



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

CLÁUDIA RENATA CASTRO DO RÊGO BARROS ALBUQUERQUE

**ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DE MULHERES COM LÍQUEN
ESCLEROSO ATENDIDAS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO**

Recife
2019

CLÁUDIA RENATA CASTRO DO RÊGO BARROS ALBUQUERQUE

**ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DE MULHERES COM LÍQUEN
ESCLEROSO ATENDIDAS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientador: Prof^ª. Dra. Romualda Castro do Rêgo Barros

Recife
2019

Catálogo na Fonte
Bibliotecário: Mônica Uchôa, CRB4 -1010

A345a Albuquerque, Cláudia Renata Castro do Rêgo Barros.
Aspectos clínicos e epidemiológicos de mulheres com Líquen escleroso atendidas no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco / Cláudia Renata Castro do Rêgo Barros Albuquerque. – 2019.
108 f.; il.; tab.; gráf.; 30 cm.

Orientadora: Romualda Castro do Rêgo Barros.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde. Recife, 2019.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Líquen escleroso. 2. Líquen escleroso vulvar. 3. Prurido vulvar. I. Barros, Romualda Castro do Rêgo (Orientadora). II. Título.

610 CDD (20.ed.)

UFPE (CCS 2019 -181)

CLÁUDIA RENATA CASTRO DO RÊGO BARROS ALBUQUERQUE

**ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DE MULHERES COM LÍQUEN
ESCLEROSO ATENDIDAS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: 25/02/2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Dr. Paulo Sérgio Ramos de Araújo
(Presidente)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Terezinha Tenório da Silva
(Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Emmanuelle Tenório Albuquerque Godoi Berenguer
(Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico à minha mãe, a quem devo tudo que sou hoje, e ao meu pai que, mesmo não estando mais entre nós, carrego em tudo que faço; dedico também ao meu marido e aos meus filhos, Letícia e Henrique, aos quais espero servir de inspiração e exemplo de que podemos alcançar o que quisermos, desde que tenhamos coragem, determinação e perseverança.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me proporcionar saúde e capacidade para executar e transformar em realidade essa pesquisa.

À minha mãe e orientadora, por ser meu exemplo de dedicação e amor à medicina e à ciência; por ser meu espelho na vida, minha base; pelo amor e apoio incondicionais; por acreditar em mim sempre, de forma indubitável e incansável, por mais esses ensinamentos, meu eterno amor e gratidão.

Ao meu marido, Sérgio, por ser um grande incentivador, pelo amor, compreensão e ajuda quando preciso.

Aos meus filhos, Letícia e Henrique, que mesmo ainda tão pequenos, são minha fonte inesgotável de energia e me motivam à superação sempre.

Aos meus irmãos queridos, Marcelo e Fábio, e a toda minha família, pelo incentivo e apoio constantes.

À Dra. Angelina Maia, pela disponibilidade e gentileza na cessão das fotos dos casos de líquen escleroso.

Ao Prof. Dr. Cláudio Leal, pela receptividade e por propiciar a realização deste estudo no ambulatório de Ginecologia.

Ao Prof Dr Brivaldo Markman Filho, pela receptividade e compreensão diante dos meus percalços durante esse período.

Aos professores Maria de Fátima Brito e Paulo Sérgio Ramos pelas importantes sugestões para o aprimoramento deste estudo

Aos professores do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde por todos os ensinamentos e aos meus colegas do mestrado, pela ajuda, alegrias e angústias compartilhadas.

Aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico e Estatística, pela presteza e simpatia na organização dos prontuários para coleta.

A todos vocês, o meu muito obrigado!

RESUMO

Líquen escleroso é uma doença inflamatória crônica da pele, mediada por linfócitos, progressiva, que afeta principalmente a região anogenital, causando intenso prurido, dor, dispareunia, disúria e desconforto à defecação. Os sintomas predominantes são dor e prurido, embora muitas mulheres tenham um período assintomático. O diagnóstico é clínico e a biópsia é realizada em casos específicos. Determinar o perfil epidemiológico das mulheres com líquen escleroso vulvar e as manifestações clínicas mais frequentes dessa doença, em relação ao tempo de sintomatologia e aos aspectos do comprometimento genital. O estudo foi retrospectivo, série de casos, descritivo, com caráter analítico. A pesquisa foi realizada no ambulatório de Patologia Vulvar da Disciplina de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. A amostra foi representada por 89 prontuários de pacientes com diagnóstico de líquen escleroso vulvar, registradas no ambulatório no período de 2008-2017. Foram consultados nos livros de registro do ambulatório o número dos prontuários das pacientes com diagnóstico de líquen escleroso. De posse dos prontuários, foram anotados os dados referentes às características demográficas, queixas clínicas, exame da genitália externa e resultado de biópsia vulvar, se presente. A média de idade das mulheres à primeira consulta foi de 56,1 anos (variação 27-80 anos), 65,2% encontravam-se na menopausa e 83,1% eram negras. A média de duração do tempo de doença foi de 5,1 anos e seis mulheres eram assintomáticas. A queixa mais frequente foi o prurido vulvar (87,6%) seguida da mancha hipocrômica (28,1%). Algumas mulheres apresentavam mais de uma queixa clínica. As manchas hipocrômicas foram os achados mais frequentes ao exame médico (95,5%). Não foram encontradas associações significativas entre o tempo de doença e a presença de apagamento dos pequenos lábios, apagamento do clitóris e estenose do introito vaginal. A biópsia foi realizada em 42,7% dos casos. Para as análises descritivas foram utilizadas inicialmente a distribuição de frequência. As variáveis quantitativas foram expressas em média e desvio-padrão e as variáveis qualitativas foram representadas por frequências absolutas e relativas. Para verificar a existência de associação foram utilizados o teste qui-quadrado e/ou teste exato de Fischer para as variáveis categóricas. A maioria das mulheres com líquen escleroso encontravam-se na menopausa e eram da raça negra. O prurido vulvar foi a queixa mais frequente.

Palavras-chave: Líquen escleroso. Líquen escleroso vulvar. Prurido vulvar.

ABSTRACT

Lichen sclerosus is a chronic inflammatory disease of the skin, mediated by lymphocytes, progressive, which affects mainly the anogenital area; causing intense pruritus, pain, dyspareunia, dysuria and discomfort when defecating. The predominant symptoms are pain and pruritus, although many women have an asymptomatic phase. The diagnosis is clinical and biopsy is performed in specific cases. To determine the epidemiological profile of women with vulvar lichen sclerosus and the clinical manifestations most common to the disease, related to time of symptomatology and aspects of genital involvement. The study was retrospective, descriptive, cases series and analytical. The research was carried out at the Vulvar Pathology outpatient clinic of the Gynecology Course of Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco. The sample was represented by 89 medical records of patients diagnosed with vulvar lichen sclerosus, registered at the outpatient clinic from 2008 to 2017. The records of the outpatient clinic were consulted for the number of records of patients with a diagnosis of lichen sclerosus. With the medical records in hand, data on demographic characteristics, clinical complaints, examination of the external genitalia and vulvar biopsy result, if present, were recorded. The mean age of women at the first consultation was 56.1 years old (ranging from 27 to 80 years old), 65.2% were on menopause, and 83.1% were black. The mean time of the disease duration was 5.1 (87.6%) followed by hypochromic spot (28.1%). Some women had more than one clinical complaint. Hypochromic spot were the most frequent findings at the medical examination (95.5%). There were no significant associations between disease time and the presence of labia minora erasure, clitoral erasure and vaginal introitus stenosis. The biopsy was performed in 42.7% of the cases. For the descriptive analysis, the frequency distribution were used. Quantitative variables were expressed as mean and standard deviation, and qualitative variables were represented by absolute and relative frequencies. To verify the existence of association, the chi-squared test and/or Fischer's exact test were used for the categorical variables. Most women with lichen sclerosus were menopausal and black. Vulvar pruritus was the most frequent complaint.

