

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**Experiência com radiofrequência não ablativa no tratamento do líquen
escleroso vulvar**

Rodrigo Rossi Balbinotti

Porto Alegre, 2021

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

Experiência com radiofrequência não ablativa no tratamento do líquen escleroso vulvar

Rodrigo Rossi Balbinotti

Orientadora: Prof. Dra. Janete Vettorazzi

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2021

“O principal objetivo da educação é criar pessoas capazes de fazer coisas novas e não simplesmente repetir o que outras gerações fizeram.”

Jean Piaget

DEDICATÓRIA

Ao meu pai (*in memoriam*), que talvez por não ter tido a oportunidade de ir muito adiante nos estudos sempre se orgulhava muito das minhas conquistas. Tenho certeza que hoje está radiante.

AGRADECIMENTOS

Ao Marcelo, por todas as renúncias ao longo desses 2 anos e, antecipadamente, por todas as dos próximos 4 anos.

À minha orientadora Prof. Dra Janete Vettorazzi, por ter acreditado que mesmo depois de tantos anos longe do ambiente acadêmico eu conseguiria chegar até aqui.

À minha amiga Fernanda Santos Grossi, por ser uma inspiração diária e uma eterna meta a ser atingida.

À UFRGS e ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia, por terem provido educação de qualidade irretocável num cenário tão confuso e instável durante a pandemia.

A todos os professores que contribuíram com a minha formação, em especial ao Dr. Paulo Agostinho Damiani (*in memoriam*), que me apresentou à patologia do trato genital inferior, e à Dra Cláudia Márcia de Azevedo Jacyntho, que sempre foi meu exemplo de ponderação, seriedade e dedicação.

À Prof. Dra Márcia Luiza Montalvão Appel Binda, que me acolheu no seu ambulatório.

À bolsista Luciana Borges Chagas, por organizar as minhas sextas-feiras.

Às pacientes que aceitaram contribuir com essa pesquisa, na esperança de melhorar. Desejo que tenhamos ótimas notícias em breve.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	8
LISTA DE TABELAS E FIGURAS DA REVISÃO DE LITERATURA	9
LISTA DE TABELAS E FIGURAS DO ARTIGO EM INGLÊS	10
RESUMO	11
ABSTRACT	12
INTRODUÇÃO	13
REVISÃO DA LITERATURA	15
1 Estratégias para localizar e selecionar informações	15
2 Mapa conceitual esquemático	17
3 Líquen escleroso vulvar	17
3.1 A doença	18
3.2 A histologia	19
3.3 As opções terapêuticas vigentes	21
3.3.1 Corticoide tópico de alta potência	21
3.3.2 Opções alternativas e complementares	24
4 Terapias com energia em ginecologia	26
4.1 Laser em ginecologia	29
4.1.1 Laser no líquen escleroso vulvar	30
4.2 Radiofrequência em ginecologia	33
4.2.1 Radiofrequência no líquen escleroso vulvar	36
JUSTIFICATIVA	38
HIPÓTESES	39
OBJETIVOS	40
REFERÊNCIAS	41
ARTIGO EM INGLÊS	45
CONSIDERAÇÕES FINAIS	49

PERSPECTIVAS	50
ANEXOS	51

LISTA DE ABREVIATURAS

LE - líquen escleroso
LEV - líquen escleroso vulvar
VLS - *vulvar lichen sclerosus*
CT - corticosteroide tópico
CTs - corticosteroides tópicos
RF - radiofrequência
RFNA - Radiofrequência Não-Ablativa
NARF - *non-ablative radiofrequency*
ISSVD - *The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease*
FEBRASGO - Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
RFFMA - Radiofrequência Fracionada Microablativa
Th1 - linfócito T *helper* do tipo 1
ECM1 - proteína 1 da matriz extracelular
miR-155 - micro-RNA 155
p53 - proteína citoplasmática supressora de tumor 53
CDKN2A - *Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A*
PRP - plasma rico em plaquetas
PDGF - *platelet-derived growth factor*
TGF- β - *transforming growth factor beta*
EGF - *epidermal growth factor*
TFD - terapia fotodinâmica
HIFU - ultrassom microfocado
FDA - *Food and Drug Administration*
Er:YAG - *erbium-doped yttrium aluminium garnet*
Nd:YAG - *neodymium-doped yttrium aluminium garnet*
CO₂ - dióxido de carbono
nm - nanômetro
SGUM - síndrome genitourinária da menopausa
J - joule
Hz - hertz
PRISMA - *Preferred Reporting Items and Systematic reviews and Meta-Analyses*
mRNA - RNA mensageiro

LISTA DE TABELAS E FIGURAS DA REVISÃO DE LITERATURA

Tabela 01: Resultados da revisão sistemática	16
Figura 01: Histologia clássica do líquen escleroso vulvar	21
Figura 02: Modelo esquemático da profundidade de penetração do laser	27
Figura 03: Modelo esquemático do espectro eletromagnético	28
Figura 04: Modelo esquemático da profundidade de ação da RFNA	35

LISTA DE TABELAS E FIGURAS DO ARTIGO EM INGLÊS

Figure 1: A e B – aparência da vulva pré e pós-tratamento (caso 1)	46
Figure 2: A e B – achados histológicos pré e pós-tratamento (caso 2)	47
Figure 3: A e B – achados histológicos pré e pós-tratamento (caso 3)	47

RESUMO

Introdução: O líquen escleroso vulvar (LEV) é uma doença crônica de etiologia incerta. Acomete mulheres de todas as faixas etárias, mas em especial aquelas no período menopausal. Tem como principal sintoma o prurido, além de queimação e dor vulvar. Apresenta-se clinicamente pelo achado de placas esbranquiçadas, fissuras, atrofia, apagamento dos sulcos anatômicos, hipocromia e espessamento da camada córnea. O tratamento padrão, com corticoterapia tópica, visa o alívio dos sintomas através da redução do processo inflamatório e a prevenção da evolução para o carcinoma escamoso da vulva. Entretanto, diversas opções terapêuticas vêm sendo estudadas e testadas ao longo dos anos, buscando especialmente o conforto da mulher, a adesão ao tratamento e a minimização dos efeitos colaterais de atrofia e afinamento da pele vulvar. **Objetivo:** avaliar a ação da radiofrequência não ablativa (RFNA) como uma opção para o tratamento do LEV. **Método:** série de casos incluindo mulheres com diagnóstico histopatológico de LEV, refratárias a outros tratamentos, monitoradas através de biópsia de vulva pré e pós-tratamento, além de questionários e registros fotográficos. **Resultados:** na análise histológica foi demonstrado aumento da maturação epitelial, melhora na organização da camada basal, espessamento da pele e aumento da camada granular. Também foi observada neocolagênese, com arranjos aleatórios de colágeno, aumento do número de fibroblastos e da densidade do estroma e redução do processo inflamatório. Os registros das imagens de vulvoscopia mostraram melhora do aspecto da pele vulvar, e as respostas aos questionários revelaram melhora dos sintomas apresentados pelas pacientes. **Conclusão:** a RFNA foi benéfica em todos os casos relatados e pode representar uma importante ferramenta para o tratamento do LEV. É um recurso seguro, com mínimo ou nenhum desconforto durante a aplicação, de fácil aderência e grande praticidade. Os ensaios clínicos randomizados são necessários para quantificar a equivalência ou superioridade desse método em comparação com o tratamento padrão.

Palavras-chave: *Líquen Escleroso Vulvar; Terapia por Radiofrequência; Pele; Vulva*

ABSTRACT

Introduction: Vulvar lichen sclerosus (VLS) is a chronic disease of uncertain etiology. It affects women of all age groups, but especially those in the menopausal period. Its main symptom is itching, in addition to burning and vulvar pain. It presents clinically due to the finding of white plaques, fissures, atrophy, flatness of the anatomic furrows and thickening of the stratum corneum. Standard treatment, with topical corticosteroid therapy, aims to relieve symptoms by reducing the inflammatory process and preventing the progression to squamous cell carcinoma of the vulva, however, several therapeutic options have been studied and tested over the years, especially seeking the comfort of the women, adherence to treatment and minimization of the side effects of atrophy and thinning of the vulvar skin. **Objective:** to evaluate the action of non-ablative radiofrequency (NARF) as an option for the treatment of VLS. **Method:** this case series includes women with a histopathological diagnosis of VLS, refractory to other treatments, monitored through pre- and post-treatment vulvar biopsy, in addition to questionnaires and photographic records. **Results:** histologist analysis demonstrated an increase in epithelial maturation, improvement in the organization of the basal layer, thickening of the skin and an increase in the granular layer. Neocollagenesis was also observed, with random collagen arrangements, increases in the number of fibroblasts and in the density of the stroma, and a reduction in the inflammatory process. Vulvoscopy imaging records showed an improvement in the appearance of the vulvar skin, and the answers to the questionnaires revealed an improvement in the symptoms presented by the patients. **Conclusion:** NARF was beneficial in all cases reported and may represent an important tool for the treatment of VLS. It is a safe resource, with minimal or no discomfort during application, easy adherence, and great practicality. Randomized clinical trials might be able to quantify the equivalence or superiority of this method compared with standard treatment.

Keywords: *Vulvar Lichen Sclerosus; Radiofrequency Therapy; Skin; Vulva*

INTRODUÇÃO

O líquen escleroso é uma dermatose inflamatória crônica e benigna, mediada por linfócitos, com predominante localização vulvar. Afeta tanto a derme quanto a epiderme. Acomete principalmente mulheres adultas e em especial no período pós-menopausal. Caracteriza-se pelo sintoma de prurido vulvar e pela presença de placas branco-nacaradas, que podem agrupar-se e assumir progressivamente aspecto apergaminhado na pele (1, 2).

A etiologia do LEV ainda é desconhecida, mas há evidências de base multifatorial. A origem imunológica é o principal mecanismo relacionado com o desenvolvimento da doença, o que é corroborado pela pronta resposta clínica ao uso de corticoides tópicos de alta potência, atualmente o tratamento padrão (2, 3). Todavia, tal tratamento pode causar atrofia de pele, estrias, despigmentação e não promove a cura, sendo importante a investigação e experimentação de novas terapias (4).

É considerada a principal doença crônica da vulva, com uma prevalência de 1:30 a 1:1000. Os sintomas mais frequentes são prurido, irritação local, disúria, dispareunia, fissuras, dor genital e estenose (5). A atrofia genital é fruto da cronicidade do processo e por vezes impede a relação sexual ou mesmo o toque unidigital no exame ginecológico. Além disso, o LEV tem potencial de malignização em torno de 4%, sendo considerado uma via de carcinogênese vulvar, encontrando-se índices de 32 a 76% de adjacência de líquen nos diagnósticos de carcinoma escamoso da vulva (3).

Do ponto de vista histológico, na derme superior ocorre edema, aplanamento das papilas dérmicas com infiltrado inflamatório e homogeneização do colágeno subjacente. Na derme média ocorre infiltrado inflamatório focal ou em faixa. Na epiderme ocorre hiperqueratose com tamponamento folicular e diminuição da camada de Malpighi com degeneração hidrópica da camada basal (6).

A radiofrequência transcutânea não ablativa, por seu efeito térmico controlado, promove vasodilatação, aumento circulatório, aumento das células de defesa, maior nutrição e hidratação celular (7). Pelo aquecimento, o colágeno é transformado de uma estrutura de alta organização para um gel desorganizado (desnaturação). Esse efeito depende da temperatura atingida e do tempo de

exposição do tecido. O efeito tardio da RFNA se dá através da estimulação fibroblástica com maior produção de colágeno e neocolagênese (6, 7). A RFNA vem sendo utilizada e estudada há tempo por dermatologistas no tratamento da flacidez de pele (8). A maioria dos estudos dos efeitos da RFNA no trato geniturinário se relacionam aos sintomas de atrofia pós-menopausa, incontinência urinária, flacidez vulvovaginal e função sexual. O aparelho emissor da RFNA contém sensores que informam continuamente a temperatura atingida, o que permite o controle fino da energia aplicada, minimizando os riscos e otimizando os resultados (7, 9). A análise histopatológica dos tecidos submetidos à RFNA em dermatologia e no tratamento da síndrome geniturinária da menopausa instiga a aplicabilidade do método sobre as alterações encontradas na derme e epiderme do LEV. Análises histológicas de biópsias realizadas após 3 aplicações de RFNA demonstram aumento da maturação epitelial, melhora da organização da camada basal, espessamento da mucosa e aumento da camada granular. Observa-se ainda a neocolagênese, com arranjos aleatórios do colágeno, aumento do número de fibroblastos e aumento da densidade do estroma, e redução do processo inflamatório (8, 10).

