a produzirem colágeno maduro e novas fibras elásticas; ocorre aumento da angiogênese, do fluxo vascular e da permeabilidade da mucosa vaginal à chegada de novos nutrientes à lâmina própria, formando novos componentes da matriz extracelular, favorecendo a hidratação e regeneração do epitélio vaginal (MAIO, 2011).

O laser induz o remodelamento do tecido conjuntivo através da estimulação da produção de colágeno e fibras elásticas. A interação das *heat shock proteins* 43, 47 e 70 interagem produzindo o aumento local de citocinas como o TGF- α (*transforming growth factor- α*) que estimula a produção de colágeno, FGF (*fibroblast growth factor*) que estimula a angiogênese, EGF (*epidermal growth factor*) que estimula a reepitelização, PDGF (*platelet-derived growth factor*) que estimula a produção de componentes da matriz extracelular e VEGF (*vascular endothelial growth factor*) que regula a angiogênese. Todas essas alterações são possíveis pela energia térmica aplicada no tecido, que ativa o fibroblasto, promovendo a produção de novas fibras colágenas, elásticas e componentes da substância extracelular (proteoglicanos, glicosaminoglicanos, ácido hialurônico), além da neovascularização, com conseqüentes efeitos nutricionais específicos ao tecido epitelial (CURI *et al.*, 2017).

Estudos mostram que a avaliação histológica da mucosa vaginal oito semanas após o tratamento demonstra a restauração do epitélio superficial, da rugosidade e da lubrificação, não podendo ser diferenciado do tecido normal estrogenizado (ZERBINATI *et al.*, 2015).

Por meio do estímulo de proliferação da mucosa, ocorre aumento do número de células que contém glicogênio, tornando o pH vaginal ácido, restaurando a flora vaginal, aumentando a lubrificação e a vascularização da vagina. No entanto, não há garantia de melhora ou restauração do prazer sexual (CRUZ *et al.*, 2018).

1.3.2.3 Aplicações na ginecologia, suas indicações e contraindicações

Com base nos resultados obtidos na pele, o uso do laser de CO₂ fracionado tem sido direcionado também à mucosa vaginal, com parâmetros predeterminados e resultados satisfatórios no tratamento da Síndrome Geniturinária da Menopausa (conjunto de sinais e sintomas decorrentes do hipoestrogenismo), sem efeitos colaterais e com boa aceitação pelas pacientes (SALVATORE *et al.*, 2014).

Quase metade das mulheres com 60 anos saudáveis tem sintomas de ressecamento, dor e dispareunia, que se associam a um efeito negativo na relação sexual e na própria qualidade de vida da paciente (RONCONI; GALLI, 2015). O principal objetivo do tratamento da Síndrome Geniturinária da Menopausa é a redução dos sintomas, com melhora do trofismo e restauração da funcionalidade do tecido vaginal, uma vez que a redução progressiva de estrogênio durante o climatério torna as paredes vaginais mais finas, mais lisas e menos elásticas, tornando-se, conseqüentemente, mais vulneráveis ao trauma (FILIPPINI *et al.*, 2017).

O laser tem sido considerado uma opção terapêutica às pacientes que apresentam a síndrome e o tratamento farmacológico está contraindicado ou naquelas que optam pelo tratamento com laser. Com base nos resultados das primeiras experiências, acredita-se que seja uma alternativa não hormonal para as pacientes na pós-menopausa viável, eficaz e bem tolerada (GAMBACCIANI; LEVANCINI; CERVIGNI, 2015; PERINO *et al.*, 2015; SALVATORE *et al.*, 2014).

O laser de CO₂ fracionado microablativo permite sua aplicação na pele atrófica em função das propriedades regenerativas, como a contração tissular, resultando em alterações histológicas e moleculares no tecido conjuntivo, que são também observadas quando aplicado à mucosa vaginal utilizando pulso específico para a região (WEISS *et al.*, 2010). Entretanto, as pacientes devem ser orientadas de que se trata de um tratamento recente e que estudos são necessários para melhor caracterização dos riscos e benefícios. Soma-se a tais limitações o fato de os planos de saúde não cobrirem a terapia a laser, o que torna o custo do procedimento elevado (STREICHER, 2018).

Baseado na experiência clínica de ginecologistas, observa-se a recomendação de um esquema de tratamento composto por três sessões de laser

com intervalo de quatro semanas entre as aplicações para o tratamento das doenças vulvovaginais. Tal recomendação vem sendo mais evidente na literatura nos casos de tratamento da atrofia vulvovaginal (SALVATORE *et al.*, 2014). A paciente pode retornar prontamente às atividades habituais e ao uso de estrogênio vaginal, somente a atividade sexual deverá ser adiada nas primeiras 24h após o tratamento. É recomendada uma sessão anual de manutenção após conclusão do tratamento (STREICHER, 2018). A duração dos efeitos do laser ainda é incerta. Entretanto, estudos de seguimento por 12 meses demonstram persistência dos efeitos do laser (SOKOL; KARRAM, 2017).

São consideradas contraindicações ao uso do laser a presença de infecções genitais ativas, gravidez, prolapso genital que se estende além do hímen, história de cirurgia pélvica reconstrutiva com uso de tela e feridas com comprometimento da cicatrização (STREICHER, 2018). Para a mulher no menacme, portanto, não há recomendação para a realização da terapia a laser, uma vez que não há redução da produção hormonal (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2018).

Outra aplicação do laser de CO₂ descrita na literatura é no tratamento do líquen escleroso vulvar, tendo sido identificada melhora significativa na qualidade de vida das pacientes tratadas. (FILIPPINI, 2017) Estudos revelam que o remodelamento provocado pelo laser pode ter importante papel na organização das fibras elásticas, resultando em melhora da doença (CURI *et al.*, 2017).

Apesar de o laser não tratar a causa da doença, promove importante alívio dos sintomas, reduzindo a necessidade de cremes à base de corticoide que, por meio da redução da espessura do epitélio, poderia, paradoxalmente, levar à piora dos sintomas (FILIPPINI; FARINELLI, 2017).

A terapia antienvelhecimento vem sendo cada vez mais procurada pelos pacientes e oferece uma série de alternativas para eliminar os danos ou efeitos deletérios provocados no organismo pelo processo fisiológico de envelhecimento, restaurando sua aparência normal e funcionalidade (ESCRIBANO *et al.*, 2016). Entretanto, o laser de CO₂ não deve ser usado para rejuvenescimento vaginal, uma vez que se trata de um dispositivo médico e não cosmético. O FDA, em nota de 2018, afirmou não estar indicado para *rejuvenescimento vaginal* ou *vaginoplastia* e, também, não foi aprovado para o tratamento da atrofia vulvovaginal, da incontinência urinária e do líquen escleroso vulvar em função da falta de evidências

científicas que sustentem seu uso na abordagem de tais condições de saúde (PRETI *et al.*, 2019).

Outra situação que desperta interesse na prática ginecológica, sobretudo quanto à investigação de um tratamento eficaz, é a ocorrência de fístulas genitais, sobretudo a retovaginal, uma das mais associadas a sintomas graves e comprometimento da qualidade de vida. O laser de CO₂ fracionado tem sido estudado como uma potencial estratégia complementar no tratamento das pacientes acometidas pela doença (DRUMOND *et al.*, 2019).

Estudo publicado em 2019 também mostrou resultados promissores com a terapia a laser nos sintomas perineais de mulheres no pós-parto, provavelmente, em função da liberação de finas fibras nervosas sensitivas que ficam presas no processo cicatricial após o traumatismo sofrido. Foi identificada uma redução de cerca de 70% nos sintomas apresentados, tais como dispareunia, ressecamento vaginal, prurido e ardência vaginais (FILIPPINI *et al.*, 2019).

Membros da *International Society for Study of Vulvo-vaginal Diseases* (ISSVD) e da *International Continence Society* (ICS) reconhecem a necessidade de se estabelecer as recomendações quanto ao uso do laser. Embora exista potencial para o uso do laser no tratamento de diversas condições ginecológicas já citadas, foi concluído pelo consenso que ainda não há evidência científica suficiente para sustentar a indicação do seu uso (PRETI *et al.*, 2019). Há necessidade de informações, uma vez que muitas questões permanecem sem resposta, tais como o perfil de segurança da técnica, a comparação com o tratamento padrão de cada doença e seus efeitos em longo prazo. Além disso, muitas pesquisas têm sido financiadas pela indústria, comprometendo a veracidade dos dados (PRETI *et al.*, 2019).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Comparar os resultados do tratamento do líquen escleroso com o Clobetasol e com o laser de CO₂ fracionado.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar o perfil epidemiológico das mulheres acometidas pelo líquen escleroso vulvar;
- Avaliar o grau de comprometimento da qualidade de vida das pacientes estudadas;
- Realizar um estudo piloto a fim de avaliar a efetividade do laser de CO₂ fracionado, do ponto de vista anatômico e de impacto na qualidade de vida, para o tratamento de líquen escleroso vulvar.
- Descrever as lesões vulvares decorrentes do líquen escleroso previamente existentes e comparar mudanças após 3 meses e 12 meses das condutas terapêuticas adotadas.
- Avaliar a percepção da paciente sobre o tratamento proposto quanto à melhora de sintomas e dificuldades encontradas durante a sua realização.

3 MÉTODO

A pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora – HU/ UFJF e aprovada em 09 de setembro de 2018, sob parecer número 2881073, de CAAE: 95688418700005133 (Anexo A) e cadastrado nos Ensaio Clínicos Brasileiros, com aprovação sob registro RBR-4p9s5y.

3.1 LOCAL E CASUÍSTICA

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, cuja amostra foi constituída por 20 mulheres atendidas no ambulatório de vulva do serviço de Ginecologia do HU/ UFJF. O ambulatório acontece às quartas-feiras pela manhã e recebe, semanalmente, uma média de 15 pacientes, provenientes tanto do município de Juiz de Fora quanto dos municípios circunvizinhos, com qualquer queixa de acometimento vulvar, tais como, prurido, ardência, aparecimento de lesões com relevo, alterações de coloração ou textura da pele.

Para cálculo amostral de estudo experimental com estimativa de proporção para 2 grupos independentes, com erro alfa de 5%, poder do teste 95%, estimativa de sucesso no grupo controle de 40% e no grupo intervenção de 60% e razão 1:1, estimou-se amostra mínima de 20 sujeitos (10 em cada grupo). Foram incluídas mulheres com Líquen Escleroso Vulvar diagnosticado por avaliação histopatológica de biópsia vulvar e excluídas da pesquisa as mulheres que já se encontravam em tratamento para essa condição no momento da pesquisa ou aquelas que utilizaram qualquer forma de tratamento para a doença nos 30 dias anteriores à consulta ambulatorial. Também foram excluídas as mulheres com outros diagnósticos de doenças vulvares identificados na biópsia.

O estudo foi desenvolvido no período de 27 de março de 2019 a 18 de março de 2020, com conclusão do tratamento proposto. Posteriormente, as pacientes foram reavaliadas 12 meses após o fim do tratamento, sendo a primeira reavaliação feita em julho de 2020 e a última, em janeiro de 2021.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídas mulheres com líquen escleroso genital diagnosticado por avaliação histopatológica de biópsia vulvar.

3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídas da pesquisa as mulheres que já se encontravam em tratamento para líquen escleroso vulvar no momento da pesquisa ou aquelas que utilizaram qualquer forma de tratamento para a doença nos 30 dias anteriores à consulta ambulatorial. Também foram excluídas as mulheres com diagnóstico de outras doenças vulvares na biópsia, tais como lesão intraepitelial vulvar ou vitiligo.

3.4 PROCEDIMENTOS

Foi fornecido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido a cada paciente, previamente aprovado pelo CEP do HU/ UFJF. Após assinatura do mesmo, teve início a coleta de dados por meio do preenchimento da ficha de identificação (Apêndice A). Nesta, foram obtidos dados tais como: número do prontuário, idade da paciente, idade ao diagnóstico, tipo de tratamento a que seriam submetidas, realização de tratamentos prévios, cor, estado civil, escolaridade e comorbidades.

As pacientes que não possuíam confirmação histopatológica do diagnóstico de líquen escleroso foram submetidas à biópsia da vulva pelo residente do programa de residência médica de Ginecologia do HU/ UFJF, sob supervisão do chefe do ambulatório e do pesquisador responsável. A realização de biópsia vulvar é uma rotina do ambulatório. Nos casos da pesquisa, esta foi realizada na área de maior acometimento da doença e o material, analisado pelo Serviço de Patologia do Hospital HU/ UFJF. Aquelas pacientes que possuíam biópsia de vulva realizada em outro serviço, externo ao HU/ UFJF, tiveram o diagnóstico de líquen escleroso revisado pelo Serviço de Patologia, a fim de se obter confirmação do laudo pelo

mesmo patologista responsável pela análise histopatológica das pacientes do estudo.

Após confirmação diagnóstica, as pacientes responderam ao questionário WHOQOL-BREF (FLECK *et al.*, 2000) (Anexo B) e foram, então, encaminhadas ao tratamento.

As pacientes foram divididas em dois grupos: grupo laser e grupo Clobetasol, de forma sistemática. Foi utilizada a randomização em quatro blocos de cinco sujeitos, sendo o tratamento escolhido de forma aleatória dentro de cada bloco.