Keywords: Lichen sclerosus. Vulvar lichen sclerosus. Vulvar pruritus.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Alterações vulvares do líquen escleroso	22
Figura 2	Extensa mancha hipocrômica compreendendo vulva, períneo e ânus	23
Gráficos 1	Características demográficas das pacientes com LE atendidas no ambulatório de Patologia Vulvar do HC-UFPE, 2018	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Idade de início da doença e tempo de doença das pacientes com LE atendidas no ambulatório de Patologia Vulvar do HC-UFPE, 2018	35
Tabela 2	Distribuição dos antecedentes ginecológicos das pacientes com LE atendidas no ambulatório de Patologia Vulvar do HC-UFPE, 2018	36
Tabela 3	Distribuição das queixas clínicas e achados ao exame médico das pacientes com LE atendidas no ambulatório de Patologia Vulvar do HC-UFPE, 2018	37
Tabela 4	Associação do tempo de doença em relação ao prurido vulvar e às alterações anatômicas da vulva nas pacientes com LE atendidas no ambulatório de Patologia Vulvar do HC-UFPE, 2018	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALA-PDT	Terapia fotodinâmica – Ácido-Amino-Levulínico
BP 180	Anticorpo penfigóide bolhoso 180 (<i>Bullous pemphigoid antibody 180</i>)
BP 230	Anticorpo penfigóide bolhoso 230 (<i>Bullous pemphigoid antibody 230</i>)
DNA	Ácido desoxirribonucléico
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
ECM 1	Matriz protéica extracelular 1
HC	Hospital das Clínicas
HLA	Antígeno leucocitário humano
HPV	Vírus do papiloma humano
IL	Interleucina
ISSVD	Sociedade Internacional para o Estudo das Doenças Vulvares- (<i>International Society for the Study of Vulvovaginal Disease</i>)
LE	Líquen escleroso
LP	Líquen plano
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
NIV	Neoplasia intraepitelial vulvar
p53	Proteína 53
PDT	Terapia fotodinâmica
RNA _m	Ácido ribonucleico mensageiro
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA	13
2	REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1	HISTÓRICO	15
2.2	EPIDEMIOLOGIA	16
2.3	PATOGÊNESE	17
2.3.1	Doenças autoimunes	17
2.3.2	Genética	18
2.3.4	Carcinoma vulvar	19
2.3.5	Infecções	19
2.3.6	Hormonal	20
2.4	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO	20
2.5	HISTOLOGIA	23
2.6	TRATAMENTO	24
3	JUSTIFICATIVA	27
4	OBJETIVOS	28
4.1	GERAL	28
4.2	ESPECÍFICOS	28
5	MÉTODOS	29
5.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	29
5.2	LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	29
5.3	POPULAÇÃO DO ESTUDO	29
5.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.	29
5.5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	30
5.6	TIPO DE AMOSTRAGEM	30
5.7	DEFINIÇÃO DO TAMANHO AMOSTRAL	30
5.8	DEFINIÇÃO DE TERMOS E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS	30
5.9	VARIÁVEIS	30
5.10	PROCEDIMENTOS DE COLETA DOS DADOS	33
5.11	ANÁLISE ESTATÍSTICA	34
5.12	ASPECTOS ÉTICOS	34

5.13	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	34
6	RESULTADOS	35
6.1	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	35
7	DISCUSSÃO	39
8	CONCLUSÃO	43
	REFERÊNCIAS	44
	APÊNDICE A – ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS	49
	APÊNDICE B – ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS	71
	APÊNDICE C – FICHA DO ESTUDO	93
	ANEXO A – NORMAS DA REVISTA ANAIS BRASILEIROS DE DERMATOLOGIA	95
	ANEXO B – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	99
	ANEXO C – CARTA DE ENCAMINHAMENTO	103
	ANEXO D - CARTA DE ANUÊNCIA DO SERVIÇO DE GINECOLOGIA	104
	ANEXO E – TERMO DE COMPROMISSO E CONFIDENCIALIDADE	105
	ANEXO F – CARTA DE ANUÊNCIA DO SAME	106
	ANEXO G – AUTORIZAÇÃO DE USO DE DADOS	107
	ANEXO H – FICHA DO AMBULATÓRIO DE PATOLOGIA VULVAR	108

1 INTRODUÇÃO*

1.1 APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA

O presente estudo originou-se a partir de minha observação de mulheres portadoras de líquen escleroso (LE), cujo sintoma de prurido vulvar de longa data, acarretava sofrimento físico e emocional importante. Além disso, chamou minha atenção o tempo decorrido até o diagnóstico da doença e o número de tratamentos anteriores com antifúngicos. Assim surgiu o questionamento sobre qual seria o intervalo de tempo entre o início das queixas clínicas e o diagnóstico do líquen escleroso. Se o diagnóstico era comumente tardio e se havia fatores relacionados a esse atraso; se haveria alguma relação específica com nossa região ou se o atraso era devido à dificuldade de acesso ao médico especialista, ginecologista ou dermatologista. Foi suficiente para me intrigar e me fazer querer estudar mais sobre esta doença.

O LE é uma dermatose inflamatória crônica, mediada por linfócitos, que afeta a pele genital e perianal. Pode ser assintomático em algumas pacientes, mas em outras pode acarretar intenso prurido, dor, manchas hipocrômicas, apagamento dos pequenos lábios e do clitóris, dispareunia e modificações anatômicas irreversíveis (FISTAROL; ITIN, 2013; FRUCHTER *et al.*, 2017; SHEINIS; SELK, 2018; LEWIS *et al.*, 2018).

A prevalência exata do LE é difícil de determinar e é provavelmente subestimada, uma vez que pode ser assintomático ou não reconhecido, entretanto, alguns autores consideram que o LE afete menos de 1% das mulheres (GOLDSTEIN *et al.*, 2005; MCPHERSON; COOPER, 2010).

A patogênese do LE ainda é desconhecida, embora existam evidências que sugerem possível predisposição genética ou indução por processo autoimune (FRUCHTER *et al.*, 2017). Fistarol e Itin (2013) observaram associação do LE com doenças autoimunes em mais de 28% das pacientes.

O diagnóstico do LE é clínico, na maioria dos casos. Entretanto, pode existir um atraso no diagnóstico porque as pacientes com LE podem procurar vários médicos que nem sempre reconhecem a doença, confundindo-a com candidíase vulvar ou com atrofia pós-menopáusia, o que pode levar a um atraso de mais de cinco anos. Muitas vezes as pacientes podem não relatar os sintomas, por se sentirem envergonhadas (NEIL *et al.*, 2010).

*Dissertação formatada conforme orientação da Biblioteca Central e Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde da UFPE: ABNT NBR 14724:2011 e 6023:2018. Versão do Artigo Original em Português (Apêndice A) e Inglês (Apêndice B), conforme as normas do periódico Anais Brasileiros de Dermatologia (Anexo A).

O presente estudo pretendeu verificar as características epidemiológicas das mulheres com líquen escleroso vulvar e as manifestações clínicas mais frequentes dessa doença, em relação ao tempo de sintomatologia e aos aspectos do comprometimento genital. Desta forma, este trabalho torna-se importante para a comunidade científica por apresentar as características clínicas e epidemiológicas de pacientes de nossa região.

Formulamos a hipótese que as mulheres portadoras de líquen escleroso vulvar procuram atendimento médico especializado com um tempo de doença avançado em relação ao início dos sintomas clínicos.

Os resultados obtidos podem possibilitar que outras mulheres possam ser beneficiadas pela instituição de medidas terapêuticas em tempo hábil, para trazer alívio das queixas clínicas e prevenir a evolução para lesões cicatriciais. Existe uma situação além do problema médico que afasta a paciente do convívio social pelo constrangimento causado pelo prurido vulvar, muitas vezes tornando incontrolável o ato de coçar, além do grande impacto na qualidade de vida e na atividade sexual, interferindo na autoestima, o que resulta em estresse e ansiedade.

Existem alguns estudos nacionais, enfocando desde as características clínicas, epidemiológicas, bem como histológicas e imunohistoquímicas do LE (LONGO, 2004; GUSMÃO, 2013). Não identificamos estudos sobre o tema para a caracterização do perfil epidemiológico e clínico das mulheres com LE em nosso estado.

Este trabalho foi realizado na linha de pesquisa “Etiopatogenia, Diagnóstico e Tratamento de Doenças” do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco com o objetivo de avaliar o perfil epidemiológico e clínico de mulheres com líquen escleroso.

A presente pesquisa foi usada como base para o artigo original “Aspectos clínicos e epidemiológicos em mulheres com Líquen Escleroso atendidas no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco”, enviado para a revista Anais Brasileiros de Dermatologia (APÊNDICE A).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Líquen escleroso (LE) é uma doença inflamatória crônica da pele, de caráter progressivo, mediada por linfócitos, que afeta principalmente a região anogenital (SANHUEZA *et al.*, 2004; KIRTSCHIG, 2016). Representa a segunda causa de doença vulvar não neoplásica e é considerada a causa mais comum de doença crônica vulvar, com uma incidência de 1:300-1:1000 (LIPKIN; KWON, 2014).

Os sintomas predominantes são dor e prurido, embora muitas mulheres tenham um período assintomático. No estágio inicial da doença, a vulva apresenta-se pruriginosa, dolorosa, brilhante, com pápulas esbranquiçadas, que coalescem em placas. Após alguns anos, a vulva torna-se esbranquiçada, com aspecto em marfim e com modificações atróficas que levam à perda dos pequenos lábios, sepultamento do clitóris, obstrução do fluxo urinário, estenose do intróito vaginal e adesões na fúrcula (MURPHY, 2010).

2.1 HISTÓRICO

Hallopeau é frequentemente creditado com a primeira descrição clínica do que viria a ser mais tarde chamado líquen escleroso e atrófico. Em 1887, este autor descreve uma paciente com pápulas coalescentes no tronco e antebraços, que apresentava também prurido e liquenificação da vulva. Contudo, em 1875, Wier descreveu uma paciente com “ichthyosis” vulvar e oral, possivelmente o primeiro caso publicado da doença. Darier, em 1892, descreveu as características histológicas típicas do LE. Nas décadas seguintes à descrição de Hallopeau, vários observadores independentes usaram termos como “craurose vulvar”, “distrofia vulvar”, “doença do ponto branco”, “líquen escleroso e atrófico”, “líquen albus” e “escleroderma guttate”, para o que era, na verdade, clínica e histologicamente a mesma doença (MELFERT; DAVIS; GRIMWOOD, 1995).

