



**INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES**  
Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde

**Tecnologias baseadas em luz no tratamento de pacientes com líquen  
escleroso vulvar em substituição aos corticóides de alta potência.  
Uma revisão sistemática**

**Versão original**

**RENATA FRANCIULLI DE FIGUEIREDO**

**Dissertação apresentada como parte dos  
requisitos para obtenção do grau de Mestre  
Profissional em Tecnologia das Radiações em  
Ciências da Saúde na Área de Concentração  
Processos de Radiação na Saúde**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Martha Simões Ribeiro**

**São Paulo  
2022**

**INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES**  
Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde

**Tecnologias baseadas em luz no tratamento de pacientes com líquen escleroso vulvar em substituição aos corticosteroides de alta potência. Uma revisão sistemática**

**RENATA FRANCIULLI DE FIGUEIREDO**

**Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde na Área de Concentração Processos de Radiação na Saúde**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Martha Simões Ribeiro**

**São Paulo  
2022**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Como citar:

FRANCIULLI DE FIGUEIREDO, R. ***Tecnologias baseadas em luz no tratamento de pacientes com líquen escleroso vulvar em substituição aos corticosteróides de alta potência. Uma revisão sistemática.***. 2022. 41 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, IPEN-CNEN, São Paulo. Disponível em: <<http://repositorio.ipen.br/>> (data de consulta no formato: dd/mm/aaaa)

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de geração automática da Biblioteca IPEN, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Franciulli de Figueiredo, Renata

Tecnologias baseadas em luz no tratamento de pacientes com líquen escleroso vulvar em substituição aos corticosteróides de alta potência. Uma revisão sistemática. / Renata Franciulli de Figueiredo; orientadora Martha Simões Ribeiro. -- São Paulo, 2022.

41 f.

Dissertação (Mestrado Profissional) - Programa de Pós-Graduação em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde (Processos de Radiação na Saúde) -- Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2022.

1. laser. 2. light-emitting diode. 3. phototherapy. 4. photodynamic therapy. 5. vulvar lichen sclerosus. I. Simões Ribeiro, Martha, orient. II. Título.

**RENATA FRANCIULLI DE FIGUEIREDO**

**TECNOLOGIAS BASEADAS EM LUZ NO TRATAMENTO DE  
PACIENTES COM LÍQUEN ESCLEROSO VULVAR EM SUBSTITUIÇÃO  
AOS CORTICOSTEROIDES DE ALTA POTÊNCIA.  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Mestre em Tecnologia das Radiações em Ciência da Saúde, pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN)

Aprovado em:

---

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Martha Simões Ribeiro

data:

---

Convidado: Prof.

data:

---

Convidado: Prof.

data:

*“Dedico este trabalho a Deus, meus pais Sérgio e Ana e meu filho Miguel que sempre me deram suporte e torceram pela minha vitória.”*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por toda graça e benção em minha vida. Tudo por ele e para ele, de onde vem minha força, coragem e fé para superar todos os desafios e dificuldades.

Agradeço meus pais Sérgio Oliveira de Figueiredo e Ana Anéris Franciulli de Figueiredo que são minha base e minha estrutura. Sempre me ampararam, me deram sempre o melhor que podiam em estudo, caráter e principios. Sempre me aplaudiram, me incentivaram e me encheram de amor e carinho!

Agradeço meu filho Miguel Franciulli Ribeiro, que é meu maior motivo de não desistir e estar sempre forte como uma rocha mesmo em momentos que por dentro estou frágil e instável. Meu filho foi meu colo e meu carinho quando eu mais precisava, meu sorriso e alegria quando estava triste e minha luz quando estava no meio da escuridão.

Agradeço meus amigos que sempre estão ao meu lado, entendendo todas as vezes que troquei os passeios pelos meus estudos, as festas pelas minhas aulas e palestras.

Agradeço a toda Equipe do Programa de Mestrado Profissional do IPEN por todo suporte e apoio durante minha caminhada, meus colegas que sempre me apoiaram e fizeram a diferença em minha caminhada, a coordenação do programa Profa Denise Zezel pelas orientações e todo conhecimento entregue na área de lasers de alta, Sabrina por sempre estar disponível para ajudar e Andreia que foi muito mais que suporte e ajuda, foi uma amiga que levarei para minha vida!

Agradeço minha orientadora Profa Martha Ribeiro pela paciência, pela ajuda, por todo conhecimento que compartilhou comigo. Desde antes de entrar no mestrado, já queria ser sua aluna, não podia ter sido melhor! Um show de conhecimento, inteligência e humildade que me faz cada dia mais admirar como a melhor orientadora e professora! Obrigada!

Agradeço a minha Mentora Profa Renata Belotto, que abriu as portas de seu ambulatório e de todo seu conhecimento. Pensa em uma mulher inteligente e humilde? Serei sempre grata e ainda quero muito estar aprendendo com ela seguindo em meu doutorado e em parcerias em outras pesquisas. Tudo que sei hoje sobre

Líquen foi graças a ela. Obrigada de coração!

Agradeço a toda equipe do Hospital Perola Byton, principalmente as melhores enfermeiras do ambulatório de Laser Edna e Marisa que sempre me ajudaram em tudo. Minha eterna gratidão!

## RESUMO

O líquen escleroso vulvar (LEV) é considerado uma dermatose inflamatória crônica, que afeta a pele genital e perianal de mulheres de qualquer faixa etária. Na maioria dos casos causa intenso prurido, dor, manchas hipocrômicas, apagamento dos pequenos lábios e do clitóris, além de dispareunia e outras manifestações sintomáticas. Como ainda não há cura para a doença, o tratamento é realizado com a aplicação tópica de corticosteroides de alta potência. Entretanto, as pacientes relatam que este tratamento causa efeitos adversos como atrofia de pele, estrias permanentes e alterações no processo cicatricial. Como proposta alternativa para o tratamento do LEV, surge a utilização de tecnologias baseadas em luz, por serem menos invasivas e mostrarem bons resultados. Esta revisão sistemática tem como objetivo localizar, avaliar e sintetizar estudos primários publicados na literatura que fizeram uso das tecnologias baseadas em luz no tratamento de LEV em comparação a corticosteroides de alta potência. Foi realizada uma busca nas bases de dados Medline, Web of Science, Embase, *Clinical Trials* e Cochrane, usando descritores apropriados para a estratégia de busca. Para elegibilidade, os estudos deveriam apresentar número de pacientes por grupo, metodologia consistente, parâmetros das fontes de luz e grupo controle tratado com corticosteroide. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada pela ferramenta de risco de viés (RoB 2) disponibilizado pela Cochrane. Com isso, três artigos compuseram esta revisão sistemática. Embora os três artigos tenham usado diferentes tecnologias baseadas em luz, os resultados obtidos foram promissores, já que houve maior satisfação das pacientes com a terapia baseada em luz. Conclui-se que mais estudos clínicos são necessários para que estas tecnologias possam ser implementadas com segurança em serviços de saúde.