As pacientes do grupo Clobetasol foram orientadas a utilizar a medicação de acordo com o seguinte esquema: aplicação noturna diária da pomada de Clobetasol (Propionato de Clobetasol 0,05%) no primeiro mês, seguido de aplicações noturnas em dias alternados no segundo mês, e uma aplicação noturna em dois dias seguidos da mesma semana (sábados e domingos) no terceiro mês. A partir de então, foi orientada a utilização de acordo com a necessidade da paciente, não excedendo o uso de duas vezes por semana. A dose orientada para cada aplicação foi de 1 a 2g da pomada ou um FTU, massageando o local (SILVA, 2014; BELOTTO, 2015).

As pacientes do grupo laser foram submetidas a três sessões de laser de CO₂ fracionado (SmartXide2 system, MonalisaTouch, DEKA Laser, Florence, Italy), realizadas pela pesquisadora responsável, obedecendo um intervalo de 30 dias entre cada uma delas (SALVATORE *et al.*, 2014). As pacientes receberam, antes da aplicação do laser, uma pomada anestésica local (lidocaína a 7% e tetracaína a 7%) para aplicação na vulva. Após cerca de 30 minutos, a medicação foi lavada com água e sabão neutro e a paciente encaminhada à realização do laser. As sessões foram realizadas nas seguintes configurações do laser: potência 25 watts / Stack 1 / Time 700 microssegundos / Spacing 700 micromilímetros. Tais parâmetros fazem referência, respectivamente, à capacidade de ablação, profundidade de ablação, duração de cada pulso do laser (dano térmico) e distância entre os pontos de fracionamento (densidade do tratamento). Após realização da sessão de laser, a paciente foi orientada a utilizar um hidratante diariamente na área tratada (composição: pantenol 5%, madecassoside, complexo mineral de cobre, zinco e manganês, manteiga de karité, glicerina e água termal).

3.5 SEGUIMENTO

O acompanhamento dos grupos se deu com regularidade mensal, após cada mês de tratamento com Clobetasol e após 4 dias de cada sessão de laser realizada (primeira quarta-feira após realização da sessão). Durante cada consulta de seguimento, a paciente foi examinada pelo pesquisador responsável, que realizou o preenchimento da ficha de avaliação das manifestações morfológicas/anatômicas da vulva e obteve fotografias da região vulvar.

No período de 30 dias após a terceira sessão de laser ou após 30 dias de finalizado o esquema de tratamento com Clobetasol, todas as pacientes foram convocadas a comparecer ao Ambulatório de Vulva para responderem ao questionário de qualidade de vida novamente, além de um questionário desenvolvido pelos próprios pesquisadores para avaliação da melhora dos sintomas, da satisfação com o tratamento e do grau de dificuldade encontrada para realizá-lo (Apêndice B).

Antes de se submeterem ao tratamento e, antes de cada sessão de laser nas pacientes encaminhadas à terapia a laser, ou a cada 30 dias nas pacientes em uso de Clobetasol, foi preenchida a ficha de avaliação dos sinais vulvares (alterações anatômicas) de acordo com o exame físico do pesquisador responsável e foram obtidas fotografias da região vulvar da paciente por meio de câmera fotográfica com resolução padrão de 12MP. As fotografias também foram realizadas pelo pesquisador. A cada avaliação da paciente, foram adicionados dados à sua ficha, como o local de biópsia, a data da avaliação clínica da paciente, bem como a data de cada sessão de laser.

Tanto a aplicação do questionário quanto o exame físico e as fotografias foram realizados pelo mesmo pesquisador.

Ao final do estudo, foram comparados os dados das pacientes de ambos os grupos de tratamento. Avaliaram-se os seguintes sinais vulvares: extensão da doença, fissura, hipocromia, adelgaçamento cutâneo, erosões, ulcerações, hiperkeratose, escoriação, liquenificação, perda de elasticidade, esclerose, telangiectasia, sepultamento de clitóris, reabsorção labial, estreitamento de introito, oclusão de uretra, comprometimento perianal e sinéquias, conforme proposto por Sheinis e Selk (2018). A avaliação se deu mediante exame físico do pesquisador,

levando-se em conta sua percepção pessoal e, portanto, subjetiva. A cada um desses critérios de avaliação foram atribuídos números, sendo: 1-leve, 2-moderado, 3-grave, 4-ausente e 5-ignorado (Apêndice C).

Uma nova avaliação foi realizada após 12 meses do fim do tratamento instituído. Foi realizado contato telefônico para busca ativa das pacientes, que retornaram ao Ambulatório de Vulva para reavaliação. Neste momento, as pacientes foram questionadas sobre a necessidade de tratamento no período de um ano e qual o tratamento utilizado em caso positivo; foram questionadas sobre a presença de sintomas; além da realização de nova fotografia, exame físico com preenchimento da ficha de sinas vulvares, aplicação do questionário sobre qualidade de vida e da avaliação desenvolvida pelos pesquisadores.

Os dados foram digitados no programa SPSS 14.0. As variáveis categóricas foram descritas sob a forma de frequências absolutas e relativas.

As participantes que perderam o seguimento foram consideradas como falha e, portanto, seus status mantidos semelhantes a da última avaliação para todas as variáveis.

Para a associação entre variáveis independentes categóricas (sociodemográficas, clínicas e de percepção das pacientes) e variável dependente (tipo de tratamento) foi utilizado o teste do Qui-Quadrado de Pearson, complementado com o teste de Fisher, quando necessário. No caso de variáveis quantitativas, foi realizada a avaliação da normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, sendo a normalidade assumida. Assim, as variáveis quantitativas (idades atual e ao diagnóstico e domínios do WHOQOL-BREF) foram associadas ao tipo de tratamento pelo teste t-Student.

Foi realizada a correlação de Spearman para avaliar a relação entre a extensão da doença vulvar e a percepção da paciente antes e após a realização do tratamento. O nível de significância adotado foi de 5%.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão desta pesquisa foram apresentados na forma de artigo intitulado: “Ensaio clínico randomizado laser de CO₂ fracionado e clobetasol no tratamento do Líquen Escleroso Vulvar: um estudo clínico de viabilidade”.

Ensaio clínico randomizado com laser de CO₂ fracionado e clobetasol no tratamento do Líquen Escleroso Vulvar: um estudo clínico de viabilidade

Resumo

Objetivos: O estudo teve como objetivo principal descrever e comparar a eficácia e viabilidade do uso do laser de CO₂ fracionado comparado ao tratamento usual com Clobetasol. **Métodos:** O ensaio clínico randomizado reuniu 20 mulheres de um hospital universitário brasileiro, sendo 9 submetidas ao tratamento com Clobetasol e 11, à terapia a laser. Foram obtidos dados sociodemográficos e avaliados parâmetros de qualidade de vida (WHOQOL-BREF), anatomia vulvar e autopercepção da paciente. Foram feitas avaliações antes do início do tratamento, durante sua realização, logo após seu término (3 meses) e após 12 meses. Os dados foram digitados no programa SPSS 14.0, com obtenção de medidas descritivas. Comparação de variáveis nominais foi feita pelo teste Qui-quadrado ajustado pelo teste de Fisher quando necessário e as variáveis quantitativas, pelo Teste t-Student após confirmada a normalidade dos dados. O nível de significância adotado foi de 5%. **Resultados:** As características clínicas/anatômicas da vulva, em geral, não diferiram entre os grupos de tratamento, tanto antes quanto após sua realização. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos realizados quanto ao impacto na qualidade de vida das pacientes. Maior grau de satisfação com o tratamento foi obtido nas pacientes do grupo Laser no terceiro mês de avaliação. **Conclusões:** O Laser de CO₂ fracionado se mostrou bem aceito e é uma opção terapêutica promissora, sobretudo nas pacientes que respondem mal ou parcialmente ao tratamento com Clobetasol.

Palavras-chave: Clobetasol. Doenças da Vulva. Líquen Escleroso Vulvar. Terapia a Laser.

Abstract

Objectives: The main objective of the study was to describe and compare the efficacy and feasibility of using fractional CO₂ laser compared to the usual treatment with Clobetasol. **Methods:** The randomized clinical trial brought together 20 women from a Brazilian university hospital, 9 of which were submitted to clobetasol treatment and 11 to laser therapy. Sociodemographic data were obtained and quality of life parameters (WHOQOL-BREF), vulvar anatomy and self-perception of the patient were evaluated. Evaluations were made before the beginning of treatment, during its performance, soon after its completion (3 months) and after 12 months. Data were entered in the SPSS 14.0 program, with descriptive measurements. Comparison of nominal variables was made by the Chi-square test adjusted by Fisher's test when necessary and the quantitative variables by the t-Student test after the normality of the data was confirmed. The level of significance adopted was 5%. **Results:** The clinical/anatomical characteristics of the vulva, in general, did not differ between the treatment groups, both before and after its performance. There was no statistically significant difference between the treatments performed regarding the impact on the quality of life of the patients. A higher degree of satisfaction with the treatment was obtained in the patients of the Laser group in the third month of evaluation. **Conclusions:** Fractional CO₂ laser has been well accepted and is a promising therapeutic option, especially in patients who respond poorly or partially to clobetasol treatment.

Key words: Clobetasol. Vulva Diseases. Vulvar Sclerosus Lichen. Laser Therapy.

INTRODUÇÃO

O Líquen Escleroso é uma dermatose inflamatória crônica rara que acomete preferencialmente as mulheres (MANGONARO, 2020). Estima-se que cerca de 1 a cada 300 mulheres seja acometida pela doença (GONZÁLEZ-RAMOS, 2020). Entretanto, tal frequência deve estar subestimada em função do desconhecimento

da doença, da ausência de critérios diagnósticos bem definidos ou mesmo pela ausência de sintomas em alguns casos (RÍOS *et al.*, 2016; OTERO *et al.*, 2018).

A etiologia é ainda desconhecida, mas fatores genéticos, locais, hormonais, alterações imunológicas, processos infecciosos e aumento do estresse oxidativo são descritos como possíveis fatores causais (GONZÁLEZ-RAMOS, 2020).

O local mais comumente acometido é a região genital, apesar de 15 a 20% dos casos contar com comprometimento extragenital: tronco, pescoço, extremidades proximais, região flexora dos punhos e quadril (TORRES *et al.*, 2012; FLOREZ, 2016).

A lesão inicia como pápulas interfoliculares branco-azuladas, evoluem para pápulas brancas brilhantes poligonais que podem permanecer individualizadas ou formar placas com aspecto apergaminhado (FLOREZ, 2016). Em geral, inicia na região do clitóris, estendendo-se para pequenos lábios, vestibulo, períneo e região perianal, com importante distorção arquitetural da genitália (KRAPP *et al.*, 2020). O envolvimento vulvar bilateral e perianal forma uma lesão típica “em oito” ou “em fechadura” (LEWIS, 2015).

O prurido é o principal sintoma relatado, sendo identificada a piora noturna, com comprometimento do sono. Dor, desconforto e disúria também são relatados e, em geral, se devem à ocorrência de erosões e fissuras (FISTAROL, 2013). Trata-se de uma doença que gera importantes perturbações psicológicas na vida da mulher (HAEFNER *et al.*, 2014).

O tratamento padrão consiste no uso de corticoides tópicos de alta potência, sendo o mais utilizado o Propionato de Clobetasol. No entanto, ainda existem ressalvas sobre o uso da medicação em longo prazo, além do aumento da probabilidade de efeitos secundários como infecções, atrofia, irritação e piora da hipopigmentação com seu uso crônico (BRODRICK; BELKIN; GOLDSTEIN, 2013).

Nosso estudo tem como objetivo principal comparar os resultados do tratamento do Líquen Escleroso com o Clobetasol e com o laser de CO₂ fracionado, quanto às manifestações anatômicas vulvares da doença e à percepção de melhora da qualidade de vida das pacientes.

MÉTODO

Desenho do Estudo

Trata-se de um ensaio clínico randomizado para avaliação de sua viabilidade, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HU/ UFJF sob parecer número 2881073 e cadastrado nos Ensaio Clínicos Brasileiros, com aprovação sob registro RBR-4p9s5y.

Participantes

A amostra foi constituída por 20 mulheres atendidas no ambulatório de vulva do serviço de Ginecologia do HU/ UFJF.

Para cálculo amostral de estudo experimental com estimativa de proporção para 2 grupos independentes, com erro alfa de 5%, poder do teste 95%, estimativa de sucesso no grupo controle de 40% e no grupo intervenção de 60% e razão 1:1, estimou-se amostra mínima de 20 sujeitos (10 em cada grupo). Foram incluídas mulheres com Líquen Escleroso Vulvar diagnosticado por avaliação histopatológica de biópsia vulvar e excluídas da pesquisa as mulheres que já se encontravam em tratamento para essa condição no momento da pesquisa ou aquelas que utilizaram qualquer forma de tratamento para a doença nos 30 dias anteriores à consulta ambulatorial. Também foram excluídas as mulheres com outros diagnósticos de doenças vulvares identificados na biópsia.

