



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

CURSO DE MEDICINA

LARISSA PIRES ALMEIDA

**USO DO LASER DE CO₂ FRACIONADO NO TRATAMENTO DO LÍQUEN
ESCLEROSO E ATRÓFICO VULVAR EM MULHERES: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Salvador – Bahia

2022

LARISSA PIRES ALMEIDA

**USO DO LASER DE CO₂ FRACIONADO NO TRATAMENTO DO LÍQUEN
ESCLEROSO E ATRÓFICO VULVAR EM MULHERES: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Cursos, apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para aprovação no 4º ano do curso de Medicina.

Orientador: Prof^a Dra. Milena Bastos Brito.

Salvador – Bahia

2022

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Milena Bastos Britto por todo o apoio, ensinamento e dedicação que foram essenciais para a escrita da presente revisão sistemática. A meus pais que sempre me incentivaram e compartilharam a paixão pela medicina. Agradeço aos meus professores da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública por todos os conhecimentos transmitidos. Por fim, agradeço a meus amigos Ana Beatriz, Carolina, Jade, Guilherme e Mylena pelo apoio durante todo o processo.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O líquen escleroso e atrófico vulvar (LEA) é uma doença rara que atinge principalmente mulheres na pós menopausa e afeta significativamente a qualidade de vida dessas pacientes. O tratamento padrão-ouro consiste na aplicação de corticosteroides, porém algumas mulheres são refratárias ou apresentam contraindicação a seu uso, o que faz necessária a busca por alternativas. O uso de laser fracionado de CO₂ é uma opção para o tratamento do LEA, entretanto sua eficácia e efeitos adversos ainda são incertos. **OBJETIVO:** Avaliar a eficácia e efeitos adversos do uso do laser fracionado de CO₂ no tratamento de mulheres diagnosticadas com LEA. **METODOLOGIA:** Foi realizada uma busca sistemática de literatura através das bases de dados PUBMED, LILACS, Cochrane Library, CAPES, sciELO, Clinical Trials e a busca manual. Os artigos selecionados tiveram sua qualidade avaliada através das ferramentas RoB 2., Newcastle Ottawa Scale e ROBINS-I, e os dados coletados foram utilizados para uma análise qualitativa e quantitativa. **RESULTADOS:** Cinco estudos completos foram selecionados para análise de resultados, totalizando 125 pacientes que foram submetidas exclusivamente ao tratamento com laser fracionado de CO₂. A diversidade de instrumentos dos estudos dificulta a união dos resultados. A redução na pontuação do Skindex-29 variou de 16,83 a 18,09. A redução no VAS subjetivo variou de zero a seis pontos, e no VAS objetivo variou de 0,5 a 2,86 após aplicação do laser de CO₂. **CONCLUSÃO:** O laser fracionado de CO₂ parece ser eficaz no tratamento de líquen escleroso e atrófico vulvar.

Palavras-chave: líquen escleroso vulvar, laser, tratamento, mulheres

ABSTRACT

BACKGROUND: Vulvar lichen sclerosus and atrophicus (LSA) is a rare disease that mainly affects postmenopausal women and significantly affects the quality of life of these patients. The gold standard treatment consists of the application of corticosteroids, but some women are refractory or have contraindications to their use, which makes it necessary to search for alternatives. The use of fractional CO₂ laser is an option for the treatment of LSA, however its efficacy and adverse effects are still uncertain. **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and adverse effects of the use of fractional CO₂ laser in the treatment of women diagnosed with vulvar lichen sclerosus and atrophicus. **METHODS:** A systematic literature search was carried out through the PUBMED, LILACS, Cochrane Library, CAPES, sciELO, Clinical Trials databases and a manual search. The selected articles had their quality evaluated through RoB 2., Newcastle Ottawa Scale e ROBINS-I tools and the collected data were used for a qualitative and quantitative analysis. **RESULTS:** Five studies were selected for analysis of results, totaling 125 patients who underwent treatment with fractional CO₂ laser alone. The diversity of study instruments makes it difficult to combine the results. The reduction in the Skindex-29 score ranged from 16.83 to 18.09. The reduction in subjective VAS ranged from zero to six points, and in objective VAS ranged from 0.5 to 2.86. **CONCLUSION:** Fractional CO₂ laser appears to be effective in the treatment of vulvar lichen sclerosus and atrophicus.

Keywords: Lichen Sclerosis et Atrophicus, laser, treatment, women.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	07
2	OBJETIVOS	08
2.1	Geral.....	08
2.2	Específico.....	08
3	RACIONAL TEÓRICO.....	09
3.1	Líquen escleroso e atrófico vulvar.....	09
3.2	Laser fracionado de CO2.....	11
4	METODOLOGIA.....	13
4.1	Desenho do estudo.....	13
4.2	População de estudo.....	13
4.3	Estratégia de busca.....	13
4.4	CrITÉRIOS de inclusÃO.....	14
4.5	CrITÉRIOS de exclusÃO.....	14
4.6	Seleção de estudos.....	15
4.7	Extração de dados.....	15
4.8	Avaliação do risco de viés.....	15
4.9	Análise de dados.....	15
4.10	Aspectos éticos.....	16
5	RESULTADOS.....	17
5.1	Risco de viés dos estudos incluídos.....	25
6	DISCUSSÃO.....	28
7	CONCLUSÃO.....	32
	REFERÊNCIAS.....	33

1 INTRODUÇÃO

O líquen escleroso atrófico é uma dermatose crônica e pouco frequente, que afeta a epiderme e a derme.¹ Apesar dela poder acometer pacientes de ambos os sexos, sua prevalência é em mulheres na pré-puberdade e na pós menopausa. Sua etiologia ainda não é bem definida, mas possui provável origem genética e autoimune.²

O quadro clínico do líquen escleroso e atrófico consiste na presença de lesões finas e esbranquiçadas, que geralmente se estendem na região anogenital. Os sintomas são variados, mas incluem principalmente prurido intenso, dor e ardência na região, além de desconforto e queixas em relação à vida sexual.³ Seu diagnóstico pode ser feito através de uma anamnese de qualidade, associada ao exame ginecológico. Caso necessário, pode ser feita uma biópsia.⁴

O tratamento do líquen escleroso e atrófico é múltiplo e consiste no alívio dos sintomas.⁵ A primeira linha de tratamento costuma ser o uso de corticoesteróides tópicos, entretanto algumas mulheres podem apresentar contraindicação a sua aplicação, ou serem refratárias ao tratamento.⁶ Dessa maneira, alternativas ao uso de corticoesteróides vem sendo utilizadas e estudadas, a fim de promover uma melhor qualidade de vida.

Dentre as opções alternativas de tratamento, o laser fracionado de CO₂ surge como um caminho promissor, visto que já apresenta eficácia e segurança avaliadas em outras regiões do corpo como face, pescoço e tórax para regeneração da pele.⁷ Entretanto, ainda existem questionamentos acerca da eficácia e segurança do laser fracionado de CO₂ para o tratamento do líquen escleroso e atrófico.⁸ Considerando o grande impacto que o quadro clínico de tal dermatose pode causar na qualidade de vida das mulheres que não se beneficiam do tratamento com o uso de corticoesteróides, torna-se importante a busca por novas possibilidades de tratamento.⁹ Desse modo, o presente estudo visa agrupar, de maneira atualizada, estudos realizados sobre essa temática, com o objetivo de elucidar a eficácia e segurança do uso do laser de CO₂ fracionado no tratamento de pacientes do sexo feminino diagnosticadas com líquen escleroso e atrófico.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar a eficácia do uso do laser de CO₂ fracionado no tratamento do líquen escleroso e atrófico vulvar em mulheres.