REVISÃO DA LITERATURA

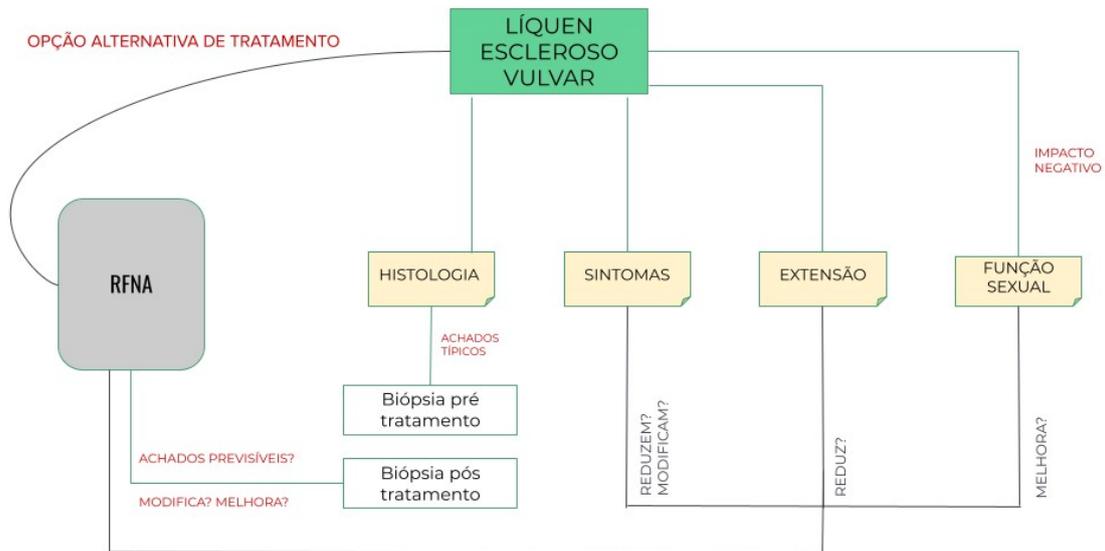
1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

A busca de artigos para a revisão da literatura foi realizada nas bases de dados Pubmed, Embase e Cochrane Central Register of Controlled Trials, utilizando os seguintes descritores: 1. lichen sclerosus 2. radiofrequency therapy 3. laser therapy. O rastreamento inicial, mais amplo, foi realizado através da PubMed com os seguintes descritores e combinações: ((Vulvar Lichen Sclerosus[mh] OR Vulvar Lichen Scleros*[tw] OR "Lichen Sclerosus of Vulva*" [tw] OR Kraurosis Vulv*[tw] OR genital lichen Scleros*[tw]) AND (Radiofrequency Therapy[mh] OR Radiofrequency[tw] OR Radio-Frequency[tw] OR Radio Frequency[tw] OR Catheter Ablation*[tw] OR Electrical Catheter*[tw] OR Electric Catheter*[tw] OR Electric Ablation*[tw] OR Electrical Ablation*[tw] OR Short-Wave Therap*[tw] OR Shortwave Therap*[tw] OR Short wave Therap*[tw] OR Laser Therapy[mh:noexp] OR Low-Level Light Therapy[mh] OR Laser*[tw] OR Light Therap*[tw] OR Photobiomodulation Therap*[tw] OR LLLT[tw] OR Photochemotherapy[mh] OR Photochemotherap*[tw] OR Energy[tw] OR Therm*[tw] OR Technolog*[tw] OR Pulse*[tw] OR Photodynamic[tw] OR Irradiat*[tw] OR Radiat*[tw])), **OR** ((Lichen Sclerosus et Atrophicus[mh] OR Lichen Scleros*[tw]) AND (Radiofrequency Therapy[mh] OR Radiofrequency[tw] OR Radio-Frequency[tw] OR Radio Frequency[tw] OR Catheter Ablation*[tw] OR Electrical Catheter*[tw] OR Electric Catheter*[tw] OR Electric Ablation*[tw] OR Electrical Ablation*[tw] OR Short-Wave Therap*[tw] OR Shortwave Therap*[tw] OR Short wave Therap*[tw] OR Laser Therapy[mh:noexp] OR Low-Level Light Therapy[mh] OR Laser*[tw] OR Light Therap*[tw] OR Photobiomodulation Therap*[tw] OR LLLT[tw])). A busca resultou em 85 artigos relevantes no ajuste da busca para termos adicionais ou exclusão dos não pertinentes, e para a base Embase foram localizados 74 artigos relevantes. Na Cochrane Central Register of Controlled Trials a busca resultou em apenas um artigo. Foram utilizados 48 artigos não duplicados ao final da busca, além de livros de histopatologia como referência.

Tabela 1. Resultados da revisão sistemática

Palavras de busca	Artigos encontrados		Artigos relevantes	
	PubMed	Embase	PubMed	Embase
Lichen Sclerosus	747	677	18	16
Vulvar Lichen Sclerosus	311	298	9	9
Lichen Sclerosus et Atrophicus	341	311	7	5
Radiofrequency Therapy	14566	7029	10	6
Laser Therapy	24551	20875	21	24
Low-Level Light Therapy	3261	2803	11	8
Lichen AND laser therapy	100	81	16	14
Lichen AND Radiofrequency	4	2	2	2
Lichen AND Nonablative Radiofrequency	0	0	0	0

2 Mapa conceitual esquemático



O líquen escleroso vulvar tem como tratamento padrão atualmente preconizado a pomada de corticosteroide tópico (CT) de alta potência. Os achados histopatológicos da pele submetida a RFNA com outros objetivos nos levam a acreditar na sua eficácia no tratamento do LEV. Para que se confirme essa hipótese, serão analisadas as peças de biópsia de vulva pré e pós-tratamento, se fará registro fotográfico para avaliar a extensão da lesão na pele vulvar e serão aplicados questionários sobre os sintomas e a função sexual antes e depois do tratamento alternativo.

3 Líquen Escleroso Vulvar

3.1 A doença

O líquen escleroso (LE) é uma dermatose inflamatória crônica recorrente, de etiologia incerta ou mista, que afeta principalmente crianças pré-púberes e mulheres na menopausa. Embora as lesões possam se desenvolver em qualquer tecido cutâneo, em qualquer idade e em ambos os sexos, existe uma predileção pela pele anogenital em 85% a 98% dos casos (1,2,5). A manifestação clínica do LEV se dá através de lesões esbranquiçadas irregulares ou papulares, que se aglutinam em placas escleróticas, causando deformidades na anatomia da vulva, escoriações, estenoses, esbranquiçamento e / ou atrofia da pele vulvar, eritema, telangiectasias e púrpuras, promovendo repercussões urinárias e sexuais, além do risco de carcinoma escamoso em 4% dos casos (1,10). O prurido está presente em 90% dos casos. Embora o LE seja visto como uma condição rara, está entre uma das causas mais comuns para prurido vulvar e é a causa mais comum de alteração estrutural na vulva (5). Até o momento, muito do que se sabe sobre o LE é incerto. O discurso quanto à sua patogênese, critérios diagnósticos histológicos e tratamento permanece contestado mesmo depois de mais de um século desde sua primeira descrição clínica. Existem alvos moleculares emergentes que podem fornecer melhores informações sobre a progressão da LE e o início de características morfológicas que levam ao estado de doença (2, 10). No entanto, como a patologia do LE envolve áreas anatômicas íntimas, pode ocorrer menor procura pelo tratamento, tornando mais grave a dinâmica desta dermatose muitas vezes não reconhecida e subtratada.

Como a maioria dos estudos se concentra principalmente em um grupo demográfico (ou seja, homens, mulheres, meninos ou meninas), a prevalência geral da doença é questionável. Tomado em conjunto na literatura, o LE é relatado ser mais prevalente em mulheres (3%) do que em homens (> 0,07%) e comumente afeta mais adultos (1,5%) do que crianças (0,3%). Tem maior incidência em mulheres na menopausa (3%) e entre os meninos pré-púberes quando comparados com as meninas contrapartes (0,5%). Essa proporção de sexos invertida nas crianças pode ser devida a um viés de detecção, pois os meninos muitas vezes são admitidos pela associação do LE com fimose, enquanto as meninas podem ser assintomáticas no início e desenvolver lesões características mais tarde (1,2,4,5). A

prevalência bimodal observada em mulheres também pode ser distorcida devido aos níveis de estrogênio, que interferem na hidratação da pele, no conteúdo de colágeno e nas concentrações de glicosaminoglicano. A deficiência de estrogênio pode enfraquecer diretamente a integridade estrutural da pele vulvar, levando ao agravamento dos sintomas em fases pré-puberais e pós-menopausa. Fatores adicionais como o subdiagnóstico e a subnotificação pelo não reconhecimento da patologia pelo médico e a hesitação da paciente em procurar tratamento, além dos casos oligossintomáticos que passam despercebidos, também dificultam a correta contextualização epidemiológica da doença. O LEV é considerado a causa mais comum de doença crônica vulvar, com prevalência de 1:300 a 1:1000 e com uma frequência de 1,7% na prática ginecológica geral (3,11, 4)

Vários fatores já foram considerados associados à etiopatogenia da doença, em especial a associação genético-familiar (pela maior presença de antígenos leucocitários humanos nessas mulheres) e o caráter de doença autoimune, pela preferência por uma resposta mediada pelas células Th1 (linfócito T helper do tipo 1). Além do ECM1 (proteína 1 da matriz extracelular) classicamente referenciado, há a discussão acerca de outros alvos imunológicos e genéticos mais recentemente implicados como agentes causadores ou aceleradores da doença, particularmente miR-155 (um regulador de processo inflamatório), a galectina-7 (uma lecitina reguladora de apoptose), o p53 (um gene supressor tumoral) e modificações epigenéticas no CDKN2A (outro gene relacionado à supressão tumoral). Coletivamente, esses alvos emergentes servem não apenas como potenciais alvos terapêuticos para o tratamento, mas também podem fornecer mais informações sobre o desencadear desta debilitante doença (2, 12).

3.2 A histologia

Como o LEV é caracterizado por alterações cutâneas de vulva, sem o envolvimento vaginal, os achados histológicos se referem à pele. Microscopicamente, há hiperqueratose grave, epiderme fina, perda dos cones interpapilares (ou *rete pegs*), degeneração das células basais, uma faixa homogeneizada de fibrose densa na derme papilar, edema na derme superior e, muitas vezes, inflamação crônica em banda em torno dos vasos (particularmente eosinófilos) (6). Nos estágios iniciais os achados são sutis e muitas vezes mais proeminentes em estruturas anexiais do que na pele interfolicular. Estruturas

anexiais mostram acantose, hiperkeratose luminal e hipergranulose, com ou sem distrofia capilar e espessamento da membrana basal. As primeiras alterações dérmicas são a homogeneização do colágeno e a presença de capilares ectásicos na derme e nas papilas imediatamente abaixo da membrana basal. O infiltrado linfocítico pode ser esparso ou denso (13). Se pudéssemos estabelecer critérios histológicos mínimos, seriam a reação de interface vacuolar padrão em conjunto com esclerose dérmica (colágeno homogeneizado e feixes de colágeno eosinofílico hialinizado) de qualquer espessura, intermediário entre o infiltrado inflamatório e o epitélio ou as paredes dos vasos (3,6). Ocorre, porém, que alguns dos achados descritos são próprios da senilidade, a faixa etária mais comumente acometida por essa doença, e os critérios histológicos subjetivos de melhora nem sempre excluem a sua presença. Além disso, os achados típicos podem estar ausentes após o tratamento com esteroides. Robboy, em 2009, propôs uma classificação histológica dividindo cronologicamente o líquen em 3 fases:

INICIAL = estrato córneo com ortoqueratose compacta, afinamento da epiderme com alteração vacuolar da junção dermoepitelial, infiltrado linfocítico focal perivascular irregular e discreto na junção dermoepitelial, edema dermopapilar com extensão variável e conferindo uma cor pálida ao colágeno. Derme papilar e fibras elásticas “empurradas” para baixo.

ESTABELECIDO = estrato córneo com ortoceratose compacta, epiderme fina ou por vezes alternada com áreas de hiperplasia (atentar para possível transformação maligna nessas áreas), junção dermoepidérmica com alteração vacuolar e linfócitos sobrepostos, a membrana basal pode estar fragmentada e ter aglomerados na derme subjacente, óstios de glândulas écrinas e folículos pilosos ampliados, enquanto a derme papilar e a porção superior da derme reticular exibem profundos feixes de colágeno homogêneo, espesso e esclerótico. As fibras elásticas são destruídas na porção superior da derme. Vasos dilatados dentro da esclerose, correspondendo a teleangiectasias. Macrófagos carregados de melanina, infiltrado linfocítico moderadamente denso perivascular. Presença de células plasmáticas e histiócitos envolvendo o plexo vascular superficial, com vasos sendo empurrados para baixo pela esclerose, deslocando a inflamação para dentro da derme profunda.

TARDIO = epiderme fina e sem anexos, inflamação ativa quase sempre ausente e alterações escleróticas.