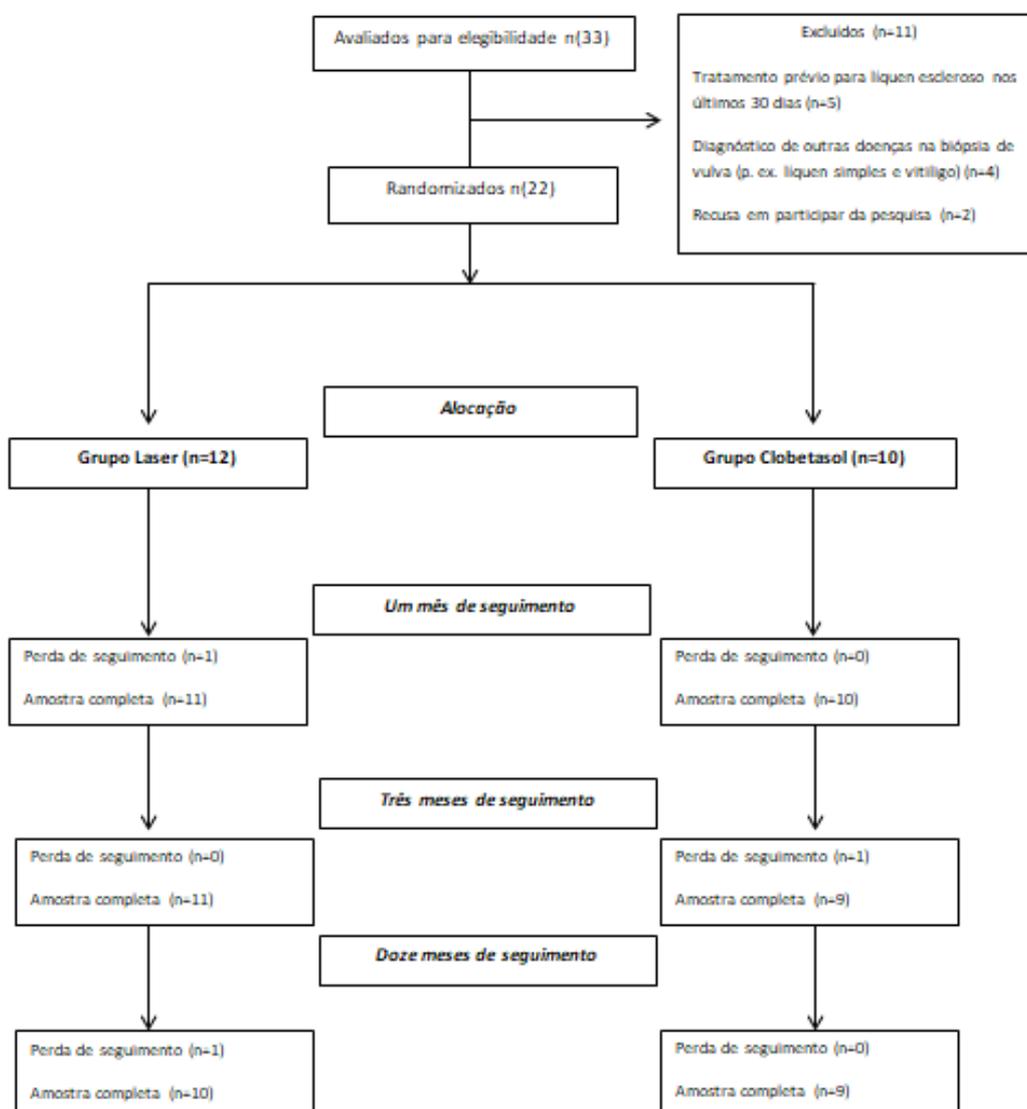
Das 88 mulheres atendidas no ambulatório de vulva durante o período do estudo, 62,5% apresentaram outras doenças vulvares que não o Líquen Escleroso. A Figura 4 descreve o recrutamento e seguimento das pacientes.

Intervenção

O estudo foi desenvolvido no período de 27 de março de 2019 a 18 de março de 2020, com conclusão do tratamento proposto. As pacientes foram reavaliadas 12 meses após o fim do tratamento.

Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foi preenchida a ficha de identificação, com obtenção de dados epidemiológicos. Em seguida, as pacientes responderam ao questionário WHOQOL-BREF (FLECK *et al.*, 2000) e foram, então, encaminhadas ao tratamento, sendo divididas em dois grupos: grupo Laser e grupo Clobetasol. Foi utilizada a randomização em 4 blocos de 5 sujeitos, sendo o tratamento escolhido de forma aleatória dentro de cada bloco.

Figura 4 – Fluxograma de seguimento



Descrição sobre os motivos da perda de pacientes: **Grupo Laser** – ocorrência de edema agudo de pulmão, com interrupção do tratamento em uma das pacientes (após 1 mês de seguimento) e impossibilidade de contato telefônico com o número fornecido em prontuário por outra paciente (após 12 meses de seguimento). / **Grupo Clobetasol** – desistência em participar da pesquisa, sem motivo específico, desejando apenas manter o tratamento proposto.

Fonte: Os autores (2020).

As pacientes do grupo Clobetasol foram orientadas a utilizar uma aplicação noturna diária da pomada de Clobetasol (Propionato de Clobetasol 0,05%) no primeiro mês, seguido de aplicações noturnas em dias alternados no segundo mês, e uma aplicação noturna em dois dias seguidos da mesma semana (sábados e domingos) no terceiro mês. A partir de então, foi orientada a utilização de acordo com a necessidade da paciente, não excedendo o uso de duas vezes por semana.

As pacientes do grupo Laser foram submetidas a três sessões de laser fracionado de CO₂ (SmartXide2 system, Monalisa Touch, DEKA Laser, Florence, Italy), obedecendo um intervalo de 30 dias entre cada uma delas (SALVATORE *et al.*, 2014). As pacientes receberam, antes da aplicação do laser, uma pomada anestésica local (lidocaína a 7% e tetracaína a 7%). As sessões foram realizadas nas seguintes configurações: potência 25 watts / Stack 1 / Time 700 microssegundos / Spacing 700 micromilímetros. A aplicação foi feita por outro membro da equipe de pesquisa.

O acompanhamento dos grupos se deu com regularidade mensal. Durante cada consulta de seguimento, a paciente foi examinada pelo pesquisador responsável, cego para o grupo de tratamento da paciente, com preenchimento da ficha de avaliação das manifestações morfológicas/anatômicas da vulva, de acordo com os critérios propostos por Sheinis e Selk (2018), e obtenção de fotografias da região vulvar.

Após o fim do tratamento, todas as pacientes responderem ao questionário de qualidade de vida novamente, além de um questionário desenvolvido pelos próprios pesquisadores para avaliação da melhora dos sintomas, da satisfação com o tratamento e do grau de dificuldade encontrada para realizá-lo. Posteriormente, uma nova avaliação foi realizada 12 meses após o fim do tratamento instituído, com aplicação dos questionários de qualidade de vida e da percepção da paciente com o tratamento.

Análise Estatística

Os dados foram digitados no programa SPSS 14.0. As variáveis categóricas foram descritas sob a forma de frequências absolutas e relativas.

As participantes que perderam o seguimento foram consideradas como falha e, portanto, seus status mantidos semelhantes a da última avaliação para todas as variáveis.

Para a associação entre variáveis independentes categóricas (sociodemográficas, clínicas e de percepção das pacientes) e variável dependente (tipo de tratamento) foi utilizado o teste do Qui-Quadrado de Pearson, complementado com o teste de Fisher, quando necessário. No caso de variáveis quantitativas, foi realizada a avaliação da normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, sendo a normalidade assumida. Assim, as variáveis quantitativas (idades

atual e ao diagnóstico e domínios do WHOQOL-BREF) foram associadas ao tipo de tratamento pelo teste t-Student.

Foi realizada a correlação de Spearman para avaliar a relação entre a extensão da doença vulvar e a percepção da paciente antes e após a realização do tratamento. O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

A amostra foi constituída por idosas (100%), em sua maioria brancas (60%), casadas (55%) e com escolaridade até 9 anos completos de estudo (60%). (Tabela 1)

Tabela 1 – Características sociodemográficas e clínicas de pacientes com Líquen Escleroso Vulvar, segundo tratamento, de março de 2019 a março de 2020, no Ambulatório de Vulva do HU-UFJF.

(continua)

Características	Laser de		P
	CO ₂ fracionado	Clobetasol	
Cor	n (%)	n (%)	
Branca	5 (45,5)	7 (77,8)	
Parda	5 (45,5)	2 (22,2)	0,295
Negra	1 (9,0)	0 (0,0)	
Estado Civil			
Solteira	3 (27,3)	1 (11,1)	
Casada	6 (54,5)	5 (55,6)	0,591
Separada	0 (0,0)	1 (11,1)	
Viúva	2 (18,2)	2(22,2)	
Escolaridade			
Analfabeta	1 (9,1)	0 (0,0)	0,347

Tabela 1 – Características sociodemográficas e clínicas de pacientes com Líquen Escleroso Vulvar, segundo tratamento, de março de 2019 a março de 2020, no Ambulatório de Vulva do HU-UFJF.

(conclusão)

CCaracterísticas	Laser de		P
	CO ₂ fracionado	Clobetasol	
Até 9 anos completos de estudo	4 (36,4)	6 (66,7)	
Ensino Médio	3 (27,2)	3 (33,3)	0,347
Ensino Superior	2 (18,2)	0 (0,0)	
Lê e escreve	1 (9,1)	0 (0,0)	
Comorbidades			
HAS	5 (45,5)	5 (55,6)	
Dislipidemia	2 (18,2)	1 (11,1)	
Hipotireoidismo	0 (0,0)	1 (11,1)	0,707
Outras*	1 (9,0)	1 (11,1)	
Nenhuma	3 (27,3)	1 (11,1)	
	μ anos ±(DP)	μ anos ±(DP)	p-valor
Idade ao diagnóstico	57,00 (14,68)	58,89 (10,31)	0,377
Idade atual	62,18 (8,93)	62,67 (9,64)	0,844

* Foram relatados dois casos de Depressão, um em cada grupo.

Fonte: Os autores (2020).

A figura 5 evidencia o Líquen Escleroso Vulvar acometendo as regiões periclitoriana, pequenos e grandes lábios bilateralmente, além das regiões perineal e perianal. O local mais acometido pela doença foi o terço inferior de grande lábio à direita (25% dos casos).

Figura 5 – Líquen Escleroso Vulvar acometendo região periclitoriana, pequenos e grandes lábios bilateralmente, região perineal e perianal



Descrição: nota-se fusão parcial de pequenos e grandes lábios, sepultamento parcial de clitóris e atrofia cutânea importante.

Fonte: Arquivo pessoal do autor (2020).

Observou-se que as características clínicas/anatômicas da vulva não diferiram entre os grupos, tanto no momento anterior quanto logo após ao tratamento ($p > 0,05$), exceto a erosão, que se mostrou mais frequente antes do tratamento no grupo destinado à realização do Laser ($p < 0,04$), e as formas leves de hiperqueratose e liquenificação, que também foram mais frequentes no grupo Laser após três meses de tratamento ($p < 0,03$) (Tabela 2).

Na análise feita após 12 meses, notou-se uma maior ocorrência de casos leves de hiperqueratose e liquenificação ($p = 0,02$), além de escoriação ($p < 0,03$) no grupo Laser.

Tabela 2 – Características clínicas de pacientes com Líquen Escleroso Vulvar, segundo tratamento, de março de 2019 a março de 2020, no Ambulatório de Vulva do HU-UFJF

(continua)

Características	Laser de CO ₂ fracionado		Laser de CO ₂ fracionado	
	Primeira Avaliação (antes do tratamento)		Quarta Avaliação (após três meses de tratamento)	
	n (%)	n(%)	n (%)	n (%)
Extensão da doença				
“Em oito”	6 (54,5)	2 (22,2)	6 (54,5)	2 (22,2)
Lábios e clitóris	2 (18,2)	5 (55,6)	2 (18,2)	5 (55,6)
Lábios, clitóris e períneo	3 (27,3)	2 (22,2)	3 (27,3)	2 (22,2)
p-valor	0,190		0,190	
Fissura				
Leve	3 (27,3)	2 (22,2)	2 (18,2)	0 (0,0)
Moderada	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Grave	1 (9,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausente	5 (45,5)	7(77,8)	9 (81,8)	9 (100,0)
p-valor	0,338		0,479	
Hipocromia				
Leve	2 (18,1)	5 (55,6)	4 (36,4)	4 (44,5)
Moderada	4 (36,4)	2 (22,2)	5 (45,5)	1 (11,1)
Grave	5 (45,5)	2 (22,2)	2 (18,1)	2 (22,2)
Ausente	0 (0,0)	0(0,0)	0 (0,0)	2(22,2)
p-valor	0,216		0,211	

Tabela 2 – Características clínicas de pacientes com Líquen Escleroso Vulvar, segundo tratamento, de março de 2019 a março de 2020, no Ambulatório de Vulva do HU-UFJF.

(continuação)

Características	Laser de CO ₂ fracionado		Laser de Clobetasol fracionado	
	Primeira avaliação (antes do tratamento)		Quarta avaliação (após três meses de tratamento)	
	n (%)	n (%)	n (%)	(n%)
Adelgaçamento cutâneo				
Leve	0 (0,0)	1 (11,1)	4 (36,4)	5 (55,6)
Moderado	6 (54,5)	6 (66,7)	5 (45,5)	3 (33,3)
Grave	5 (45,5)	2 (22,2)	2 (18,1)	0 (0,0)
Ausente	0 (0,0)	0(0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
p-valor	0,349		0,328	
Erosão				
Leve	5 (45,5)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)
Moderada	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Grave	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausente	6 (54,5)	9(100,0)	10 (90,9)	9(100,0)
p-valor	0,038		0,353	
Ulceração				
Leve	3 (27,3)	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (11,1)
Moderada	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Grave	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausente	8 (72,7)	9(100,0)	10 (90,9)	8(88,9)
p-valor	0,218	0,881		

Tabela 2 - Características clínicas de pacientes com Líquen Escleroso Vulvar, segundo tratamento, de março de 2019 a março de 2020, no Ambulatório de Vulva do HU-UFJF.