**Palavras-Chave:** Laser, Diodo Emissor de Luz, Fotobiomodulação, Terapia Fotodinâmica, Fototerapia, Luz Ultravioleta



## ABSTRACT

Vulvar lichen sclerosus (LEV) is considered a chronic inflammatory dermatosis that affects the genital and perianal skin of women of any age group. In most cases it causes intense itching, pain, hypochromic spots, effacement of the labia minora and clitoris, in addition to dyspareunia and other symptomatic manifestations. As there is still no cure for the disease, treatment is carried out with the topical application of high-potency corticosteroids. However, patients report that this treatment causes adverse effects such as skin atrophy, permanent stretch marks and changes in the healing process. As an alternative proposal for the treatment of LEV, the use of light-based technologies appears, as it is less invasive and shows good results. This systematic review aims to locate, evaluate and synthesize primary studies published in the literature that made use of light-based technologies in the treatment of LEV compared to high-potency corticosteroids. A search was performed in Medline, Web of Science, Embase, Clinical Trials and Cochrane databases using appropriate descriptors for the search strategy. For eligibility, studies should present the number of patients per group, consistent methodology, reliable light source parameters and corticosteroid-treated control group. The quality of the included studies was assessed using the risk of bias tool (RoB 2) made available by Cochrane. Thus, three articles composed this systematic review. Although the three articles used different light-based technologies, the results obtained were promising, as there was greater patient satisfaction with light-based therapy. It is concluded that more clinical studies are needed so that these technologies can be safely implemented in health services.

**Keywords:** Laser, Light-Emitting Diode, Phototherapy, Photodynamic Therapy, Photobiomodulation, Ultraviolet light.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ALA- Ácido 5-aminolevulínico

EROs- espécies reativas de oxigênio

FS- Fotossensibilizador

ISSVD- Sociedade Internacional para o Estudo de Doença Vulvovaginal (do inglês, *International Society for the Study of Vulvovaginal Disease*)

LED- Diodo Emissor de Luz (do inglês, *Light-Emitting Diode*)

LEV- Líquen Escleroso Vulvar

PBM- Fotobiomodulação (do inglês, *PhotoBioModulation*)

PDT- Terapia Fotodinâmica (do inglês, *PhotoDynamic Therapy*)

PRISMA- Itens Preferidos para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (do inglês, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)

RS- Revisão Sistemática

UV- Ultravioleta

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1:** Características dos grupos controle tratados com corticosteroide ..... 11

**Tabela 2:** Parâmetros e características experimentais dos grupos tratados com tecnologias baseadas em luz ..... 13

**Tabela 3:** Comparação dos principais resultados obtidos pelos grupos tratados com tecnologias baseadas em luz e com corticosteroide de alta potência ..... 15

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Aspecto do líquen escleroso vulvar .....	1
<b>Figura 2:</b> Fluxograma do PRISMA mostrando a seleção de estudos .....	10
<b>Figura 3:</b> Gráfico do risco de viés .....	16

## SUMÁRIO

**Resumo**

**Abstract**

**Lista de abreviaturas**

**Lista de tabelas**

**Lista de figuras**

<b>1.</b>	<b>Introdução .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b><i>Líquen escleroso vulvar .....</i></b>	<b>1</b>
1.1.1	Histórico .....	1
1.1.2	Etiopatogenia .....	2
1.1.3	Tratamento .....	2
<b>1.2</b>	<b><i>Tecnologias baseadas em luz .....</i></b>	<b>3</b>
1.2.1	Fototerapia UV .....	3
1.2.2	Lasers de alta potência.....	4
1.2.3	Fotobiomodulação e Terapia Fotodinâmica .....	5
<b>2.</b>	<b>Objetivos .....</b>	<b>6</b>
<b>3.</b>	<b>Metodologia .....</b>	<b>7</b>
<b>4.</b>	<b>Resultados .....</b>	<b>9</b>
<b>5.</b>	<b>Discussão .....</b>	<b>17</b>
<b>6.</b>	<b>Conclusão.....</b>	<b>20</b>
	<b>Referências Bibliográficas .....</b>	<b>21</b>
	<b>Apêndices .....</b>	<b>26</b>

## 1. Introdução

### 1.1 Líquen Escleroso Vulvar

O líquen escleroso vulvar (LEV) é considerado uma dermatose inflamatória crônica, não neoplásica, não infecciosa, mediada por linfócitos, que afeta a pele genital e perianal. Pode ser assintomático, enquanto em outras formas de manifestação da doença pode acarretar intenso prurido, dor, manchas hipocrômicas, apagamento dos pequenos lábios e do clitóris, dispareunia e modificações anatômicas irreversíveis (1-4) (Figura 1).



Figura 1: Aspecto do líquen escleroso vulvar. Adaptado de <https://www.buoyhealth.com/learn/lichen-sclerosus>

#### 1.1.1 Histórico

A primeira descrição de um quadro clínico de líquen foi em 1887 por Francis Henri Hallopeau, onde a paciente apresentava pápulas pruriginosas no antebraço e no dorso e áreas de liquinificação e esbranquiçamento na vulva. Em 1889, Darier realizou uma descrição histológica de regiões de esclerose e atrofia, de onde surgiu o termo escleroso (5).

Em 1987, a Sociedade Internacional para o Estudo de Doença Vulvovaginal (ISSVD) determinou que distrofia hiperplásica seria substituída por hiperplasia de células escamosas e a distrofia mista passou a ser chamada de líquen escleroso. Em 2006, a ISSVD modificou a classificação de dermatoses vulvares de acordo com os aspectos histológicos e em 2011 apresentou o termo “líquen escleroso vulvar”, que é classificado por manchas e placas brancas, líquen escleroso bolhoso (5).

### **1.1.2 Etiopatogenia**

Sua etiopatogenia ainda é controversa, porém, há evidências que sugerem possível predisposição genética (2). Em alguns estudos observou-se a presença de antígeno leucocitário humano no LEV, assim como síntese alterada de enzimas izocitrato desidrogenase (6-8). O potencial de malignização é ao redor de 2% a 5%, observando-se a incidência entre 32% a 76% de carcinoma escamoso vulvar adjacente à área de líquen (9).

Afetando pacientes de qualquer faixa etária (10), o diagnóstico inicial do LEV é clínico, porém, em alguns casos há necessidade de exames complementares para um diagnóstico mais preciso e uma conduta mais assertiva. Muitas vezes a paciente demora a ser diagnosticada pois o LEV pode ser confundido com candidíase vulvar e atrofia pós-menopáusia. Além disso, o aspecto hipocrômico pode ser associado com doenças autoimunes como vitiligo, levando a um atraso de anos para início do tratamento adequado, o que pode acarretar o agravamento da doença. As pacientes podem também não relatar ou demorar a relatar os sintomas, por se sentirem envergonhadas (11).

### **1.1.3 Tratamento**

Ainda não há cura para a doença, mas o tratamento dos sintomas é realizado para a melhora do prurido local e da qualidade de vida sexual das pacientes (12). O tratamento mais indicado é o uso tópico de corticosteroide de alta potência, como o propionato de clobetasol (13).

Todas as pacientes que fazem o uso de corticosteroide apresentam efeitos colaterais adversos como atrofia de pele, estrias permanentes e alterações no processo cicatricial. Pode-se observar também, ainda que raramente, hipertricose, dermatite, eritema, telangiectasia, hiperpigmentação, ativação de infecção fúngica ou herpética e o aparecimento de pústulas (14-17).