Friedrich (1976), argumentou que o LE era mais distrófico do que atrófico e, nesse mesmo ano, por recomendação da *International Society for the Study of Vulvovaginal Disease* (ISSVD), que definiu uma classificação baseada nas características histológicas das lesões vulvares, todos os termos anteriores foram abandonados e substituídos por líquen escleroso, que é atualmente usado tanto para as lesões genitais como para as extragenitais (FISTAROL; ITIN, 2013; BERCAW-PRATT *et al.*, 2014).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

A prevalência exata do LE é difícil de determinar e é provavelmente subestimada, uma vez que a doença pode ser assintomática ou não reconhecida (GOLDSTEIN *et al.*, 2005; POWELL; WOJNAROWSKA, 2011). Alguns autores consideram que o LE afete menos de 1% das mulheres (LEIBOVITZ *et al.*, 2000; GOLDSTEIN *et al.*, 2005; MCPHERSON; COOPER, 2010). A incidência varia de 1:300 e 1:1000 de novas pacientes atendidas em Hospital Geral (LIPKIN; KWON, 2014). A média de idade observada para o início da doença foi de 5,4 anos em meninas e 53,1 anos em mulheres (MARONN; ESTERLY, 2005)

O LE acomete indivíduos de ambos os sexos, de qualquer faixa etária e etnia (MEFFERT; DAVIS; GRIMWOOD, 1995). Os homens também são afetados, mais frequentemente, na quarta década. Na população masculina estudada, as prevalências de LE variaram de 0,7% a 0,0014% (KIZER *et al.*, 2003; NELSON; PETERSON, 2011; TAUSCH; PETERSON, 2012).

A relação entre mulheres e homens afetados é de 10:1 (BURROWS; CREASEY; GOLDSTEIN, 2011). A doença parece ser mais frequente em caucasianos, ainda que se considere que a maior parte dos estudos é oriunda do Reino Unido (MEFFERT; DAVIS; GRINWOOD, 1995; WAKELIN; MARREN, 1997). Por outro lado, Kizer (2003) descreve incidência duas vezes maior em homens negros e hispânicos em comparação a caucasianos nos Estados Unidos.

Os estudos mostram que o LE é encontrado em todos os grupos etários, mas tende a ter dois picos de início: meninas pré-púberes e mulheres na peri ou pós-menopausa, o que caracteriza uma distribuição bimodal, mas pode ocorrer pela primeira vez em qualquer idade. (MCPHERSON; COOPER, 2010; PÉREZ-LOPEZ *et al.*, 2013; SANHUEZA *et al.*, 2014). Os picos encontram-se nos anos não reprodutivos e estão associados com baixo nível de estrógeno. Em meninas pré-menárquicas foi observada uma prevalência de 0,1% (POWELL; WOJNAROWSKA, 2011).

Embora a remissão possa ocorrer após a menarca, em muitos casos, a atividade do LE no período da menarca pode estar associada com menor probabilidade de remissão (FOCSENEANU *et al.*, 2013).

As lesões nas meninas são similares às das mulheres adultas. As equimoses podem ser muito marcantes e podem ser confundidas com abuso sexual (LEWIS *et al.*, 2018). A variação das manifestações clínicas, e a raridade da ocorrência na infância, torna o diagnóstico do LE, nessa faixa etária, um verdadeiro desafio (LAGERSTEDT *et al.*, 2013). O

diagnóstico diferencial é feito com infecções, trauma, abuso sexual, dermatites alérgicas ou irritativas, vitiligo, líquen plano ou morfeia (DINH *et al.*, 2016). O comprometimento perianal é um achado frequente nas meninas, que podem apresentar-se com constipação, devido às fissuras dolorosas nesta área. Embora seja esperado que o LE na infância melhore na puberdade, podem existir casos que persistem até a vida adulta (POWELL; WOJNAROWSKA, 2011; TONG *et al.*, 2015; NERANTOZOULIS *et al.*, 2017; LEWIS *et al.*, 2018).

2.3 PATOGÊNESE

A patogênese do LE ainda é desconhecida. Existem evidências que sugerem predisposição genética e indução por processo autoimune (SHERMAN *et al.*, 2010; VENTOLINI *et al.*, 2015).

2.3.1 Doenças autoimunes

O LE foi associado com doenças autoimunes em mais de 28% das pacientes (COOPER *et al.*, 2008). Alguns autores relatam uma forte associação com tireoidite, alopecia areata, vitiligo e anemia perniciosa (JONES *et al.*, 2008; MURPHY, 2010; CHI *et al.*, 2012). Aproximadamente um quinto a um quarto das mulheres com LE tem mais de uma doença autoimune, sendo a tireoidite a mais frequente. Desse modo, sugere-se a investigação da prevalência de autoanticorpos nesses pacientes, especialmente aqueles mais prevalentes em doenças de pele (KIRTSCHIG *et al.*, 2015).

Além dessas patologias, foram relatadas associações com outras condições clínicas como artrite reumatoide, cirrose biliar primária, morfeia, lúpus eritematoso sistêmico, líquen plano e esclerose múltipla, sendo mais frequentemente descritas em pacientes de LE genital (CHI *et al.*, 2012; KIRTSCHIG *et al.*, 2015).

A observação de um aumento na incidência de autoanticorpos contra a matriz proteica extracelular (ECM1) e autoanticorpos contra o antígeno penfigoide bolhoso 180 (BP180) em pacientes com LE pode sustentar a ideia do LE ser uma doença autoimune (OYAMA, 2003; EDMONDS, 2011; HOWARD, 2004; BALDO, 2010). Mais de 74% das pacientes tem anticorpos para a ECM1 (SHERMAN *et al.*, 2010; MURPHY, 2010; FISTAROL; ITIN, 2013) e a identificação de anticorpos BP180 e BP 230 ocorreu em 30% dos pacientes afetados (MURPHY, 2010).

2.3.2 Genética

A ocorrência de casos de LE em familiares, gêmeos idênticos e não idênticos e irmãos, destaca a implicação genética, embora o padrão de herança não esteja estabelecido. Os estudos têm identificado papel importante do antígeno leucocitário humano (HLA). Uma grande coorte com 1052 mulheres com LE identificou uma história familiar positiva para LE em 12% delas. A ocorrência familiar é provavelmente maior do que a esperada e pode ser tão elevada quanto 39% (SHERMAN, 2010; NAIR, 2017).

Mulheres e homens afetados apresentam mais frequentemente o HLA. Os HLA DQ8 e DQ9 foram observados com mais frequência em mulheres com LE do que em controles (MURPHY, 2010; SHERMAN *et al.*, 2010; CHI *et al.*, 2012; PÉREZ-LÓPEZ *et al.*, 2013).

Nas lesões genitais e extragenitais em humanos a expressão epidérmica de CD44 está diminuída ou ausente, em nível de proteína e ácido ribonucleico mensageiro (RNAm), os quais se correlacionam com acúmulo de hialuronato na derme superficial. Isto sugere que o LE pode resultar de dano epidérmico de origem desconhecida, responsável por diminuição progressiva no queratinócito CD44, levando a danos dérmicos subsequentes nos quais o acúmulo de HA é uma característica notável (KIRTSCHIG *et al.*, 2015).

O estresse oxidativo, que está envolvido na patogênese de várias doenças autoimunes e malignidades, pode contribuir para o processo no LE. Foi relatado aumento nos produtos da peroxidação lipídica dentro das camadas de célula basal da epiderme do LE, sendo a mesma localização da ECM1. Dano oxidativo ao DNA foi detectado através de biópsias de LE, indicando que esse dano aos lipídios, DNA e proteínas pode contribuir para esclerose, autoimunidade e carcinogênese no LE (KIRSTCHIG, 2016). Considera-se que, ocasionalmente, o LE pode ser resultado do fenômeno de Koebner, a ocorrência de LE como resultado de lesão cutânea, secundária à queimadura solar, infecção ou trauma (BERCAW-PRATT *et al.*, 2014).

2.3.3 Carcinoma vulvar

As mulheres com LE têm um risco aumentado para carcinoma de células escamosas (HALONEN *et al.*, 2017) e considera-se que a infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) ou antecedentes de radioterapia possam estar envolvidos na carcinogênese vulvar (PÉREZ-LÓPEZ *et al.*, 2013). O potencial maligno é de cerca de 4% e, portanto, o LE é considerado um precursor do câncer de vulva, sendo relatada uma prevalência de 32% a 76% de carcinoma de vulva adjacente a áreas de líquen escleroso (MURPHY, 2010).

Foram postuladas duas vias para o desenvolvimento de câncer de pênis e de vulva, sendo uma via induzida por HPV e a neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) de alto grau e outra HPV-negativo com NIV diferenciada. A presença de câncer em doenças inflamatórias crônicas como LE e Líquen Plano (LP) parece desenvolver-se através de NIV diferenciada para a transformação em carcinoma de células escamosas. A classificação da via da carcinogênese é feita pela histologia e imunohistologia e o status de infecção pelo HPV deve ser determinado (REYES, 2014; BLEEKER *et al.*, 2016).