2.2 Específico

Avaliar eventos adversos do uso do laser de CO₂ fracionado no tratamento do líquen escleroso e atrófico vulvar em mulheres.

3 RACIONAL TEÓRICO

3.1 Líquen escleroso e atrófico vulvar

O líquen escleroso, também denominado de líquen escleroso e atrófico é uma condição crônica, progressiva e inflamatória do epitélio, e atinge, principalmente a região anogenital.² Ele é considerado uma doença rara, e pode acometer homens e mulheres em qualquer faixa etária, sendo sua prevalência maior em pacientes do sexo feminino na pré-puberdade e na pós-menopausa.¹⁵ A incidência de tal patologia, entretanto, pode ser subestimada devido ao considerável número de pacientes assintomáticos, que correspondem a 15-40% dos casos.¹

A etiologia do líquen escleroso vulvar ainda não é bem esclarecida, mas estudos evidenciam que seja uma doença de origem genética e autoimune.^{4,5} Um estudo de caso feito com 396 mulheres demonstrou que 18,9% das mulheres apresentavam pelo menos uma doença autoimune associada, como Tireoidite de Hashimoto, artrite reumatoide e esclerodermia localizada⁵ Outro estudo realizado com 350 mulheres demonstrou que 21% das mulheres com LEA, tinham pelo menos um parente de primeiro grau com doença-autoimune diagnosticada.¹⁰

O líquen escleroso vulvar pode se estender aos grandes e pequenos lábios, clitóris e períneo. Inicialmente, as lesões típicas são representadas por pápulas branco ou marfim, que posteriormente evoluem para placas hipopigmentadas, atróficas, finas e com aspecto enrugado, semelhante a um “papel celofane”.⁶ Um achado característico é a distribuição da lesão em formato do número “oito”, acometendo a vulva e região perianal. ¹ Eventualmente, podem aparecer petéquias, edemas, telangiectasias, equimoses, hiperkeratose e fissuras na região anogenital.¹¹ As fissuras são comuns principalmente entre o clitóris e a uretra, e nos sulcos interlabiais, e é raro o envolvimento da mucosa vaginal. Além disso, podem surgir cicatrizes ao redor do clitóris, que ao se desenvolver, levam a uma fimose e desaparecimento completo do clitóris. Nesses casos, caso haja um acúmulo de detritos queratinosos, forma-se um pseudocisto doloroso na região, que pode desencadear até uma infecção.⁵ Em pacientes com líquen escleroso de longa duração, pode haver uma importante atrofia genital e estenose do introito vaginal, causando dispareunia e até mesmo impossibilitando relações sexuais.¹

O quadro clínico do líquen escleroso vulvar é variado, sendo que até 40% das mulheres são assintomáticas.¹ A maioria das pacientes sintomáticas relatam prurido intenso, dor e ardência na região anogenital. As alterações na anatomia vulvar causam sintomas urinários significativos, podendo estar ou não associados a dispareunia e dificuldade na evacuação.¹⁰ Os sintomas do líquen escleroso vulvar podem ser debilitantes e interferem diretamente na qualidade de vida das mulheres que são acometidas pela doença, sendo uma das queixas mais comuns o impacto na vida sexual.^{12,13} Dentre os problemas relatados estão a diminuição da libido, dispareunia com menor frequência ou impossibilidade da relação sexual, e satisfação significativamente menor. Além desses fatores, pacientes com líquen escleroso vulvar podem cursar com autoimagem negativa e sintomas de ansiedade e depressão.¹²

O diagnóstico da doença costuma ser clínico, através da anamnese e exame ginecológico.³ Entretanto, nos casos em que o exame clínico é inconclusivo, há suspeita de malignidade da lesão com presença de áreas hiperpigmentadas que podem indicar proliferação anormal de melanócitos, úlceras de difícil cicatrização, ou ainda quando a lesão não responde ao tratamento é necessário realizar uma biópsia.^{3,10} É importante salientar que um resultado inespecífico da biópsia não exclui o diagnóstico de líquen escleroso. Ademais, deve ser feito o diagnóstico diferencial para patologias como o líquen plano, líquen simples crônico, vitiligo e neoplasia intraepitelial vulvar.⁴

O tratamento do líquen escleroso vulvar é múltiplo e mudanças nos hábitos diários devem ser implantadas para todas as pacientes.³ É recomendado que as mulheres usem calcinhas 100% algodão durante o dia e à noite, não utilizem roupa íntima para dormir. Além disso, devem evitar uso de sabonetes mais agressivos, utilizar lubrificantes durante relação sexual e utilizar emolientes diariamente para manter a região anogenital hidratada.^{2,8}

O tratamento visa promover alívio dos sintomas e interromper o processo de atrofia. Ele deve ser contínuo, visto que o líquen escleroso vulvar é uma doença crônica e não possui cura.¹⁰ Ademais, o mesmo deve ser feito em pacientes assintomáticas, devido ao seu potencial de degenerar a genitália e evoluir para câncer.¹⁴ A primeira linha de tratamento é feita através de corticosteroides tópicos ultra potentes, e a maior parte das pacientes apresenta melhora das

queixas com seu uso, redução do risco de malignidade e prevenção de novas cicatrizes vulvares.⁶ Entretanto, o uso de corticosteroides tópicos requer tratamento a longo-prazo e acompanhamento médico contínuo para controle dos sintomas e para suprimir os riscos do uso excessivo do medicamento.⁷ Além disso, algumas pacientes podem não responder ao tratamento com corticosteroides, ou até mesmo, se tornarem refratárias ao longo do curso da doença.⁸ Efeitos colaterais locais e/ou sistêmicos, também, são associados ao uso crônico dos corticoides, como afinamento e atrofia da pele, efeito rebote, insuficiência adrenal e infecções sobrepostas.¹⁵

Diante desse cenário, tornou-se necessária a implementação de outras opções de tratamento, de modo que se tornasse possível a melhora dos sintomas e da qualidade de vida das mulheres que apresentassem contraindicações para o uso de corticosteroides. Dentre as opções alternativas, pode-se citar o laser fracionado de CO₂ (FxCO₂).

3.2 Laser fracionado de CO₂

Como uma alternativa aos tratamentos mais convencionais, o uso do laser para tratamentos estéticos e funcionais é cada vez mais frequente.¹⁶ Devido a contraindicação ou a não adesão de algumas mulheres à terapia convencional, o laser fracionado de CO₂ também tem sido utilizado para o tratamento do líquen escleroso atrófico vulvar.¹⁵

O FxCO₂ apresenta um comprimento de onda de 10600 nm, que permite a realização de uma micro ablação nos tecidos superficiais estimulando a síntese de proteínas de choque térmico e de colágeno, recrutamento de fatores de crescimento, e consequente remodelação epitelial.⁹ Como o feixe desse laser é liberado em pulsos, os tecidos permanecem protegidos de sofrer possíveis danos devido ao superaquecimento.¹⁵ Por ter uma ação microscópica, o laser fracionado de CO₂ preserva a pele não afetada e o tempo e os riscos envolvidos na cicatrização são menores quando comparado ao feixe do laser ablativo convencional.¹⁷

O laser de CO₂ fracionado já demonstrou eficácia e segurança no remodelamento do epitélio em diversas regiões do corpo, como rosto, pescoço e região torácica, e vem se tornado uma alternativa para o tratamento do líquen escleroso atrófico.¹⁸ Estudos têm demonstrado benefícios

do uso do laser de CO₂ fracionado na análise histológica e nos sintomas relatados pelas mulheres diagnosticadas com líquen escleroso atrófico.⁹

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

O presente estudo se caracteriza como uma revisão sistemática, classificado como um estudo secundário com busca de artigos de forma sistematizada.