Diante da conduta existente, faz-se necessário a busca por novas abordagens terapêuticas para pacientes portadoras de LEV, que possam melhorar o trofismo vulvar e a qualidade de vida das pacientes. Tecnologias baseadas em luz aparecem nesse cenário como alternativas promissoras. Dentre as terapias baseadas em luz, a literatura reporta o uso de lasers de alta potência (18-19), bem como a terapia fotodinâmica e a fotobiomodulação (6). A luz ultravioleta (UV) também já teve seu uso relatado para tratamento de LEV (20-21). Independente da tecnologia utilizada, os estudos mostram que há uma melhora do aspecto clínico e mitigação dos sintomas do LEV.

## **1.2 Tecnologias baseadas em Luz**

Encontramos na literatura várias fontes de luz no tratamento do LEV de forma isolada e associada com corticosteroide. Abaixo uma breve introdução para maior entendimento dos efeitos promovidos pelos comprimentos de onda que serão abordados nos artigos selecionados nesta revisão sistemática.

### **1.2.1 Fototerapia com UV**

A fototerapia com UVA e UVB é uma opção terapêutica para várias dermatoses de evolução crônica como a psoríase, vitiligo, linfoma cutâneo de células T, eczemas, entre outras. Além do seu uso isolado, também pode ser associada a medicamentos sistêmicos no tratamento das dermatoses e deve ser considerado suas limitações quanto a dose utilizada, dose acumulativa e suas consequências (22).

A radiação UV corresponde a cerca de 5% da luz solar terrestre representando uma parte do espectro eletromagnético. A radiação UV é dividida em (22):



- UVA: 400-320 nm
- UVB: 320-290 nm
- UVC: 290-200 nm

Cada faixa de comprimento de onda atingirá uma profundidade da pele, onde o UVB será mais superficial atingindo principalmente a epiderme, já o UVA consegue ser absorvido mais profundamente chegando a derme média (22).

Tanto o UVA como o UVB agem sobre os queratinócitos, porém cada comprimento de onda tem mais afinidade com determinados cromóforos, enquanto o UVB possui absorção por melanina, DNA, triptofano, 7-deidrocolesterol, ácido urocânico, piridolina (colágeno) e desmosina (elastina). O UVA, além da afinidade por melanina, possui afinidade pelas coenzimas NAD (dinucleotídeo de nicotinamida e adenina) e FAD (dinucleotídeo de flavina e adenina). Apesar dessa grande quantidade de cromóforos, nem todos conseguem iniciar uma reação fotoquímica na pele (22).

No caso da luz UVA, é sugerido que para condições fibróticas, o modo de ação mais importante é a indução de metaloproteinases de matriz e inibição da síntese de colágeno (23).

### **1.2.2 Lasers de alta potência**

Lasers de alta potência (geralmente maior que 10 W) ao interagirem com o tecido biológico promovem efeitos térmicos. Dependendo do comprimento de onda e das características do equipamento, os efeitos podem ser ablativos ou não ablativos. Exemplos de lasers de alta potência usados na Medicina são os lasers de CO<sub>2</sub>, Nd:YAG e Er:YAG.

O laser de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) é um laser que emite radiação infravermelha com comprimento de onda na faixa de 10.600 nm. Quando interage com a pele, este comprimento de onda é fortemente absorvido pela água, promovendo um efeito fotoablativo e fototérmico (21).

O laser de CO<sub>2</sub> causa choque térmico de proteínas, danificando citocinas de sinalização e fatores de crescimento que agem recrutando fibroblastos e aumentando divisões celulares. A histologia mostra não só o estímulo da proliferação dos fibroblastos, como biossíntese de colágeno e restauração da matriz extracelular com fibras de colágeno organizadas (21).

### **1.2.3 Fotobiomodulação e Terapia Fotodinâmica**

A fotobiomodulação (PBM) e a terapia fotodinâmica (PDT) são terapias não térmicas, isto é, a absorção da energia luminosa não promove calor. Nesse caso, são usadas fontes de luz, como lasers, LEDs (diodos emissores de luz) e lâmpadas com filtro apropriado, com potências da ordem de mW.

Na PBM, a absorção do fóton de luz por um cromóforo endógeno desencadeia efeitos biológicos que resultam na aceleração de cicatrização, alívio de dor, redução de processo inflamatório. Nesse caso, geralmente são utilizados comprimentos de onda do vermelho ao infravermelho, por possuírem maior penetração no tecido (6).

A PDT, por outro lado, baseia-se na combinação de uma fonte de luz (geralmente com comprimento de onda na região do visível) com um fármaco fotoativo, chamado fotossensibilizador (FS), na presença do oxigênio. O FS se acumula no tecido doente e quando o tecido é irradiado, o FS absorve a luz e transfere carga ou energia para o meio, produzindo espécies reativas de oxigênio (EROs) (23).

Essas reações fotoquímicas que geram EROs, em especial o oxigênio singleto, são responsáveis pelo dano seguido de morte celular por estresse oxidativo. A PDT vem sendo utilizada na inativação de micro-organismos, tratamento de tumores e degeneração macular, além de estimular o sistema imunológico e promover uma resposta imunológica local (23).

## **2. Objetivos**

Embora a literatura seja rica em estudos com o uso das tecnologias baseadas em luz no tratamento de LEV, não há uma revisão sistemática (RS) para a evidenciação do seu impacto clínico comparado ao uso do tratamento convencional. Assim, nosso objetivo foi reunir evidências sobre a eficácia das tecnologias baseadas em luz no tratamento de pacientes com LEV comparada a dos corticosteroides de alta potência no que diz respeito à aparência da lesão, alívio dos sintomas e qualidade de vida.

### 3. Metodologia

O protocolo recomendado pelas diretrizes do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) foi seguido para conduzir esta RS. O protocolo para esta revisão foi registrado na plataforma PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) sob número CRD42022327244.

A estratégia de busca incluiu artigos das bases de dados bibliográficas Medline, Embase, Web of Science, Clinical Trials e Cochrane desde o início da publicação de trabalhos nessa área até fevereiro de 2022. As palavras-chave foram estabelecidas com base na pergunta PICO (população: mulheres com LEV; intervenção: tecnologias baseadas em luz; comparador: corticosteroide; e desfecho (aparência da lesão, alívio dos sintomas e/ou qualidade de vida), com a seguinte pergunta: Tecnologias baseadas em luz poderiam ser utilizadas no tratamento de mulheres com LEV ao invés de corticosteroides de alta potência? (Apêndices 1 e 2). Para cobrir todas as tecnologias baseadas em luz para tratamento de LEV, os seguintes termos de busca foram usados: ((LIGHT OR LASER OR LED OR LIGHT-EMITTING DIODE OR PHOTOTHERAPY OR PHOTODYNAMIC) AND (VULVAR LICHEN SCLEROSUS)).

Após a pesquisa, os artigos duplicados foram excluídos. A triagem foi realizada após leitura de títulos e/ou resumos, que excluíram revisões, resumos, cartas, comentários, ensaios pré-clínicos, trabalhos de conferências, ensaios *in vitro* e estudos publicados em outros idiomas que não o inglês. Para elegibilidade, os estudos deveriam apresentar número de pacientes por grupo, metodologia consistente, parâmetros confiáveis das fontes de luz e grupo controle tratado com corticosteroide. Estudos com tecnologias baseadas em luz usadas como um adjuvante ao tratamento convencional também foram excluídos. Para inclusão, os artigos deveriam conter resultados para o aspecto da lesão e/ou alívio dos sintomas, e/ou qualidade de vida.