(continuação)

Características	Laser de CO ₂ fracionado		Laser de Clobetasol fracionado	
	Primeira avaliação (antes do tratamento)		Quarta avaliação (após três meses de tratamento)	
	n (%)	n (%)	n (%)	(n%)
Hiperkeratose				
Leve	6 (54,5)	5 (55,6)	9 (81,8)	3 (33,3)
Moderada	3 (27,3)	4 (44,4)	1 (9,1)	0 (0,0)
Grave	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausente	0 (0,0)	0(0,0)	1 (9,1)	6 (66,7)
p-valor		0,358		0,024
Escoriação				
Leve	7 (63,6)	5 (55,6)	5 (45,5)	0 (0,0)
Moderada	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Grave	3 (27,3)	4 (44,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausente	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (54,5)	9 (100,0)
p-valor		0,525		0,038
Liquenificação				
Leve	8 (72,7)	6 (66,7)	8 (72,7)	2 (22,2)
Moderada	2 (18,2)	2 (22,2)	1 (9,1)	0 (0,0)
Grave	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausente	0 (0,0)	1(11,1)	2 (18,2)	7(77,8)
p-valor		0,551		0,027

Tabela 2 - Características clínicas de pacientes com Líquen Escleroso Vulvar, segundo tratamento, de março de 2019 a março de 2020, no Ambulatório de Vulva do HU-UFJF.

(continuação)

Características	Laser de CO ₂ fracionado		Laser de CO ₂ fracionado	
	Primeira avaliação (antes do tratamento)		Quarta avaliação (após três meses de tratamento)	
	n (%)	n (%)	n (%)	(n%)
Perda de elasticidade				
Leve	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (9,1)	2 (22,2)
Moderada	3 (27,3)	3 (33,3)	6 (54,5)	4 (44,5)
Grave	8 (72,7)	5 (55,6)	4 (36,4)	2 (22,2)
Ausente	0 (0,0)	0(0,0)	0 (0,0)	1(11,1)
p-valor	0,471		0,528	
Esclerose				
Leve	1 (9,1)	5 (55,6)	3 (27,3)	4 (44,4)
Moderada	9 (81,8)	4 (44,4)	7 (63,6)	4 (44,4)
Grave	1 (9,1)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)
Ausente	0 (0,0)	0(0,0)	0 (0,0)	1(11,2)
p-valor	0,066		0,425	
Telangiectasia				
Leve	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (9,1)	0 (0,0)
Moderada	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Grave	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausente	11 (100,0)	8(88,9)	10 (90,9)	9(100,0)
p-valor	0,450		0,353	

Tabela 2 - Características clínicas de pacientes com Líquen Escleroso Vulvar, segundo tratamento, de março de 2019 a março de 2020, no Ambulatório de Vulva do HU-UFJF.

(continuação)

Características	Laser de CO ₂ fracionado		Laser de CO ₂ fracionado	
	Primeira avaliação (antes do tratamento)		Quarta avaliação (após três meses de tratamento)	
	n (%)	n (%)	n (%)	(n%)
Sepultamento de clitoris				
Leve	2 (18,1)	3 (33,3)	2 (18,1)	3 (33,3)
Moderado	4 (36,4)	2 (22,2)	5 (45,5)	2 (22,2)
Grave	5 (45,5)	4 (44,5)	4 (36,4)	4 (44,5)
Ausente	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
p-valor	0,675		0,522	
Reabsorção labial				
Leve	2 (18,2)	1 (11,1)	2 (18,2)	0 (0,0)
Moderada	1 (9,1)	3 (33,3)	2 (18,2)	3 (33,3)
Grave	8 (72,7)	5 (55,6)	7 (63,6)	5 (55,6)
Ausente	0 (0,0)	0(0,0)	0 (0,0)	1(11,1)
p-valor	0,398		0,338	
Estreitamento de introito vaginal				
Presente	10 (90,9)	7 (77,8)	10 (90,9)	7 (77,8)
Ausente	1 (9,1)	2 (22,2)	1 (9,1)	2 (22,2)
p-valor	0,566		0,566	

Tabela 2 - Características clínicas de pacientes com Líquen Escleroso Vulvar, segundo tratamento, de março de 2019 a março de 2020, no Ambulatório de Vulva do HU-UFJF

Características	Laser de CO ₂ fracionado		Laser de CO ₂ fracionado	
	Primeira avaliação (antes do tratamento)		Quarta avaliação (após três meses De tratamento)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Oclusão de uretra				
Presente	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausente	11 (100,0)	9 (100,0)	11(100,0)	9 (100,0)
p-valor	-		-	
Comprometimento perianal				
Leve	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (18,2)	0 (0,0)
Moderado	2 (18,1)	1 (11,1)	2 (18,2)	1 (11,1)
Grave	4 (36,4)	1 (11,1)	2 (18,2)	1 (11,1)
Ausente	5 (45,5)	7(77,8)	5 (45,4)	7(77,8)
p-valor	0,318		0,419	
Sinéquia				
Leve	8 (72,7)	3 (33,3)	8 (72,7)	3 (33,3)
Moderada	0 (0,0)	2 (22,2)	0 (0,0)	1 (11,1)
Grave	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausente	3 (27,3)	4 (44,5)	3 (27,3)	5 (55,7)
p-valor	0,119		0,165	

Fonte: Os autores (2020).

De todas as pacientes avaliadas, apenas 35% relataram vida sexual ativa.

As mulheres sem parceiro sexual ($p < 0,01$) e com maior escolaridade ($p = 0,05$) obtiveram uma melhor avaliação no domínio Psicológico, e, ao contrário, mulheres com parceria sexual ($p < 0,01$) apresentaram melhor desempenho no domínio Social após o tratamento. (Tabela 3)

Tabela 3 – Média e p-valor dos domínios do questionário de qualidade de vida WHOQOL-BREF nas pacientes com Líquen Escleroso Vulvar segundo do Ambulatório de Vulva do HU-UFJF segundo dados sociodemográficos, após três meses de tratamento.

(continua)

Variável	Médias por domínio μ (DP)			
	Físico	Psicológico	Social	Ambiental
Cor				
Branco	3,70 (0,72)	3,53 (0,75)	2,86 (0,58)	3,59 (0,45)
Não branco	3,75 (0,61)	3,48 (0,66)	2,96 (0,52)	3,33 (0,32)
p-valor	0,526	0,781	0,993	0,330
Estado Civil				
Com parceiro	3,61 (0,78)	3,18 (0,78)	2,94 (0,68)	3,34 (0,41)
Sem parceiro	3,86 (0,50)	3,91 (0,25)	2,85 (0,34)	3,67 (0,36)
p-valor	0,212	0,003	0,004	0,935

Tabela 3 – Média e p-valor dos domínios do questionário de qualidade de vida WHOQOL-BREF nas pacientes com Líquen Escleroso Vulvar segundo do Ambulatório de Vulva do HU-UFJF segundo dados sociodemográficos, após três meses de tratamento.

(conclusão)

Variável	Medidas por domínio μ (DP)			
	Físico	Psicológico	Social	Ambiental
Escolaridade				
≤ 8 anos de estudo	3,53 (0,55)	3,36 (0,81)	2,72 (0,44)	3,45 (0,45)
> 8 anos de estudo	4,00 (0,76)	3,73 (0,45)	3,17 (0,59)	3,55 (0,38)
p-valor	0,429	0,049	0,159	0,751

Fonte: Os autores (2020).

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento na avaliação dos domínios do WHOQOL-BREF, com exceção do domínio Social a favor do tratamento com Clobetasol ($p < 0,05$) (Tabela 4). A situação para os domínios do WHOQOL-BREF não diferiu entre os grupos na avaliação de 12 meses.

Tabela 4 – Média e p-valor segundo os domínios do questionário de qualidade de vida WHOQOL-BREF nas pacientes com Líquen Escleroso Vulvar do Ambulatório de Vulva do HU-UFJF segundo tipo de tratamento.

Variável	Médias por domínio μ (DP)			
	Físico	Psicológico	Social	Ambiental
Primeira Avaliação				
Tratamento				
Laser	3,80 (0,72)	3,51 (0,75)	3,12 (0,95)	3,52 (0,33)
Clobetasol	3,49 (0,96)	3,61 (0,55)	3,26 (0,88)	3,33 (0,43)
p-valor	0,342	0,408	0,762	0,542
Segunda Avaliação				
(Após 3 meses de tratamento)				
Tratamento				
Laser	3,90 (0,65)	3,45 (0,77)	2,88 (0,40)	3,55 (0,30)
Clobetasol	3,49 (0,63)	3,57 (0,64)	2,92 (0,70)	3,42 (0,54)
p-valor	0,587	0,373	0,049	0,252

Fonte: Os autores (2020).

Houve um maior grau de satisfação no grupo tratado com Laser no aspecto da autopercepção da paciente ($p=0,006$). Entretanto, tal diferença não se manteve na avaliação de 12 meses.

As figuras 6 e 7 demonstram os resultados após a instituição do tratamento nos grupos tratados com laser e clobetasol. O grau de acometimento prévio da vulva não interferiu na satisfação da paciente com o tratamento ($p>0,05$). (Tabela 5)

Figura 6 – Comparativo antes e após a instituição do tratamento com três sessões de laser de CO₂ fracionado para Líquen Escleroso Vulvar



Legenda: **A)** Paciente com Líquen Escleroso Vulvar antes da instituição do tratamento. **B)** Aspecto da vulva após 3 sessões de Laser de CO₂ fracionado, sendo identificada melhora da hipocromia, da atrofia cutânea e das áreas de hiperqueratose.
Fonte: Arquivo pessoal do autor (2020).

Figura 7 – Comparativo antes e após a instituição do tratamento por três meses com a pomada Clobetasol para Líquen Escleroso Vulvar



Legenda: **A)** Paciente com Líquen Escleroso Vulvar antes da instituição do tratamento. **B)** Aspecto da vulva após 3 meses de uso da pomada de Clobetasol, sendo identificada manutenção de áreas de hiperqueratose em região clitoriana e em pequenos lábios.
Fonte: Arquivo pessoal do autor (2020).

Tabela 5 – Média e p-valor segundo a percepção das pacientes com Líquen Escleroso Vulvar do Ambulatório de Vulva do HU-UFJF quanto aos sinais de sintomas da doença e percepção sobre o tratamento a que foram submetidas

Variável	Médias por item de avaliação μ (DP)						
	Prurido	Disúria	Dor/ ardência	Ativ. sexual	Aparência	Satisf.	Dificuld.
Avaliação após 3 meses de tratamento							
Tratamento							
Laser	9,18 (0,87)	8,80 (2,90)	9,18 (0,75)	6,67 (2,89)	8,82 (2,40)	9,82 (0,40)	2,64 (0,83)
Clobetasol	8,44 (1,88)	9,33 (1,66)	9,00 (1,66)	6,50 (3,70)	8,50 (0,93)	9,33 (1,32)	2,56 (1,03)
p-valor	0,204	0,283	0,187	0,682	0,242	0,006	0,615

Fonte: Os autores (2020).

A extensão da doença vulvar mostrou interferência negativa na qualidade de vida após o tratamento, com menor pontuação no domínio Ambiente ($p=0,042$). O grau de sepultamento do clitóris antes do tratamento, bem como após sua realização, ao final de terceiro mês, mostrou influência negativa no domínio Ambiente ($p=0,048$).

A presença de ulceração ($p=0,052$) e hiperqueratose ($p=0,021$) vulvares influenciaram negativamente na autopercepção da aparência da vulva após 3 meses de tratamento. A presença da reabsorção labial se mostrou um ponto importante dentre as mulheres que encontraram maiores dificuldades na realização do tratamento ($p=0,017$). Já o comprometimento perianal ($p=0,031$) e a presença de

sinéquia ($p=0,048$) influenciaram negativamente na qualidade da atividade sexual avaliada também após o fim do tratamento.

O estreitamento do introito vaginal (figura) teve influência negativa na autopercepção do prurido ($p=0,044$) após 3 meses de tratamento.

Dor/ardência foi o sintoma que mostrou relação com a extensão da doença, tanto antes como após 3 meses de tratamento ($p=0,02$, dados não apresentados).

Figura 8 – Distorção arquitetural da genitália externa em paciente com Líquen Escleroso Vulvar associada a importante estreitamento de introito vaginal.



Fonte: Arquivo pessoal do autor (2020).

DISCUSSÃO

Apesar de ser uma doença rara, o Líquen Escleroso Vulvar tem grande importância clínica, uma vez que requer acompanhamento das pacientes acometidas por toda a vida para a manutenção de seu controle e remissão (LEE; BRADFORD; FISCHER, 2015).