Os indutores de transformação maligna apontados em pacientes com LE são a alteração na expressão da proteína p53 (p53), inflamação crônica e estresse oxidativo (SANDER, 2004; WANG, 2010). Existiam dúvidas se lesões de LE bem tratadas eram menos propensas a desenvolver malignidade ou o contrário, já que imunossupressão local poderia aumentar o risco de malignidade, mas muitos estudos relataram que o câncer vulvar não é visto em pacientes que aderem ao tratamento, sugerindo que o tratamento precoce e extenso pode prevenir alterações malignas (RENAUD-VILMER *et al.*, 2004).

2.3.4 Infecções

A controvérsia persiste em relação ao papel da infecção por *Borrelia burgdorferi* como um agente etiológico. Embora vários estudos tenham mostrado que esta associação não ocorre nos EUA, ainda resta alguma dúvida na Europa, devido à ocorrência da positividade da proteína C reativa (PCR) para esta bactéria em estudos com pacientes oriundos de países europeus (MURPHY, 2010). Existem relatos esporádicos de LE associado a hepatite C, embora não existam dados conclusivos que associem o HPV ou qualquer outra infecção ao LE (KIRTSCHIG, 2015).

2.3.5 Hormonal

Devido ao pico de incidência bimodal para o LE, ocorrendo em períodos de baixo nível estrogênico, antes da puberdade e após a menopausa, existe discussão acerca do verdadeiro papel da influência hormonal sobre a patogênese da doença, embora um efeito protetivo pelo estrógeno não tenha sido demonstrado. O uso de contraceptivos orais no menacme representa um risco relativo de 2,5 em mulheres menopausadas (NAIR, 2017).

Considera-se que os fibroblastos sensíveis a androgênios na vulva são responsáveis por esclerose. Na menarca, existe um aumento no metabolismo de testosterona na pele genital, o que pode ser responsável pelo aumento no LE na infância (LAGERSTEDT *et al.*, 2013).

2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A lesão elementar do LE é uma mancha, achatada, angular, esbranquiçada ou levemente rosada. O LE clássico pode ser identificado pelo aparecimento de pápulas brancas, atróficas, que podem coalescer em placas, criando uma aparência fina e enrugada da pele (Figuras 1 e 2). O sintoma principal é o prurido e a dor pode ser consequência de erosões e de fissuras. Raramente o LE será um achado incidental do exame físico (LEWIS *et al.*, 2018).

Embora algumas mulheres sejam assintomáticas, o prurido vulvar continua sendo a marca registrada dessa doença, seguido de dor e irritação (HAEFNER *et al.*, 2014).

No estágio inicial da doença, a vulva apresenta-se pruriginosa, dolorosa, brilhante, com pápulas esbranquiçadas que coalescem em placas. Após alguns anos, a vulva torna-se esbranquiçada, com aspecto em marfim e com modificações atróficas que levam à perda dos pequenos lábios, sepultamento do clitóris, obstrução do fluxo urinário, estenose do introito vaginal e adesões na fúrcula. (MURPHY, 2010).

O diagnóstico é clínico, na maioria dos casos. Entretanto, pode existir um atraso no diagnóstico porque as pacientes com LE podem procurar vários médicos que, nem sempre, reconhecem a doença, confundindo-a com candidíase ou atrofia pós-menopáusicas, o que pode levar a um atraso de mais de cinco anos. Muitas vezes, por sentirem vergonha, as pacientes podem não relatar os sintomas (NEIL *et al.*, 2010). O diagnóstico diferencial na fase inicial da doença também é feito com psoríase, líquen plano, líquen simples crônico e penfigóide membranoso benigno. (PÉREZ-LÓPEZ *et al.*, 2013).

Pode ser uma doença debilitante e tem potencial para atrofia, cicatrizes e comprometimento funcional importante (GOLDSTEIN *et al.*, 2005). A cicatrização pós-inflamatória resulta em disfunção sexual e sangramento anal e genital (LEIBOVITZ *et al.*, 2000; MURPHY, 2010; LEWIS *et al.*, 2018).

À medida que a doença progride, a distinção entre grandes lábios e pequenos lábios vai perdendo-se, em graus variáveis. O clitóris pode ficar escondido sob o prepúcio que fica fundido (FISTAROL; ITIN, 2013; VYAS, 2017). Em estágio mais severo ou final do LE, a vulva pode estar completamente fundida na linha média, devido à aglutinação dos pequenos lábios, aparecendo apenas um pequeno orifício vaginal. Algumas mulheres apresentam branqueamento que se estende para o períneo e em torno do ânus, o que é chamado aspecto em “buraco de fechadura” (HAEFNER *et al.*, 2014). Isso resulta em dispareunia e disfunção sexual e também, sangramento anal e genital (LEIBOVITZ *et al.*, 2000).

Quando ocorre comprometimento perineal é comum o aparecimento de prurido anal, dor à defecação, fissuras anais e sangramento retal. Com o avanço da doença, especificamente, quando já ocorreu a fusão dos pequenos lábios sobre a uretra, as mulheres podem ter disúria e dificuldade para urinar. O comprometimento da vagina é incomum (NEIL *et al.*, 2010; MAMACH; TORGERSON, 2017).

O LE vulvar não controlado exibirá escoriações, escarificações, cicatrização crônica, edema inflamatório, lesões de cor púrpura e equimoses, devido à fragilidade da pele afetada. É comum aparecer fissura na região inferior da fúrcula vaginal, sulcos interlabiais, em torno do clitóris e na região perianal. A extensão para os sulcos geniturinários e nádegas é rara. (BRODICK *et al.*, 2013; NAIR, 2017).

A consequência das modificações vulvares significativas é uma desfiguração da anatomia da vulva, o que acarreta comprometimento da qualidade de vida da mulher e é muito provável que isso resulte em disfunção sexual (HAEFNER *et al.*, 2014). A maioria dos homens e mulheres de todas as idades relataram que o LE tem um efeito prejudicial na vida sexual com problemas incluindo dispareunia e dificuldade para alcançar o orgasmo. Por isso, a disfunção sexual é comum. As fissuras crônicas na fúrcula e a cicatrização levam a diminuição da elasticidade tecidual (FISTAROL; ITIN, 2013; VYAS, 2017).

A porção posterior do vestíbulo é o local anatômico do introito vaginal que recebe a maioria da fricção e trauma durante a penetração vaginal (NAIR, 2017). A falta de elasticidade nesta região, associada com fricção repetida, aumenta a sensibilidade na entrada da vagina além da dor, a ponto de causar aversão sexual. A queixa de vulvodínia generalizada

e localizada pode resultar da associação do LE com disfunção neuromuscular (HAEFNER *et al.*, 2014).

Outras mudanças anatômicas, como introito vaginal estreito, ao lado de modificações atróficas decorrentes da deficiência estrogênica, podem adicionalmente resultar em dispareunia importante. Algumas mulheres queixam-se de diminuição da sensibilidade vulvar e ausência do orgasmo por causa da fusão do capuz do clitóris (NAIR, 2017). Além disso, devido ao aspecto apergaminhado da pele vulvar com elasticidade comprometida, ocorre dor e sangramento à defecação. Esse impacto negativo na qualidade de vida, em geral, não pode ser subestimado. (LEIBOVITZ *et al.*, 2000).

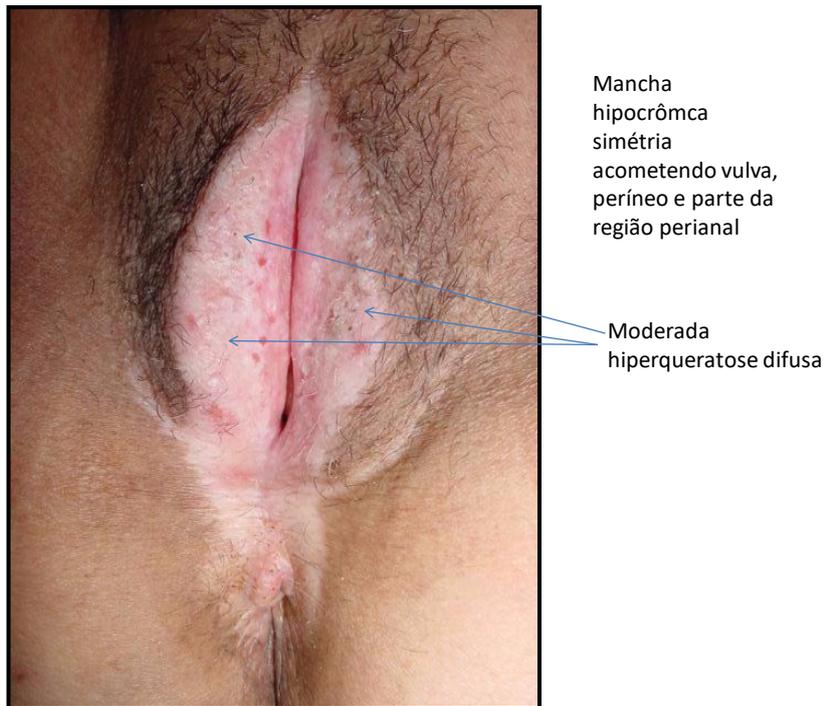
Embora não exista cura definitiva para o LE, podem ser obtidos bons resultados com o tratamento precoce da doença, como a melhora ou remissão total dos sintomas, prevenção de modificações anatômicas e reversão de alterações histopatológicas. Recomendações recentes advindas do *The European Dermatology Forum* orientam que todas as pacientes com sintomas suspeitos de líquen escleroso devem ser vistas, inicialmente, por um especialista para evitar atraso no diagnóstico, uma vez que o tratamento precoce pode reduzir ou prevenir cicatrizes (KIRSTCHIG *et al.*, 2015).