4.2 População do estudo

Foram incluídos estudos que avaliaram eficácia e segurança (O) da abordagem terapêutica com uso do laser de CO2 fracionado (I) em população de pacientes do sexo feminino, diagnosticadas com líquen escleroso e atrófico vulvar (P) comparadas a outros tratamentos (C).

4.3 Estratégia de busca

A coleta de artigos foi feita através das plataformas PubMed/MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System*), SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*) LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), *Cochrane Library* e Clinical Trials. A coleta dos artigos será feita através da estratégia PICO, com a associação dos descritores aos operadores booleanos “AND” e “OR”. A estratégia de busca utilizada está descrita detalhadamente na tabela 1.

Tabela 1 – Estratégias de busca dos artigos.

Plataforma	Dicionário	Estratégia de busca
LILACS	DECS	(“Líquén Escleroso e Atrófico” OR “Líquén Escleroso” OR “Líquén Escleroso Vulvar”) AND (“Laser” OR “Lasers de Gás” or “Lasers de CO2” OR “Lasers de Dióxido de Carbono” OR “Lasers de Gases Hélio e Neon” OR “Lasers de Hélio” OR “Lasers de Íons Argônio” OR “Lasers de Íons Xenônio” OR “Lasers de Nitrogênio” OR “Lasers de Vapor de Cobre” OR “Lasers de Vapor de Metal” OR “Lasers de Vapor de Ouro”) AND (“Terapêutica” OR “Ação Terapêutica” OR “Ações Terapêuticas” OR “Medida Terapêutica” OR “Medidas Terapêuticas” OR “Procedimento Curativo” OR “Procedimento de Terapia” OR “Procedimento de Tratamento” OR “Procedimento Terapêutico” OR “Procedimentos Curativos” OR “Procedimentos de Terapia” OR “Procedimentos de Tratamento” OR “Procedimentos Terapêuticos” OR “Propriedade Terapêutica” OR “Terapia” OR “Terapias” OR “Tratamento” OR “Tratamentos”).

Tabela 1 – Estratégias de busca dos artigos (continuação).

Plataforma	Dicionário	Estratégia de busca
PUBMED; CENTRAL; SCIELO; CAPES	MESH	(“Lichen” OR “Lichen Sclerosis et Atrophicus” OR “Lichen Sclerosus” OR “Sclerosus, Lichen” OR “Lichen Sclerosis” OR “Lichen Scleroses” OR “Scleroses, Lichen” OR “Sclerosis, Lichen”) AND (“Gas Laser” OR “Laser, Gas” OR “Gas Lasers” OR “Argon Ion Lasers” OR “Argon Ion Laser” OR “Ion Laser, Argon” OR “Ion Lasers, Argon” OR “Laser, Argon Ion” OR “Lasers, Argon Ion” OR “Carbon Dioxide Lasers” OR “Carbon Dioxide Laser” OR “Dioxide Laser, Carbon” OR “Dioxide Lasers, Carbon” OR “Laser, Carbon Dioxide” OR “Lasers, CO2” OR “CO2 Lasers” OR “CO2 Laser” OR “Laser, CO2” OR “Lasers, Carbon Dioxide” OR “Copper Vapor Lasers” OR “Copper Vapor Laser” OR “Laser, Copper Vapor” OR “Vapor Laser, Copper” OR “Vapor Lasers, Copper” OR “Lasers, Copper Vapor” OR “Nitrogen Lasers” OR “Laser, Nitrogen” OR “Nitrogen Laser” OR “Lasers, Nitrogen” OR “Xenon Ion Lasers” OR “Ion Laser, Xenon” OR “Ion Lasers, Xenon” OR “Laser, Xenon Ion” OR “Xenon Ion Laser” OR “Lasers, Xenon Ion” OR “Helium Lasers” OR “Helium Laser” OR “Laser, Helium” OR “Lasers, Helium” OR “Helium Neon Gas Lasers” OR “HeNe Lasers” OR “HeNe Laser” OR “Laser, HeNe” OR “Lasers, HeNe” OR “Lasers, Helium Neon Gas” OR “Metal Vapor Lasers” OR “Laser, Metal Vapor” OR “Metal Vapor Laser” OR “Vapor Laser, Metal” OR “Vapor Lasers, Metal” OR “Lasers, Metal Vapor” OR “Gold Vapor Lasers” OR “Gold Vapor Laser” OR “Laser, Gold Vapor” OR “Vapor Laser, Gold” OR “Vapor Lasers, Gold” OR “Lasers, Gold Vapor”) AND (“Therapeutic” OR “Therapy” OR “Therapies” OR “Treatment” OR “Treatments”).

Fonte: Produção autoral.

4.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos os artigos publicados nas línguas inglesa, portuguesa, espanhola, que se encontram disponíveis nas bases de dados previamente citadas. Os estudos foram realizados em seres humanos e publicados nos últimos dez anos. Os critérios de inclusão para os artigos consistem em estudos que avaliem uso do laser de CO₂ em mulheres com diagnóstico de líquen escleroso e atrófico vulvar.

4.5 Critérios de exclusão

Não foram considerados os artigos que avaliem outro tipo de laser, se não o laser fracionado de CO₂, ou sejam classificados como uma revisão sistemática, narrativa, relato ou série de casos.

4.6 Seleção de estudos

Os estudos foram selecionados respeitando os critérios de inclusão e de exclusão supracitados. A coleta de artigos foi feita através da associação dos descritores e operadores booleanos, a fim de manter o seguimento da pergunta que norteia essa pesquisa. Os artigos de referência dos estudos selecionados também foram analisados para identificar possíveis estudos relevantes. Os estudos relevantes foram lidos em sua íntegra, analisados e selecionados por dois revisores independentes. As discordâncias na seleção foram solucionadas através de reunião entre os dois revisores. Estudos duplicados foram desconsiderados.

4.7 Extração de dados

A extração de dados foi feita por dois revisores independentes, e não foi necessário, um terceiro revisor imparcial adicional para resolver alguma possível discrepância. Os dados coletados dos estudos foram: tipo de estudo; população e amostra; métodos utilizados; dados que confirmem a credibilidade do estudo; resultados, incluindo possíveis efeitos adversos e critérios analisados.

4.8 Avaliação do risco de viés

Três instrumentos foram utilizados para avaliar o risco de viés dos estudos, de acordo com a sua classificação adequada: a RoB 2., Newcastle Ottawa Scale e ROBINS-I. A ferramenta RoB 2.0 foi utilizada para avaliar risco de viés nos estudos de ensaios clínicos randomizados. Para os estudos de coorte foi utilizada a ferramenta Newcastle Ottawa Scale (NOS). Para os ensaios clínicos não randomizados foi utilizada a ferramenta ROBINS-I.

4.9 Análise de dados

Para organizar os dados extraídos dos artigos será utilizada a plataforma RevMan 5 (Cochrane's Review Manager), adequada para a confecção de protocolos e revisões sistemáticas.