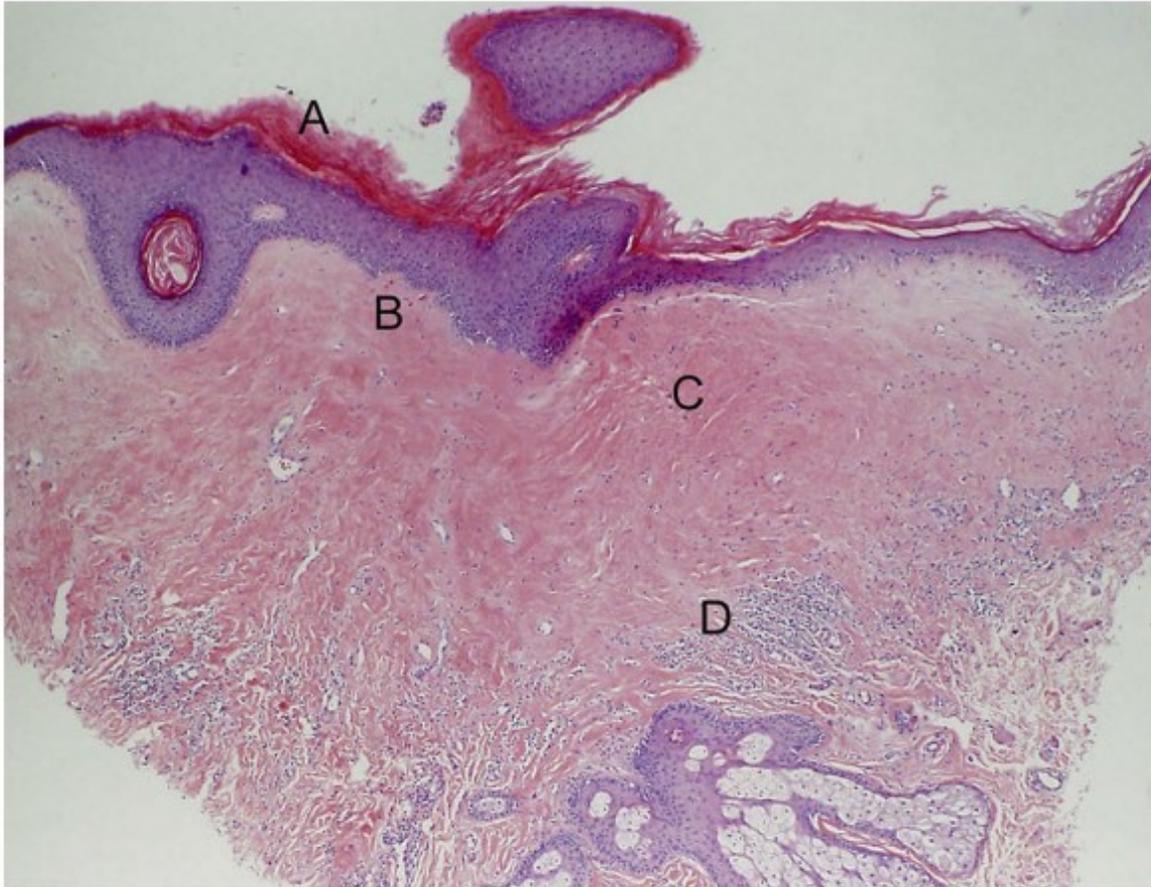


Figura 01: Histologia clássica do LE: (A) hiperqueratose da epiderme (B) atrofia da epiderme com perda das projeções papilares (C) homogeneização do colágeno (D) infiltrado linfocitário. De: Krapf et al, 2020

3.3 Opções terapêuticas vigentes

Ao longo dos anos, diversos tratamentos vêm sendo propostos para o LEV. Achados clínicos, anatomopatológicos e recentemente genéticos instigam a pesquisa e a experimentação de modalidades terapêuticas. Por ser uma doença sem cura, o objetivo do tratamento é a melhora dos sintomas (em especial o prurido), a prevenção de cicatrizes e da deformidade da anatomia vulvar, a melhora da vida social e sexual da mulher e evitar a evolução para o câncer.

3.3.1 Corticoide tópico de alta potência

O tratamento padrão envolve a ação anti-inflamatória de corticosteroides tópicos (13). Vários trabalhos comparam a eficácia e a segurança de diversos produtos, além da tolerabilidade do uso. Efeitos colaterais descritos são atrofia de

pele, surgimento de estrias permanentes, alterações do processo cicatricial, raramente hipertricose, dermatite, eritema, telangiectasias, hiperpigmentação, ativação de infecção fúngica ou herpética e pústulas (14,15). Ainda que existam questionamentos sobre protocolos de tratamento que possam ser aceitos universalmente quanto à frequência e dosagem ótimas para resposta terapêutica eficaz, em 2018 a Associação Britânica de Dermatologistas publicou uma diretriz para o manejo do líquen escleroso, que preconiza o uso de propionato de clobetasol pomada a 0,05% em um regime por 3 meses (uma vez por dia por um mês, em dias alternados por um mês, e duas vezes por semana por um mês) (16). A dose recomendada é “meia ponta de dedo” (aproximadamente 0,5 g) aplicada na área afetada. As Diretrizes Europeias de 2015 recomendam a aplicação diária para os primeiros 3 meses.

A atrofia da pele é o principal efeito adverso do uso tópico de corticosteroides (14,17). Os CT foram descritos como inibidores da secreção de colágeno e ácido hialurônico por fibroblastos na derme, prejudicando a proliferação celular, o que explica a atrofia cutânea por eles induzida. Dispomos de pouca informação específica sobre os CT já comercializados e suas atividades atróficas, provavelmente porque a atrofia cutânea induzida por CT é um efeito adverso bem estabelecido e sem risco de vida. A atrofia cutânea induzida por CT provavelmente resulte da exposição crônica a eles, como no caso do LEV, cujo tratamento requer terapias longas ou repetidas (17). Estudos que quantifiquem a diminuição da espessura da pele e da epiderme se tornam difíceis pois exigem comparação com a pele saudável, e apresentam variações conforme a idade avaliada. Em alguns estudos, a espessura da pele inteira e a espessura epidérmica foram parâmetros relevantes para medir a atrofia cutânea precoce em pele saudável antes de a atrofia se tornar clinicamente evidente, no entanto, medir a atrofia da pele requer padronização. Ainda que a atrofia de pele induzida por CT seja rapidamente revertida após a interrupção do tratamento de curto prazo, nenhum estudo avaliou os efeitos a longo prazo do seu uso (sendo a longo prazo definido como períodos de tratamento recorrentes ao longo de vários anos). Estudos indicam que a espessura da pele retorna aos valores normais em aproximadamente 2 semanas, dependendo do veículo utilizado, da região corporal tratada e talvez das doses e intervalos de aplicação utilizados. Portanto, a posologia dos CT é crucial e pode ser adaptada para reduzir os indesejáveis efeitos atróficos. A epiderme também parece capaz de

retornar rapidamente à espessura normal após a interrupção do tratamento com CT. Porém, há falta de estudos de acompanhamento de longa duração em pacientes que usam CTs intensivamente, como é o caso do LEV. A maioria dos estudos avaliam o risco atrófico ao longo de 2-4 semanas, enquanto a insuficiência cutânea clinicamente relevante (dermoporose) leva anos para aparecer (17).

A dermoporose consiste em atrofia progressiva da pele, que pode resultar na perda da função de barreira. Se a exposição ao sol é uma das principais causas do aumento dessa patologia, o uso de longo prazo de CT também é potencialmente envolvido. As marcas do seu primeiro estágio consistem em um afinamento da pele associado a telangiectasias e pequenos hematomas, e pequenas lacerações de pele caracterizam o segundo estágio. Na terceira fase mostram-se mais frequentes, e surgem lacerações de pele maiores, junto a cicatrização retardada. Finalmente, o sangramento hemorrágico pode ocorrer na derme e pode ser responsável por lesões avançadas, também conhecidas como hematomas dissecantes. Esta patologia é responsável por morbidade significativa em idosos. Por analogia com a osteoporose, ela foi descrita como uma disfunção da função de barreira primária da pele e é altamente suspeito que as terapias anti-inflamatórias com corticosteroides aceleram a sua ocorrência. Como resultado, a qualidade de vida dos idosos pode piorar significativamente e exigir cuidados médicos adicionais, internações hospitalares e às vezes enxertos de pele. É por isso que detectar os primeiros sinais da fragilidade da pele é necessário, prevenindo a incidência de seus estágios avançados (2,11,15,17).

São necessários estudos em pacientes saudáveis para compreender a cinética da atrofia, sua reversibilidade, e comparar os efeitos atróficos de cada CT com mais precisão. Como pele e epiderme são espessadas durante as fases inflamatórias agudas, a escolha de onde e quando medir a espessura da pele / epiderme também se torna importante. Apesar de todas essas consequências danosas, a eficácia dos corticosteroides usados por via tópica fornece um limite de segurança mais alto do que os corticosteroides sistêmicos, que induzem efeitos adversos mais graves, como trombose venosa, diabetes, insuficiência adrenocortical ou osteoporose, em uma população cronologicamente já predisposta a comorbidades.

3.3.2 Opções alternativas e complementares

Inibidores da calcineurina: os inibidores de calcineurina tópicos disponíveis, tacrolimus pomada e pimecrolimus creme, têm atividades anti-inflamatórias e imunomoduladoras. Sua ação se dá através da inibição da calcineurina fosfatase, que resulta em uma redução na ativação de células-T e na produção de citocinas. Podem ser considerados “poupadores” de esteroides tópicos em uma ampla gama de doenças de pele cuja patogênese envolve inflamação e / ou desregulação das respostas imunes. Têm a vantagem de não promoverem a inibição da síntese do colágeno, e assim não causarem atrofia da derme. Embora menos eficazes que os CT na redução do processo inflamatório, podem ser recomendados nos casos de LEV em crianças e como adjuvância ou segunda linha nos casos de LEV em mulheres adultas (10–12).

Testosterona: estudos mais antigos demonstraram que os níveis séricos de di-hidrotestosterona, testosterona livre e androstenediona estariam reduzidos em pacientes com líquen escleroso vulvar. Em revisão da Cochrane, em 2011, na análise de quatro estudos não foi encontrado nenhum benefício significativo para a testosterona, di-hidrotestosterona e progesterona tópicos. Quando usada como terapia de manutenção após um tratamento inicial com propionato de clobetasol tópico em outro ensaio, a testosterona tópica piorou os sintomas enquanto o placebo não. O papel da testosterona no tratamento do LEV é refutado no cenário atual (2,11).

Plasma rico em plaquetas: a terapia com plasma rico em plaquetas (PRP) estimula a liberação de citocinas e fatores de crescimento como PDGF, TGF-B e EGF, que modulam a proliferação de células mesenquimais e a síntese de matriz extracelular (18). O PRP demonstrou ser eficaz na propagação de novos tecidos saudáveis em outras condições médicas, como úlceras venosas, úlceras de pé diabético e tendinopatia, mas há poucos estudos investigando o uso de PRP em pacientes com LE com biópsia comprovada e os estudos disponíveis são limitados, quer seja pela realização de intervenções simultâneas, por não fornecerem uma medida objetiva de eficácia, pelo pequeno tamanho da amostra ou pela falta de controle com placebo. Dado o número limitado de estudos de PRP randomizados e controlados por placebos, e diante dos resultados dos estudos que tenham sido concluídos, o PRP não pode ser um tratamento recomendado para o líquen escleroso no momento (10,18).

Fotodinâmica: a terapia fotodinâmica (TFD) depende da interação entre três componentes: agentes fotossensibilizantes, comprimentos de onda apropriados de luz e oxigênio. O processo cria radicais de oxigênio reativos intracelulares pela absorção da fotossensibilização exógena ou via produção endógena. Os fotossensibilizadores atuam em células-alvo que desempenham papel na inflamação e fibrose, com dano limitado no tecido saudável (4,10). Uma recente revisão sistemática examinou 11 estudos usando terapia fotodinâmica para o tratamento de LE com um total de 337 mulheres e encontrou que a TFD levou a uma melhora significativa nos sintomas, mas as mudanças na histologia foram inconsistentes. Embora a TFD pareça promissora, são necessárias mais pesquisas para determinar a eficácia desta modalidade (10).