Os dados dos artigos elegíveis foram então inseridos em uma planilha do Microsoft Excel que incluiu a informação dos autores, título do artigo, faixa etária da paciente, número de pacientes por grupo, parâmetros e protocolo das fontes de luz, protocolo para uso do corticosteroide e desfecho observado para cada grupo. Dois

revisores leram e avaliaram os artigos de forma independente, sendo as discrepâncias discutidas junto aos colaboradores.

A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada pela ferramenta de risco de viés (RoB 2) disponibilizado pela Cochrane. O grau de viés foi categorizado como baixo, alto ou algumas preocupações relacionadas aos seguintes domínios: (1) processo de randomização”, (2) “desvios da intervenção pretendida”, (3) “falta de resultados”, (4) “cálculo de resultados”, (5) “seleção de resultados relatados”, e (6) “viés geral”. Desacordos com relação ao risco de viés foram resolvidas entre três revisores.

#### 4. Resultados

A Figura 1 mostra o fluxograma da busca realizada juntamente com os estudos excluídos e elegíveis que compuseram esta RS. Ao todo, 582 artigos foram encontrados na triagem. Destes artigos, 227 foram excluídos por estarem duplicados. Com isso, 355 artigos foram avaliados conforme seus títulos e resumos, sendo 292 deles excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão (revisões, resumos, trabalhos não publicados em língua inglesa, cartas, estudos pré-clínicos e comentários).

Assim, 63 estudos foram lidos na íntegra e avaliados quanto à elegibilidade, sendo alguns excluídos por não possuírem um grupo controle com corticosteroide (n = 34), por usarem tecnologias baseadas em luz como adjuvante (n = 2), por serem estudos ainda em andamento (n = 17) ou por realizarem os tratamentos em pacientes que possuíam outras doenças associadas com a LEV. Com isso, três estudos foram incluídos nesta RS. Interessantemente, os estudos utilizaram três diferentes tecnologias baseadas em luz.

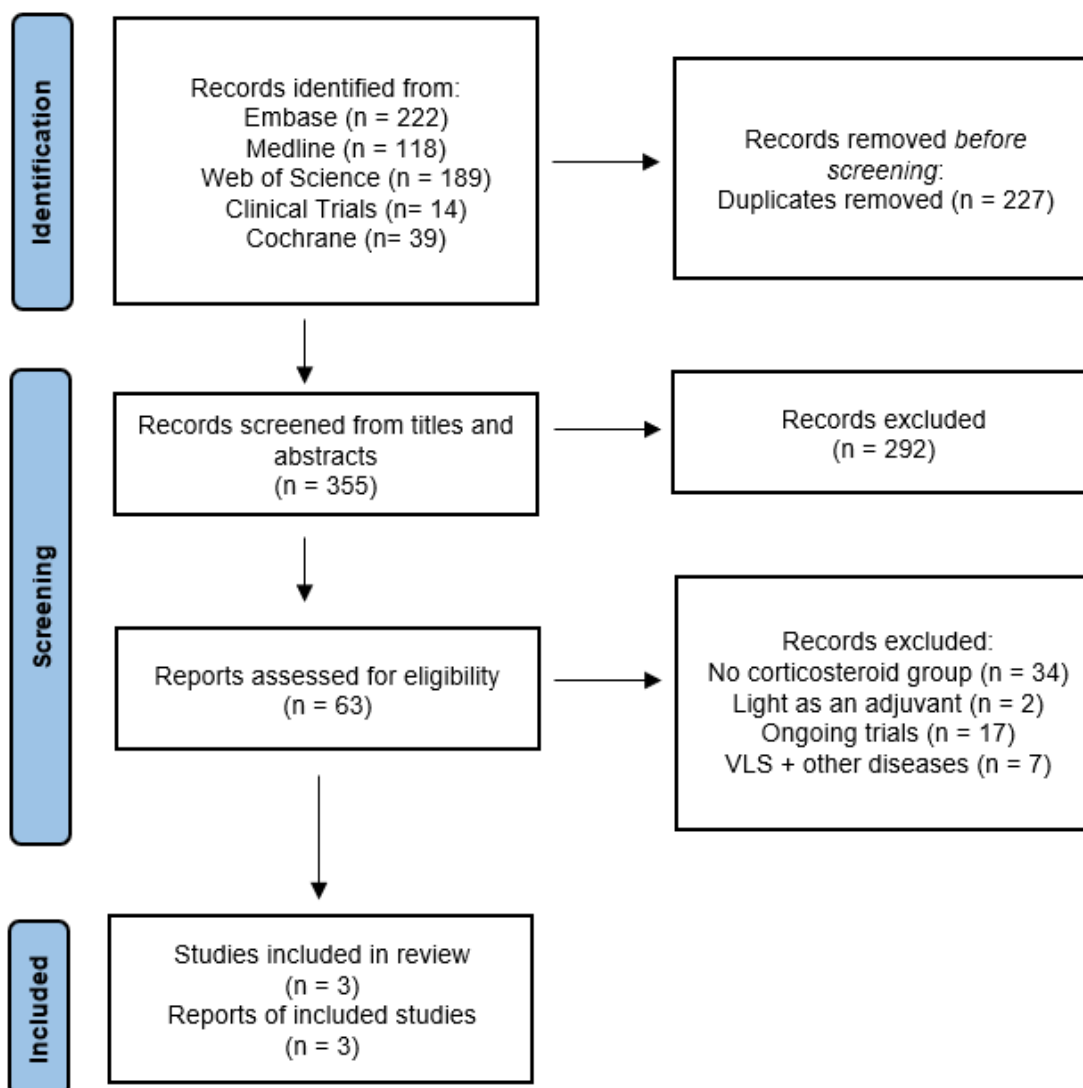


Figura 2: Fluxograma do PRISMA mostrando a seleção de estudos. VLS: *vulvar lichen sclerosus*

A Tabela 1 apresenta dados sobre o tratamento realizado com corticosteroide de alta potência pelos grupos controle. Todos os estudos utilizaram propionato de clobetasol a 0,5%, aplicados na região da vulva diariamente. O tempo experimental variou consideravelmente entre todos os estudos, sendo utilizado o tratamento tópico durante 4 (23), 8 (21) ou 12 semanas (24), com acompanhamento de resultados após a finalização da terapia de 3 (21) ou 6 meses (23, 24). Além disso, a quantidade de pacientes que completou os estudos também foi variável, sendo de 13 (21), 20 (24) ou 24 (23) mulheres avaliadas.

Tabela 1: Características dos grupos controle tratados com corticosteroide.