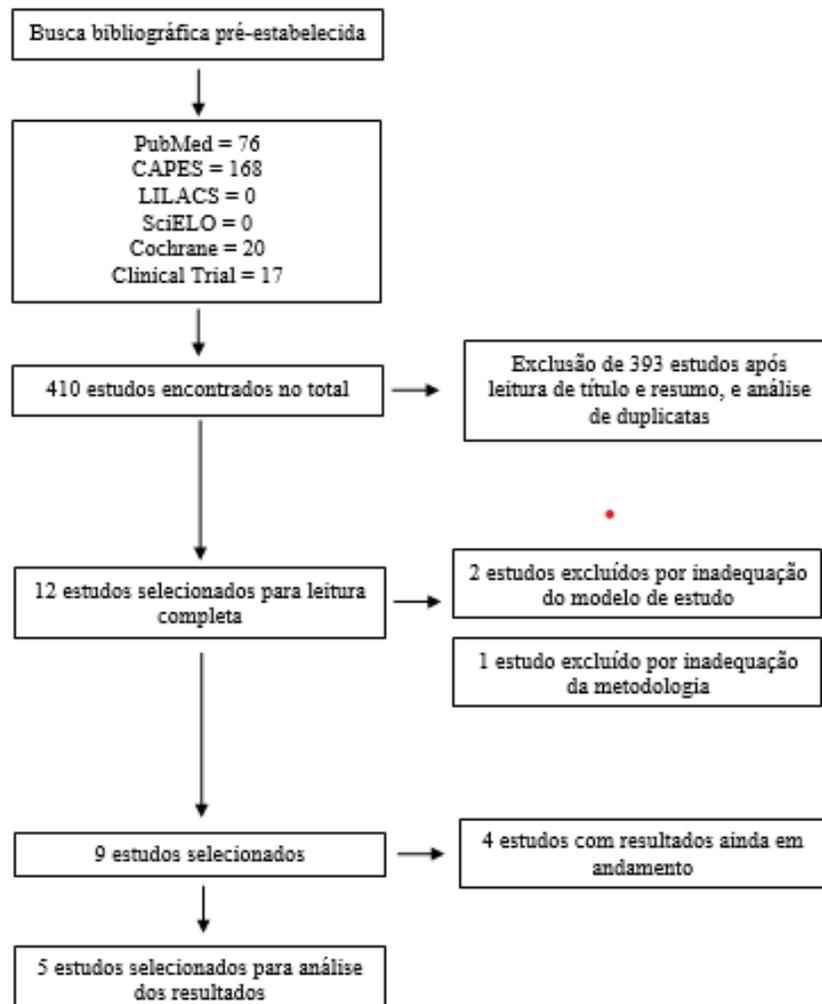
4.10 Aspectos éticos

O protocolo do presente estudo foi submetido ao Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) e registrado sob o número CRD42022338565. Por se tratar de uma revisão sistemática, o presente estudo não foi submetido ao Comitê Ético de Pesquisa (CEP).

5 RESULTADOS

Aplicando a estratégia de busca pré-estabelecida, foram encontrados 410 artigos através da busca digital nas bases de dados citadas e redirecionados para o programa Rayyan. Após exclusão de artigos duplicados e da leitura dos títulos e resumos dos artigos pré-selecionados, 17 estudos foram selecionados para leitura do texto completo. Dentre tais artigos, dois foram excluídos por não cumprirem os requisitos de modelo de estudo e um estudo foi excluído por inadequação da metodologia. Dos 11 estudos selecionados, seis ainda apresentam resultados em andamento. Portanto, um total de cinco estudos foram lidos na íntegra e serão descritos nos resultados. A seleção bibliográfica pode ser sintetizada vide figura 1.

Figura 1 – Fluxograma com a síntese da busca e seleção de artigos.



Fonte: Produção autoral.

Os estudos analisados^{9,15,19-25} incluem ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos não randomizados, estudos prospectivos e estudos retrospectivos entre os anos de 2016 e 2022. Dentre eles, quatro estudos²²⁻²⁵ referem-se a ensaios clínicos registrados em andamento, ainda sem resultados disponíveis. Por esse motivo, não foi possível incluí-los na análise de resultados.

Os estudos selecionados^{9,15,19-21} tiveram sua qualidade avaliada através de três ferramentas diferentes, de acordo com o desenho do estudo. Burkett *et al*, 2021;¹⁵ Iglesia *et al*, 2021¹⁹ e Mitchell *et al*, 2021⁹ foram avaliados através do RoB 2. Burkett *et al*, 2021¹⁵ apresentou baixo risco de viés na escolha das intervenções aplicadas e na perda de dados; risco de viés incerto para adesão às intervenções aplicadas e avaliação do desfecho; alto risco de viés no processo de randomização e fornecimento de resultados. Iglesia *et al*, 2021¹⁹ apresentou baixo risco de viés no processo de randomização e na perda de dados; risco de viés incerto para avaliação do desfecho; alto risco de viés nas escolhas e adesão às intervenções aplicadas e fornecimento dos resultados. processo de randomização e fornecimento de resultados. Mitchell *et al*, 2021⁹ apresentou baixo risco de viés no processo de randomização, avaliação do desfecho e fornecimento dos resultados; risco de viés incerto para adesão às intervenções aplicadas; alto risco de viés para perda de dados.

Pagano *et al*, 2020²¹ foi avaliado através da ferramenta Newcastle Ottawa Scale, apropriada para estudos de coorte. Na seleção, o presente estudo pontou dois de um total de quatro pontos. Na comparabilidade atingiu pontuação máxima de dois pontos. No desfecho alcançou pontuação máxima de três pontos. No total Pagano *et al*, 2020²¹ atingiu sete de um total de nove pontos.

Por fim, Schallen *et al*, 2022²⁰ foi avaliado através do instrumento ROBIN-I, apropriado para ensaios clínicos não randomizados. O ROBIN-I avalia o estudo através de sete domínios. Schallen *et al*, 2022²⁰ apresentou baixo risco de viés em quatro domínios, moderado risco de viés em dois domínios e alto risco de viés em um domínio.

O número de sessões realizadas e o intervalo entre elas foi de acordo com a metodologia aplicada no estudo, e variou de duas a cinco sessões de aplicação de laser fracionado de CO₂, com intervalo entre elas variando de uma a seis semanas. Em todos os estudos^{9,15,19-21} o aparelho utilizado foi o laser fracionado de CO₂, com a variação da potência entre 18 a 30W, a depender da quantidades de sessões realizadas. Iglesia *et al*, 2021¹⁹ não descreve a potência utilizada. A marca dos aparelhos de laser fracionado de CO₂ divergiram entre os estudos.

Para análise dos desfechos, cada estudo utilizou uma seleção diversa de instrumentos. Para a avaliação subjetiva dos sintomas, dois estudos^{15,19} utilizaram o Skindex-29, escala que avalia a evolução dos sintomas dermatológicos e seus impactos funcionais e emocionais a partir de um questionário com 29 perguntas. A redução do escore indica melhoria. Em ambos os estudos^{15,19} foi apresentada uma melhora significativa dos sintomas relatados pelos pacientes.

Outra escala utilizada para análise foi o Vulvar Symptoms Questionnaire (VSQ), a qual avalia a satisfação de mulheres na pós menopausa no âmbito de sintomas, qualidade da vida sexual, efeitos no cotidiano e na saúde emocional. A avaliação subjetiva inclui sintomas vulvares de ardor, prurido e dispareunia, e sua pontuação varia de zero a 20. A redução na pontuação indica diminuição dos sintomas vulvovaginais A VSQ foi aplicada em dois estudos^{15,19} presentes nesta revisão, sendo que em ambos foram descritas evolução positiva com seis meses de tratamento com o laser fracionado de CO₂. Entre seis e 12 meses de tratamento foi relatada piora dos sintomas em Iglesia *et al*, 2021,¹⁹ na qual não foi citado o valor de p na análise desse intervalo.