Ultrassom microfocado: o Ultrassom Focado de Alta Intensidade (HIFU) estimula a proliferação celular, a síntese de proteínas e a revascularização, acelerando assim a reconstrução do tecido. Em um estudo de 41 casos de LE tratados com HIFU, 90% dos pacientes apresentaram melhora ou resolução dos sintomas em 6 meses após tratamento. Biópsias pré e pós-tratamento demonstraram diminuição da inflamação. No entanto, quase 10% dos pacientes relataram efeitos colaterais adversos, mais comumente queimaduras na pele e bolhas. Em estudo mais rigoroso, com mais de 380 mulheres com distúrbios epiteliais não neoplásicos da vulva, incluindo 68 mulheres com LEV, 51% dos pacientes tratados com HIFU relataram completa resolução dos sintomas e 47% melhora dos sintomas, porém aproximadamente 6,5% das pacientes tratadas (para todas as condições vulvares estudadas) desenvolveram bolhas. Recente ensaio multicêntrico com 62 pacientes com distúrbios epiteliais não neoplásicos de vulva, entre elas 30% diagnosticadas como LEV, comparou as amostras histológicas pré e pós-tratamento versus 3 meses de tratamento com corticosteroide tópico de alta potência. O estudo descobriu que o tratamento com HIFU levou a “efeitos curativos” na histologia em comparação com o tratamento tópico. Pesquisas adicionais são necessárias para apoiar a adoção dessa modalidade de tratamento (10).

Procedimentos cirúrgicos: os procedimentos cirúrgicos têm raras indicações. Se reservam aos casos de restauração da anatomia vulvar por razões estéticas ou por estenose do introito, enclausuramento do clitóris, ressecção de granulomas e correção de fissuras extensas. (10).

Miscelânea: existem opções que podem ser usadas em adjuvância aos tratamentos recomendados para otimização dos resultados e / ou alívio dos sintomas, como emolientes, hidratantes vaginais, cremes vaginais com estrogênios, anti-histamínicos e anti-inflamatórios. Podem ser citados, ainda, medicamentos considerados de terceira linha na adjuvância do tratamento, que não possuem respaldo para uso isolado ou que não tiveram indicações conclusivas em estudos, como o calcipotriol, a ciclosporina, o metotrexato e retinoides tópicos (2,19).

4 Terapias com energia em ginecologia

Dispositivos baseados em energia têm aprovação da FDA (Food and Drug Administration) para incisão, excisão, ablação, vaporização, coagulação e hemostasia de vários tecidos moles. A tecnologia é usada por várias especialidades médicas e cirúrgicas, incluindo dermatologia, cirurgia plástica, otorrinolaringologia, ginecologia, neurocirurgia, ortopedia, cirurgia torácica, cirurgia dentária e oral e cirurgia geniturinária (20). Mais recentemente, procedimentos não cirúrgicos cosméticos ou “rejuvenescedores” que utilizam as tecnologias de radiofrequência e laser estão crescendo em popularidade. A ginecologia herdou da cirurgia plástica e da dermatologia a aplicabilidade dessas tecnologias na região íntima. “Rejuvenescimento” vaginal é um termo descritivo não científico utilizado pelas indústrias de dispositivos médicos e cosméticos para procedimentos ou terapias cosméticas vaginais não cirúrgicas (21). O caráter comercial que envolve essas indicações pode ter desacreditado a natureza terapêutica desses recursos, já que seus nomes passaram a ser usados indistintamente, por vezes sem definição padronizada ou científica ou protocolo de procedimento, e não são reconhecidos por comunidades científicas influentes para essa indicação (20,22).

Laser é o acrônimo de “*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*”. Na prática, são dispositivos que produzem radiação eletromagnética em forma de luz a partir de um meio gasoso, líquido, sólido ou de elétrons livres. Os lasers utilizados na pele tem sido o Er:YAG (granada de alumínio e ítrio dopada com érbio) e o Nd:YAG (granada de alumínio e ítrio dopada com neodímio), que são lasers sólidos, e o laser CO₂, que é um laser gasoso. Em 1983 surgiu o conceito de fototermólise seletiva, que diz que uma substância pode ser atingida seletivamente se o comprimento de onda da emissão *laser* for idêntico ao dessa mesma

substância. Este conceito deu origem ao aparecimento de *lasers* que atuam de forma específica em certos tecidos ou pigmentos. Não há, porém, nenhum comprimento de onda que permita atingir um cromóforo de forma completamente específica. A janela óptica escolhida é apenas a mais seletiva possível para o tecido alvo. O comprimento de onda determina não só a absorção por determinado cromóforo mas também a profundidade de penetração da luz. Em geral, quanto maior é o comprimento de onda maior é a penetração nos tecidos (23).

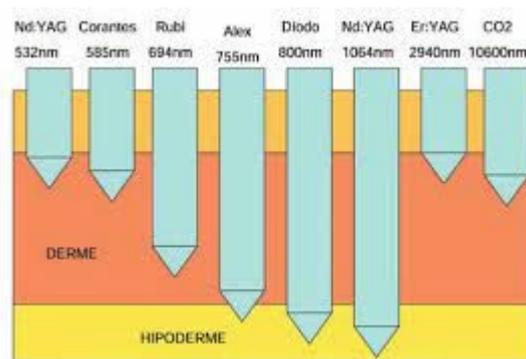


Figura 02 - profundidade de penetração dos diferentes tipos de *laser*. De: Catorze, MG: Laser: fundamentos e indicações em dermatologia

Quando a radiação é absorvida pelo tecido biológico, o efeito provocado pelo CO₂ é fototérmico: a alta energia absorvida pelos tecidos gera calor e dele a destruição do tecido. No caso do Nd:YAG a ação é por plasma-ablação, através da ionização das moléculas e dos átomos. Já o laser Er:YAG pulsado é menos eficaz quando se pretende atuar em maior profundidade. Devido ao seu comprimento de onda, ele tem um coeficiente de absorção pela água muito superior ao do laser de CO₂. É um laser ablativo que provoca lesão térmica mínima, portanto a neocolagênese é inferior à conseguida pelo laser de CO₂. A plataforma mais conhecida do laser Er:Yag (Fotona®, Eslovênia) possui um “modo suave” patenteado, que exerce um efeito não ablativo e cria um efeito térmico gradual (23,24). As plataformas de laser de CO₂ mais conhecidas e utilizadas na ginecologia são o MonaLisa Touch® e o MTZ 40®.

Radiofrequência é o nome que se dá às ondas eletromagnéticas que são empregadas na comunicação, principalmente nas transmissões de TV e rádio, em celulares e satélites, e há mais de 75 anos é usada na medicina. A radiofrequência

não ablativa é um tratamento indolor que consiste na conversão de energia em calor. Nos tecidos, o aumento da temperatura provoca a retração nas fibras de colágeno e elastina, e, a longo prazo, é um estímulo para formar novas fibras de colágeno e a melhora da circulação sanguínea e linfática. Além da pele, o colágeno também está presente em ossos, cartilagens, ligamentos e tendões, e por isso a aplicabilidade da RF se estende a áreas como a ortopedia e fisioterapia. A diferença básica para o *laser* está na origem da energia para a produção de calor: enquanto os tratamentos com *laser* dependem de fontes de luz, os aparelhos emissores de radiofrequência dependem apenas de energia elétrica. As plataformas de radiofrequência não ablativa operam em diferentes frequências (640 kHz a 2.400 kHz), dependendo da profundidade do tecido que se quer tratar. O aquecimento do tecido se dá por meio da agitação das moléculas. Em regiões com mais moléculas polares, como as da água, a agitação é mais intensa, portanto maior calor é gerado. Já nas regiões com moléculas apolares, como as adiposas, a agitação é menor, daí menos calor é produzido.

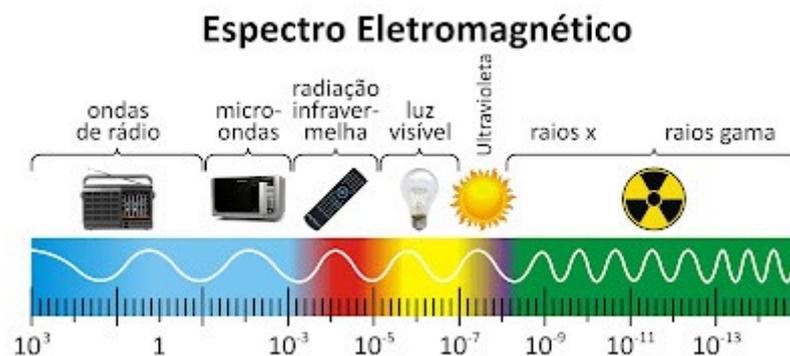


Figura 03 - Espectro eletromagnético, representando os comprimentos dos diversos tipos de ondas.

De: freeimages.com - imagem da internet

4.1 Laser em ginecologia

As terapias a *laser* na região genital estão sendo bastante usadas para uma variedade de indicações, particularmente na síndrome geniturinária da menopausa e na incontinência urinária de esforço. Os benefícios após três sessões de tratamento parecem durar pelo menos 12 meses (possivelmente até 24 meses) e o procedimento é geralmente bem tolerado, com um pequeno desconforto temporário sendo o evento adverso mais comum (25). A terapia a *laser* atua estimulando os mecanismos de reparo tecidual, induzindo a remodelação do colágeno, neovascularização, contração do colágeno e infiltração do fator de crescimento, restaurando a elasticidade (26,27). *Lasers* diferentes têm diferentes capacidades de penetração no tecido, causando diferentes lesões térmicas colaterais e fibrose. *Lasers* ablativos criam pulso curto e pico alto, com poder de micro-ablação focada através da criação de colunas microscópicas de lesão térmica em tecidos mais profundos. O *laser* de CO₂ tem um comprimento de onda de 10.600 nm (nanômetros), que permite um efeito microablativo superficial nos tecidos moles e emite um feixe pulsado que protege os tecidos de possíveis danos por superaquecimento. O feixe de *laser* é entregue ao tecido de forma fracionada, criando pequenos pontos, alternando partes de tecido tratadas e não tratadas. O *laser* Er:YAG, no modo fracionado ablativo, tem um comprimento de onda de 2940 nm e uma afinidade muito maior com a água do que o laser de dióxido de carbono, já que seu comprimento de onda se aproxima muito do pico máximo de absorção de água (3000 nm), permitindo vaporização de tecido mais eficiente e oferecendo menos dano térmico. As vantagens seriam o tempo de cicatrização mais rápido e a capacidade de fazer a ablação com menos risco de cicatrizes ou outras complicações (25,28). Em 2018 a FDA, dos Estados Unidos da América, emitiu um comunicado de segurança sobre o uso de *laser* em tratamentos vulvares e vaginais, quase que simultaneamente ao consenso da ISSVD e chancelado pela FEBRASGO, em resposta ao crescente desenvolvimento e uso de uma variedade de dispositivos baseados em energia, a maioria dos quais não tinha passado por testes rigorosos e muitas vezes estavam sendo usados no setor cosmético (29). As mudanças descritas no epitélio vaginal são consistentes com mudanças reparadoras após uma lesão térmica, e se representam ou não a remodelação funcional é menos claro (30). A conclusão geral dos dados publicados atualmente é

que o tratamento a *laser* vaginal resulta em uma melhora nas pontuações de sintomas, conforme avaliado por pontuações analógicas visuais e o *Vaginal Health Index Score*, com efeitos adversos mínimos. Os efeitos de longo prazo de repetidos danos térmicos ao epitélio vaginal, porém, são desconhecidos nesta fase, e permanecem as preocupações de que isso pode predispor a complicações futuras, como fibrose crônica, causando estenoses e dispareunia. Essas preocupações só podem ser tratadas por coleta de dados prospectivos e pela padronização de protocolos, técnicas e treinamento (9,30).

4.1.1 Laser no líquen escleroso vulvar

Apesar de vários estudos sobre o uso no *laser* no tratamento do LEV descreverem melhora significativa nos sintomas e na aparência da vulva, suas principais limitações são o pequeno número de participantes (31,32), a falta de medidas objetivas de melhora da doença, a falta de grupos controle e a vigência de tratamento com clobetasol antes da terapia com *laser*. Alguns estudos, ainda, consideram participantes que tenham realizado simultaneamente tratamentos para a SGUM ou incontinência urinária leve e não apresentam desfechos histológicos específicos e quantificáveis como critérios de melhora (33). *Lasers* ablativos fracionados têm sido usados, ainda, para aumentar a penetração de terapias tópicas, podendo contribuir dessa forma no tratamento do LEV refratário (34).

Mitchell (35) publicou um estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado e controlado do qual participaram 40 mulheres com líquen escleroso vulvar ativo confirmado por biópsia e que não recebiam tratamentos tópicos e sistêmicos por pelo menos 4 semanas. As mulheres foram randomizadas em uma proporção de 1:1 para receber cinco tratamentos *sham* a *laser* (CO₂ com emissão mínima de energia do *laser*) ou cinco tratamentos com *laser* de CO₂ fracionado com intervalo mensal. As participantes do estudo, os médicos e o patologista avaliador foram cegados. O desfecho primário foi a mudança na pontuação da escala histopatológica entre as biópsias pré e pós-tratamento e o desfecho secundário foi a mudança no *Clinical Scoring System for Vulvar Lichen Sclerosus* (CSS). Usando a documentação fotográfica como guia, uma biópsia adjacente ao local da biópsia original foi realizada 8 semanas após o tratamento final. Este estudo mostrou que

não houve melhora significativa nas alterações histopatológicas do líquen escleroso vulvar com a terapia com *laser* de CO₂ fracionado em comparação com o tratamento simulado, indicando que o CO₂ fracionado não é uma monoterapia eficaz para o líquen escleroso vulvar. Uma descoberta adicional significativa é que as mulheres no braço do tratamento ativo e no braço do tratamento simulado experimentaram uma melhora estatisticamente significativa nos sintomas do líquen escleroso vulvar, ilustrando um grande efeito placebo e destacando a necessidade de ensaios clínicos randomizados e controlados para obter dados significativos para o tratamento do LEV.