<b>Autor</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Corticosteroide</b>	<b>Protocolo</b>	<b>Tempo Experimental</b>	<b>Acompanhamento</b>
Burkett et al., 2021	24	Propionato de clobetasol 0,05%	Uma vez por dia	4 semanas	6 meses
Terras et al., 2014	13	Propionato de clobetasol 0,05%	Uma vez por dia	12 semanas	3 meses
Shi et al., 2016	20	Propionato de clobetasol 0,05%	Uma vez por dia	8 semanas	6 meses

A Tabela 2 apresenta o protocolo com as tecnologias baseadas em luz. Como já reportado, as fontes de luz utilizadas diferiram em todos os estudos, sendo elas: laser de CO<sub>2</sub> fracionado, terapia com UVA-A1 e terapia fotodinâmica com luz vermelha (633 nm) e ácido 5-aminolevulínico (ALA) a 10%.

No estudo de Burkett e colaboradores, os autores utilizaram um laser de CO<sub>2</sub> com comprimento de onda de 10,6 µm, potência de 26 W, tempo de permanência de 800 µs, espaçamento entre pontos de 800 µm e modo normal de varredura. Como protocolo experimental, 27 mulheres receberam irradiações a cada duas semanas, totalizando três aplicações em 6 semanas. Dois tratamentos adicionais foram realizados, onde os autores mudaram os parâmetros do laser (30 W, 1000 µs e 1000 µm), com um intervalo mínimo de 4 e máximo de 6 semanas. Antes do tratamento a laser, as pacientes receberam anestésico local (lidocaína a 2,5% e prilocaína a 2,5%). O acompanhamento das pacientes foi realizado por 6 meses.



A fototerapia com UV-A1 foi realizada utilizando comprimento de onda entre 340 e 400 nm, irradiância de 24 mW/cm<sup>2</sup> e doses de luz escalonadas do 10 ao 50/cm<sup>2</sup>. Terras e colaboradores reportaram o uso de 10 J/cm<sup>2</sup> no primeiro dia de aplicação, 20 J/cm<sup>2</sup> no segundo dia de aplicação, 30 J/cm<sup>2</sup> no terceiro dia de aplicação, 40 J/cm<sup>2</sup> no quarto dia de aplicação e 50 J/cm<sup>2</sup> no quinto até o último dia de tratamento de 12 semanas (21). Além disso, as 13 mulheres que finalizaram a pesquisa foram acompanhadas por 3 meses após a finalização do estudo.

Já Shi e colaboradores optaram pela terapia fotodinâmica com luz vermelha (comprimento de onda de 633 nm, dose de luz de 100 J/cm<sup>2</sup> e irradiância de 100 mW/cm<sup>2</sup>) associada com um precursor de protoporfirina IX, o ALA a 10% (24). As 20 mulheres receberam o ALA que ficou em contato com a lesão por 3 h. Após, as pacientes foram irradiadas com a luz vermelha por aproximadamente 16 min. O tratamento se repetiu a cada duas semanas, totalizando quatro aplicações em um total de 8 semanas, e as pacientes foram acompanhadas por até 6 meses após a finalização da pesquisa.

Tabela 2: Parâmetros e características experimentais dos grupos tratados com tecnologias baseadas em luz.

Autor	Número de pacientes	Tecnologia	Comprimento de onda (nm)	Dose de luz (J/cm <sup>2</sup> )	Irradiância (mW/cm <sup>2</sup> )	Power (W)	Tempo de permanência (μs)	Espaçamento entre pontos (μm)	Protocolo	Acompanhamento (meses)
Burkett et al.,	27	laser de CO <sub>2</sub> fracionado	10.600	-	-	26	800	800	3 vezes durante 6 semanas	6
						30	1000	1000	2 tratamentos adicionais com intervalo de 4 a 6 semanas	
Terras et al.,	13	Luz UV-A1	340 - 400	10, 20, 30, 40 e 50	24	-	-	-	4 vezes/semana durante 12 semanas	3
Shi et al.,	20	Luz vermelha combinada com ALA a 10%	633	100	100	-	-	-	4 vezes em intervalos de 2 semanas	6

A comparação dos principais resultados obtidos pelas pacientes tratadas com corticosteroide de alta potência ou tecnologias baseadas em luz está apresentada na Tabela 3.

O uso do laser de CO<sub>2</sub> fracionado pela equipe de Burkett e colaboradores promoveu maior alívio dos sintomas de irritação, erosão e do escore skindex-29, resultando em maior satisfação das pacientes (24). Após 6 meses, 89% (26/30) das participantes do grupo laser classificaram seus sintomas como “melhores ou muito melhores” em comparação com 62% (15,27) das pacientes do grupo controle. Além disso, mais participantes (81%, 24/30) no grupo de tratamento a laser estavam significativamente “satisfeitas ou muito satisfeitas” em comparação com o grupo tratado com corticosteroides (41%, 10/27).

Em relação à fototerapia com UV-A1, apesar das pacientes irradiadas terem relatado diminuição em sintomas como queimação e dor, as mulheres que receberam corticosteroide de alta potência relataram uma melhora tanto nos sintomas quanto na qualidade de vida e biópsia da pele, onde foi observada diminuição de infiltrado leucocitário, espessura do quorum, edema e aumento da densidade dérmica. Além disso, Terras e colaboradores também relataram eventos adversos apenas no grupo irradiado, como eritema, prurido, pele seca e bronzeamento da região (21).

Já o uso da terapia fotodinâmica mostrou resultados satisfatórios em relação a diminuição do tamanho da lesão, hiperqueratose, atrofia, esclerose e despigmentação, resultando em grande satisfação das pacientes mesmo que estas tenham relatado inchaço e vermelhidão local causadas pela terapia com luz. Além disso, vale ressaltar que Shi e colaboradores relataram que os resultados obtidos com o uso tópico de corticosteroide não foram melhores que os obtidos com o tratamento com ALA-PDT em nenhum parâmetro avaliado, além das pacientes relatarem efeitos adversos como prurido, queimação e dor na região (24).

Tabela 3: Comparação dos principais resultados obtidos pelos grupos tratados com tecnologias baseadas em luz e com corticosteroide de alta potência.

<b>Autor</b>	<b>Escore skindex-29</b>	<b>Resultados clínicos</b>	<b>Biópsia da lesão</b>	<b>Satisfação da paciente</b>	<b>Efeitos adversos</b>
Burkett et al., 2021	Diminuição dos sintomas com o laser de CO <sub>2</sub>	Laser de CO <sub>2</sub> diminuiu irritação e erosão	Corticosteroide diminuiu a atrofia urogenital	Maior com o uso do laser de CO <sub>2</sub>	Uma paciente tratada com corticosteroide apresentou herpes
Terras et al., 2014	Melhores escores no tratamento com corticosteroide	Corticosteroide diminuiu prurido, queimação e dor, enquanto a UV-A1 diminuiu queimação e dor	Corticosteroide diminuiu a quantidade de infiltrados linfocitários, edema, espessura da lesão e aumentou a densidade dérmica	Maior com o uso do corticosteroide	UV-A1 causou eritema, prurido, xerose cutânea e bronzeamento
Shi et al., 2016	-	ALA-PDT obteve melhores resultados na diminuição do tamanho da lesão, hiperqueratose, atrofia, esclerose e despigmentação	-	Maior com o uso da terapia fotodinâmica	Corticosteroide causou prurido, queimação e dor, enquanto o ALA-PDT provocou inchaço e vermelhidão

A Figura 2 apresenta o risco de viés avaliado para cada estudo incluído, julgando-se os diferentes domínios como baixo, algumas preocupações ou alto risco. Para isso, foram avaliadas as categorias: “processo de randomização”, “desvios da intervenção pretendida”, “falta de resultados”, “cálculo dos resultados”, “seleção dos resultados relatados” e, por último, uma conclusão da confiabilidade dos estudos em “viés geral”.