O VAS é um questionário que pode ser subjetivo ou objetivo. O VAS subjetivo é respondido pelas pacientes, avaliando grau de prurido, ardor, irritação e fissuras vulvares, dispareunia, disúria e dor ao defecar, com pontuação de zero a 10. Redução da pontuação indica melhoria dos sintomas. O VAS objetivo é uma escala na qual o examinador avalia placas brancas ou hipopigmentação, pele fina, estreitamento do introito vaginal, envolvimento perianal, perda/fusão dos pequenos lábios, fimose do clitóris, fissura e erosões vulvares, variando de zero a 10 pontos. Redução na pontuação indica melhorias na aparência. Tal escala foi utilizada em três estudos.^{15,19,21} Em Burkett *et al*, 2021¹⁵ houve redução na pontuação de todos os sintomas subjetivos com o tratamento de laser, mas apenas a irritação e fissuras vulvares apresentou p

significativo ($p = 0,009$). Já os sinais objetivos houve redução na pontuação de todos os sinais com o tratamento de laser fracionado de CO_2 durante seis meses, mas apenas os grupos de fimose ($p = 0,022$) e erosão ($p = 0,036$) apresentaram p significativo. Em Pagano *et al*, 2020²¹ houve redução significativa de todos os sintomas subjetivos, com exceção da vulvodinia. Nesse estudo não foram avaliados os sinais objetivos através do VAS. Em Iglesia *et al*, 2021¹⁹ houve redução dos sintomas subjetivos de 0 a 12 meses de tratamento e dos sinais objetivos de zero a seis meses de tratamento com o laser (valor de p não informado). De seis a 12 meses, houve um aumento da pontuação (valor de p não informado).

O VLS é um questionário que foi utilizado apenas em Schallen *et al*, 2022²⁰ e é dividido em sinais clínicos e sinais anatômicos. O VLS de sinais clínicos é uma escala na qual o examinador avalia perda de elasticidade, esclerose, liquenificação, hipopigmentação, atrofia da pele, fissuras, extensão da doença, erosões, ulcerações, hiperqueratose, escoriação e telangiectasia. Ela varia de zero a três pontos e a redução na pontuação indica melhoras dos sintomas. O VLS de sinais anatômicos é uma escala na qual o examinador avalia fusão labial, fusão do capuz do clitóris, estreitamento do introito, alterações anteriores, envolvimento perianal, formação de bandas de comissura posterior. Ela varia de zero a três pontos, e a redução na pontuação indica melhoras dos sinais.

Em Iglesia *et al*, 2021¹⁹ após seis meses de tratamento, a paciente possuía a opção de escolher se desejava permanecer no grupo de laser fracionado de CO_2 ou mudar para o grupo de tratamento com Clobetasol. Dessa maneira, não foram extraídos dados relevantes a estas análises, pois o uso concomitante de mais de uma modalidade de tratamento pode distorcer favorecendo ou prejudicando os resultados reais do tratamento com laser fracionado de CO_2 (crossover).

Dentre os cinco estudos, ^{9,15,19-25} três^{9,15,19} relataram eventos adversos nas pacientes durante ou após tratamento com o laser fracionado de CO_2 . Mitchell *et al*, 2021⁹ relatou queixas de desconforto leve e transitório, porém não especificou a quantidade de pacientes que apresentaram esses sintomas adversos. Burkett *et al*, 2021¹⁵ e Iglesia *et al*, 2021¹⁹ relataram uma paciente com queixa de aparecimento de pequena queimadura e formação de bolha no local da aplicação do laser. Pagano *et al*, 2020²¹ e Schallen *et al*, 2022²⁰ não relataram eventos adversos.

Tabela 2 – Metodologia dos estudos incluídos.

Estudo	País	Desenho	N	População	Patrocínios e conflitos de interesse
Mitchell et al, 2021	EUA	Ensaio clínico randomizado controlado	37 (19 para laser fracionado de CO ₂ e 18 para o grupo placebo)	Mulheres diagnosticadas com LEA por biópsia em abstinência de tratamento tópico ou sistêmica por pelo menos 4 semanas antes do início do estudo.	Financiamento parcial da Gynecologic Cancer Research Foundation, uma corporação sem fins lucrativos. Financiamento adicional e equipamentos de laser para este estudo foram fornecidos pelo El.En Group, fabricante do laser usado neste estudo. O Grupo El.En não teve nenhum papel na análise e interpretação dos dados; na redação do relatório; ou na decisão de submeter o artigo para publicação.
Burkett et al, 2021	EUA	Ensaio clínico randomizado controlado	51 (27 para laser fracionado de CO ₂ e 24 para esteroide).	Mulheres diagnosticadas com LEA por biópsia que se encontram na pós-menopausa.	Apoiado pela MedStar Graduate Medical Education e pela National Vulvodynia Association. As fontes de financiamento não tiveram envolvimento na escrita e produção do estudo.
Pagano et al, 2020	Itália	Estudo prospectivo longitudinal	40 pacientes para tratamento com laser fracionado de CO ₂ .	Mulheres com 35 anos ou mais, diagnosticadas com LEA por avaliação histológica, que foram refratárias ao tratamento ao longo prazo com Clobetasol. As pacientes estavam há pelo menos 1 ano sem uso de terapia hormonal pós-menopausa ou uso de tratamento contraceptivo.	A.C. e C.A. declararam taxas pessoais para palestras da Merck fora do manuscrito submetido.
Iglesia et al, 2021	EUA	Ensaio clínico randomizado	27 pacientes para tratamento com laser fracionado de CO ₂ .	Mulheres sintomáticas diagnosticadas com LEA por biópsia nunca tratadas anteriormente com Clobetasol.	Financiado por Medstar Health Research Institute. Os investigadores principais não são empregados pela organização que patrocina o estudo. Não existe um acordo entre os Investigadores Principais (IP) e o Patrocinador (ou seus agentes) que restrinja os direitos do IP de discutir ou publicar os resultados do estudo após a conclusão do estudo.
Schallen et al, 2022	EUA	Ensaio clínico randomizado	12 pacientes para tratamento com laser fracionado de CO ₂	Mulheres diagnosticadas com LEA por biópsia e que tenham sido refratárias ou contraindicadas ao tratamento com corticosteroides tópicos de média a alta potência.	Financiado por Candela Institution. Os investigadores principais não são empregados pela organização que patrocina o estudo. Não existe um acordo entre os Investigadores Principais (IP) e o Patrocinador (ou seus agentes) que restrinja os direitos do IP de discutir ou publicar os resultados do estudo após a conclusão do estudo.

Fonte: Dados extraídos dos estudos selecionados.

Tabela 3 – Metodologia e resultados dos estudos incluídos.