Figura 1 – Alterações vulvares do líquen escleroso



Fonte: Foto gentilmente cedida pela Dra. Angelina Maia, responsável pelo ambulatório de Patologia Vulvar do Hospital das Clínicas da UFPE.

Figura 2 – Extensa mancha hipocrômica compreendendo vulva, períneo e ânus



Fonte: Foto gentilmente cedida pela Dra. Angelina Maia, responsável pelo ambulatório de Patologia Vulvar

2.5 HISTOLOGIA

A biópsia não é necessária em todas as pacientes, especialmente se as manifestações clínicas são características de LE. De acordo com as recomendações recentes, a biópsia deve ser realizada nas seguintes situações: a) se o diagnóstico clínico é incerto; b) casos que não respondem ao tratamento tópico e c) se há suspeita de malignidade (KIRTSCHIG *et al.*, 2015).

Não existe correlação entre o aspecto histológico e o tempo de duração da doença. Entretanto, os achados histopatológicos em pacientes na fase inicial da doença podem não ser específicos. As características clássicas de LE não complicado constituem-se na epiderme espessada com hiperqueratose, uma banda larga de colágeno abaixo da junção dermo-epidérmica, zona de homogeneização do colágeno, e um infiltrado linfocitário abaixo da área homogeneizada (SANHUEZA *et al.*, 2004; MURPHY, 2010; SCHLOSSER; MIROWSKI, 2015). Esta zona de hialinização do colágeno é considerada fundamental para o diagnóstico histopatológico da doença e pode existir em graus variados, até na mesma lesão. Vasos sanguíneos e linfáticos estão achatados e o extravasamento de glóbulos vermelhos gera pequenos hematomas. As mudanças no epitélio, especialmente a hiperqueratose, e na textura do

colágeno proporcionam os aspectos clínicos de coloração branca e brilhante do LE (VAL; ALMEIDA, 2005).

2.6 TRATAMENTO

Os objetivos do tratamento são o alívio dos sintomas e a melhora das alterações anatômicas, como as deformações e as cicatrizes. Se a instituição do tratamento é tardia, as sequelas cicatriciais são inevitáveis (CHI *et al.*, 2012; BRODICK *et al.*, 2013; KIRTSCHIG *et al.*, 2015; SCHLOSSER; MIROWSKI, 2015).

O padrão ouro é o uso do corticóide ultrapotente, proprionato de clobetasol, em creme a 0,05% (FISTAROL; ITIN, 2013; BERCAW-PRATT *et al.*, 2014; PÉREZ-LOPEZ; VIEIRA-BAPTISTA, 2017). Estes autores relataram remissão completa dos sintomas com o uso do clobetasol em cerca de 70% das pacientes, e completa remissão das modificações cutâneas em um quinto das mulheres com LE. Os corticoides ultrapotentes têm como principal mecanismo de ação a inibição da síntese de colágeno pelos queratinócitos (BRODICK *et al.*, 2013).

Não existem esquemas de tratamento padronizados. Um esquema comum é o uso do clobetasol uma vez ao dia por 30 dias, seguido pelo uso em dias alternados por mais 30 dias e depois disso, uma ou duas vezes por semana para prevenir exacerbações da doença. A aplicação também pode ser feita uma ou duas vezes ao dia por três meses com uma redução na frequência da aplicação após um mês em casos leves (FISTAROL; ITIN, 2013; LEWIS *et al.*, 2018).

Pouco se sabe sobre a melhor conduta para obter remissão, a duração ideal do seguimento e, se, o tratamento a longo prazo pode prevenir complicações (LEE *et al.*, 2015). Anteriormente, Bradford e Fischer (2010) recomendaram tratamento a longo prazo e seguimento para todas as pacientes. Entretanto, outros autores argumentaram que apenas pacientes com líquen escleroso vulvar de difícil controle deveriam ser acompanhadas e expressaram preocupação sobre o peso do tratamento a longo prazo, no sistema de saúde (NEIL *et al.*, 2010).

Outros esteroides equivalentes e eficazes incluem o dipropionato de betametasona e halobetasol a 0,05%. As placas hipertróficas podem necessitar de injeções intralesionais de corticoides, como triancinolona, ou retinoides, uma vez que a terapia com corticoesteroide tópico pode não penetrar nas lesões (VYAS, 2017).

Inibidores tópicos da calcineurina, tacrolimus a 0,1% e pimecrolimus a 1% são utilizados na terapia de manutenção, pois não são tão efetivos quanto os corticoides tópicos de

alta potência, mas podem ser uma alternativa útil para o tratamento naquelas pacientes refratárias ou intolerantes ao corticoide tópico (FUNARO *et al.*, 2014). O mecanismo de ação consiste na redução do prurido e da inflamação através da supressão da liberação de citocinas pelas células T e a inibição da transcrição de genes que codificam interleucina (IL-3, IL-4, IL-5, fator estimulante de colônia de macrófago-granulócito e fator de necrose tumoral α . (MAMACH; TORGERSON, 2017; NAIR, 2017; VYAS, 2017).

Um estudo prospectivo comparativo concluiu que o uso do proprionato de clobetasol, em creme a 0,05% foi significativamente mais eficaz na remissão dos sinais clínicos que tacrolimus 0,1%. Os efeitos colaterais foram pouco frequentes estando presentes nos dois grupos, embora sem significância estatística, sendo a sensação de queimação, prurido e dor, mais presentes no grupo do tacrolimus (FUNARO *et al.*, 2014).

Em pacientes na pós-menopausa, a terapia de reposição hormonal com estrógeno tópico ou sistêmico melhora a atrofia causada pela deficiência estrogênica, respeitadas as contraindicações ao uso do estrógeno (SCHLOSSER; MIROWSKI, 2015). Testosterona tópica, didrotestosterona e progesterona foram usados no passado no tratamento do LE. Uma revisão Cochrane (CHI *et al.*, 2012) não encontrou atividade dos andrógenos tópicos no tratamento de mulheres com LE.

Outras modalidades de tratamento para o LE têm sido estudadas, como terapia fotodinâmica (TFD), lasers não-ablativos e crioterapia (CHI *et al.*, 2012; NAIR, 2017).

A terapia fotodinâmica utiliza a aplicação tópica de ácido 5-aminolevulínico e uma fonte de luz, com comprimento de onda de 630 nm (ALA-TFD), e tem provado ter papel efetivo em diferentes tumores malignos e benignos da pele, gastrointestinais, brônquicos, urológicos e de cabeça e pescoço. Este tratamento tem sido usado como terapia alternativa em diferentes doenças ginecológicas, como neoplasia intraepitelial cervical (NIC), NIV, neoplasias ovarianas e endometriose (CHI *et al.*, 2012; NAIR, 2017; PRODOMIDOU *et al.*, 2018).

O efeito da ALA-TFD no líquen escleroso vulvar foi primeiro relatado por Hillemanns (1999). A TFD provoca mudanças imunológicas significantes que foram relacionadas à ativação dos neutrófilos e macrófagos (OSIECKA *et al.*, 2017; HAYAMI *et al.*, 2007). Olejek *et al.*, (2017) relataram redução significativa do prurido, ardor e desconforto vulvar em mulheres com LE, com e sem doenças autoimunes, submetidas a TFD.

Recentemente, tem sido observado o efeito da administração do plasma rico em plaquetas (PRP) em pacientes com LE. O PRP é definido como um volume da fração do

plasma de sangue autólogo, com uma concentração de plaquetas acima do valor inicial. Sendo rico em fatores de crescimento, o PRP promove a reparação tecidual e influencia na angiogênese e redução da inflamação, aumentando a cicatrização e regeneração de vários tecidos (BEHNIA; POUR, 2016; KIM *et al.*, 2017; FRANIC *et al.*, 2018). No Brasil, o Conselho Federal de Medicina (CFM), por meio da Resolução nº 2128/2018 determinou que o uso do PRP está restrito à experimentação clínica e em serviços que lidem como hemoderivados.

A decisão pelo tratamento cirúrgico deve levar em consideração que o LE anogenital é uma doença crônica, incurável, com tendência à recidiva, estando reservado para pacientes com câncer ou para corrigir cicatriz que cause impedimento da relação sexual. Estudo recente relatou resultado satisfatório a curto prazo, capacitando as mulheres para a retomada da vida sexual, mas a natureza crônica e recidivante da doença acarreta melhora variável e de curta duração (RANGATCHEW *et al.*, 2017).