Matilde Gómez-Frieiro (36) testou Er:Yag calibrado para ação não-ablativa, somente térmico (7 J / cm², 2 Hz, ponto de 7 mm), em 28 mulheres com LEV sintomático. Foram submetidas a três sessões de intervalo mensal. Cada paciente foi questionada sobre a presença de sintomas como coceira, dor e dispareunia. O diagnóstico clínico foi estabelecido com base na presença de lesões, como hipopigmentação, equimoses, hiperqueratose, escoriações ou fissuras. As áreas afetadas foram divididas por zonas (clitóris, introito, pequenos lábios, grandes lábios, períneo) e a fusão labial e o apagamento de estruturas anatômicas foram avaliados visualmente. Com base na presença de sintomas, lesões e zonas afetadas, foi estabelecida uma escala com no máximo 14 pontos para comparação antes e depois do tratamento. O impacto do líquen escleroso na vida das pacientes foi avaliado com uma escala visual analógica de 11 pontos, e o desconforto do tratamento foi avaliado em cada sessão. Após a análise de cada componente da pontuação, foram observadas reduções individuais estatisticamente significativas em prurido, dor, equimoses, escoriações e hipopigmentação. A autora concluiu que o *laser* Er:YAG é um método seguro, bem tolerado e eficaz para o tratamento adjuvante de líquen escleroso vulvar quando utilizado em três sessões com intervalos mensais e com os parâmetros indicados, podendo reduzir o impacto do líquen escleroso na vida dos pacientes. O estudo não teve um grupo controle e não tem diagnósticos pré e pós-tratamento monitorados por biópsia.

Bizjak (37) realizou um ensaio clínico randomizado e controlado com 40 mulheres com LEV que foram avaliadas por biópsias por patologistas cegados, usando o *laser* Nd:YAG. O objetivo foi avaliar a segurança e eficácia do *laser* Nd:YAG no tratamento do LEV, comparando-o com o tratamento com corticosteroide tópico. Houve randomização de 1:1 em um grupo de estudo (3

sessões de *laser*, uma a cada 14 dias) e um controle (corticosteroides tópicos). Avaliadores cegados avaliaram as biópsias e classificaram a melhora clínica. Foram realizadas fotografias no início do estudo e após 3 meses. As participantes classificaram a intensidade dos sintomas em uma escala visual analógica de 0 a 10 no início e no acompanhamento de 1, 3 e 6 meses. Tolerabilidade e efeitos colaterais foram monitorados. O desconforto do tratamento a *laser* foi em média 1,5 de 10 na escala visual analógica. No acompanhamento de 1 e 3 meses, as participantes do grupo de *laser* tiveram melhora significativamente maior nos sintomas do LEV (ardor, coceira, dor e dispareunia), melhor satisfação da paciente, e maior redução da esclerose do que pacientes do grupo corticosteroide. No acompanhamento de 6 meses, a melhora dos sintomas no grupo do *laser* ainda eram significativos. A melhora do aspecto visual nas fotografias foi mais frequentemente atribuída àquelas tratadas com *laser* em comparação ao grupo de controle. Concluiu que a terapia a *laser* para LEV causou desconforto mínimo, sem efeitos adversos, e demonstrou ser mais eficaz que o tratamento padrão, com melhora significativa mantida por até 6 meses. Considerou a terapia a *laser* uma opção promissora para pacientes que não respondem à terapia com corticosteroides tópicos ou pacientes que desejam reduzir o uso de manutenção tópica a longo prazo. O grupo tratado com *laser*, porém, recebia prescrição de betametasona tópica uma semana pré-tratamento, a fim de diminuir o desconforto da aplicação e aliviar os sintomas da doença, o que torna questionáveis os resultados. Além disso, a análise anatomopatológica não contemplou todas as participantes, mas sim 7 do grupo *laser* e cinco do grupo corticosteroide.

Li HO (38) publicou uma revisão sistemática e metanálise sobre o uso do *laser* em LEV, com aplicação do protocolo PRISMA. Resultou a análise de dois ensaios clínicos randomizados (37,39), onde se encontrou maior diminuição nas pontuações totais de sintomas com o uso de *laser* de CO₂ fracionado e *lasers* Nd:YAG de pulso longo, quando comparados com CTs. Houve, ainda, melhora nas pontuações de função sexual e satisfação do paciente em comparação com CTs. Entre os 2 estudos, o *laser* ablativo não fracionado pareceu mais efetivo nas pontuações de sintomas, pois apenas 2 de 9 pacientes mantinham sintomas em 1-3 anos. No entanto, foram associados a um maior tempo de inatividade e efeitos colaterais significativos, limitando seu uso, especialmente considerando a existência de terapias mais toleráveis para LEV. Como conclusão, apoia a eficácia preliminar e

tolerabilidade dos *lasers* como adjunto aos CTs para alívio sintomático no LEV e destaca a necessidade de mais estudos randomizados. Saliencia que o uso apropriado de CTs demonstrou reduzir o risco de longo prazo de malignidade em LEV, enquanto desfechos semelhantes não foram investigados para *lasers*. Portanto, deve-se manter a recomendação de CTs ultrapotentes como terapia de primeira linha e a indicação para *lasers*, particularmente *lasers* ablativos fracionados, podem ser considerada em casos refratários.

As publicações apontam que tanto os *lasers* ablativos quanto os não ablativos apresentam resultados positivos no tratamento do LEV, mas os não ablativos são menos associados a efeitos como dor, desconforto, cicatrizes, infecções, pigmentação ou sangramento (32,37,39,40). A eficácia do *laser* no tratamento da SGUM e na incontinência urinária leve, corroborada pelas mudanças histológicas na mucosa vaginal, não devem ser categoricamente transpostas para o LEV. Na grande maioria dos casos há apenas alterações inflamatórias leves associadas à síndrome geniturinária da menopausa enquanto, em contraste, o processo inflamatório no LEV é incrivelmente robusto e constante, por sua origem autoimune, exigindo uma capacidade maior desse recurso. Por outro lado, as possíveis sequelas a longo prazo foram relatadas no epitélio vaginal, mais fragilizado que a pele vulvar por suas características histológicas (mucosa *versus* epitélio queratinizado), nos fazendo pensar que a maior resistência da pele possa representar uma barreira protetora para a ação fibrótica relatada. Até haver dados objetivos mais robustos e estudos metodologicamente mais rigorosos, porém, a terapia a *laser* não deve ser recomendada como a modalidade de tratamento primária para mulheres com LEV.

4.2 Radiofrequência em ginecologia

Dispositivos de RF criam um campo elétrico no tecido que causa o movimento molecular de partículas carregadas e, portanto, geram calor. A quantidade de calor gerada no tecido é um resultado direto da corrente e do tempo de contato entre o dispositivo e o tecido. A energia produzida não é absorvida pela melanina. Os dispositivos de RF podem ser unipolares, monopolares, bipolares ou

multipolares, o que leva a diferenças na forma como a corrente elétrica passa do dispositivo através do tecido e entre os eletrodos ou de volta para uma base de aterramento.

Na radiofrequência fracionada microablativa (RFFMA) a ação se dá por vaporização, através de corte e/ou coagulação de tecidos biológicos, por meio de corrente alternada de alta frequência, que instantaneamente eleva a temperatura celular até 100°C, levando à expansão e à ruptura da membrana celular. O fracionamento energético consiste na distribuição de energia em pontos equidistantes, produzindo colunas microscópicas de lesões térmicas na epiderme e na derme superior, que resultam em colunas microscópicas de tecido tratado intercaladas com áreas de pele não tratada. Kamilos (41) colaborou no desenvolvimento de um eletrodo vaginal fracionado acoplado ao acessório FRAXX do aparelho Wavetronic 6000®: uma ponteira com 64 microagulhas (matriz de oito colunas, com oito agulhas cada) de 200µ de diâmetro e 1 mm de comprimento, montadas em um suporte de teflon. Inicialmente foi testada em pacientes com SGUM, avaliando os benefícios relativos ao alívio dos sintomas e a duração dos efeitos para assim sugerir tal técnica como nova opção de tratamento. A plataforma é equipada com circuito eletrônico de fracionamento de energia. Ao pressionar-se o pedal de disparo, essas 64 agulhas não são energizadas simultaneamente – a liberação de energia é randomizada em colunas de oito agulhas em uma sequência predefinida, que não permite que duas colunas adjacentes disparem em sequência, prevenindo a soma térmica das colunas e fazendo com que haja resfriamento entre os pontos e a preservação de tecidos adjacentes aos pontos vaporizados, para que ocorram a neocolagênese e a neoelastogênese, por meio de estimulação fibroblástica. Cada disparo da caneta realiza 64 microablações na mucosa (41,42).

A RFNA, por sua vez, vem sendo usada na dermatologia para o tratamento da flacidez de pele. Estudos nessa especialidade demonstram que a exposição da pele a uma temperatura controlada entre 40 e 45°C promove benefícios sem causar dano. Ocorre uma indução dos fibroblastos a produzir colágeno por meio da ativação de proteínas de choque térmico e início da cascata inflamatória. Temperaturas superiores a 45° C podem levar a lesão térmica e dor, mas até 47° C não há lesão térmica visível (28, 43, 44). Na ginecologia, a RFNA vem sendo estudada como coadjuvante no tratamento da síndrome genitourinária da menopausa, na incontinência urinária leve e na flacidez vulvovaginal. Terapias

fototérmicas no tratamento do líquen vêm ganhando espaço, na tentativa de minimizar os danos do tratamento padrão, de facilitar a adesão ao tratamento e de garantir efeitos a longo prazo. Não há, porém, estudo publicado sobre a ação da RFNA nesta patologia. Os efeitos clínicos e os achados anatomopatológicos já publicados permitem que se faça uma associação com os possíveis efeitos dessa terapia no LEV. Estudos sobre o uso da RFNA na síndrome geniturinária associam essa modalidade de tratamento a mudanças histológicas benéficas na mucosa vaginal, como a neocolagênese, aumento da densidade do estroma, neoelastogênese, formação de arranjos aleatórios das fibras, redução do processo inflamatório e melhora da circulação (6), e a manutenção dos achados foi observada no controle após 12 semanas no tratamento da incontinência urinária (7). Os estudos reforçam a segurança da técnica, a boa tolerabilidade e a ausência de efeitos colaterais ou reações indesejadas. O aparelho mais conhecido e provavelmente mais utilizado no Brasil é o Spectra Medic Ginecologia® (Tonederm). A plataforma trabalha na frequência de 650 kHz e possui um equipamento monopolar com revestimento capacitivo que realiza controle automático e contínuo da temperatura. O transdutor tem área ativa de 10 cm² e é revestido por preservativo de látex. A aplicação se dá por técnica de varredura ou múltiplas passadas, utilizando-se gel condutor. Alguma elevação de temperatura ocorre em até 1 cm de profundidade do tecido em relação à superfície de aplicação (pele ou mucosa).

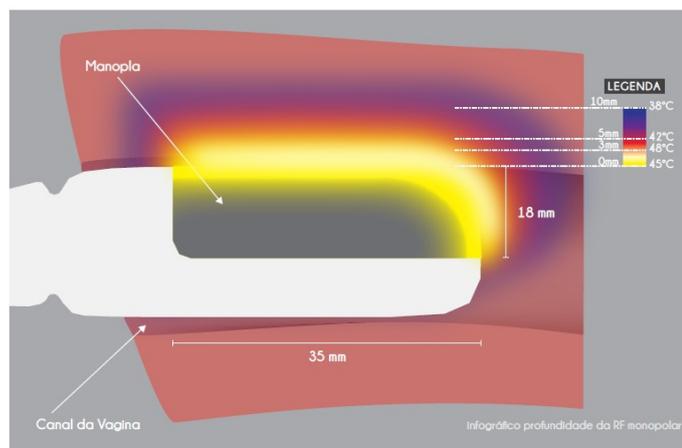


Figura 04: Representação esquemática da profundidade de ação da RFNA. Imagem cedida pelo fabricante

Avaliações depois de 6, 9 e 12 meses têm demonstrado a manutenção dos resultados na síndrome geniturinária, mas ainda não dispomos de dados a respeito desta aplicabilidade ao LEV. Avaliações anatomopatológicas com uso de imunocoloração, imunoistoquímica e técnicas histométricas em pele tratada por RFNA com objetivos cosméticos demonstraram aumento significativo do colágeno e das células-tronco (44,45). Estudos em animais também identificaram mudanças quantitativas no colágeno e nas fibras elásticas em aplicações semanais por 3 sessões na mucosa vaginal (46). Um estudo que analisou as mudanças histológicas e imunohistoquímicas na pele de ratos submetidos a radiofrequência demonstrou hiperplasia epidérmica, aumento do colágeno e atrofia de gordura na área de pele tratada em comparação com a área de pele não tratada. Além disso, a expressão de mRNA de colágeno tipo I, TGF- β e fator de crescimento endotelial vascular em áreas tratadas com radiofrequência foi significativamente aumentada em comparação com as áreas de controle não tratadas, o que nos leva a refletir sobre a ação da radiofrequência sobre os possíveis agentes imunogênicos envolvidos na patogênese do LEV (47).