Estudo	Intervenção	Instrumentos utilizados e desfechos analisados	Resultados
Mitchell et al, 2021	5 sessões de laser placebo ou fracionado de CO ₂ com intervalos de 4 semanas entre elas durante 24 semanas.	Alterações histopatológicas: Escore avaliando biópsias antes e após tratamento, pontuando de 0 a 6. Aumento na pontuação indica alterações mais severas.	Grupo laser: ↓ 0,2 pontos (p=0,74). Grupo placebo: ↑ 0,10 pontos (p=0,91).
		CSS: avalia a impressão subjetiva do paciente e objetiva do examinador. Aumento na pontuação indica alterações mais severas.	Grupo Paciente – laser: ↓ 7,1 pontos (p=0,02). Grupo Paciente – placebo: ↓ 4,8 pontos (p=0,04). Grupo Examinador – laser: ↑ 0,7 pontos (p=0,36). Grupo Examinador – placebo: ↓ 0,3 pontos (p=0,7).
		Eventos adversos	Queixas de desconforto leve e transitório (n não especificado).
		Skindex-29: Redução da pontuação indica melhoria.	Grupo laser: ↓ 16,83 ± 18,09 pontos (p=0,007). Grupo corticosteroide: ↓ 5,92 ± 5,81
		VAS subjetivo: Redução da pontuação indica melhoria.	Grupo laser: ↓ 4,15 ± 4,04 pontos (p=0,007). Grupo corticosteroide: ↓ 1,32 ± 2,84 Grupo laser - Fimose: ↓ 1,28 ± 2,30 Grupo corticosteroide - Fimose: ↑ 0,22 ± 2,04 Grupo laser - Erosão: ↓ 2,08 ± 2,86 Grupo corticosteroide - Erosão: ↓ 0,57 ± 1,88
Burkett et al, 2021	3 sessões de laser fracionado de CO ₂ com intervalo de 4 a 6 semanas, por 6 meses.	VAS objetivo: Redução na pontuação indica melhor aparência.	Grupo laser: ↓ 3,92 ± 4,12 pontos (p = 0,014) Grupo corticosteroide: ↓ 0,58 ± 5,11 pontos (p = 0,014)
		VSQ: Redução na pontuação indica melhoria.	Grupo laser: ↓ 3,92 ± 4,12 pontos (p = 0,014) Grupo corticosteroide: ↓ 0,58 ± 5,11 pontos (p = 0,014)
		VHI: O examinador avalia a elasticidade vulvovaginal, tipo e consistência de secreção vaginal, pH, mucosa epitelial e umidade. Varia de 1 a 5 pontos, e a redução indica piora da saúde vulvovaginal.	Grupo laser: ↑ 1,92 ± 4,34 pontos (p = 0,0046) Grupo corticosteroide: ↓ 0,43 ± 3,62 pontos (p = 0,046)
		PGI-S: Questionário respondido pelo paciente para classificar o grau de satisfação com o tratamento.	Grupo laser: 89% (23/27) relatou sintomas como “melhores ou muito melhores”. (p = 0,073). Grupo corticosteroide: 62% (13/24) relatou sintomas como “melhores ou muito melhores”. (p = 0,073).
		PGI-I: Questionário respondido pelo paciente para classificar o grau de melhora dos sintomas com o tratamento.	Grupo laser: 81% (21/27) relatou estar “satisfeitas ou muito satisfeitas”. (p = 0,011). Grupo corticosteroide: 41% (9/24) relatou sintomas como “melhores ou muito melhores”. (p = 0,011).
	Eventos adversos	Grupo laser: 1 paciente apresentou pequena queimadura e formação de bolha no local da aplicação (p = 0,1). Grupo corticosteroides: 1 paciente apresentou reativação de herpes genital após 1 semana de início do tratamento, interrompendo o uso	

Tabela 3 – Metodologia e resultados dos estudos incluídos (continuação).

Estudo	Intervenção	Instrumentos utilizados e desfechos analisados	Resultados
Pagano <i>et al</i> , 2020	2 sessões de laser de CO ₂ fracionado com intervalo de 30/40 dias	VAS: Redução na pontuação indica melhoria.	↓ de 4 a 6 pontos da média em todos os sintomas (p < 0,001), exceto vulvodinia. ↑ de 1 ponto da média em vulvodinia (p = 0,22).
		Eventos adversos	Nenhuma paciente relatou eventos adversos durante ou após tratamento.
Iglesia <i>et al</i> , 2021	3 sessões de laser de CO ₂ fracionado com intervalo de 4 semanas.	Skindex-29: ↓ do escore indica melhoria.	0 a 6 meses: ↓ 16,83 ±18,09 (p = 0,007). 6 a 12 meses: ↓ 0,78 ±25,94 (p NI).
		VSQ subjetivo: ↓ do escore indica melhoria.	0 a 6 meses: ↓ 3,92 ±4,12 (p = 0,014) 6 a 12 meses: ↑ de 0,44 ±4,43 (p NI)
		HRQOL: Escore que avalia a satisfação da paciente na escala visual.	0 a 6 meses: 77,78% (21/27) satisfeitas ou muito satisfeitas (p=0,011). 6 a 12 meses: 87,5% (14/16) satisfeitas ou muito satisfeitas (p NI).
		VHI: Escala de 5 itens com pontuações que variam de 5 a 25, com pontuações mais baixas indicando maior atrofia urogenital.	Grupo laser – 0 a 6 meses: ↑ de 1,92 ±4,34 (p = 0,46) pontos da média. Grupo laser – 6 a 12 meses: ↓ de 2,86 ±4,37 (p NI) pontos da média.
		VAS (subjetivo): ↓ na pontuação indica melhoria dos sintomas.	Grupo laser – 0 a 6 meses: ↓ de 0,69 a 4,15 (p NI) pontos da média. Grupo laser – 6 a 12 meses: ↓ de 0 a 1,12 (p NI) pontos da média.
		VAS (objetivo): ↓ na pontuação indica melhor aparência.	Grupo laser – 0 a 6 meses: ↓ de 0,5 a 2,58 (p NI) pontos da média. Grupo laser – 6 a 12 meses: ↑ de 1,43 a redução de 0,77 (p NI) pontos da média.
		Eventos adversos	4,17% (1/24) relatou pequena queimadura e bolhas no local do tratamento.
Schallen <i>et al</i> , 2022	Até 5 sessões de laser fracionado de CO ₂ com intervalos de 1 a 4 semanas durante 12 meses.	VLS: ↓ na pontuação indica melhoria.	Sinais clínicos: ↓ de 1,12 pontos na média. Sinais anatômicos: ↓ de 1,1 pontos na média.
		FSFI: Questionário que avalia domínios da função sexual. ↑ na pontuação indica melhora da função sexual.	↑ de 0,47 pontos na média.
		Satisfação pessoal	80% das pacientes relataram estar satisfeita após 12 meses de tratamento.
		Escore de dor associada ao tratamento: grau de desconforto ou dor de 0 a 10. ↓ na pontuação indica menor grau de dor.	A pontuação média relatada foi de 2,6.
		Eventos adversos	Nenhum evento adverso foi relatado.

Legenda: Em todas as análises foi usada um IC de 95%. NI = não informado.

Fonte: Dados extraídos dos estudos selecionados.

5.1 Risco de viés dos estudos incluídos

O risco de viés dos estudos foi avaliado através do RoB 2, de acordo com os domínios propostos pela ferramenta. Ambos os estudos apresentaram boa qualidade metodológica, com baixo risco de viés associado, e boa aplicabilidade para esta revisão sistemática, vide figura 2.

Figura 2 – Tabela com análise de risco de viés pelo RoB 2.

	Processo de randomização	Escolha das intervenções aplicadas	Adesão às intervenções aplicadas	Perda de dados	Avaliação do desfecho	Fornecimento dos resultados
Burkett et al, 2021	-	+	●	+	●	-
Iglesia et al, 2021	+	-	-	+	●	-
Mitchell et al, 2021	+	+	●	-	+	+

Fonte: Produção autoral.

Tabela 03 – Análise do risco de viés pelo Newcastle Ottawa Scale (NOS)

Estudo	Seleção			Comparabilidade	Desfecho			Total
	Representatividade da coorte exposta	Seleção da coorte não exposta	Apuração da exposição		Resultado de interesse não estava presente no início do estudo	Avaliação do resultado	Duração do acompanhamento	
Pagano <i>et al</i> , 2020		★	★	★ ★	★	★	★	★ ★ ★ ★ ★ ★ ★

Fonte: produção autoral.