3 JUSTIFICATIVA

O líquen escleroso é uma doença de prevalência subestimada e pouco diagnosticada na atenção primária, sendo provavelmente negligenciada até por especialistas, o que atrasa o diagnóstico e, conseqüentemente, o tratamento. Tal atraso pode predispor à evolução da doença com sequelas anatômicas na vulva e, possivelmente, câncer vulvar. A maioria dos estudos sobre esse tema foi realizada em população europeia ou americana e, diante da inexistência de estudos em nossa localidade, surgiu o interesse em realizar esta pesquisa, que tem por objetivo caracterizar o perfil epidemiológico e clínico das mulheres com LE.

4 OBJETIVOS

4.1 GERAL

Determinar o perfil epidemiológico e clínico de mulheres com líquen escleroso vulvar atendidas no ambulatório de Patologia Vulvar do HC – UFPE no período de 2008-2017.

4.2 ESPECÍFICOS

- Identificar a cor, a idade do início dos sintomas e idade da primeira consulta médica;
- Descrever o tempo do início da sintomatologia até a primeira consulta médica;
- Verificar os antecedentes ginecológicos: tratamento anterior para o LE, menopausa, biópsia vulvar, cirurgias e neoplasias;
- Descrever queixas clínicas, características e localização das lesões do líquen escleroso na vulva, períneo e ânus;
- Estabelecer a relação entre o tempo de doença e as características das modificações cutâneas e da anatomia vulvar;

5 MÉTODOS

5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo retrospectivo, tipo série de casos, com dados coletados do prontuário médico.

5.2 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO

O estudo foi realizado no ambulatório de Patologia Vulvar, que faz parte do ambulatório de patologia do trato genital inferior (PTGI) da disciplina de ginecologia no âmbito do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) - Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). O ambulatório de PTGI realiza atendimentos para a prevenção e diagnóstico do câncer do colo do útero, diagnóstico e tratamento das afecções vulvares e tratamento das lesões pré-invasoras vulvares e cervicais. As pacientes atendidas neste ambulatório são oriundas do ambulatório de ginecologia geral do HC-UFPE-EBSERH ou vêm encaminhadas de outros serviços.

5.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população da pesquisa foi representada pelas mulheres atendidas no ambulatório de Patologia Vulvar com diagnóstico de LE no período de 2008 a 2017.

O diagnóstico do líquen escleroso vulvar foi realizado pela inspeção da vulva e da região perianal ao se evidenciar alterações dermatológicas e anatômicas características: placas brancas, pontos avermelhados, estenose do introito vaginal, apagamento dos pequenos lábios, apagamento do clitóris. Os achados do exame físico constantes na ficha clínica da paciente são registrados por ocasião da consulta médica e avaliados por médicas especialistas em Dermatologia e em Ginecologia. Em algumas mulheres, foi realizada a biópsia da lesão vulvar.

5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Mulheres maiores de 18 anos com líquen escleroso.

5.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes cujos prontuários não puderem ser acessados no arquivo;
- Pacientes que não apresentassem a ficha do ambulatório de patologia vulvar.

5.6 TIPO DE AMOSTRAGEM

A amostra foi aleatória, por conveniência.

5.7 TAMANHO AMOSTRAL

A amostra foi constituída pela revisão de dados dos prontuários das pacientes atendidas no ambulatório de Patologia Vulvar com diagnóstico de líquen escleroso no período de 2008 a 2017, caracterizando uma amostra por conveniência, representada por 89 pacientes.

5.8 DEFINIÇÃO DE TERMOS E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

Líquen escleroso: é uma doença crônica da pele que afeta principalmente a área genital. No início, aparece como máculas esbranquiçadas, que podem às vezes adquirir aspecto apergaminhado, mas podem também apresentar superfície lisa e brilhante (ISSVD, 2017).

5.9 VARIÁVEIS

- **Idade na primeira consulta** - variável quantitativa contínua definida pela idade completa, em anos, por ocasião da primeira consulta. Definida por intervalos de tempo (variável discreta) em anos e categorizada em:

<40

40 | 50

50 | 60

.> = 60

- **Cor** - variável qualitativa referente à cor da pele registrada no prontuário médico. Categorizada em:
 - Branca
 - Negra

- **Idade do início dos sintomas** - variável contínua definida pela idade completa, em anos, por ocasião do início dos sintomas. Definida por intervalos de tempo (variável discreta) em anos e categorizada em:
 - < 40
 - 40 | 50
 - 50 | 60
 - > = 60

- **Tempo de doença** - variável contínua definida pelo tempo, em anos, do início dos sintomas ao atendimento médico. Calculado pelo intervalo (variável discreta) entre o início dos sintomas e o atendimento médico em anos. Categorizado em:
 - < 1
 - 1 | 5
 - 5 | 10
 - > = 10

- **Antecedentes ginecológicos** - variável qualitativa definida pelo registro de tratamento anterior para o LE, menopausa, biópsia vulvar, cirurgias ou neoplasias ginecológicas. Definida pelas informações de:
 - Uso de medicações antifúngicas, corticosteroides e estrogênios;
 - Menopausa;
 - Biópsia vulvar;
 - Cirurgias ginecológicas;
 - Lesões pré-neoplásicas e neoplasias ginecológicas.

- **Queixas clínicas** - variável qualitativa definida pela paciente em relação à presença ou não de sintomas. Definida pela presença de:
 - Prurido vulvar: sensação de formigamento (coceira) na vulva;
 - Mancha branca: definida pela existência de área esbranquiçada na vulva;
 - Hiperemia: definida como área avermelhada (vermelhidão) na vulva;
 - Dor na relação sexual: dor na realização do ato sexual (dispareunia);
 - Prurido anal: sensação de formigamento (coceira) no ânus;
 - Alteração na anatomia da vulva: definida como modificações na estrutura vulvar;
 - Assintomática: definida pela ausência de sintomas.

- **Exame médico** - variável qualitativa definida pela avaliação médica das alterações cutâneas e anatômicas da região anogenital. Caracterizadas por:

- **Alterações cutâneas** - definidas pela presença, na região anogenital, de:
 - Manchas hipocrômicas: presença de lesões planas não palpáveis com dez milímetros ou mais de diâmetro, mais claras do que o tom da pele, esbranquiçadas;
 - Lesões purpúricas: máculas ou pápulas de coloração purpúrea, que não esmaecem à digitopressão, decorrentes do extravasamento de eritrócitos;
 - Equimose: púrpuras maiores de um centímetro;
 - Hiperemia: área avermelhada;
 - Liquenificação: espessamento da pele, mais acentuado nas pregas cutâneas.

- **Localização** - definida pela localização das alterações cutâneas na região anogenital
 - Grandes lábios: unilateral e bilateral;
 - Pequenos lábios: unilateral e bilateral;
 - Clitóris;
 - Fúrcula vaginal.

- **Alterações anatômicas** - definida pela presença de deformidades da anatomia vulvar identificadas ao exame médico, caracterizadas por:
 - Apagamento (atrofia) dos pequenos lábios;
 - Apagamento (atrofia) do capuz do clitóris;
 - Estenose do introito vaginal.

5.10 PROCEDIMENTOS DE COLETA DOS DADOS

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Ciências da Saúde (CCS) (Anexo B), foram providenciados os seguintes documentos: carta de encaminhamento da Chefia de Gerenciamento da Produção Científica do HC-UFPE-EBSERH (Anexo C), anuência da Chefia do Serviço de Ginecologia (Anexo D), termo de Compromisso e Responsabilidade (Anexo E), anuência do Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do HC (Anexo F) e autorização para uso de dados (Anexo G).

Após essas etapas foram consultados os livros do ambulatório de Patologia Vulvar para coleta do número dos prontuários das pacientes com diagnóstico de líquen escleroso no período do estudo. De posse destes registros, esses prontuários foram solicitados ao SAME e foram consultados, para anotações das variáveis em ficha própria do estudo (Apêndice C), de acordo com a disponibilidade do Serviço. Cada paciente recebeu um número em ordem consecutiva de entrada no estudo onde foram anotados os dados constantes na ficha específica do ambulatório de Patologia Vulvar (Anexo H) relacionados às variáveis da pesquisa.

No período de 2008 a 2017, 110 prontuários foram anotados para a pesquisa. Destes, 10 foram excluídos por não conterem a ficha específica do ambulatório de vulva (Anexo H); um por ser a paciente menor de 18 anos, dois por não apresentarem informações sobre qualquer consulta no HC-UFPE e oito por encontrarem-se no arquivo morto devido ao tempo de inatividade.

5.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As planilhas para armazenamento dos dados foram elaboradas no programa Excell MS-Office365. A tabulação foi feita em dupla entrada, com posterior comparação, visando identificar algum erro. Para as análises descritivas foram utilizadas inicialmente a distribuição de frequência. As variáveis quantitativas foram expressas em média e desvio-padrão. Os resultados estão apresentados em forma de tabela com suas respectivas frequências absoluta e relativa. Foram utilizados os Softwares SPSS 13.0 (*StatisticalPackage for the Social Sciences*) para Windows e o Excel 2010. Todos os testes foram aplicados com 95% de confiança. Para verificar a existência de associação foram utilizados o teste qui-quadrado e/ou teste exato de Fischer para as variáveis categóricas.