Poucos estudos, porém, analisaram as características da pele vulvar (28), justamente por estarem direcionados ao efeito da energia térmica no epitélio vaginal. Um estudo analisou amostras do grande lábio após 3 sessões de radiofrequência para flacidez vulvar, observando melhora na densidade do colágeno, na vascularização, na maturação celular e o aumento dos fibroblastos na maioria dos espécimes, porém sua amostra foi de apenas 5 indivíduos (43).

4.2.1 Radiofrequência no líquen escleroso vulvar

A primeira publicação a respeito do uso da radiofrequência no tratamento do LEV utilizou a radiofrequência microablativa em um estudo piloto que avaliou os sintomas, a satisfação da participante com o tratamento e os achados histopatológicos de biópsias. As participantes foram divididas em 3 grupos conforme o histórico de tratamento prévio com corticosteroide. Houve sustentação na melhora dos sintomas por 11 meses em média. Observou-se aumento do colágeno tipo 3, melhora do trofismo da pele e da vascularização (48). Porém, as participantes receberam de uma a três sessões em intervalos de 30 a 120 dias, e a avaliação pós-tratamento foi realizada em 60 a 180 dias, sem uma padronização. Apesar de

26 participantes terem sido tratadas, apenas 11 foram submetidas a biópsia pré e pós-tratamento.

Não há publicação sobre o uso da RFNA no tratamento do LEV. Experimentar novas modalidades terapêuticas para o LEV busca oferecer um tratamento que se mostre prático, seguro, com boa tolerabilidade, de fácil adesão, de fácil monitoramento, com pouco ou nenhum dano tecidual, com efeitos benéficos sustentados e com efeitos adversos ausentes ou desprezíveis. Além disso, como os corticosteroides ultrapotentes estão prontamente disponíveis, qualquer novo tratamento para o LEV deve mostrar também redução nas alterações histopatológicas subjacentes, e a preocupação que existe quanto ao tênue limite que separa a neocolagênese de alguma reação pró-fibrótica das plataformas de energia instigam pesquisas com ferramentas que possam oferecer melhora sem causar dano.

JUSTIFICATIVA

O tratamento padrão do LEV é a pomada de corticoide. Ele se mostrou eficaz no controle sintomático e na prevenção do câncer vulvar, mas não é isento de efeitos colaterais frequentes e por vezes graves. A atrofia da pele é uma condição fisiológica nas mulheres pós-menopausa, e se agrava como consequência dos tratamentos repetidos e mantidos com essa medicação. Por outro lado, achados clínicos e histológicos de peles e mucosas submetidas a tratamento com radiofrequência não ablativa instigam a sua aplicabilidade no LEV, inclusive com melhora do trofismo, situação oposta àquela promovida pelo tratamento padrão.

HIPÓTESES

Hipótese nula:

- A RFNA não é eficaz no tratamento do LEV.

Hipótese alternativa:

- A RFNA é eficaz no tratamento do LEV.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

- comparar aspectos histológicos dos espécimes de biópsia de vulva pré e pós-tratamento com RFNA

Objetivos secundários:

- avaliar os sintomas pré e pós-tratamento, através de questionários;
- avaliar o aspecto visual da vulva pré e pós-tratamento;
- avaliar o grau de satisfação da participante com o tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Singh N, Ghatage P. Etiology, Clinical Features, and Diagnosis of Vulvar Lichen Sclerosus: A Scoping Review. *Obstet Gynecol Int.* 2020 Apr 21;2020:7480754.
2. Corazza M, Schettini N, Zedde P, Borghi A. Vulvar Lichen Sclerosus from Pathophysiology to Therapeutic Approaches: Evidence and Prospects. *Biomedicines* [Internet]. 2021 Aug 3;9(8). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines9080950>
3. Pounds R, Tahir S, Dawson C, Woodman C, Luesley D, Yap J. A survey on the use of topical steroids in patients treated for lichen sclerosus-associated vulval squamous cell carcinoma. *J Obstet Gynaecol.* 2018 Feb;38(2):265–9.
4. Belotto RA, Chavantes MC, Tardivo JP, Euzébio Dos Santos R, Fernandes RCM, Horliana ACRT, et al. Therapeutic comparison between treatments for Vulvar Lichen Sclerosus: study protocol of a randomized prospective and controlled trial. *BMC Womens Health.* 2017 Aug 10;17(1):61.
5. Guerrero A, Venkatesan A. Inflammatory Vulvar Dermatoses. *Clin Obstet Gynecol.* 2015 Sep;58(3):464–75.
6. Vanaman Wilson MJ, Bolton J, Jones IT, Wu DC, Calame A, Goldman MP. Histologic and Clinical Changes in Vulvovaginal Tissue After Treatment With a Transcutaneous Temperature-Controlled Radiofrequency Device. *Dermatol Surg.* 2018 May;44(5):705–13.
7. Leibaschoff G, Izasa PG, Cardona JL, Miklos JR, Moore RD. Transcutaneous Temperature Controlled Radiofrequency (TTCRF) for the Treatment of Menopausal Vaginal/Genitourinary Symptoms. *Surg Technol Int.* 2016 Oct 26;29:149–59.
8. Bonjorno AR, Gomes TB, Pereira MC, de Carvalho CM, Gabardo MCL, Kaizer MR, et al. Radiofrequency therapy in esthetic dermatology: A review of clinical evidences. *J Cosmet Dermatol.* 2020 Feb;19(2):278–81.
9. Tadir Y, Gaspar A, Lev-Sagie A, Alexiades M, Alinsod R, Bader A, et al. Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: Consensus and controversies. *Lasers Surg Med.* 2017 Feb;49(2):137–59.
10. Krapf JM, Mitchell L, Holton MA, Goldstein AT. Vulvar Lichen Sclerosus: Current Perspectives. *Int J Womens Health.* 2020 Jan 15;12:11–20.
11. Kirtschig G, Becker K, Günthert A, Jasaitiene D, Cooper S, Chi C-C, et al. Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Oct;29(10):e1–43.
12. Tran DA, Tan X, Macri CJ, Goldstein AT, Fu SW. Lichen Sclerosus: An autoimmunopathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets. *Int J Biol Sci.* 2019 Jun 2;15(7):1429–39.
13. Hasegawa M, Ishikawa O, Asano Y, Sato S, Jinnin M, Takehara K, et al.

Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of lichen sclerosus et atrophicus. *J Dermatol.* 2018 Aug;45(8):891–7.

14. Lee A, Bradford J, Fischer G. Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: A Prospective Cohort Study of 507 Women. *JAMA Dermatol.* 2015 Oct;151(10):1061–7.

15. Virgili A, Borghi A, Toni G, Minghetti S, Corazza M. First randomized trial on clobetasol propionate and mometasone furoate in the treatment of vulvar lichen sclerosus: results of efficacy and tolerability. *Br J Dermatol.* 2014 Aug;171(2):388–96.

16. Lewis FM, Tatnall FM, Velangi SS, Bunker CB, Kumar A, Brackenbury F, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus, 2018. *Br J Dermatol.* 2018 Apr;178(4):839–53.

17. Barnes L, Kaya G, Rollason V. Topical corticosteroid-induced skin atrophy: a comprehensive review. *Drug Saf.* 2015 May;38(5):493–509.

18. Behnia-Willison F, Pour NR, Mohamadi B, Willison N, Rock M, Holten IW, et al. Use of Platelet-rich Plasma for Vulvovaginal Autoimmune Conditions Like Lichen Sclerosus. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2016 Nov;4(11):e1124.

19. Yordanov A, Tantchev L, Kostov S, Slavchev S, Strashilov S, Vasileva P. Vulvar leukoplakia: therapeutic options. *Prz Menopauzalny.* 2020 Sep;19(3):135–9.

20. Digesu GA, Taylor V, Preti M, Vieira-Baptista P, Tarcan T, Stockdale C, et al. The energy based devices for vaginal “rejuvenation,” urinary incontinence, vaginal cosmetic procedures, and other vulvo-vaginal disorders: An international multidisciplinary expert panel opinion. *Neurourol Urodyn.* 2019 Mar;38(3):1005–8.

21. Avantaggiato A, Bertuzzi G, Addonisio T, Iannucci G, Vitiello U, Carinci F. Radiofrequency treatments: what can we expect? *J Biol Regul Homeost Agents.* 2016 Apr;30(2 Suppl 1):217–22.

22. Hoss E, Kollipara R, Fabi S. Noninvasive Vaginal Rejuvenation: Radiofrequency Devices. *Skinmed.* 2019 Nov 1;17(6):396–8.

23. De Felice E. Shedding light: laser physics and mechanism of action. *Phlebology.* 2010 Feb;25(1):11–28.

24. Phillips C, Hillard T, Salvatore S, Toozs-Hobson P, Cardozo L. Lasers in gynaecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Aug;251:146–55.

25. Gardner AN, Aschkenazi SO. The short-term efficacy and safety of fractional CO2 laser therapy for vulvovaginal symptoms in menopause, breast cancer, and lichen sclerosus. *Menopause.* 2021 Jan 4;28(5):511–6.

26. Herrmann TRW, Liatsikos EN, Nagele U, Traxer O, Merseburger AS, EAU Guidelines Panel on Lasers, Technologies. EAU guidelines on laser technologies. *Eur Urol.* 2012 Apr;61(4):783–95.

27. Rabley A, O'Shea T, Terry R, Byun S, Louis Moy M. Laser Therapy for Genitourinary Syndrome of Menopause. *Curr Urol Rep*. 2018 Aug 17;19(10):83.
28. Qureshi AA, Tenenbaum MM, Myckatyn TM. Nonsurgical Vulvovaginal Rejuvenation With Radiofrequency and Laser Devices: A Literature Review and Comprehensive Update for Aesthetic Surgeons. *Aesthet Surg J*. 2018 Feb 15;38(3):302–11.
29. Preti M, Vieira-Baptista P, Digesu GA, Bretschneider CE, Damaser M, Demirkesen O, et al. The Clinical Role of LASER for Vulvar and Vaginal Treatments in Gynecology and Female Urology: An ICS/ISSVD Best Practice Consensus Document. *J Low Genit Tract Dis*. 2019 Apr;23(2):151–60.
30. Hillard TC. Lasers in the era of evidence-based medicine [Internet]. Vol. 23, *Climacteric*. 2020. p. S6–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/13697137.2020.1774536>
31. Hobson JG, Ibrahim SF, Mercurio MG. Recalcitrant Vulvar Lichen Sclerosus Treated With Erbium YAG Laser. *JAMA Dermatol*. 2019 Feb 1;155(2):254–6.
32. Lee A, Lim A, Fischer G. Fractional carbon dioxide laser in recalcitrant vulval lichen sclerosus [Internet]. Vol. 57, *Australasian Journal of Dermatology*. 2016. p. 39–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ajd.12305>
33. Stewart K, Javaid S, Schallen KP, Bartlett S, Carlson NA. Fractional CO laser treatment as adjunctive therapy to topical steroids for managing vulvar lichen sclerosus. *Lasers Surg Med [Internet]*. 2021 Sep 20; Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.23476>
34. Ferrara F, Filippi F, Messori S, Iommi M, Patrizi A, D'Antuono A, et al. Fractional CO2 laser and vulvar lichen sclerosus: an alternative resource during maintenance therapy? A prospective study. *Ital J Dermatol Venerol [Internet]*. 2021 Jul 20; Available from: <http://dx.doi.org/10.23736/S2784-8671.21.07066-3>
35. Mitchell L, Goldstein AT, Heller D, Mautz T, Thorne C, Joyce Kong SY, et al. Fractionated Carbon Dioxide Laser for the Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2021 Jun 1;137(6):979–87.
36. Gómez-Friero M, Laynez-Herrero E. Use of Er: YAG laser in the treatment of vulvar lichen sclerosus. *Int J Womens Dermatol*. 2019 Dec;5(5):340–4.
37. Bizjak Ogrinc U, Senčar S, Luzar B, Lukanović A. Efficacy of Non-ablative Laser Therapy for Lichen Sclerosus: A Randomized Controlled Trial. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019 Dec;41(12):1717–25.
38. Li HO-Y, Bailey AMJ, Tan MG, Dover JS. Lasers as an adjuvant for vulvar lichen sclerosus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2021 Mar 5; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2021.02.081>
39. Burkett LS, Siddique M, Zeymo A, Brunn EA, Gutman RE, Park AJ, et al. Clobetasol Compared With Fractionated Carbon Dioxide Laser for Lichen

Sclerosus: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2021 Jun 1;137(6):968–78.