Figura 3 – Tabela com análise de risco de viés pelo ROBINS-I.

Schallen et al, 2022	+	Viés por confundimento
	+	Viés na seleção dos participantes
	+	Viés na classificação das intervenções
	+	Viés por desvio das intervenções pretendidas
	-	Viés por dados faltantes
	+	Viés na medida dos desfechos
	+	Viés na seleção dos resultados reportados

Fonte: Produção autoral.

6 DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática avalia a eficácia e segurança do uso do laser fracionado de CO₂ para o tratamento do líquen escleroso e atrófico vulvar. Apesar dos resultados promissores obtidos através dos estudos analisados^{9,15,19-21}, ainda há uma deficiência para garantir de forma significativa os efeitos do uso do laser a longo prazo, pois os estudos foram limitados a, no máximo, 12 meses de avaliação.

Dentre os cinco estudos^{9,15,19-21} analisados nessa revisão sistemática, quatro^{15,19-21} concluíram que o laser fracionado de CO₂ é uma opção segura e eficaz para o tratamento do líquen escleroso e atrófico vulvar. Nos quatro estudos^{3,15-17} foi constatada uma melhora dos sinais e sintomas, além de poucos e leves eventos adversos. Porém, o maior acompanhamento realizado após o tratamento foi de apenas um ano, o que limita o real conhecimento da duração do efeito terapêutico do laser. O que foi observado através desses estudos^{9,15,19-21} é que a curto prazo, o laser fracionado de CO₂ é eficaz e seguro, tornando-o uma possível opção para alívio dos sintomas associados ao líquen, visto que o líquen escleroso atrófico e vulvar não tem cura. Entretanto, é importante ressaltar que os estudos^{9,15,19-21} utilizaram metodologias diferentes, incluindo o número de sessões e intervalos, os instrumentos para coleta de dados e a marca do aparelho de laser utilizada, o que dificulta uma conclusão significativa.

O uso terapêutico do laser fracionado de CO₂ tem sido aplicado em diversas patologias, incluindo ginecológicas, com resultados satisfatório.¹⁶ A mais estudada é a Síndrome Geniturinária da Pós-menopausa (SGUM). Em tal patologia, o uso do laser de CO₂ fracionado é bem tolerado e promove melhorias em sintomas como dispareunia, irritação e ressecamento. Isso ocorre devido a sua ação de reparo e remodelamento do tecido epitelial através da produção de colágeno e elastina, além de estímulos a neoangiogênese local.^{17,26} O número de sessões de laser, o intervalo entre elas e a duração do tratamento também varia de forma semelhante ao que ocorre entre os estudos analisados para o tratamento do líquen^{9,15,19-21}. Da mesma maneira que ocorre no uso terapêutico do laser em mulheres com líquen^{9,15,19-21}, a duração da eficácia do tratamento para a SGUM é incerta.²⁶ Entretanto, os estudos^{26,27} constataram persistência das melhorias até 12

meses de acompanhamento, o que condiz com os artigos analisados nessa revisão sistemática.
9,15,19-21

O líquen escleroso e atrófico vulvar é uma doença crônica de inflamação cutânea.² Apesar de sua etiologia não ser bem definida, acredita-se que fatores ambientais associados a fatores genéticos possam desencadear processos autoimunes, gerando inflamação.¹ Com a progressão do processo inflamatório, há uma homogeneização das fibras colágenas dérmicas com infiltrado de linfócitos, localizadas abaixo do epitélio escamoso. Nessa região, também é possível encontrar áreas com edemas e presença de sangue, além de perda de fibras elásticas.⁶ A inflamação leva a uma lesão tecidual e microvascular, e interfere a síntese de colágeno e fibroblastos. Como consequência, ocorre hiperqueratose, atrofia da pele, hipopigmentação e equimose.⁵

Os corticosteroides atuam como tratamento padrão-ouro para reduzir o processo inflamatório, e consequentemente evitar a progressão da doença.⁹ Apesar do seu uso terapêutico ser efetivo, ele pode gerar efeitos adversos locais e sistêmicos, além risco de ser refratário em algumas mulheres.²⁸ Como alternativa, o laser fracionado de CO₂ surge como uma opção para o tratamento do líquen escleroso e atrófico vulvar.

O laser fracionado de CO₂ emite ondas de comprimento de 10,600nm.⁹ O feixe do laser é emitido de maneira fracionada criando pequenos pontos de tratamento no epitélio e subjacente à lâmina própria, atingindo proteínas, citocinas de sinalização e fatores de crescimento.² Tais fatores levam ao recrutamento de fibroblastos e ao aumento do processo de divisão celular.²⁹ Dessa maneira, há aumento na produção de colágeno e de fibras elásticas, restaurando o trofismo epitelial e gerando uma matriz extracelular com fibras colágenas organizadas.³⁰ Além disso, a liberação de feixes pulsados do laser protege os tecidos de danos devido a superaquecimento.⁷

Dentre os cinco estudos^{9,15,19-21} analisados na presente revisão sistemática, apenas Mitchell *et al*, 2020⁹ concluiu que o uso terapêutico do laser fracionado de CO₂ é uma alternativa ineficaz para o tratamento do líquen escleroso e atrófico vulvar. Comparando a amostra utilizada com os demais estudos, nota-se que a média da idade as pacientes é semelhante e apresentou um N mediano com 37 pacientes, sendo o N mínimo entre os estudos equivalente a 12 e o N máximo

equivalente a 51. Entretanto, três^{15,19,20} dos cinco^{9,15,19-21} estudos utilizaram uma grande diversidade de instrumentos para avaliar os resultados. Enquanto Mitchell *et al*, 2020⁹ utilizou três instrumentos para avaliação, tal número variou de cinco a sete nos demais estudos, com exceção de Pagano *et al*, 2020²¹ que utilizou apenas 1. Mitchell *et al*, 2020⁹ avaliou apenas alterações histopatológicas, e melhorias de sinais e sintomas, ao tempo em que outros estudos^{9,15,19,20} também incluíram grau de satisfação com o tratamento, grau de dor, melhora da qualidade de vida e melhora da vida sexual. Um maior número de instrumentos para avaliar os mesmos sintomas e uma maior diversidade das variáveis avaliadas pode influenciar a favor ou não de um desfecho favorável.

Em relação aos eventos adversos, três estudos^{9,15,19} relataram algum tipo de queixa. Dentre eles apresentam-se queixas de desconforto leve e transitório e pequenas queimaduras com formação de bolhas no local da aplicação do laser. Entretanto, todos os eventos adversos relatados foram considerados leves e ocorreram em pequena parcela da amostra analisada, o que indica uma boa adaptação do tratamento do líquen escleroso e atrófico vulvar com o laser fracionado de CO₂.

Com exceção de Pagano *et al*, 2020,²¹ os demais estudos^{9,15,19,20} foram financiados por institutos de saúde, institutos de estética ou por fabricantes de laser. Apesar disso, todos os estudos^{9,15,19-21} alegam que os financiadores não tiveram envolvimento direto e não interferiram no andamento e resultado da pesquisa. Ainda assim, Pagano *et al*, 2020²¹ foi o único estudo que concluiu que o uso de laser fracionado de CO₂ não era eficaz no tratamento de líquen escleroso e atrófico vulvar, o que permite a possibilidade de inferir que os outros estudos possam ter tido algum conflito de interesses não declarado, afetando o resultado e qualidade da pesquisa.