A Academia Europeia de Dermatologia e Venerologia afirma que nem todos os casos de Líquen Escleroso exigem a realização de biópsia. No entanto, segundo Kirtschig e colaboradores, a biópsia da região vulvar deve fazer parte da prática médica nos casos de diagnóstico inicial, assim como realizado em nosso estudo, em

função do grande número de diagnósticos diferenciais nas doenças causadoras de manchas brancas na vulva, além da dificuldade na identificação de atipias ou características de malignidade após instituição do tratamento (KIRTSCHIG *et al.*, 2015).

Existem poucos ensaios clínicos randomizados que orientem o manejo médico do Líquen Escleroso Vulvar. Os corticoides tópicos de alta potência são a base da terapia (CHI *et al.*, 2011).

O grande desafio para os médicos, sobretudo ginecologistas, reside no manejo das pacientes que não respondem ao tratamento tópico. Além do mais, seu uso crônico pode piorar a atrofia própria da doença. Estudo com a biópsia das pacientes acometidas revelou redução importante da vascularização e da elasticidade na derme (BAGGISH, 2016).

Os sintomas frequentemente reaparecem após a interrupção da terapia tópica, sendo indicado um regime de manutenção (RENAUD-VILMER, 2004). Caso a paciente opte por não realizar a terapia de manutenção, esta deverá ser examinada com maior frequência, pois a recorrência assintomática da doença pode aumentar o risco de evolução para lesão vulvar (LEE; BRADFORD; FISCHER, 2015).

Soma-se o fato de que há relatos de dificuldade importante para as mulheres em tratamento com o Clobetasol quanto à manipulação da genitália, aplicação nas áreas corretas e quanto à quantidade de medicação a ser usada. Quantidades excessivas podem levar à irritação da pele com piora dos sintomas (EDWARDS, 2011).

Os critérios de classificação e medição da gravidade do Líquen Escleroso são extremamente variáveis, sendo difícil promover a comparação entre diferentes tipos de tratamento, o que torna a comparação de achados com a literatura mais desafiador (SHEINIS; SELK, 2018).

Apesar disso, notamos, que, embora as características anatômicas e morfológicas da vulva utilizadas no presente estudo não tenham sofrido importantes alterações ou regressão às características habituais após ambos os tratamentos, o que pode ser justificado pelo processo inflamatório crônico e pela formação de cicatrizes, o Laser de CO₂ fracionado mostrou melhora significativa, em curto prazo, no tratamento da hiperqueratose e da atrofia. Tal fato contribui de forma importante no alívio dos sintomas (BAGGISH, 2016).

A corticoterapia tópica de forma isolada pode não ser suficiente para o tratamento das áreas hiperkeratóticas. A redução da hiperkeratose pode ser justificada pelo fato de a terapia a laser promover a ablação da zona dermo-epidérmica com função inadequada, criando uma nova região com correto funcionamento, permitindo a remissão da doença (LEE; LIM; FISCHER, 2015).

Acredita-se que o maior grau de satisfação com o tratamento por Laser de CO₂ fracionado se deva à facilidade de realização do tratamento, não exigindo aplicações diárias da medicação e manipulação da vulva. Entretanto, notamos que a diferença de satisfação entre os tratamentos não se manteve após 12 meses, provavelmente, em função da redução do efeito do laser com o passar do tempo. A determinação do seu tempo de ação é uma questão que permanece desconhecida na literatura e cujo estudo seria de grande valia para tratamentos posteriores.

Outro benefício do Laser de CO₂ fracionado no tratamento do Líquen Escleroso consiste na manutenção de um bom controle da doença mesmo nas pacientes que necessitem de uso posterior do Clobetasol (LEE; LIM; FISCHER, 2015).

O Líquen Escleroso também afeta de forma negativa a qualidade de vida da paciente. De todos os domínios da vida, a função sexual mostra-se a mais afetada negativamente pela doença (KRAPF *et al.*, 2020). As mulheres acometidas podem desenvolver formas de disfunção que levam ao abandono da prática sexual. Tal comprometimento pode ser devido à dispareunia causada pela estenose do introito vaginal ou pela fusão da porção posterior dos lábios vulvares; ou mesmo pela diminuição do prazer sexual decorrente do sepultamento do clitóris (HAEFNER *et al.*, 2014). Em nosso estudo, menos da metade das pacientes apresentavam vida sexual ativa e, na avaliação da autopercepção da paciente, a relação sexual foi o critério com menor pontuação.

O estreitamento de introito vaginal estava presente, mesmo após tratamento, em 85% das pacientes. As sinéquias e o comprometimento perianal contribuíram sobremaneira na piora da avaliação sexual, muito provavelmente em função da dor apresentada resultante da redução do diâmetro destinado à penetração, inflamação e seus sintomas associados, bem como alteração da estética da vulva, impactando diretamente na autoestima feminina (FISTAROL, 2013).

Quanto maior foi a ocorrência de sinais vulvares da doença, principalmente diante da manifestação de ulcerações e hiperkeratose, pior foi a percepção da

paciente sobre a aparência da sua genitália. Estudo recente demonstrou que mulheres com Líquen Escleroso pontuaram significativamente mais baixo em uma escala de autoimagem genital (HODGES *et al.*, 2019).

A reabsorção labial, uma característica que, infelizmente, mostra-se irreversível na maioria dos casos, é reflexo da gravidade e extensão da doença, dificultando o tratamento das pacientes acometidas (LEE; BRADFORD; FISCHER, 2015).

Os dados sobre a influência do Líquen Escleroso na qualidade de vida da paciente e na atividade sexual são ainda limitados, mas sabe-se que as dermatoses vulvares podem afetar o condicionamento físico da mulher e suas atividades diárias, como andar, sentar, relaxar e dormir. Além disso, o bem-estar psicológico, psicossocial e social pode sofrer impacto negativo (LAWTON; LITTLEWOOD, 2013).

Estudo holandês demonstrou que as mulheres acometidas por doença mais grave apresentavam um índice de qualidade de vida relacionado à saúde muito inferior (LANSDORP *et al.*, 2013).

No estudo em questão, a qualidade de vida foi avaliada segundo domínios do questionário WHOQOL-BREF. Observamos que o estado civil da paciente teve impacto na pontuação obtida nos domínios Psicológico e Social.

No domínio Psicológico, estão inseridas as questões relacionadas aos sentimentos positivos, pensamento, aprendizagem, memória, concentração, autoestima, imagem corporal e aparência, sentimentos negativos e espiritualidade/religião/crenças pessoais (FLECK *et al.*, 2000).

Acreditamos que as mulheres sem parceiro sexual e com maior escolaridade obtiveram maior pontuação neste domínio em função de não precisarem lidar com a preocupação da aprovação da genitália pelo parceiro, bem como por possuírem uma maior oportunidade de entendimento e conhecimentos sobre sua doença. Estudo mostrou que as pacientes avaliadas quanto às dificuldades sexuais relataram que muitos dos obstáculos relacionam-se a comportamentos e atitudes dos parceiros e à presença de doença (SOUZA *et al.*, 2020).

As pacientes acometidas pelo Líquen Escleroso Vulvar sentem-se desconfortáveis em mostrar seu corpo em função das alterações anatômicas relacionadas à doença. Além disso, mostram-se culpadas e desconfortáveis em sua intimidade, com receio de desapontar o parceiro. Consequentemente, há redução da

empatia entre os parceiros, com muitos deles não compreendendo o impacto negativo na vida de suas parceiras, e muitas mulheres passam a evitar o relacionamento íntimo pelo medo da rejeição (LAWTON; LITTLEWOOD, 2013).

Já no domínio Social, estão envolvidas as relações pessoais, suporte social e atividade sexual. Neste domínio, as pacientes com parceria sexual obtiveram melhor pontuação, muito provavelmente em função da rede de apoio que a família formada com seu parceiro gera para a paciente, refletindo na forma como lida com a doença (FLECK *et al.*, 2000).

A grande limitação do estudo está no tamanho amostral. A dificuldade no tamanho da amostra, além do fato de se tratar de uma doença rara, reside no fato da necessidade de um acompanhamento em longo prazo, o que favorece a perda de seguimento das pacientes ao longo do seu desenvolvimento.

Observa-se que o tratamento do Líquen Escleroso ainda não evoluiu além dos corticoides tópicos, sendo os pequenos avanços centrados na produção de corticosteroides cada vez mais potentes. No entanto, este estudo, assim como outros já realizados, mostra resultados positivos e promissores no uso do laser de CO₂ fracionado para o tratamento do Líquen Escleroso, com o benefício adicional do acompanhamento das pacientes em longo prazo (BAGGISH, 2016; BURKETT *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

O Laser de CO₂ fracionado é uma opção terapêutica promissora no tratamento do Líquen Escleroso Vulvar, sobretudo nas pacientes que respondem mal ou parcialmente ao tratamento com Clobetasol. Além disso, mostrou ser bem aceito pelas pacientes. Entretanto, a duração do seu efeito ainda é uma questão a ser definida, bem como o número de sessões a serem realizadas e a possibilidade de adoção de um esquema de manutenção.

Sugere-se que novos estudos sejam realizados com um número amostral maior, de forma a obter conclusões que sirvam de base para o estabelecimento de protocolos ao tratamento do Líquen Escleroso Vulvar, tentando auxiliar no tratamento e bem-estar das pacientes.

REFERÊNCIAS

- BAGGISH, M. S. Fractional CO2 Laser Treatment for Vaginal Atrophy and Vulvar Lichen Sclerosus. **Journal of Gynecologic Surgery**, [s.], v. 32, n. 6, p. 309-17, 2016.
- BRODRICK, B.; BELKIN, Z. R.; GOLDSTEIN, A. T. Influence of treatments on prognosis for vulvar lichen sclerosus: facts and controversies. **Clinics in Dermatology**, Philadelphia, v. 31, n. 6, p. 780–786, 2013.
- BURKETT, L. et al. A randomized controlled trial of clobetasol propionate versus fractionated CO2 laser for the treatment of lichen sclerosus (CURLS). **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, New York, Supplement to march 2020, 1p.
- CHI, C. C. et al. Topical interventions for genital lichen sclerosus. **Cochrane Database Syst Ver**, Oxford, v. 1, n. 12, p. 1-43, 2011.
- EDWARDS, L. Patient education handouts. In: EDWARDS, L.; LYNCH, P. **Genital Dermatology Atlas**. 2. ed. Philadelphia: Wolter Kluwer, 2011. p.320.
- FISTAROL, S. K.; ITIN, P. H. Diagnosis and Treatment of Lichen Sclerosus. **American Journal of Clinical Dermatology**, Auckland, v. 14, n. 1, p. 27-47, 2013.
- FLECK, M. P. A. et al. Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida "WHOQOL-bref". **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 34, n. 2, p. 178-183, 2000.
- FLOREZ, F. A. et al. Liquen Escleroso. **Dermatología Argentina**, Buenos Aires, v. 22, n. 1, p. 5-12, marzo de 2016.
- GONZÁLEZ-RAMOS, P. J. Fundamentos para incluir el ozono como terapia em el liquen escleroso vulvar. **Ozone Therapy Global Journal**, Madrid, v. 10, n. 1, p. 273-288, 2020.
- HAEFNER, H. K. et al. The impact of vulvar lichen sclerosus on sexual dysfunction. **J Womens Health**, Larchmt, v. 23, n. 9, p. 765-770, 2014.
- HODGES, K. R. et al. The female genital self-image scale in adult women with vulvar lichen sclerosus. **J Low Genit Tract Dis**, Malden, v. 23, n. 3, p. 210-213, 2019.
- KRAPF, J. M. et al. Vulvar Lichen Sclerosus: Current Perspectives. **International Journal of Women's Health**, [s.], v. 12, n. 1, p. 11-20, 2020.
- KIRTSCHIG, G. et al. Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosus. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, Amsterdam, v. 29, n. 10, p. 1-43, 2015.
- LANSDORP, C. A. et al. Quality of life in Dutch women with lichen sclerosus. **The British journal of dermatology**, Oxford, v. 168, n. 4, p. 787-793, 2013.

LAWTON, S.; LITTLEWOOD, S. Vulval skin conditions: disease activity and quality of life. **J Low Genit Tract Dis**, Malden, v. 17, n. 2, p. 117-24, 2013.

LEE, A., LIM, A., FISCHER, G. Fractional carbon dioxide laser in recalcitrant vulval lichen sclerosus. **Australasian Journal of Dermatology**, Sidney, v. 57, n. 1, p. 39-43, 2015.

LEE, A.; BRADFORD, J.; FISCHER, G. Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: A Prospective Cohort Study of 507 Women. **JAMA Dermatol**, Chicago, v. 151, n. 10, p. 1061-1067, 2015.

LEWIS, F. M. Vulval symptoms after the menopause: not all atrophy! **Post Reprod Heal**, London, v. 2, n. 1, p. 146-150, 2015.

MANGONARO, T. K; BEDIN, G.; BRANDÃO, B. J. F. Líquen Escleroso extragenital: relato de um caso raro. **BWS Journal**, São Paulo, v. 3, n. 1, p. 1-4, 2020.

OTERO, C. et al. Líquen escleroso genital y extragenital em la infancia: a propósito de un caso clínico. **Rev chil Dermatol**, Santiago, v. 34, n. 4, p. 130-133, 2018.

RENAUD-VILMER, C. et al. Vulvar lichen sclerosus: effect of long-term topical application of a potent steroid on the course of the disease. **Arch Dermatol**, Chicago, v. 140, n. 6, p. 709-712, 2004.