40. Pagano T, Conforti A, Buonfantino C, Schettini F, Vallone R, Gallo A, et al. Effect of rescue fractional microablative CO2 laser on symptoms and sexual dysfunction in women affected by vulvar lichen sclerosus resistant to long-term use of topic corticosteroid: a prospective longitudinal study. *Menopause.* 2020 Apr;27(4):418–22.

41. Kamilos MF, Borrelli CL. New therapeutic option in genitourinary syndrome of menopause: pilot study using microablative fractional radiofrequency. *Einstein.* 2017 Oct;15(4):445–51.

42. Sarmiento AC, Fernandes FS, Marconi C, Giraldo PC, Eleutério-Júnior J, Crispim JC, et al. Impact of microablative fractional radiofrequency on the vaginal health, microbiota, and cellularity of postmenopausal women. *Clinics.* 2020 Aug 3;75:e1750.

43. Dunbar SW, Goldberg DJ. Radiofrequency in Cosmetic Dermatology: An Update. *J Drugs Dermatol.* 2015 Nov;14(11):1229–38.

44. Yokoyama Y, Akita H, Hasegawa S, Negishi K, Akamatsu H, Matsunaga K. Histologic study of collagen and stem cells after radiofrequency treatment for aging skin. *Dermatol Surg.* 2014 Apr;40(4):390–7.

45. el-Domyati M, el-Ammawi TS, Medhat W, Moawad O, Brennan D, Mahoney MG, et al. Radiofrequency facial rejuvenation: evidence-based effect. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Mar;64(3):524–35.

46. Kent DE, Bernardy J. Safety and mechanism of action of noninvasive radiofrequency treatment for vaginal laxity: Histological study in the swine vaginal model. *J Cosmet Dermatol.* 2020 Jun;19(6):1361–6.

47. Kim M, Kim K-E, Jeong S-W, Hwang SW, Jo H, Lee J, et al. Effects of the Ultra-High-Frequency Electrical Field Radiofrequency Device on Mouse Skin: A Histologic and Molecular Study. *Plast Reconstr Surg.* 2016 Aug;138(2):248e – 255e.

48. Kamilos MF, Aguiar LM, Batista VH, Roa CL, Aguiar FN, Soares Júnior JM, et al. Microablative fractional radiofrequency as a therapeutic option for vulvar lichen sclerosus: a pilot study. *Clinics.* 2021 Mar 26;76:e2567.

CASE SERIES

Nonablative radiofrequency in the treatment of refractory vulvar lichen sclerosis: A case series



Rodrigo Rossi Balbinotti, MD,^{a,b} Fernanda Santos Grossi, MD,^{a,b} Amanda Vilaverde Perez, MD,^b Mariana Sbaraini, MD,^c Luciana Borges Chagas, MD,^b Aline Caldart Tregnago, MD,^d and Janete Vettorazzi, PhD^{a,b,c}

Porto Alegre and Caxias do Sul, Rio Grande do Sul, Brazil

Key words: lichen sclerosis; radiofrequency; skin; vulva.

INTRODUCTION

Vulvar lichen sclerosis (VLS) is a chronic lymphocyte-mediated inflammatory dermatosis that mainly affects postmenopausal women. It affects both the dermis and the epidermis and is characterized by the symptom of vulvar pruritus and the presence of pearly white plaques, which can group together and progressively assume a parched and wrinkled skin appearance.¹⁻³ The etiology of VLS is still unknown; however, there is evidence of a multifactorial basis. The standard treatment is high-potency topical steroid ointment; however, in addition to presenting various side effects and not curing the disease, this treatment is not always effective. Patients who do not respond to this treatment have VLS that is considered refractory to therapeutic options,^{1,2,4-6} making the investigation and experimentation of new therapies important.^{1,2} Nonablative radiofrequency (NARF), due to its controlled thermal effect, promotes vasodilation, increased circulation, an increase in defense cells, greater cellular nutrition, and hydration.⁷⁻¹¹ The histopathologic results found with the use of NARF in dermatology and in the treatment of genitourinary syndrome of menopause suggest the applicability of this method. The clinical cases described in this article are of women with VLS who had already undergone other treatments without success and responded to the use of NARF, and in whom

Abbreviations used:

NARF: nonablative radiofrequency
VLS: vulvar lichen sclerosis

histologic or vulvoscopic developments were registered through imaging. Symptoms were classified using a visual pain scale, colored and adapted, graduated from 0 to 10, forming part of questionnaires applied before and after treatment. The protocol used in these cases included the application of 3 sessions of NARF, each of 15 minutes at a temperature of 41°C, with a monthly interval between them.

CASE SERIES

Case 1

A 61-year-old woman presented to the clinic with complaints of dyspareunia (scale 8/10), vulvar itching (9/10), vulvar pain (8/10), and lack of libido. She had been diagnosed with VLS at 40 years. On examination, she had thickened skin, ulcerated lesions in the vulvar region, vulvar vestibule stenosis, fissures, and encapsulation of the clitoris. She initially received treatment with clobetasol ointment, but failed to show any improvement. A partial vulvectomy was performed, also with a nonsatisfactory response. No improvement was obtained with the use of topical testosterone in the genital region,

From the Post Graduation Program in Health Sciences: Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine (FAMED), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre^a; Nucleus of Studies and Research in Sexuality of Rio Grande do Sul (NEPeSex), CNPq, Porto Alegre^b; Postgraduate Program in Health Sciences: Cardiology and Cardiovascular Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre^c; Centro de Patologia Médica, Caxias do Sul^d; and Gynecology and Obstetrics Service Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre.^e

Funding sources: None.

IRB approval status: Not applicable.

Correspondence to: Amanda Vilaverde Perez, MD, Faculty of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Rua Ramiro Barcelos 2350, Porto Alegre, RS 90035007, Brazil. E-mail: amandavperez@gmail.com.

JAAD Case Reports 2021;17:122-5.

2352-5126

© 2021 by the American Academy of Dermatology, Inc. Published by Elsevier, Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2021.09.028>



Fig 1. Case 1. Appearance of the vulva at rest and under manipulation (A) before and (B) after treatment.

but there was a partial response to the use of tacrolimus and pimecrolimus. The use of clobetasol 3 times a week was maintained. She underwent a second vulvectomy and, while still using steroids, required fat grafting in the vulva due to changes in vulvar architecture and esthetics. Due to the worsening of signs and symptoms, she was submitted to the NARF treatment protocol. Photographic records were taken before the start of treatment and 30 days after the last application (Fig 1, A and B). Symptoms reported after treatment were dyspareunia (2/10) and vulvar pain (2/10). The patient denied itching and had resumed sexual activity with more pleasure. The appearance of the vulva was characterized by the absence of fissures and less skin thickening.

Case 2

A 61-year-old woman presented to the clinic with complaints of dyspareunia (8/10) and vulvar itching (9/10). She had been diagnosed with VLS at the age of 60 years. On examination, she had thickened skin and fissures in the vulvar vestibule. She was initially treated with clobetasol ointment, without improvement, for 1 year. Due to the worsening of signs and symptoms, she underwent treatment with NARF. Images of the histologic sections of vulvar biopsies were taken before the start of treatment and after 30 days of the third session (Fig 2, A and B). Symptoms reported 30 days after the last application were dyspareunia (2/10) and vulvar itching (2/10). The posttreatment histologic findings revealed absence of hyperkeratosis, thickening of epithelial layers, a less organized basal layer with preserved maturation, less dense and more hypercellular collagen in the papillary dermis, and presence of new vessels.

Case 3

A 58-year-old woman, diagnosed with VLS 23 years previously, presented to the clinic with complaints of dyspareunia (9/10), vulvar itching (4/10), vulvar pain (7/10). She reported occasional bleeding during sexual intercourse. On examination, she had significant atrophy and thinning of the skin, loss of vulvar architecture with flattening of the anatomic creases, encapsulation of the clitoris, and a fissure near the clitoris on the left. She had been treated with steroid ointments for all these years. Due to the lack of improvement in symptoms and the presence of skin thinning (a possible consequence to the prolonged use of topical treatment), NARF was performed. Histologic sections of vulvar biopsies were performed before the beginning of treatment and 30 days after the last session (Fig 3, A and B). Symptoms reported 30 days after the last application were dyspareunia (3/10) and vulvar itching (2/10), and she denied vulvar pain. The patient gave a 9/10 score to the treatment, according to a numbered visual scale. The posttreatment histologic analysis showed significant reduction of the inflammation with minimal fibrosis remaining in the papillary dermis.

DISCUSSION

VLS is a chronic disease that is difficult to control. The most frequent symptoms include itching, local irritation, dysuria, dyspareunia, fissures, genital pain, and stenosis. Genital atrophy is a consequence of the chronicity of the process and can sometimes hinder or even prevent sexual activity. The standard treatment for VLS is high-potency corticosteroid ointment, which, however, has side effects, such as skin atrophy, stretch marks, and depigmentation of the skin. It does

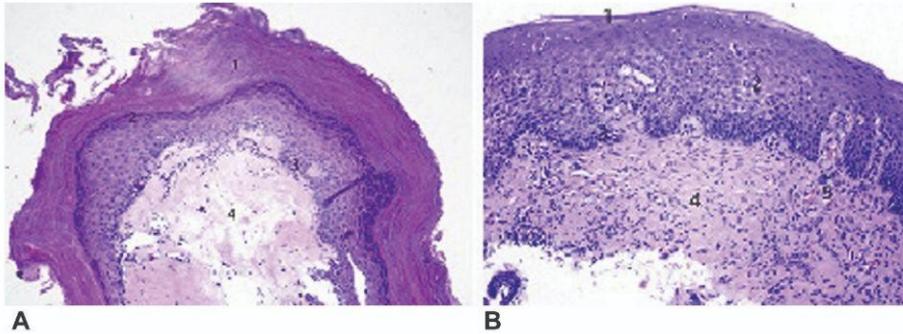


Fig 2. Case 2. Histologic findings on vulvar skin biopsy. **A**, Before treatment there was marked hyperkeratosis with hypergranulosis. The dermis showed hypocellular dense collagen in the papillary dermis with scant inflammatory cells. **B**, After treatment, there was no hyperkeratosis, with thickening of epithelial layers, less organized basal layer, hypercellular and less dense collagen in the papillary dermis, and neovascularization. (**A** and **B**, Hematoxylin-eosin stain; original magnifications: **A**, $\times 100$; **B**, $\times 200$.)

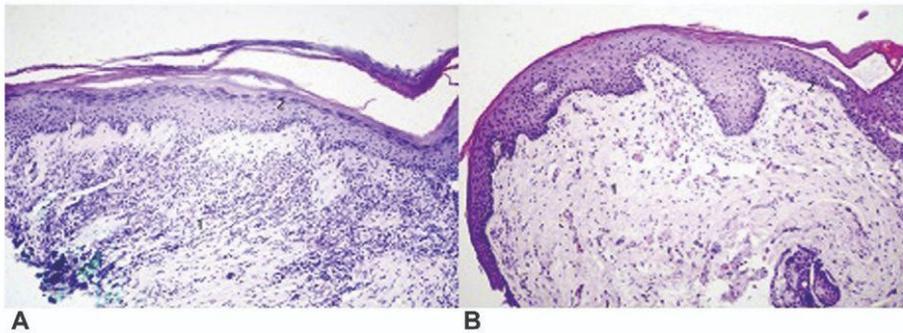


Fig 3. Case 3. Histologic findings on vulvar skin biopsy. **A**, Before treatment, there was moderate hyperkeratosis with hypergranulosis. The dermis showed dense inflammatory infiltrate composed mainly of lymphocytes in a background of dense collagen. **B**, After treatment, minimal hyperkeratosis with prominent reduction of the inflammation was observed. Neovascularization was observed in the papillary dermis. (**A** and **B**, Hematoxylin-eosin stain; original magnifications: **A**, $\times 100$; **B**, $\times 100$.)

not promote healing, and in many cases refractory to this therapy, other treatment options are tested.

Energy-based therapies have been used with good results in dermatology and in genitourinary syndromes, showing positive effects on the skin and genital mucosa. In NARF, the heating promotes fibroblast stimulation, with greater production of collagen and neocollagenesis. This effect depends on the temperature reached and the exposure time of the tissue. The NARF emitter device contains sensors that continuously inform the temperature reached, which allows fine control of the applied energy, minimizing risks and optimizing results. By not promoting ablation, the risk of fibrosis, an unwanted effect of thermo-ablative therapies, is also reduced.