O risco de viés geral foi considerado baixo para os três artigos avaliados, sendo que o artigo de Burkett e colaboradores (23) apresentou baixo risco de viés em todos os domínios analisados. Já os trabalhos de Terra e colaboradores (21) e Shi e colaboradores (24) mostraram algumas preocupações na categoria “desvio da intervenção pretendida”, pois não ficou claro se as pacientes e a equipe envolvida no estudo eram cegas com relação à intervenção recebida. Apesar disso, todos os três estudos foram considerados confiáveis pelos avaliadores.

	Processo de randomização	Desvios da intervenção pretendida	Falta de resultados	Cálculo de resultados	Seleção de resultados relatados	Viés geral
Burkett et al., 2021	+	+	+	+	+	+
Terras et al., 2014	+	?	+	+	+	+
Shi et al., 2016	+	?	+	+	+	+

Figura 3: Gráfico do risco de viés: julgamento dos autores da revisão sobre cada item do risco de viés: “?” (algumas preocupações), “+” (baixo risco de viés).

## 5. Discussão

As dermatoses vulvares, como o LEV, podem afetar o bem-estar psicológico, psicossocial e social da mulher e seu tratamento protocolado com o uso de corticosteroides de alta potência promove efeitos adversos que impactam negativamente na vida das pacientes (1-4). Conseqüentemente, faz-se necessário melhorar o prognóstico e a qualidade de vida das pacientes com LEV com a introdução de novas tecnologias para seu tratamento. Terapias baseadas em luz, propostas como alternativa terapêutica, são ainda estratégias que não fazem parte da medicina convencional. Com isso, essa revisão buscou realizar uma síntese de evidências que pode auxiliar na implementação destas novas tecnologias em serviços de saúde, disponibilizadas de forma igualitária à toda a comunidade.

Analisando as informações obtidas nos artigos selecionados, observa-se que as mulheres dos grupos tratados com corticosteroides de alta potência receberam propionato de clobetasol por 4 (23), 8 (24) ou 12 semanas (21), com acompanhamento após o término da terapia pelos 3 (21) ou 6 meses seguintes (23, 24). Adicionalmente a isso, foi relatado maior quantidade de efeitos adversos nestes grupos controle, como o aparecimento de herpes genital em uma paciente (23), prurido, queimação e/ou dor recidiva e com piora ao longo do período analisado (24).

Apenas um dos estudos analisados relatou uma eficácia maior do propionato de clobetasol em relação à terapia com luz UV-A1 (21). Embora neste estudo a fototerapia não tenha sido tão eficaz quanto à terapia tópica medicamentosa, ela resultou em melhora clínica significativa e redução do ardor e/ou dor. O completo mecanismo de ação da fototerapia com UV-A1 ainda é incerto, porém, sabe-se que este comprimento de onda provoca aumento da produção de colagenase em fibroblastos lesionados, do hormônio estimulante de  $\alpha$ -melanócitos, da expressão da citocina antifibrótica interferon- $\gamma$  e diminuição de produção das interleucinas 6 e 8 (28-34).

Gambichler e colaboradores (35) também utilizaram a UV-A1 em pacientes com LEV. A equipe avaliou a modulação epigenética causada pelo tratamento, assim como a segurança do uso desta monoterapia. Para isso, a equipe tratou 10 pacientes com LEV com UV-A1 quatro vezes por semana durante 3 meses. Após o término do protocolo, os autores concluíram que a LEV está associada à expressão alterada de

enzimas de fundo epigenético, o que poderia promover um risco aumentado de fotocarcinogênese.

No segundo trabalho com compôs esta RS, as pacientes que foram irradiadas com o laser fracionado de CO<sub>2</sub> (800 um; 800 us) receberam anestesia local (lidocaína 2.5% e procaína 2,5%) para realizar as 3 aplicações ao longo de 6 semanas. Foi relatado que a terapia promoveu significativa redução da irritação e da erosão local, sem efeitos colaterais (23). Estes resultados podem ser explicados pelos mecanismos promovidos pelo laser., O comprimento de onda de 10.600 nm é fortemente absorvido pela água. Assim, o uso do laser de CO<sub>2</sub> fracionado causa o choque térmico de proteínas nos pontos onde a luz é entregue, fazendo com que citocinas e fatores de crescimento recrutem e estimulem o crescimento de fibroblastos, biossíntese de colágeno e restauração da matriz extracelular com fibras colágenas organizadas (36, 37).

Contudo, este resultado não foi encontrado por Mitchell e colaboradores (36), no qual 20 mulheres compuseram o grupo que recebeu cinco irradiações com laser de CO<sub>2</sub> fracionado por um período de 24 semanas. A equipe avaliou histopatologicamente amostras de biópsias em comparação com o grupo *sham* (que recebeu irradiações simuladas), não encontrando mudanças estatisticamente significativas entre as intervenções e concluindo que o laser de CO<sub>2</sub> fracionado não é um tratamento eficaz para o LEV.

Por último, a terapia fotodinâmica com luz vermelha (633 nm) e ALA a 10%, aplicada 4 vezes por 8 semanas, foi outra terapia incluída nesta RS e relatada como mais eficiente pelas pacientes em relação ao corticosteroide de alta potência, apesar de terem relatado edema e vermelhidão no local tratado. As reações adversas relatadas pelas pacientes que receberam ALA-PDT já são conhecidas e esperadas (39). A literatura sugere que substâncias citotóxicas ou de inflamação geradas pela reação fotodinâmica e parâmetros como localização da lesão, tempo de tratamento e irradiância da fonte de luz desempenhem papel na patogênese da dor. Contudo, ao longo do tratamento, a dor, a vermelhidão e o edema diminuem, possivelmente devido à melhora da lesão e da redução de reações inflamatórias (39).

Outras tecnologias, como a PBM, também foram utilizadas no tratamento de LEV. Belotto em seu trabalho de mestrado (6), por exemplo, concluiu que a PBM e

a PDT foram igualmente efetivas no tratamento de LEV. Além disso, outros lasers de alta potência também foram propostos no tratamento de LEV como terapia única ou adjuvante ao corticosteroide de alta potência, mostrando bons resultados (40-41). Entretanto, poucos estudos comparam estas novas tecnologias ao tratamento convencional.

Esperamos que esta RS motive mais estudos clínicos randomizados que comparem os desfechos obtidos por tecnologias baseadas em luz e corticosteroides de alta potência no tratamento de LEV.



## **6. Conclusão**

Embora não haja um protocolo validado para as diferentes tecnologias baseadas em luz, esta RS conclui que laser de CO<sub>2</sub> fracionado e ALA-PDT são promissoras para o tratamento de LEV. Mais estudos clínicos randomizados devem ser realizados para que estas novas tecnologias possam ser incorporadas aos serviços de saúde, de modo a oferecer melhor qualidade de vida para a paciente.