RÍOS, G. P. et al. Líquen escleroso extragenital: presentación de un caso. **Archivos Argentinos de Dermatología**, Buenos Aires, v. 66, n. 1, p. 15–17, 2016.

SALVATORE, S. et al. A 12-week treatment with fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. Climacteric: **The Journal of the International Menopause Society**, London, v. 17, n. 4, p. 363–369, 2014.

SHEINIS, M.; SELK, A. Development of the Adult Vulvar Lichen Sclerosus Severity Scale — A Delphi Consensus Exercise for Item Generation. **J Low Genit Tract Dis**, Malden, v. 22, n. 1, p. 66-73, 2018.

SOUZA, J. M. F. et al. Sexualidade da mulher: dificuldades, enfrentamentos e atuação dos serviços de saúde. **Qualitative Research in Health: advances and challenges**, São Paulo, v. 3, n. 1, p. 609-622, 2020.

TORRES, E. et al. Líquen escleroso da vulva – revisão de 208 casos. **Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology**, Lisboa, v. 70, n. 1, p. 81–81, 2012.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de a genitália externa ser um órgão exposto no corpo feminino, permitindo seu exame físico básico sem a necessidade de aparelhos médicos ou tecnologias apuradas, o diagnóstico, o tratamento, bem como a condução das doenças vulvares, representam um grande desafio da prática médica, até mesmo para os Ginecologistas.

Dentre as doenças da vulva, o Líquen Escleroso, por ser uma doença rara e pouco conhecida, ganha destaque ainda maior. Em função do seu caráter inflamatório e com evolução para sequelas, apresenta importante impacto negativo na qualidade de vida das mulheres, prejudicando desde sua imagem corporal até seus relacionamentos interpessoais. A distorção da anatomia da genitália, com formação de cicatrizes, lesões de pele e alteração da coloração, confere à doença um aspecto estigmatizante.

Em função de sua cronicidade, muitas mulheres passam longos períodos de suas vidas sofrendo com o prurido, a ardência, a disúria e a dispareunia, ou até mesmo, a ausência de atividade sexual. Soma-se a isso a preocupação constante com a possibilidade de evolução para malignidade.

No presente estudo, ao avaliarmos a qualidade de vida das pacientes sob os domínios do questionário WHOQOL-BREF, notou-se que a doença promove uma redução de pontuação em todos os seus domínios, refletindo na forma como se relacionam com amigos, parentes e com o meio em que vivem.

Os domínios Psicológico e Social sofreram influência da presença ou não de parceria sexual e da escolaridade da paciente, demonstrando que o nível de instrução, que se estende ao conhecimento e entendimento da doença, e a rede de apoio da paciente, representada por seus familiares, exercem influência importante na forma como lidam com a doença.

Diante de todos esses fatos, justifica-se a necessidade do estudo da doença e, sobretudo, de formas de tratamento que possibilitem a redução da sua morbidade.

O uso do Propionato de Clobetasol, por muito tempo e até a atualidade, é tido como o tratamento padrão do Líquen Escleroso Vulvar. Entretanto, novas opções terapêuticas vêm sendo estudadas em função da ocorrência dos efeitos colaterais em longo prazo, com piora dos sintomas preexistentes, ausência de resposta ou

resposta parcial em alguns casos e, ainda, a interrupção do efeito com remissão dos sintomas logo após a interrupção do uso da medicação.

Dessa forma, o laser de CO2 fracionado vem sendo estudado e se mostrando uma opção terapêutica promissora para o tratamento da doença, sobretudo nestes casos sem resposta ou com resposta insatisfatória ao tratamento com Clobetasol e nas pacientes em que se observa um nível importante de hiperqueratose vulvar.

Apesar de o tratamento com o Laser de CO2 fracionado não permitir o retorno da anatomia vulvar ao seu aspecto original, hígido, assim como com o uso do Clobetasol, os resultados do presente estudo apontam para uma melhora importante da hiperqueratose quando comparado às pacientes que fizeram uso da medicação tópica.

Acredita-se que a grande vantagem do Laser de CO2 fracionado esteja relacionada à duração do seu efeito, com redução dos sintomas por período prolongado quando comparado ao tratamento com Clobetasol, e, ainda, a eliminação da necessidade de manipulação da vulva e aplicação correta da medicação tópica, sobretudo no caso das pacientes idosas, que no estudo em questão, correspondeu à totalidade da amostra.

Todas as pacientes tratadas com o Laser de CO2 fracionado mostraram-se satisfeitas com o tratamento e tiveram uma percepção positiva quanto ao método. A aceitação pela paciente representa um ponto chave na adesão ao tratamento, muito importante na condução de uma doença crônica e, principalmente, com potencial de evolução para malignidade.

Sua grande desvantagem reside no custo do tratamento e na disponibilidade da tecnologia, que também exige treinamento médico especializado.

Um ponto fundamental, mas ainda em avaliação na literatura é a ausência de protocolos quanto aos parâmetros a serem utilizados e o número de sessões necessárias ao tratamento, bem como a duração dos seus efeitos. Esforços destinados à definição de tais critérios contribuiriam de maneira importante para a disseminação do seu uso de forma segura e eficiente, já que muito do que se sabe baseia-se na observação do tratamento da Síndrome Geniturinária da Menopausa, em que o Laser de CO2 fracionado se firmou como importante opção terapêutica.

REFERÊNCIAS

- ADELMAN, M. R. et al. Laser technology and applications in gynaecology. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, Tokyo, v. 33, n. 3, p. 225–231, 2013. Doi: 10.3109/01443615.2012.747495.
- AIDÉ, S. et al. Epstein-barr virus and human papillomavirus infection in vulvar lichen sclerosus. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, Hagerstown, v. 14, n. 4, p. 319–322, 2010. Doi: 10.1097/LGT.0b013e3181d734f1.
- ALBUQUERQUE, L. M. et al. **Manual do exame ginecológico**: monitoria de ginecologia. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina 2015. 13p.
- BAPTISTA, P. V. et al. Líquen escleroso: revisão da literatura. **Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa**, Coimbra, v. 1, n. 1, p. 30–41, 2007.
- BAPTISTA, P. V. et al. Líquen Escleroso vulvar na criança: um diagnóstico a ter em mente. *Acta Pediátrica Portuguesa*, Lisboa, v. 45, p. 138–145, 2014.
- BARBOSA-ALANÍS, H. J.; GONZÁLEZ-CABELLO, D.; BARBOSA-MORENO, L. Classification and guide of vulvar inflammatory diseases. **Dermatología Rev Mex**, Mexico, v. 60, n. 2, p. 114-128, 2016.
- BELLINA, J. H. Carbon dioxide laser in gynecology. **Obstetrics and Gynecology Annual**, New York, v. 6, p. 371–391, 1977.
- BELOTTO, R. A. **Líquen escleroso vulvar**: fotobiomodulação e terapia fotodinâmica como alternativas à corticoterapia. 2015. 69 f. Dissertação (Mestrado em Biofotônica Aplicada às Ciências da Saúde) – Universidade Nove de Julho, São Paulo, 2015.
- BEREK, J. S. Berek & Novak's gynecology. 15 ed. Filadélfia: Wolters Kluwers 2007.
- BRODRICK, B.; BELKIN, Z. R.; GOLDSTEIN, A. T. Influence of treatments on prognosis for vulvar lichen sclerosus: facts and controversies. *Clinics in Dermatology*, Philadelphia, v. 31, n. 6, p. 780–786, 2013.
- BUNKER, C. B. Comments on the British Association of Dermatologists Guidelines for the management of lichen sclerosus. **The British Journal of Dermatology**, Oxford, v. 164, n. 4, p. 894–895, 2011. Doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10183.x.
- BURROWS, L. J.; SHAW, H. A.; GOLDSTEIN, A. T. The vulvar dermatoses. **The Journal of Sexual Medicine**, Malden, v. 5, n. 2, p. 276–283, 2008.
- CARLSON, J. A.; MURPHY, M. Androgen receptors and lichen sclerosus. **Journal of the American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 43, n. 3, p. 559–560, 2000. Doi: 10.1067/mjd.2000.109276.

CELSUS, A. C. **On medicine**. Tradução SPENCER, W.G. Cambridge: Harvard University Press, 1935. v. 1, books 1-4, 512p.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Measuring healthy days**: population assessment of health-related quality of life. Atlanta: CDC, 2000.

CHAVES, J. H. B. et al. Epidemiologia do líquen escleroso vulvar em um hospital escola do Nordeste do Brasil. **Revista Portal: Saúde e Sociedade**, Maceió, v. 3, n. 2, p. 794–806, 2018.

CLIFTON, M. M. et al. Immunohistochemical evaluation of androgen receptors in genital and extragenital lichen sclerosus: evidence for loss of androgen receptors in lesional epidermis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 41, n. 1, p. 43–46, 1999. Doi: 10.1016/s0190-9622(99)70404-4.

COELHO, W. S.; DINIZ, L. M.; SOUZA FILHO, J. B. Líquen escleroso e atrófico: relato de dois casos de apresentação atípica. **An. Bras. Dermatol**, Rio de Janeiro, v. 81, supl. 3, p. S297-S300, Oct. 2006. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962006000900010&lng=en&nrm=iso>. access on 21 May 2020. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962006000900010>.

COOPER, S. M. et al. Does Treatment of vulvar lichen sclerosus influence its prognosis? **Archives of Dermatology**, Chicago, v. 140, n. 6, p. 702–706, 2004. Doi: 10.1001/archderm.140.6.702.

CORBALÁN-VÉLEZ, R.; PÉREZ-FERRIOLS, A. Lichen Sclerosus et atrophicus affecting the wrists and left ankle and clinically simulating lichen planus. **Cutis**, New York, v. 67, n. 5, p. 417–419, 2001.

CRUZ, V. L. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO₂ laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. **Menopause**, New York, v. 25, n. 1, p. 21–28, 2018. Doi: 10.1097/GME.0000000000000955.

CURI, D. G. et al. Líquen escleroso vulvar: descrição de cinco casos de sucesso com laser Erbium-YAG 2940. **Surgical & cosmetic dermatology**, São Paulo, v. 9, n. 3, p. 265–268, 2017.

DALZIEL, K. L.; MILLARD, P. R.; WOJNAROWSKA, F. The treatment of vulval lichen sclerosus with a very potent topical steroid (clobetasol propionate 0.05%) cream. **The British Journal of Dermatology**, Oxford, v. 124, n. 5, p. 461–464, 1991. Doi: 10.1111/j.1365-2133.1991.tb00626.x.

DOYEN, J. et al. Vulvar skin disorders throughout lifetime: about some representative dermatoses. **BioMed Research International**, New York, v. 1, n. 1, p. 1-6, 2014. Doi: 10.1155/2014/595286. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3910662/>. Acesso em: 17 dez. 2019.

DRUMOND, D. G. et al. Case report: treatment for rectovaginal fistula in crohn's disease using fractionate CO₂ vaginal laser with anti-tnf therapy.

Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery, New Rochelle, v. 37, n. 7, p. 451–454, 2019. Doi: 10.1089/photob.2019.4643.

EDMONDS, E. V. J. et al. Extracellular Matrix Protein 1 Autoantibodies in Male Genital Lichen Sclerosus. **The British Journal of Dermatology**, Oxford, v. 165, n. 1, p. 218–219, 2011. Doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10326.x>.

EDMONDS, E. V. J. et al. Clinical Parameters in male genital lichen sclerosus: a case series of 329 patients. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, Oxford, v. 26, n. 6, p. 730–737, 2012. Doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04155.x.

ESCRIBANO, J. J. T. et al. Tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia mediante láser fraccionado CO₂: una opción terapéutica emergente. **Revista chilena de obstetricia y ginecología**, Santiago, v. 81, n. 2, p. 138–151, 2016. Doi: 10.4067/S0717-75262016000200011.

ESTEVEZ, J. A. et al. **Dermatologia**. 2. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1992.

FAUGHT, W. et al. Management of squamous cell cancer of the vulva. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, Ottawa, v. 28, n. 7, p. 640–645, 2006. Doi: 10.1016/S1701-2163(16)32197-1. Disponível em: [https://www.jogc.com/article/S1701-2163\(16\)32197-1/abstract](https://www.jogc.com/article/S1701-2163(16)32197-1/abstract)>. Acesso em: 29 jan. 2020.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Dermatoses vulvares (líquens). In: FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. **Manual de orientação: trato genital inferior**. 1. Reunião de Consenso da FEBRASGO sobre Prevenção do Câncer do Colo Uterino. São Paulo: Febrasgo, 2010. p. 50–59.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. **Cosmiatria genital**. 2018. Disponível em: <<https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/454-cosmiatria-genital?highlight=WyJsYXNlcilslmNvMilsImIudHJhdmFnaW5hbCIsImxhc2VyIGNvMiJd>>. Acesso em: 2 dez. 2019.

FICH, F.S. et al. Liquen escleroso y atrófico: revisión de una dermatosis con múltiples manifestaciones. **Revista Chilena de Dermatología**, Santiago, v. 31, n. 1, p. 55–61, 2015.

FILIPPINI, M. et al. Fractional CO₂ laser: from skin rejuvenation to vulvo-vaginal reshaping. **Photomedicine and Laser Surgery**, Larchmont, v. 35, n. 3, p. 171–175, 2017. Doi: 10.1089/pho.2016.4173.