Os estudos selecionados^{9,15,19-21} tiveram sua qualidade avaliada através de três ferramentas diferentes, de acordo com o desenho do estudo. Burkett *et al*, 2021;¹⁵ Iglesia *et al*, 2021¹⁹ e Mitchell *et al*, 2021⁹ foram avaliados através do RoB 2. Burkett *et al*, 2021¹⁵ apresentou baixo risco de viés na escolha das intervenções aplicadas e na perda de dados; risco de viés incerto para adesão às intervenções aplicadas e avaliação do desfecho; alto risco de viés no processo de randomização e fornecimento de resultados. Iglesia *et al*, 2021¹⁹ apresentou baixo risco de viés no processo de randomização e na perda de dados; risco de viés incerto para avaliação do

desfecho; alto risco de viés nas escolhas e adesão às intervenções aplicadas e fornecimento dos resultados. processo de randomização e fornecimento de resultados. Mitchell *et al*, 2021⁹ apresentou baixo risco de viés no processo de randomização, avaliação do desfecho e fornecimento dos resultados; risco de viés incerto para adesão às intervenções aplicadas; alto risco de viés para perda de dados.

Como limitações da presente revisão sistemática pode-se citar a multiplicidade dos instrumentos utilizados nos estudos analisados, inviabilizando a possibilidade de metanálise. Diversos estudos sobre o tema estão em andamento e ainda não apresentam resultados disponíveis. Além disso, devido a pequena amostra disponível de estudos, não foi feita exclusão de artigos de acordo com a sua qualidade.

7 CONCLUSÃO

O laser fracionado de CO₂ parece ser eficaz no tratamento de líquen escleroso e atrófico vulvar em mulheres, apresentando melhora dos sintomas por até 12 meses após o tratamento. Além disso, houve poucos eventos adversos relatados, sendo o mais frequente uma pequena um desconforto leve e transitório local. Mais estudos são necessários para validação do método.

Estudos sobre o uso de laser fracionado de CO₂ para o tratamento de líquen escleroso atrófico e vulvar estão sendo conduzidos devido a importância de esclarecer e quantificar o número de sessões, intervalo entre as sessões e duração do tratamento, visto que ainda existem controvérsias sobre o tema.

REFERÊNCIAS

1. Pérez-López FR, Vieira-Baptista P. Lichen sclerosus in women: a review. *Climacteric*. 2017;20(4):339–47.
2. Krapf JM, Mitchell L, Holton MA, Goldstein AT. Vulvar lichen sclerosus: Current perspectives. *Int J Womens Health*. 2020;12:11–20.
3. Guidozi F. Lichen sclerosus of the vulva. *Climacteric* [Internet]. 2021;24(5):513–20. Available from: <https://doi.org/10.1080/13697137.2021.1948004>
4. Fistarol SK, Itin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: An update. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(1):27–47.
5. Y.R. S, H.K. H. Vulvar lichen sclerosus: Pathophysiology and treatment. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2004;5(2):105–25. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed6&NEWS=N&AN=2004214181>
6. Corazza M, Schettini N, Zedde P, Borghi A. Vulvar lichen Sclerosus from pathophysiology to therapeutic approaches: Evidence and prospects. *Biomedicines*. 2021;9(8).
7. Balchander D, Nyirjesy P. Fractionated CO2Laser as Therapy in Recalcitrant Lichen Sclerosus. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):225–8.
8. Lee A, Lim A, Fischer G. Fractional carbon dioxide laser in recalcitrant vulval lichen sclerosus. *Australas J Dermatol*. 2016;57(1):39–43.
9. 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;137(6):979–87.
10. Kirtschig G. Lichen sclerosus: Symptoms, diagnosis, therapeutic procedures. *Hautarzt*. 2018;69(2):127–33.
11. Lev-sagie A. Vulvar and Vaginal Atrophy: Physiiology Clinical Presentation and Treatment Considerations. 2015;58(3):476–91.
12. Hodges KR, Wiener CE, Vyas AS, Turrentine MA. The Female Genital Self-image Scale in Adult Women with Vulvar Lichen Sclerosus. *J Low Genit Tract Dis*. 2019;23(3):210–3.
13. Domoney C. Treatment of vaginal atrophy. *Women’s Heal*. 2014;10(2):191–200.
14. Stewart K, Javaid S, Schallen KP, Bartlett S, Carlson NA. Fractional CO2 laser treatment as adjunctive therapy to topical steroids for managing vulvar lichen sclerosus. *Lasers Surg Med*. 2022;54(1):138–51.
15. 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;137(6):968–78.

16. Florencio-Silva R, Simões RS, Girão JHRC, Carbonel AAF, Teixeira C de P, Sasso GR da S. Tratamento da atrofia vaginal da mulher na pós-menopausa. *Reprod e Clim*. 2017;32(1):43–7.
17. Athanasiou S, Pitsouni E, Antonopoulou S, Zacharakis D, Salvatore S, Falagas ME, et al. The effect of microablative fractional CO₂ laser on vaginal flora of postmenopausal women. *Climacteric*. 2016;19(5):512–8.
18. Fraga T. Fractional CO₂ laser treatment for vulvovaginal atrophy Tratamento da atrofia vulvovaginal com laser CO₂ fracionado. 2018;12(3):176–80.
19. Iglesia C. Clobetasol Propionate Versus Fractionated Carbon Dioxide Laser for the Treatment of Lichen Sclerosus (CuRLS) [Internet]. *Clinical Trials*. 2021. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02573883?term=laser&cond=Lichen+Sclerosus&draw=2&rank=10>
20. Schallen KP. The CO₂RE® System for Vulvar Lichen Sclerosus Title [Internet]. *Clinical Trials*. 2022. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04148651?term=laser+co2&cond=Lichen+Sclerosus&draw=2&rank=7>
21. 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;27(4):418–22.
22. Knabben L. Effect of Treatment With the Ablative Fractional Carbodioxide Laser in Vulvar Lichen Sclerosis [Internet]. *Clinical Trials*. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04107454?term=laser&cond=Lichen+Sclerosus&draw=2&rank=6&view=record>
23. Fractionated CO₂ Laser With and Without Clobetasol for Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus (VULVIE) [Internet]. *Clinical Trials*. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04951206?term=laser&cond=Lichen+Sclerosus&draw=2&rank=8>
24. Fractional / Pixel CO₂ Laser Treatment of Vulvar Atrophy and Lichen Sclerosus [Internet]. *Clinical Trials*. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03063684?term=laser&cond=Lichen+Sclerosus&draw=3&rank=12>
25. MonaLisa Touch Laser for the Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus [Internet]. *Clinical Trials*. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03665584?term=laser&cond=Lichen+Sclerosus&draw=4&rank=2>
26. Streicher LF. Vulvar and vaginal fractional CO₂ laser treatments for genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2018;25(5):571–3.
27. Mension E, Alonso I, Tortajada M, Matas I, Gómez S, Ribera L, et al. Vaginal laser therapy for genitourinary syndrome of menopause – systematic review. *Maturitas*. 2022;156(June):37–59.

28. Furue M, Terao H, Rikihisa W, Urabe K, Kinukawa N, Nose Y, et al. Clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2003;148(1):128–33.
29. Zerbinati N, Serati M, Origoni M, Candiani M, Iannitti T, Salvatore S, et al. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers Med Sci.* 2015;30(1):429–36.
30. Omi T, Numano K. The role of the CO₂ laser and fractional CO₂ laser in dermatology. *Laser Ther.* 2014;23(1):49–60.