## Referências Bibliográficas

1. Fistarol, SK., Itin, PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus. *Am J Dermatol.* 2013; Feb14 (1):27-47
2. Fruchter R, Melnick, L,Pomeranz M.K. Lichenoid vulvar disease: a review. *Int. JWomen's Dermatol.* 2017; Mar 27; 3 (1): 58-64
3. Sheinis M., Selk, A. Development of the adult vulvar lichen sclerosus severity scale-aDelphiconsensus exercise for item generation. *J Low Genit Tract Dis.* 2018;22 (1): 66-73
4. Lewis FM, Tatnall FM, Velangi SS, Bunker CB, Kumar A, BrackenburyF, Mohd Mustapa MF, Exton LS. British Association of Dermatologists Guidelines for the management of lichen sclerosus. *Br J Dermatol.* 2018. Apr 178(4): 839-853
5. Belotto RA. Líquen escleroso vulvar: fotobiomodulação e terapia fotofinâmica como alternativas à cortocoterapia. 2015. 65 f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação e Biofotônica Aplicada às Ciências da Saúde) – Universidade Nova de Julho, São Paulo.
6. Terlou A, Santegoets LAM, van der Meijden WI, Heijmans-Antonissen C, Swagemakers SMA, van der Spek PJ, Ewing PC, van Beurden M, Helmerhorst TJM, Blok LJ. An Autoimmune Phenotype in Vulvar Lichen Sclerosus and Lichen Planus: A Th1 Response and High Levels of MicroRNA-155. *J Invest Dermatol*, 132(3):658-666, 2012.
7. Oyama N, Chan I, Neill SM, Hamada T, South AP, Wessagowit V, Wojnarowska F, D'Cruz D, Hughes GJ, Black MM, McGrath JA. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Lancet*, 362(9378):118-123 ,2003.
8. Gambichler T, Kammann S, Tigges C, Kobus S, Skrygan M, Meier JJ, Kohler CU, Scola N, Stucker M, Bechara FG, Altmeyer P, Kreuter A. Cell cycle regulation and proliferation in lichen sclerosus. *Regul Peptides*, 167(2-3):209-214,2011.
9. Monsalvez V, Rivera R, Vanaclocha F. Lichen sclerosus. *Actas Dermosifiliogr*, 101(1):31-38, 2010.

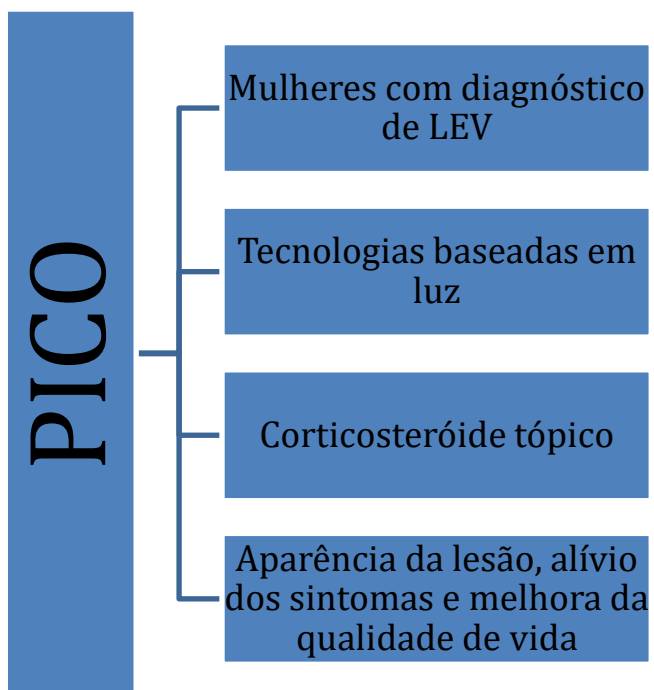
10. Borges, C. O. L., Bermudez, L., González, S., Querejeta, M., & Acosta, A. (2019). Liquen escleroso genital y extragenital en la infancia: A propósito de un caso clínico. *Revista Chilena de Dermatología*, 34(4).
11. NEIL, S. M.; LEWIS, F. M.; TATNALL, F. M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus. *The British Journal of Dermatology*, England, v. 164, n. 4, p.672-682, 2010.
12. Lipkin D, Kwon Y. Therapies and Nursing Care of Women with Vulvar Dermatologic Disorders. *Jogn-Journal of Obstetric Gynecologic and Neonatal Nursing* 2014; 43(2):246-252.
13. Brodrick B, Belkin ZR, Goldstein AT. Influence of treatments on prognosis for vulvar lichen sclerosus: facts and controversies. *Clin Dermatol*, 31(6):780-6, 2013.
14. Thorstensen K.A.; Birenbaum D.L. Recognition and management of vulvar dermatologic conditions: lichen sclerosus, lichen planus and lichen simplex chronicus. *J Midwifery Womens Health* .2012; 57(3): 260-275.
15. Andrew Lee M.B.B.S.; Bradford J. , Fischer G .Long term management of adult vulvar lichen sclerosus : a prospective cohort study of 507 women. *JAMA Dermatol.*2015;151(10):1061-7
16. Johnson E.; Groben P.; Eanes A.; Iyer P.; Ugoeke J.; Zolnoum D. Vulvar Skin Atrophy induced by Topical Glucocorticoids. *J Midwifery Womens Health.*2012; 57(3):296-299.
17. Gad, F.; Zahra, T.; Hasan; T.; Hamblin, M. R.; *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004, 48, 2173.
18. Mitchell L, Goldstein AT, Heller D, Mautz T, Thorne C, Joyce Kong SY, Sophocles ME, Tolson H, Krapf JM. Fractionated Carbon Dioxide Laser for the Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus: A Randomized Controlled Trial. *Obstet. Gynecol.* 2021, Jun 1;137(6):979-987.
19. Burkett LS, Siddique M, Zeymo A, Brunn EA, Gutman RE, Park AJ, Iglesia CB. Clobetasol compared with fractionated carbon dioxide laser for lichen sclerosus: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology.* 2021 Jun 1;137(6):968-78.
20. Terras S, Gambichler T, Moritz RK, Stücker M, Kreuter A. UV-A1 phototherapy vs clobetasol propionate, 0.05%, in the treatment of vulvar lichen sclerosus: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2014 Jun;150(6):621-7.