FILIPPINI, M. et al. Postpartum perineal pain: may the vaginal treatment with CO₂ laser play a key-role in this challenging issue? **The Journal of Maternal-Fetal &**

Neonatal Medicine, London, v. 17, n. 1, p. 1–8, 2019. Doi: 10.1080/14767058.2019.1628208.

FILIPPINI, M.; FARINELLI, M. **Preliminary Results after four years of monalisa touch® treatments on subjects with genitourinary syndrome of menopause (GSM)**. 2017. Disponível em: <<https://www.monalisatouch.com/preliminary-results-after-four-years-of-monalisa-touch-treatments-on-subjects-with-genitourinary-syndrome-of-menopause-gsm/>>. Acesso em: 5 dez. 2019.

FISTAROL, S. K.; ITIN, P. H. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: an update. **American Journal of Clinical Dermatology**, Auckland, v. 14, n. 1, p. 27–47, 2013. Doi: 10.1007/s40257-012-0006-4.

FLECK, M. P. A. et al. Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida “WHOQOL-bref”. **Revista de Saúde Pública**, v. 34, n. 2, p. 178–183, 2000. Doi: 10.1590/S0034-89102000000200012.

FOSTER, D. C. Vulvar disease. **Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 100, n. 1, p. 145–163, 2002.

FRIEDMAN, P.A. et al. Liquen escleroso genitally extragenital: a propósito de 4 casos. **Archivos Argentinos de Dermatología**, Buenos Aires, v. 64, n. 4, p. 144–248, 2014. Disponível em: <http://www.archivosdermato.org.ar/Uploads/144Friedman-Liquen%20escleroso%20genital%20y%20extragenital.pdf>. Acesso em: 29 jan. 2020.

GAMBACCIANI, M.; LEVANCINI, M.; CERVIGNI, M. Vaginal erbium laser: the second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause. **Climacteric: The Journal of the International Menopause Society**, London, v. 18, n. 5, p. 757–763, 2015. Doi: 10.3109/13697137.2015.1045485.

GAO, X. H. et al. The association between HLA DR, DQ antigens, and vulval lichen sclerosus in the UK: HLA DRB112 and its associated DRB112/DQB10301/04/09/010 haplotype confers susceptibility to vulval lichen sclerosus, and HLA DRB10301/04 and its associated DRB10301/04/DQB10201/02/03 haplotype protects from vulval lichen sclerosus. **The Journal of Investigative Dermatology**, Baltimore, v. 125, n. 5, p. 895–899, 2005. Doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23905.x.

GODOY, C. A. P. **Estudo da expressão do colágeno tipo V e sua relação com a proteína 1 da matriz extracelular no remodelamento da pele de pacientes com líquen escleroso**. 2013. 160 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

GODOY, C. A. P et al. Unusual Remodeling of the hyalinization band in vulval lichen sclerosus by type v collagen and ECM 1 protein. **Clinics**, São Paulo, v. 70, n. 5, p. 356–362, 2015. Doi: 10.6061/clinics/2015(05)09.

GOLDSTEIN, A. T. et al. Prevalence of vulvar lichen sclerosus in a general gynecology practice. **The Journal of Reproductive Medicine**, St. Louis, v. 50, n. 7, p. 477–480, 2005.

GUERRERO-SETAS, D. et al. Differential gene hypermethylation in genital lichen sclerosus and cancer: a comparative study. **Histopathology**, Oxford, v. 63, n. 5, p. 659–669, 2013. Doi: 10.1111/his.12204.

GÜNTHERT, A. R. et al. Early onset vulvar lichen sclerosus in premenopausal women and oral contraceptives. **European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology**, Limerick, v. 137, n. 1, p. 56–60, 2008. Doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.10.005.

GUSMÃO, L. F. S. **Análise da presença de metilação dos genes P16INK4a e TIMP-2 em pacientes com liquen escleroso vulvar**. 2013. 137 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2013.

HAGEDORN, M.; GOLÜKE, T.; MALL, G. Lichen sclerosus und vulvakarzinom: lichen sclerosus and squamous cell carcinoma of the vulva. **JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, Berlin, v. 1, n. 11, p. 864–868, 2003. Doi: 10.1046/j.1439-0353.2003.03035.x.

HEWITT, J. Histologic criteria for lichen sclerosus of the vulva. **The Journal of Reproductive Medicine**, Chicago, v. 31, n. 9, p. 781–787, 1986.

HINTEN, F. et al. Vulvar cancer: two pathways with different localization and prognosis. **Gynecologic Oncology**, New York, v. 149, n. 2, p. 310–317, 2018. Doi: 10.1016/j.ygyno.2018.03.003.

HOLMES, S. C.; BURDEN, A. D. Lichen sclerosus and lichen planus: a spectrum of disease? Report of two cases and review of the literature. **Clinical and Experimental Dermatology**, Oxford, v. 23, n. 3, p. 129–131, 1998. Doi: 10.1046/j.1365-2230.1998.00354.x.

JONES, R. W. et al. Guidelines for the follow-up of women with vulvar lichen sclerosus in specialist clinics. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 198, n. 5, p. 496.e1–3, 2008. Doi: 10.1016/j.ajog.2007.05.031.

JOURA, E. A. et al. Short-Term effects of topical testosterone in vulvar lichen sclerosus. **Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 89, n. 2, p. 297–299, 1997. Doi: 10.1016/S0029-7844(97)81071-X.

KAMRADT, T.; MITCHISON, A. Triggering the immune response by proinflammatory cytokines. **Journal of Biosciences**, Bangalore, v. 22, n. 3, p. 399–405, 1997. Doi: 10.1007/BF02703241.

KREUTER, A. et al. Low-dose ultraviolet a1 phototherapy for extragenital lichen sclerosus: results of a preliminary study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 46, n. 2, p. 251–255, 2002. Doi: 10.1067/mjd.2002.118552.

LANSDORP, C. A. *et al.* Quality of life in dutch women with lichen sclerosus. **The British Journal of Dermatology**, Oxford, v. 168, n. 4, p. 787–793, 2013. Doi: 10.1111/bjd.12137.

LAWTON, S.; LITTLEWOOD, S. Vulval skin conditions: disease activity and quality of life. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, Malden, v. 17, n. 2, p. 117–124, 2013. Doi: 10.1097/LGT.0b013e3182652450.

LEFEVRE, C. et al. Management of lichen sclerosus with triamcinolone ointment: effectiveness in reduction of patient symptom scores. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, Hagerstown, v. 15, n. 3, p. 205–209, 2011. Doi: 10.1097/LGT.0b013e31820a3b6f.

LIEGL, B.; REGAUER, S. P53 Immunostaining in lichen sclerosus is related to ischaemic stress and is not a marker of differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (d-VIN). **Histopathology**, Oxford, v. 48, n. 3, p. 268–274, 2006. Doi: 10.1111/j.1365-2559.2005.02321.x.

LINHARES, J. J.; ZALC, J. M.; LIPPI, U. G. Epidemiologia do líquen escleroso de vulva e correlação com outras afecções. Einstein, São Paulo, v. 1, n. 1, p. 18–20, 2003.

LYNCH, P. J. et al. 2011 ISSVD Terminology and classification of vulvar dermatological disorders: an approach to clinical diagnosis. **J Low Genit Tract Dis**, Malden, v. 16, n. 1, p. 339–344, 2012.

MAIO, A. Extracellular heat shock proteins, cellular export vesicles, and the stress observation system: a form of communication during injury, infection, and cell damage. It is never known how far a controversial finding will go! Dedicated to ferruccio ritossa. **Cell Stress & Chaperones**, Dordrecht, v. 16, n. 3, p. 235–249, 2011. Doi: 10.1007/s12192-010-0236-4.

MARCOVECCHIO, E. **Dizionario etimologico storico dei termini medici**. Ferrara: Festina Lente, 1993. 938p.

MEFFERT, J. J.; DAVIS, B. M.; GRIMWOOD, R.E. Lichen sclerosus. **Journal of the American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 32, n. 3, p. 393–416; quiz 417–418, 1995. Doi: 10.1016/0190-9622(95)90060-8.

MIRANDA, J. A. et al. Os três líquens: escleroso, plano e plano erosivo. **Femina**, Rio de Janeiro, v. 42, n. 2, p. 65–72, 2014.

MONSÁLVEZ, V.; RIVERA, R.; VANACLOCHA, F. Lichen Sclerosus. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, Madrid, v. 101, n. 1, p. 31–38, 2010. Doi: 10.1016/S1578-2190(10)70577-1.

MOREIRA-PRECIADO, M.; DÍAZ-ALMEIDA, J. G.; MOREDO-ROMO, E. Liquen escleroso y atrófico extragenital. **Revista Cubana de Medicina**, Ciudad de la Habana, v. 42, n. 2, p. 121–123, 2003.

MURPHY, R. Lichen Sclerosus. **Dermatologic Clinics**, Philadelphia, v. 28, n. 4, p. 707–715, 2010. Doi: 10.1016/j.det.2010.07.006.

NEILL, S. M. et al. Guidelines for the Management of Lichen Sclerosus. **The British Journal of Dermatology**, Oxford, v. 147, n. 4, p. 640–649, 2002. Doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.05012.x>.

NEILL, S. M. et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus 2010. **The British Journal of Dermatology**, Oxford, v. 163, n. 4, p. 672–682, 2010. Doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09997.x.

NELSON, D. M.; PETERSON, A. C. Lichen sclerosus: epidemiological distribution in an equal access health care system. **The Journal of Urology**, Baltimore, v. 185, n. 2, p. 522–525, 2011. Doi: 10.1016/j.juro.2010.09.107.

NOLLER, K. L. Vulva: the forgotten pelvic organ. **Obstetrics and Gynecology**, Hagerstown, v. 104, n. 5, pt 1, p. 913–914, 2004.

NORONHA, D. D. et al. Qualidade de vida relacionada à saúde entre adultos e fatores associados: um estudo de base populacional. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 2, p. 463–474, 2016. Doi: 10.1590/1413-81232015212.01102015.

OYAMA, N. et al. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. **Lancet**, London, v. 362, n. 9378, p. 118–123, 2003. Doi: 10.1016/S0140-6736(03)13863-9.

OZKAN, S. et al. Evidence for borrelia burgdorferi in morphea and lichen sclerosus. **International Journal of Dermatology**, Oxford, v. 39, n. 4, p. 278–283, 2000. Doi: 10.1046/j.1365-4362.2000.00912.x.

PATEL, C. K. N. Selective excitation through vibrational energy transfer and optical maser action in N₂-CO₂. **Physical Review Letters**, New York, v. 13, n. 21, p. 617–619, 1964. Doi: 10.1103/PhysRevLett.13.617.

PERINO, A. et al. Vulvo-vaginal atrophy: a new treatment modality using thermo-ablative fractional CO₂ laser. **Maturitas**, Limerick, v. 80, n. 3, p. 296–301, 2015. Doi: 10.1016/j.maturitas.2014.12.006.

POWELL, J. J.; WOJNAROWSKA, F. Lichen sclerosus. **Lancet**, London, v. 353, n. 9166, p. 1777–1783, 1999. Doi: 10.1016/s0140-6736(98)08228-2.

POWELL, J. J. et al. Genital carriage of human papilloma virus (HPV) DNA in prepubertal girls with and without vulval disease. **Pediatric Dermatology**, Boston, v. 20, n. 3, p. 191–194, 2003. Doi: 10.1046/j.1525-1470.2003.20301.x.

POWELL, J. J. et al. Lichen Sclerosus premenarche: autoimmunity and immunogenetics. **The British Journal of Dermatology**, Oxford, v. 142, n. 3, p. 481–484, 2000. Doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03360.x.

PRETI, M. et al. The clinical role of laser for vulvar and vaginal treatments in gynecology and female urology: an ICS/ISSVD best practice consensus document.

Neurourology and Urodynamics, New York, v. 38, n. 3, p. 1009–1023, 2019. Doi: 10.1002/nau.23931.

RAMRAKHA-JONES, V. S. et al. Nail dystrophy due to lichen sclerosus? **Clinical and Experimental Dermatology**, Oxford, v. 26, n. 6, p. 507–509, 2001. Doi: 10.1046/j.1365-2230.2001.00878.x.

REGAUER, S. Immune dysregulation in lichen sclerosus. **European Journal of Cell Biology**, Jena, v. 84, n. 2–3, p. 273–277, 2005. Doi: 10.1016/j.ejcb.2004.12.003.

RIDLEY, C. M.; ROBINSON, A. J.; ORIEL, J. D. Princípios gerais. In: RIDLEY, C. M.; ROBINSON, A. J.; ORIEL, J. D. **Doenças da vulva: guia prático para diagnóstico e tratamento**. Rio de Janeiro: Revinter, 2002. Capítulo 1. 160p.

RÍOS, G. P. et al. Liquen escleroso extragenital: presentación de un caso. **Archivos Argentinos de Dermatología**, Buenos Aires, v. 66, n. 1, p. 15–17, 2016.

ROLFE, K. J. et al. TP53 Mutations in vulval lichen sclerosus adjacent to squamous cell carcinoma of the vulva. **British Journal of Cancer**, London, v. 89, n. 12, p. 2249–2253, 2003. Doi: 10.1038/sj.bjc.6601444.