5.12 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde (parecer nº 2.581.590) (Anexo A) e atendeu aos critérios éticos preconizados pela resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde. A carta de anuência foi encaminhada à chefia do Serviço de Ginecologia do HC-UFPE-EBSERH (Anexo C) e ao SAME (Anexo E).

Em relação a possíveis riscos decorrentes deste estudo, poderíamos incluir algum dano na manipulação dos prontuários, mas não ocorreu qualquer incidente em relação a isso.

5.13 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este estudo apresentou algumas limitações metodológicas. Desta forma, podem ser destacados alguns vieses na coleta dos dados, principalmente porque as informações foram obtidas através de registros em prontuário. A coleta de dados retrospectivos pode ser afetada pela falta de padronização de alguns registros.

Os modelos epidemiológicos complexos poderiam contribuir para um melhor entendimento das características demográficas e do comprometimento da anatomia vulvar nas pacientes com LE.

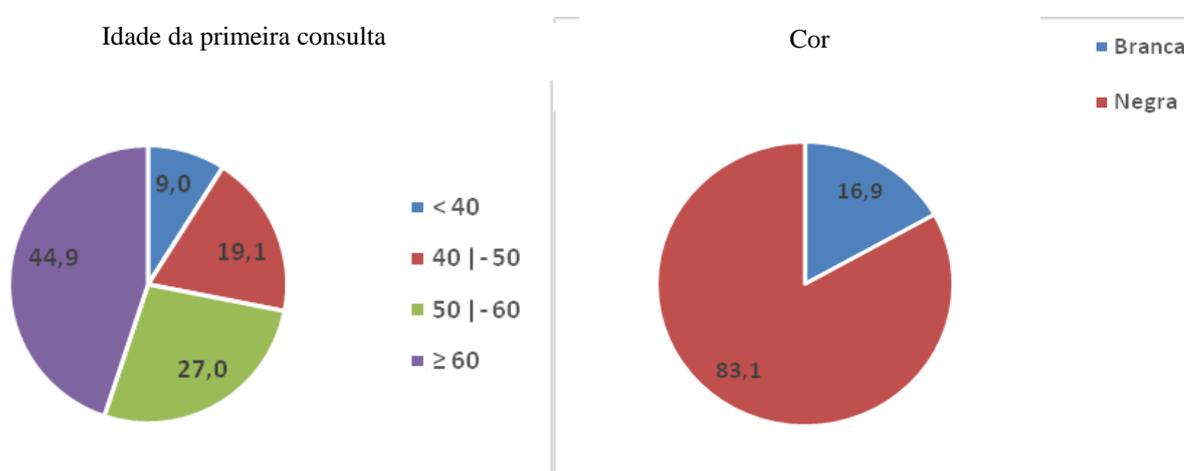
6 RESULTADOS

6.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

O grupo do estudo consistiu de 89 mulheres entre 27 e 80 anos. A média de idade na primeira consulta foi de 56,1 anos (variando de 27 a 80 anos); 44,9% encontravam-se acima dos 60 anos e 83,1% eram negras.

As características demográficas, idade da primeira consulta e cor, encontram-se nos Gráficos 1 e 2.

Gráficos 1 – Idade da primeira consulta e cor das pacientes com Liquen Escleroso atendidas no ambulatório de Patologia Vulvar do HC-UFPE, 2018.



Fonte: Resultado da pesquisa elaborado pelo autor.

Na tabela 1, apresentam-se a idade de início da doença e o tempo de doença.

Tabela 1 – Idade de início da doença e tempo de doença das pacientes com LE atendidas no ambulatório de Patologia Vulvar do HC-UFPE, 2018

Variáveis	n	%
Idade de início da doença		
< 40	14	16,9
40 - 50	23	27,7
50 - 60	22	26,5
≥ 60	24	28,9
Tempo de Doença (anos)		
< 1	16	19,2
1 - 5	44	53,0
5 - 10	11	13,3
≥10	12	14,5

Nesta tabela não estão incluídas seis pacientes assintomáticas. Fonte: Extraído do autor

A média de idade de início da doença foi de 50,7 anos (mediana: 51 anos). A maioria das mulheres (83,1%) encontrava-se acima de 40 anos à época do início dos sintomas. O tempo de doença variou de seis meses a mais de dez anos, com média de 5,1 anos. Seis pacientes eram assintomáticas.

Na tabela 2, encontra-se a distribuição dos antecedentes ginecológicos.

Quatro mulheres apresentavam registro de terem sido submetidas à colpoperineoplastia posterior, duas apresentavam neoplasia intraepitelial vulvar 2 (NIV 2) e uma tinha registro de carcinoma escamoso vulvar; 47,2% fizeram referência ao uso de pomadas antifúngicas e 4,2% usaram medicação estrogênica. A menopausa foi identificada em 58 mulheres (65,2%). Dentre as 89 mulheres, 38 (42,7%) foram submetidas à biópsia vulvar.

Tabela 2 – Distribuição dos antecedentes ginecológicos das pacientes com Liquen Escleroso atendidas no ambulatório de Patologia Vulvar do HC-UFPE, 2018.

Variáveis	n	%
Antecedentes cirúrgicos		
Colpoperineoplastia	4	4,5
Vulvectomy	1	1,1
Neoplasias ginecológicas		
NIV 2	2	2,2
NIC 3	1	1,1
Câncer do colo do útero	1	1,1
Câncer vulva	1	1,1
Câncer ovário	1	1,1
Tratamentos anteriores		
Antifúngicos/corticosteroides	42	47,2
Estrógenos	4	4,5
Menopausa		
Sim	58	65,2
Não	31	34,8
Biópsia vulvar		
Sim	38	42,7
Não	50	57,3

NIV – neoplasia intraepitelial vulvar; NIC – neoplasia intraepitelial cervical. Fonte: Extraído do autor.

A frequência das queixas clínicas e achados ao exame médico encontra-se na tabela 3. O prurido vulvar foi a queixa mais frequente (87,6%), seguido da mancha hipocrômica (28,1%). A localização das manchas hipocrômicas foi predominantemente vulvar (95,3%), mais frequente nos grandes lábios, e bilateral (71,6%). Nos pequenos lábios também foram identificadas manchas esbranquiçadas, bilateralmente, em 46,9%. O apagamento dos pequenos lábios e do clitóris foi identificado em 43,8% e 28,1% das mulheres,

respectivamente. Das seis pacientes assintomáticas, quatro apresentavam apagamento dos pequenos lábios e apagamento do capuz do clitóris; cinco apresentavam manchas esbranquiçadas em vulva e períneo e uma apresentava manchas esbranquiçadas na vulva.

Tabela 3 – Distribuição das queixas clínicas e achados ao exame médico das pacientes com Liquen Escleroso atendidas no ambulatório de Patologia Vulvar do HC-UFPE, 2018.

Variáveis	N	%
Queixas Clínicas		
Prurido Vulvar	978	87,6
Mancha Branca Vulvar	25	28,1
Prurido Anal	1	1,1
Dor na relação Sexual	3	3,4
Hiperemia	1	1,1
Alteração na Anatomia	2	2,2
Exame Médico		
Manchas Esbranquiçadas	85	95,5
Lesões Purpúricas	5	5,6
Equimoses	2	2,2
Hiperemia	1	1,1
Liquenificação	3	3,4
Localização (Manchas Esbranquiçadas)		
Vulva	81	95,3
Vulva e Períneo	32	37,6
Vulva e Ânus	16	18,8
Vulva, períneo e ânus	12	14,1
Local na Vulva (Manchas Esbranquiçadas)		
Grandes lábios: Unilateral	5	6,2
Grandes lábios: Bilateral	58	71,6
Pequenos lábios: Unilateral	3	3,7
Pequenos lábios: Bilateral	38	46,9
Clitóris	12	14,8
Fúrcula	15	18,5
Apagamento dos Pequenos Lábios	39	43,8
Unilateral	2	5,1
Bilateral	37	94,9
Apagamento do Capuz do Clitóris	25	28,1
Estenose do Introito Vaginal	4	4,5

Algumas pacientes apresentavam mais de uma queixa. Fonte: Extraído do autor

Na tabela 4, apresenta-se a associação do tempo de doença em relação ao prurido vulvar e às alterações anatômicas da vulva. Foi observada associação próxima à significância ($p=0,052$) entre o prurido vulvar e o tempo de doença. Neste estudo, 100% das mulheres com mais de dez anos de doença apresentavam prurido vulvar.

Tabela 4 – Associação do tempo de doença em relação ao prurido vulvar e às alterações anatômicas da vulva nas pacientes com Líquen Escleroso atendidas no ambulatório de Patologia Vulvar do HC-UFPE, 2018.