21. Duarte I, Buense R, Kobata C. Fototerapia. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [online]. 2006, v. 81, n. 1 [Acessado 12 Julho 2022], pp. 74-82. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0365-05962006000100010>>. Epub 12 Abr 2006. ISSN 1806-4841.
22. Gambichler T, Schmitz L. Ultraviolet A1 phototherapy for fibrosing conditions. *Frontiers in Medicine*. 2018 Aug 27;5:237.
23. Shi L, Miao F, Zhang LL, Zhang GL, Wang PR, Jie JI, Wang XJ, Huang Z, Wang HW, Wang XL. Comparison of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy and clobetasol propionate in treatment of vulvar lichen sclerosus. *Acta Dermato-Venereologica*. 2016 Jul 1;96(5):684-8.
24. World Health Organization. Health Intervention and Technology assessment in support of universal health coverage [acesso em 04 jul 2021]. Disponível em: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB134/B134\\_30-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB134/B134_30-en.pdf).
25. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº. 2510, de 19 de dezembro de 2005. Institui Comissão para Elaboração da Política de Gestão Tecnológica no âmbito do Sistema Único de Saúde – CPGT. [acesso em 04 jul 2021]. Disponível em: [http://www.funasa.gov.br/site/wp-content/files\\_mf/Pm\\_2510\\_2005.pdf](http://www.funasa.gov.br/site/wp-content/files_mf/Pm_2510_2005.pdf).
26. Brasil. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. Diretrizes Metodológicas – elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. [acesso em 04 jul 2021]. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_elaboracao\\_sistematica.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistematica.pdf).
27. Kreuter A, Breuckmann F, Uhle A, et al. Low-dose UVA1 phototherapy in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(5):740-747.
28. Brenneisen P, Briviba K, Wlaschek M, Wenk J, Scharffetter-Kochanek K. Hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) increases the steady-state mRNA levels of collagenase/MMP-1 in human dermal fibroblasts. *Free Radic Biol Med*. 1997;22(3):515-524.
29. Kiss M, Wlaschek M, Brenneisen P, et al. Alpha-melanocyte stimulating hormone induces collagenase/matrix metalloproteinase-1 in human dermal fibroblasts. *Biol Chem Hoppe Seyler*. 1995; 376(7):425-430.
30. Kreuter A, Hyun J, Skrygan M, et al. Ultraviolet A1-induced downregulation of human beta-defensins and interleukin-6 and interleukin-8 correlates with

- clinical improvement in localized scleroderma. *Br J Dermatol.* 2006;155(3):600-607.
31. Edwards DR, Murphy G, Reynolds JJ, et al. Transforming growth factor beta modulates the expression of collagenase and metalloproteinase inhibitor. *EMBO J.* 1987;6(7):1899-1904.
  32. Gambichler T, Tomi NS, Skrygan M, Altmeyer P, Kreuter A. Alterations of TGF-beta/Smad mRNA expression in atopic dermatitis following narrow-band ultraviolet B phototherapy: results of a pilot study. *J Dermatol Sci.* 2006;44(1):56-58.
  33. El-Mofty M, Mostafa W, Esmat S, et al. Suggested mechanisms of action of UVA phototherapy in morphea: a molecular study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2004;20 (2):93-100.
  34. Gambichler T, Terras S, Kreuter A, Skrygan M. Altered global methylation and hydroxymethylation status in vulvar lichen sclerosus: further support for epigenetic mechanisms. *Br J Dermatol.* 2014 Mar;170(3):687-93. doi: 10.1111/bjd.12702. PMID: 24164308.
  35. Zerbinati N, Serati M, Origoni M, Candiani M, Iannitti T, Salvatore S, et al. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers Med Sci* 2015; 30:429–36.
  36. Salvatore S, Leone R, Maggiore U, Athanasiou S, Origoni M, Candiani M, et al. Histological study on the effects of microablative fractional CO2 laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study. *Menopause* 2015;22:845–9. doi: 10.1097/GME.0000000000000401.
  37. Mitchell L, Goldstein AT, Heller D, Mautz T, Thorne C, Joyce Kong SY, Sophocles ME, Tolson H, Krapf JM. Fractionated Carbon Dioxide Laser for the Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2021 Jun 1;137(6):979-987. doi: 10.1097/AOG.0000000000004409. PMID: 33957648; PMCID: PMC8132913.
  38. Barge J, Glanzmann T, Zellweger M, Salomon D, van den Bergh H, Wagnieres G. Correlations between photoactivable porphyrins' fluorescence, erythema and the pain induced by PDT on normal skin using ALA-derivatives. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2013; 10: 683–693.

39. Miller IM, Nielsen JS, Lophaven S, Jemec GB. Factors related to pain during routine photodynamic therapy: a descriptive study of 301 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 1275–1281.
40. Ogrinc UB, Senčar S, Luzar B, Lukanović A. Efficacy of non-ablative laser therapy for lichen sclerosis: a randomized controlled trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2019 Dec 1;41(12):1717-25.
41. Gómez-Frieiro M, Laynez-Herrero E. Use of Er:YAG laser in the treatment of vulvar lichen sclerosis. *Int J Womens Dermatol*. 2019 Jun 4;5(5):340-344.

## **APÊNDICE 1: Pergunta PICO**



## APÊNDICE 2: Tabela de elegibilidade – grupo controle / grupo de intervenção / desfecho / conclusão

Article	Author	Control group				Follow-up
		Patients	Corticosteroid	Steroid application	Experimental time	
Clobetasol Compared With Fractionated Carbon Dioxide Laser for Lichen Sclerosus: A Randomized Controlled Trial	Burkett et al., 2021	24	clobetasol propionate 0.05%	once daily	4 weeks	6 months
UV-A1 phototherapy vs clobetasol propionate, 0.05%, in the treatment of vulvar lichen sclerosus: a randomized clinical trial	Terras et al., 2014	13	clobetasol propionate 0.05%	once daily	12 weeks	3 months
Comparison of 5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy and Clobetasol Propionate in Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus	Shi et al., 2016	20	clobetasol propionate 0.05%	once daily	8 weeks	6 months

Irradiated group											
Patients	Treatment type	Anesthetic	Wavelength	Fluence	Irradiance	Power	Dwell time	Dot spacing	Irradiation quantity	Experimental time	Follow-up
27	Fractionated CO2 laser	lidocaine 2.5% and prilocaine 2.5%	-	-	-	26 W	800 µs	800 µm	3 times total	6 weeks	6 months
13	UV-A1 phototherapy	-	340 - 400 nm	10, 20, 30, 40 e 50 J/cm <sup>2</sup>	24mW/cm <sup>2</sup>	-	-	-	4 times per week	12 weeks	3 months
20	10% 5-ALA photodynamic	-	633 nm	100 J/cm <sup>2</sup>	100 mW/cm <sup>2</sup>	-	-	-	4 times total	8 weeks	6 months



Outcomes					Conclusion
Skindex-29 score	Clinical outcomes	Skin biopsy	Patient satisfaction	Adverse events	
↓ light (symptoms)	↓ light (irritation or tearing, phimosis and erosion) ↓ steroid (urogenital atrophy)	-	↑ light	steroid (genital herpes in one patient)	light
↓ steroid	↓ steroid (pruritus, burning and/or pain) ↓ light (burning and/or pain)	steroid (↓ lymphocytic infiltrates, ↓ corium thickness, ↓ edema, ↑ dermal density)	-	light (erythema, pruritus, xerosis cutis, tanning)	steroid
-	↓ ↓ light and ↓ steroid (lesion size, hyperkeratosis, atrophy, sclerosis, depigmentation)	-	↑ light	steroid (pruritus, burning or pain feeling reappeared or becoming worse over time) light (redness and swelling)	light

**INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES**  
**Diretoria de Pesquisa, Desenvolvimento e Ensino**  
**Av. Prof. Lineu Prestes, 2242 – Cidade Universitária CEP: 05508-000**  
**Fone (11) 2810-1570 ou (11) 2810-1572**  
**SÃO PAULO – São Paulo – Brasil**  
**<http://mprofissional.ipen.br>**

**O Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) é uma Autarquia vinculada à  
Secretaria de Desenvolvimento Econômico do Governo do Estado de São Paulo e gerida técnica e  
administrativamente pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), órgão do Ministério da  
Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI) do Governo Federal.**