The protocol used in these cases includes 5 fields of the vulva: the large right lip, large left lip, small

right lip, small left lip, and the clitoral region or posterior commissure, depending on the extension of VLS of each patient. The radiofrequency device has a specific software for external application (vulvar skin), in which each of these 5 topographies is treated for 3 minutes, time that starts as soon as a temperature of 41°C is reached. The temperature is continuously measured and maintained through a sensor on the heat-emitting metal plate. The handle is protected by a condom and the vulva receives a generous layer of ultrasound gel. The active part of the probe is passed slowly and with wide sweeps in each treatment zone, exerting light to moderate pressure. Subsequent applications took place at monthly intervals, totaling 3 sessions for each patient. None of them reported discomfort or had any complications related to the treatment.

The patients in this case series were chronic users of steroid ointment or underwent other treatment modalities to alleviate the symptoms and sequelae of VLS. In view of the partial responses evidenced in all treatments, the persistence of symptoms, and the repercussions of the disease and the treatments on quality of life, sexuality and vulvar aesthetics, an alternative treatment with NARF was proposed. Histologic analysis performed after 3 applications of NARF demonstrated an increase in epithelial maturation, improvement in the organization of the basal layer, thickening of the mucosa, and an increase in the granular layer. Neocollagenesis was also observed, with random collagen arrangements, increases in the number of fibroblasts and in the density of the stroma, and a reduction in the inflammatory process. Vulvoscopy imaging records showed an improvement in the appearance of the vulvar skin, and the answers to the questionnaires revealed an improvement in the symptoms presented by the patients.

In conclusion, as with the other treatments currently available for this pathology, NARF showed better results in some patients than in others, but it was beneficial in all cases reported. NARF may represent an important tool for the treatment of VLS. It is a safe resource, with minimal or no discomfort during application, easy adherence, and great practicality. Randomized clinical trials might be able to quantify the equivalence or superiority of this method compared with standard treatment.

Conflicts of interest

None disclosed.

REFERENCES

1. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Dermatoses Vulvares (Líquens). In: Manual de orientação em Trato Genital Inferior. Nilma Antas Neves; 2010. Accessed March 15, 2021. https://www.febrasgo.org.br/images/arquivos/manuais/Manual_de_Patologia_do_Trato_Genital_Inferior/Manual-PTGI-Cap-05-Dermatoses-Vulvares-Liquens.pdf
2. Belotto RA, Chavantes MC, Tardivo JP, et al. Therapeutic comparison between treatments for vulvar lichen sclerosis: study protocol of a randomized prospective and controlled trial. *BMC Womens Health*. 2017;17(1):61.
3. Guerrero A, Venkatesan A. Inflammatory vulvar dermatoses. *Clin Obstet Gynecol*. 2015;58(3):464-475.
4. Virgili A, Borghi A, Toni G, Minghetti S, Corazza M. First randomized trial on clobetasol propionate and mometasone furoate in the treatment of vulvar lichen sclerosis: results of efficacy and tolerability. *Br J Dermatol*. 2014;171(2):388-396.
5. Kirtschig G, Becker K, Güntherth A, et al. Evidence-based (S3) guideline on (anogenital) lichen sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(10):e1-e43.
6. Pounds R, Tahir S, Dawson C, Woodman C, Luesley D, Yap J. A survey on the use of topical steroids in patients treated for lichen sclerosis-associated vulval squamous cell carcinoma. *J Obstet Gynaecol*. 2018;38(2):265-269.
7. Vanaman Wilson MJ, Bolton J, Jones IT, Wu DC, Calame A, Goldman MP. Histologic and clinical changes in vulvovaginal tissue after treatment with a transcutaneous temperature-controlled radiofrequency device. *Dermatol Surg*. 2018;44(5):705-713.
8. Lee A, Fischer G. Diagnosis and treatment of vulvar lichen sclerosis: an update for dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(5):695-706.
9. Tadir Y, Gaspar A, Lev-Sagie A, et al. Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: consensus and controversies. *Lasers Surg Med*. 2017;49(2):137-159.
10. Vettorazzi J, Valério EG, Perez AV, et al. The effects of lichen sclerosis and its treatments on sexuality: case report. *Open J Obstet Gynecol*. 2019;9(6):755-763.
11. Bonjorno AR, Gomes TB, Pereira MC, et al. Radiofrequency therapy in esthetic dermatology: a review of clinical evidences. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(2):278-281.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O líquen escleroso vulvar é uma dermatose inflamatória recorrente que promove mudanças na anatomia genital, frequentemente culminando em disfunção sexual e urinária, impactando negativamente na autoestima, na autoimagem e na vida social, e se associa a risco aumentado de carcinoma escamoso da vulva. Devido aos desafios histológicos, seu diagnóstico costuma ser difícil. Muitas das pacientes são atormentadas por dúvidas, culpas e constrangimento e, portanto, não procuram tratamento.

Por ter como principal queixa o prurido vulvar, algumas das pacientes que procuram atendimento passam anos tratando vulvovaginites fúngicas inexistentes, por não terem sido corretamente diagnosticadas e, muitas vezes, relatam que sequer foram examinadas. Soma-se a isso a falta de estudos epidemiológicos em larga escala, podendo tornar as taxas atuais de incidência subestimadas.

Como relatado em alguns estudos que avaliaram a resposta do tratamento com *laser* para LEV, o efeito placebo das terapias fototérmicas pode interferir nas respostas dos questionários. O tempo dedicado à aplicação da tecnologia pode representar uma oportunidade valiosa para esclarecer dúvidas sobre a doença, seu comportamento, sua origem autoimune e genética, a inexistência do risco de transmissão e as medidas complementares para melhora da qualidade de vida. Esse tempo dedicado à paciente não deveria contemplar apenas aquelas que aceitaram se submeter a um tratamento experimental.

PERSPECTIVAS

Há muito o que se compreender a respeito da fisiopatogenia do LEV. A partir desse entendimento se busca a efetividade dos tratamentos, a prevenção do câncer e o direcionamento das terapias para um possível momento ou evento alvo que possa deflagrar a doença ou sustentar a sua cronicidade.

Apesar de terem sido descritos há mais de 100 anos, não há consenso quanto aos critérios de diagnóstico histológico para vários subtipos e estágios do LE, com particular necessidade de esclarecimento sobre nomenclatura e quantificação para critérios subjetivos entre melhora e cura.

Estudos epidemiológicos devem ser encorajados, para investigar aspectos do LE em todas as idades e em ambos os sexos, para entender melhor como o curso da doença se desdobra em diferentes grupos demográficos. Tais interesses também foram listados entre as 10 principais prioridades para pesquisas futuras sobre LE conforme determinado por um relatório de definição de prioridades (de junho de 2017 a julho 2018) utilizando a metodologia da *James Lind Alliance*. A principal preocupação, além dos critérios de diagnóstico, eram opções de tratamento e manejo.

James Lind, aliás, foi um cirurgião naval escocês que, em 1747, deixou para a história um legado inestimável: a realização do primeiro ensaio clínico com grupos comparativos, em condições experimentais de ambiente e tempo controladas, cuja amostra eram doze homens com escorbuto.

Que seu legado sirva de exemplo, e ensaios clínicos bem desenhados e com resultados consistentes possam nos direcionar a opções de tratamentos que efetivamente melhorem a qualidade de vida das nossas pacientes.

Nossa intenção, enquanto grupo de pesquisa, é aprofundar a investigação dos resultados dessa nova modalidade de tratamento, através de variáveis quantificáveis e reproduzíveis, para que possamos melhorar a qualidade de vida, a autoestima, a autoimagem e a função sexual da população acometida por essa patologia.

ANEXOS

1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Nº do projeto CAAE: 38422720.1.0000.5327

Radiofrequência não ablativa no tratamento do líquen escleroso vulvar

Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar a resposta a uma nova opção de tratamento para os sintomas causados pelo líquen escleroso vulvar. Este tratamento se refere à radiofrequência não ablativa, que é a aplicação controlada de calor na pele da vulva através de um aparelho portátil.

Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação serão os seguintes:

1. Será realizada uma biópsia antes do início do tratamento, que é a retirada de um pequeno fragmento da pele da vulva, de 2 ou 3 milímetros, o tamanho de uma cabeça de palito de fósforo, com o objetivo de confirmar o diagnóstico e avaliar as condições iniciais. A biópsia é usualmente realizada na assistência para confirmar o diagnóstico. Este procedimento pode gerar desconforto local leve a moderado. Será utilizada uma anestesia local injetável, parecida com anestesia de dentista, que promove leve ardência no local da injeção. Após o procedimento poderá haver um pouco de sangramento no local. Não será necessário fazer pontos para estancar esse sangramento. Usaremos um produto em gel, localmente, para controlar esse sangramento, se ele acontecer. A biópsia será novamente realizada ao final do tratamento para avaliar os efeitos sobre a pele da vulva. Após a cicatrização da pele e do resultado da primeira biópsia, será iniciado o tratamento conforme descrito a seguir;
2. A radiofrequência não ablativa é aplicada com um tipo de pequena placa que libera calor localmente, com o objetivo de aquecer levemente a pele e promover melhora da circulação na parte externa e estimular a formação de colágeno na vulva. A radiofrequência é aplicada por cerca de 15 minutos nas diferentes regiões da vulva, resultando no aquecimento da pele nesta região, que costuma não ser percebido ou então ser discretamente percebido por você. Serão realizadas 3 aplicações com intervalo de aproximadamente 30 dias entre elas e será realizado pelo médico. Nesses 3 momentos diferentes também será acompanhada a evolução do tratamento através de exame físico e perguntas. Após 30 dias do término do tratamento é realizada uma nova consulta para avaliar os resultados do tratamento.

Na consulta assistencial você responderá a um questionário com informações do seu estado de saúde e sua sexualidade. Os questionários levam cerca de 2 minutos para serem respondidos, sendo realizada em um ambiente reservado, visando preservar sua privacidade. Caso seja necessário, seu prontuário poderá ser consultado a fim de complementar informações referentes à sua saúde.

3. Será também realizado um exame da vulva (parte externa da vagina), onde será aplicado um líquido incolor que poderá causar uma ardência local. Não é necessário usar o espécuro, o aparelho chamado “bico de pato” que se usa para coletar o preventivo do colo do útero. É um exame somente por fora. Será feita uma fotografia e nela aparecerá somente a área afetada, minimizando o risco da sua identificação. O exame e a fotografia serão novamente realizados na consulta de retorno após o término do tratamento. As imagens servirão para comparar os aspectos da pele da vulva antes e depois do tratamento, avaliando assim a sua eficácia.

Os possíveis desconfortos decorrentes da participação na pesquisa estão relacionados ao preenchimento do questionário, podendo haver algum constrangimento por se tratar de um assunto que envolve a sua intimidade, e, do ponto de vista físico, você vai sentir a ardência na aplicação do líquido para exame da vulva, a picada da injeção da anestesia e poderá ter um discreto sangramento e dor na retirada do fragmento da biópsia. Durante a aplicação da radiofrequência poderá sentir calor na pele da vulva.

Não são conhecidos benefícios pela participação na pesquisa, mas acreditamos que possa haver melhora na sua qualidade de vida no dia a dia e também na sua vida sexual. Se o aparelho testado se mostrar mais eficaz ou tão bom quanto o tratamento padrão atual, que é com pomada, ele facilitará a adesão ao tratamento, por não ser de uso diário, e não terá o efeito colateral do afinamento e atrofia da pele da vulva. Além disso, você ajudará outras pacientes que poderão ser beneficiadas com esse tratamento, caso ele se mostre eficaz.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição. Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo referente aos procedimentos envolvidos. Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal. Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados. Se, no final do estudo, o novo tratamento proposto não determinar melhora dos sintomas, você receberá a indicação para iniciar o tratamento padrão, que é realizado com pomada.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável: Dra Janete Vettorazzi pelo telefone (51)33598117, com o pesquisador Rodrigo Rossi Balbinotti pelo telefone (54)30255352, ou ainda com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51)33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2229, de segunda a sexta, das 8 h

às 17 h. Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Data:

2. QUESTIONÁRIO

RADIOFREQUÊNCIA NÃO ABLATIVA NO TRATAMENTO DO LÍQUEN ESCLEROSO VULVAR

QUESTIONÁRIO

DE ZERO A DEZ, EM QUANTO VOCÊ CLASSIFICA A COCEIRA?

DATA:

(0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)

DE ZERO A DEZ, EM QUANTO VOCÊ CLASSIFICA A DOR OU QUEIMAÇÃO?

DATA:

(0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)

DE ZERO A DEZ, EM QUANTO VOCÊ CLASSIFICA A DIFICULDADE NA RELAÇÃO?

DATA:

(0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)

DE ZERO A DEZ, QUE NOTA VOCÊ DÁ PARA O TRATAMENTO ATÉ AGORA?

DATA:

(0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)

INTERCORRÊNCIA () NÃO () SIM Qual?