RONCONI, L.; GALLI, M. **MonaLisa Touch®**: the latest frontier in the treatment of vaginal atrophy. Calenzano: Deka, 2015.

SALVATORE, S. et al. A 12-week treatment with fractional CO₂ laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. **Climacteric: The Journal of the International Menopause Society**, London, v. 17, n. 4, p. 363–369, 2014. Doi: 10.3109/13697137.2014.899347.

SANDOVAL, M. J. et al. Liquen escleroso y atrófico extragenital. **Archivos Argentinos de Dermatología**, Buenos Aires, v. 61, n. 1, p. 251–254, 2011.

SANHUEZA, P. R.; YAKSIC, N. B.; CHAHUÁN, K. I. Valor de la biopsia vulvar en el diagnóstico de liquen escleroso en pacientes con alteraciones vulvares crónicas. **Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología**, Santiago, v. 69, n. 3, p. 199–202, 2004. Doi: 10.4067/S0717-75262004000300003.

SCURRY, J.; WHITEHEAD, J.; HEALEY, M. histology of lichen sclerosus varies according to site and proximity to carcinoma. **The American Journal of Dermatopathology**, New York, v. 23, n. 5, p. 413–418, 2001. Doi: 10.1097/00000372-200110000-00005.

SHERMAN, V. et al. The High rate of familial lichen sclerosus suggests a genetic contribution: an observational cohort study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, Oxford, v. 24, n. 9, p. 1031–1034, 2010. Doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03572.x.

SILVA, D. S. P. **Líquen escleroso vulvar e suas repercussões na saúde da mulher**. 2014. 33 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Universidade do Porto, Porto, 2014.

SIMONART, T.; LAHAYE, M.; SIMONART, J. M. Vulvar lichen sclerosus: effect of maintenance treatment with a moisturizer on the course of the disease. **Menopause**, New York, v. 15, n. 1, p. 74–77, 2008. Doi: 10.1097/gme.0b013e3180616689.

SMITH, Y. R.; HAEFNER, H.K. Vulvar Lichen sclerosus: pathophysiology and treatment. **American Journal of Clinical Dermatology**, Auckland, v. 5, n. 2, p. 105–125, 2004. Doi: 10.2165/00128071-200405020-00005.

SOINI, Y. et al. Tenascin expression in lichen sclerosus. **International Journal of Gynecological Pathology**, Hagerstown, v. 16, n. 4, p. 313–318, 1997. Doi: 10.1097/00004347-199710000-00004.

SOKOL, E. R.; KARRAM, M. M. Use of a novel fractional CO₂ laser for the treatment of genitourinary syndrome of menopause: 1-year outcomes. **Menopause**, New York, v. 24, n. 7, p. 810–814, 2017. Doi: 10.1097/GME.0000000000000839.

STREICHER, L. F. Laser CO₂ fraccionado vulvar y vaginal. Tratamientos para el síndrome genitourinario menopaúsico. **Revista Colombiana de Menopausa**, Bogotá, v. 24, n. 4, p. 51–53, 2018. Disponível em: <<http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/g9zxb>>. Acesso em: 29 jan. 2020.

STRITTMATTER, H. J.; HENGGE, U. R.; BLECKEN, S. R. Calcineurin antagonists in vulvar lichen sclerosus. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, Berlin, v. 274, n. 5, p. 266–270, 2006. Doi: 10.1007/s00404-006-0151-1.

TAVARES, E.; MARTINS, C.; TEIXEIRA, J. Dermatoses vulvares inflamatórias. **Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology**, Lisboa, v. 69, n. 4, p. 561–571, 2011.

THAPPA, D.M. The isomorphic phenomenon of Koebner. **Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology**, Kolkata, v. 70, n. 3, p. 187, 2004.

TORRES, E. et al. Líquen escleroso da vulva – revisão de 208 casos. **Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology**, Lisboa, v. 70, n. 1, p. 81–81, 2012. Doi: 10.29021/spdv.70.1.41.

VAL, I.; ALMEIDA, G. An Overview of lichen sclerosus. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, Hagerstown, v. 48, n. 4, p. 808–817, 2005. Doi: 10.1097/01.grf.0000179635.64663.3d.

VAN DE NIEUWENHOF, H. P. et al. The effect of vulvar lichen sclerosus on quality of life and sexual functioning. **Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology**, Utrecht, v. 31, n. 4, p. 279–284, 2010.

VIRGILI, A. et al. Mometasone fuoroate 0.1% ointment in the treatment of vulvar lichen sclerosus: a study of efficacy and safety on a large cohort of patients. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, Oxford, v. 28, n. 7, p. 943–948, 2014. Doi: 10.1111/jdv.12219.

WEEDON, D. Disorders of collagen, lichen sclerosus et atrophicus. In: WEEDON, D. **Weedon's skin pathology**. 3. ed. Londres: Elsevier, 2010. p. 303–329.

WEISS, T. et al. Successful treatment of atrophic postoperative and traumatic scarring with carbon dioxide ablative fractional resurfacing: quantitative volumetric scar improvement. **Archives of Dermatology**, Chicago, v. 146, n. 2, p. 133–140, 2010. Doi: 10.1001/archdermatol.2009.358.

WU, Z. et al. Increased osteopontin expression is associated with progression from vulvar precancerous lesions to vulvar squamous cell carcinoma. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, Berlin, v. 289, n. 3, p. 637–644, 2014. Doi: 10.1007/s00404-013-3009-3.

ZERBINATI, N. et al. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. **Lasers in Medical Science**, London, v. 30, n. 1, p. 429–436, 2015. Doi: 10.1007/s10103-014-1677-2.

APÊNDICE A – Ficha de Identificação

Identificação			
A	Identificação da paciente no banco de dados		
B	Iniciais da paciente		
C	Prontuário da paciente		
D	Idade ao diagnóstico clínico da doença Descrever _____ anos		
E	Data de nascimento Descrever ____/____/____		
F	Data da primeira biópsia (pré-tratamento) Descrever ____/____/____		
G	Número AP da primeira biópsia (pré-tratamento) Descrever ____/____		
H	Local da primeira biópsia (pré-tratamento) 1- 1/3 superior de grande lábio D 2- 1/3 médio de grande lábio D 3-1/3 inferior de grande lábio D 4- 1/3 superior de grande lábio E 5- 1/3 médio de grande lábio E 6- 1/3 inferior de grande lábio E 7- introito vaginal à D 8- introito vaginal à E		
I	Tipo de tratamento a que será submetida 1- Tratamento X 2- Tratamento Y		
J	Data da primeira sessão de laser (assinalar 00 se for clobetasol) Descrever ____/____/____		
K	Data da segunda sessão de laser (assinalar 00 se for clobetasol) Descrever ____/____/____		
L	Data da terceira sessão de laser (assinalar 00 se for clobetasol) Descrever ____/____/____		
M	Data do início do tratamento com clobetasol (assinalar 00 se for laser) Descrever ____/____/____		
N	Data da última biópsia (pós-tratamento) Descrever ____/____/____		
O	Número AP da última biópsia (pós-tratamento) Descrever ____/____		
P	Local da última biópsia (pós-tratamento) 1/3 superior de grande lábio D 2- 1/3 médio de grande lábio D 3-1/3 inferior de grande lábio D 4- 1/3 superior de grande lábio E 5- 1/3 médio de grande lábio E 6- 1/3 inferior de grande lábio E 7- introito vaginal à D 8- introito vaginal à E		
Q	Cor 1- branca 2- parda 3- preta		
R	Estado civil 1- solteira 2- casada 3- divorciada 4- viúva		
S	Escolaridade 1. analfabeta 2- ensino fundamental 3- ensino médio 4- ensino superior 5- lê e escreve 99- ignorado		
T	Comorbidades 1. HAS 2- DM 3- Dislipidemia 4- Sd. Metabólica 5- Doença da tireoide 6- Outra 7- Nenhuma 88- não sabe 99- ignorado		

APÊNDICE B – Questionário Estruturado

Avaliação da redução dos sintomas vulvares, satisfação com o tratamento adotado e dificuldades encontradas na sua realização

Avaliação Final										
Finalizado o tratamento, responda aos itens abaixo com um número de 1 a 10.										
1.Quanto melhorou o prurido (coceira)?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2.Quanto melhorou a disúria (ardência para urinar)?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3.Quanto melhorou a dor/ardência na vulva?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4.Quanto melhorou a atividade sexual?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5.Quanto melhorou a aparência de vulva?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
6.Qual o grau de satisfação com o tratamento?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
7.Qual foi o grau de dificuldade para realizar o tratamento?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

APÊNDICE C – Tabela para coleta de dados morfológicos da vulva

Avaliação morfológica/anatômica		Data: ____/____/____	
Extensão da doença 1- lábios 2- clitóris 3- períneo 4- em oito 5- lábios + clitóris 6- lábios + períneo 7- clitóris + períneo 99- ignorado			
Fissura 1- leve (<30%) 2- moderada (30-50%) 3- grave (>50%) 4- ausente 99- ignorado			
Hipocromia 1- leve (<30%) 2- moderada (30-50%) 3- grave (>50%) 4- ausente 99- ignorado			
Adelgaçamento cutâneo 1- leve (<30%) 2- moderada (30-50%) 3- grave (>50%) 4- ausente 99- ignorado			
Erosões 1- leve (<30%) 2- moderada (30-50%) 3- grave (>50%) 4- ausente 99- ignorado			
Ulcerações 1- leve (<30%) 2- moderada (30-50%) 3- grave (>50%) 4- ausente 99- ignorado			
Hiperkeratose 1- leve (<30%) 2- moderada (30-50%) 3- grave (>50%) 4- ausente 99- ignorado			
Escoriação 1- leve (<30%) 2- moderada (30-50%) 3- grave (>50%) 4- ausente 99- ignorado			
Liquenificação 1- leve (<30%) 2- moderada (30-50%) 3- grave (>50%) 4- ausente 99- ignorado			
Perda de elasticidade 1- leve (<30%) 2- moderada (30-50%) 3- grave (>50%) 4- ausente 99- ignorado			
Esclerose 1- leve (<30%) 2- moderada (30-50%) 3- grave (>50%) 4- ausente 99- ignorado			
Telangiectasia 1- leve (<30%) 2- moderada (30-50%) 3- grave (>50%) 4- ausente 99- ignorado			
Sepultamento de clitóris 1- leve (<30%) 2- moderada (30-50%) 3- grave (>50%) 4- ausente 99- ignorado			
Reabsorção labial 1- leve (<30%) 2- moderada (30-50%) 3- grave (>50%) 4- ausente 99- ignorado			
Estreitamento de introito 1- sim 2- não 99- ignorado			
Oclusão de uretra 1- sim 2- não 99- ignorado			
Comprometimento perianal 1- leve (<30%) 2- moderada (30-50%) 3- grave (>50%) 4- ausente 99- ignorado			
Sinéquias 1- leve (<30%) 2- moderada (30-50%) 3- grave (>50%) 4- ausente 99- ignorado			

ANEXO A – Parecer consubstanciado do CEP HU/ UFJF**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Uso de terapia com laser de CO2 para tratamento de líquen escleroso atrófico vulvar

Pesquisador: Denise Gasparetti Drumond

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 95688418.7.0000.5133

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora-MG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

JUIZ DE FORA, 09 de Setembro de 2018

Assinado por:
Leandro Marques de Resende
(Coordenador)

ANEXO B – Questionário para avaliação da qualidade de vida

Questionário para análise da qualidade de vida (adaptado do WHOQOL-BREF) (FLECK, 2000)						
		Muito ruim	Ruim	Nem ruim nem boa	Boa	Muito boa
1	Como você avaliaria a sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5
		Muito insatisfeita	Insatisfeita	Nem satisfeita nem insatisfeita	Satisfeita	Muito satisfeita
2	Quão satisfeita você está com a sua saúde?	1	2	3	4	5
		Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
3	Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5
4	O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?	1	2	3	4	5
5	O quanto você aproveita a vida?	1	2	3	4	5
6	Em que medida você acha que sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5
7	O quanto você consegue se concentrar?	1	2	3	4	5
8	Quão segura você se sente em sua vida diária?	1	2	3	4	5
9	Quão saudável é seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?	1	2	3	4	5
		Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Completamente
10	Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
11	Você é capaz de aceitar sua aparência física?	1	2	3	4	5
12	Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	1	2	3	4	5
13	Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no dia-a-dia?	1	2	3	4	5
14	Em que medida você tem oportunidades de atividade de lazer?	1	2	3	4	5
		Muito ruim	Ruim	Nem ruim nem bom	Bom	Muito bom
15	Quão bem você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5
		Muito insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito nem insatisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
16	Quão satisfeita você está com o seu sono?	1	2	3	4	5

17	Quão satisfeita você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18	Quão satisfeita você está com sua capacidade para o trabalho?	1	2	3	4	5
19	Quão satisfeita você está consigo mesma?	1	2	3	4	5
20	Quão satisfeita você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas) ?	1	2	3	4	5
21	Quão satisfeita você está com sua vida sexual?	1	2	3	4	5
22	Quão satisfeita você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5
23	Quão satisfeita você está com as condições do local onde mora?	1	2	3	4	5
24	Quão satisfeita você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25	Quão satisfeita você está com o seu meio de transporte?	1	2	3	4	5
		Nunca	Algumas vezes	Fre-quentemente	Muito fre-quentemente	Sempre
26	Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?	1	2	3	4	5