Variáveis	Tempo de Doença (anos)				p-valor
	< 1 n (%)	1 - 5 n (%)	5 - 10 n (%)	≥ 10 n (%)	
Prurido vulvar					
Sim	14 (87,5)	42 (95,5)	8 (72,7)	12 (100,0)	0,052 *
Não	2 (12,5)	2 (4,5)	3 (27,3)	0 (0,0)	
Apagamento dos pequenos lábios					
Sim	7 (43,8)	18 (40,9)	5 (45,5)	5 (41,7)	0,992 **
Não	9 (56,2)	26 (59,1)	6 (54,5)	7 (58,3)	
Apagamento de capuz de clitóris					
Sim	3 (37,5)	2 (11,8)	5 (20,8)	15 (37,5)	0,178 *
Não	5(62,5)	15 (88,2)	19 (79,2)	25 (62,5)	
Estenose do intróito vaginal					
Sim	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (7,5)	0,177 *
Não	7 (87,5)	17 (100,0)	24 (100,0)	37 (92,5)	

(*) Teste Exato de Fisher (**) Teste Qui-Quadrado. Fonte: Extraído do autor

7 DISCUSSÃO

O líquen escleroso é uma doença mal diagnosticada, de causa desconhecida e, como não existem medidas de prevenção de seu surgimento, torna-se de grande importância conhecer as manifestações iniciais para minimizar as chances de progressão da doença e, possivelmente, prevenir o câncer vulvar.

A média de idade na primeira consulta foi de 56,1 anos (variação de 27 a 80 anos), semelhante à idade relatada no estudo de Lee et al (2015), que correspondeu a 55,4 anos (variação de 18 a 86). Em outros relatos, foram identificadas médias de idade à primeira consulta de 53,1 anos (MARONN; ESTERLY, 2005) e de 59,6 anos (TAVARES *et al.*, 2012). Estas médias estão consonantes com o relatado na literatura em relação à doença ser mais frequente na pós-menopausa, estado de baixo nível estrogênico. A idade do início dos sintomas foi acima de 40 anos em 83,1% das nossas pacientes, com média de 50,7 anos, pouco menor que a relatada por Tavares *et al.*, (2012) que foi de 53 anos.

Em nossa pesquisa, 65,2% das mulheres eram menopausadas. O fato de termos encontrado oito mulheres com idades abaixo dos 40 anos, período do menacme, de produção estrogênica normal, corrobora a afirmativa de outros autores que o LE pode ocorrer em qualquer idade (SANHUEZA *et al.*, 2004; PÉREZ-LOPEZ *et al.*, 2103), embora seja menos frequente no período reprodutivo. Esse achado é compatível com a discussão do papel da influência hormonal sobre a patogênese da doença. Como a presença do estrógeno parece não ser um fator de proteção no seu aparecimento, outros fatores, como genéticos, autoimunes ou até mesmo traumas podem ter exercido maior relevância nesses casos.

Ao contrário da maioria dos estudos (SANHUEZA *et al.*, 2004; MCPHERSON; COOPER, 2010; TAVARES *et al.*, 2012; PÉREZ-LOPEZ *et al.*, 2103; BRADFORD; FISCHER, 2015) que relatam maior prevalência do LE em mulheres caucasianas, em nossa pesquisa, 84% das pacientes eram negras. Longo (2004), no Rio de Janeiro, utilizou a classificação de Fitzpatrick (determinação do fototipo) em mulheres e homens com LE e encontrou que a maior parte dos pacientes (58,5%) se encontrava entre os não-brancos (fototipos IV a VI), atribuindo esta prevalência à miscigenação de nossa população. Por outro lado, Nair (2017) considera que o LE não tem predileção racial. Na análise dos estudos sobre LE, consideramos que para afirmar-se a relevância dos achados quanto à raça, deve-se considerar, primeiramente, o predomínio racial na população estudada e, então, inferir sua representatividade.

Embora seja uma doença com comprometimento genital, que traz desconforto e constrangimento à paciente, pelo prurido intenso e persistente, o tempo de doença, em nosso estudo, foi de 5,1 anos, com 53% dos casos compreendidos no intervalo de 1 a 5 anos. Outros autores também relatam tempo de doença prolongado, com atraso no diagnóstico de 4,7 anos, referido por Lee *et al.*, (2015), e de 4,4 anos no estudo de Cooper *et al.*, (2004). Tal fato mostra a necessidade do maior conhecimento sobre a doença para que o generalista, ou até mesmo os ginecologistas de serviços não especializados, lembrem mais do líquen escleroso nos seus diagnósticos diferenciais, principalmente nas queixas de prurido vulvar persistente.

O LE tem sido associado com NIV e carcinoma escamoso da vulva, e o risco do aparecimento deste câncer é de 1% a 5% (WEDEL; JOHNSON, 2014). Identificamos em nossa pesquisa dois casos de NIV 2, um de NIC 3, um caso de câncer do colo do útero, um caso de câncer de ovário e um de carcinoma escamoso vulvar. Achado interessante foi a história de quatro mulheres submetidas à colpoperineoplastia que referiram o aparecimento do LE alguns anos após a cirurgia. Como existe relato de aparecimento de LE após trauma, com surgimento nas bordas de lesão após vulvectomy (LONGO, 2004), poderíamos relacionar o efeito Koebner a esses casos.

Neste estudo, identificamos informação sobre tratamentos anteriores para as queixas clínicas relacionadas ao LE, com uso de cremes antifúngicos em 47,2% das mulheres e de cremes à base de estrógenos em 4,5%. Kirstchig *et al.*, (2015) relatam que o líquen escleroso é pouco diagnosticado na atenção primária, lembrado, apenas ocasionalmente, no diagnóstico diferencial de prurido genital, o que é compatível com a pouca atenção dada ao líquen escleroso pelos médicos generalistas. O diagnóstico infrequente também é devido ao fato que a maioria das pacientes é menopausada e as queixas vulvares podem ser atribuídas às alterações atróficas próprias da idade, confundindo o médico e postergando o diagnóstico de LE

Por ser uma doença crônica e com caráter progressivo, é esperado um curso de doença longo, com manifestações clínicas variadas e evidentes, desde alterações de coloração e espessura na pele até lesões cicatriciais e modificações anatômicas na vulva. O principal sintoma do LE é o prurido (TAVARES *et al.*, 2012; FISTAROL; ITIN, 2013; LEWIS *et al.*, 2018) e foi a queixa referida por 87,6 % das nossas pacientes, seguido da mancha branca vulvar. É interessante relatar que algumas mulheres não se queixavam de manchas na vulva, mesmo as que possuíam prurido vulvar, e as máculas hipocrômicas foram detectadas apenas ao exame médico.

Dentre as manifestações detectadas ao exame físico, as manchas esbranquiçadas estavam presentes em 95,5% das mulheres, apresentando vários graus de extensão e atingindo o ânus em 18,8%. Esse comprometimento anal concomitante foi menos frequente em nosso estudo do que o apontado na literatura, que é de 85% (KIRTSCHIG *et al.*, 2015). A localização bilateral das manchas esbranquiçadas foi identificada nos grandes lábios e nos pequenos lábios em 71,6% e 46,9% das mulheres, respectivamente. Estes dados podem destacar a predominância das placas esbranquiçadas nas alterações cutâneas, em relação a outras manifestações.

Identificamos que seis mulheres (6,7%) eram assintomáticas e haviam sido encaminhadas para o serviço de patologia vulvar após consulta de rotina com o ginecologista. Ao exame médico, essas pacientes apresentaram manchas esbranquiçadas em vulva e períneo, apagamento dos pequenos lábios e apagamento do capuz do clitóris. Quando a mulher não tem queixas, é mais provável que as lesões sejam diagnosticadas em fases mais avançadas, pelo caráter progressivo da doença e pela ausência de tratamento. Em outros estudos, a frequência de mulheres assintomáticas foi de um terço das pacientes no relato de Haefner *et al.*, (2014) e 2,9% das mulheres no estudo de Tavares *et al.*, (2012), de uma avaliação de 208 prontuários.

Procurou-se identificar a associação do tempo de doença com as queixas clínicas e alterações anatômicas na vulva. O prurido vulvar, embora queixa mais frequente e presente em todos os intervalos do tempo de doença, apresentou associação com o tempo de doença com tendência à significância ($p=0,052$). Não houve tendência semelhante para as demais associações, o que pode não existir ou ser devido ao tamanho da nossa amostra ou a algum fator associado que determine a evolução mais lenta ou mais rápida da doença, em algumas mulheres. Observamos em nosso estudo uma mulher com mais de 70 anos e história de prurido vulvar desde os 13 anos (59 anos de prurido), mas que não apresentava alterações anatômicas na vulva.

O tratamento adequado pode levar à remissão dos sintomas, promover um grau variado de resolução da doença, melhorar as alterações da pele, mas o diagnóstico mais precoce possível deve ser a meta, sempre será mandatório, pois confere um melhor prognóstico. Alguns autores consideram que o tratamento precoce também leva a menor probabilidade de câncer (COOPER *et al.*, 2004; RENAUD-VILMER *et al.*, 2004; CAVELIER-BALLOY *et al.*, 2004; BRADFORD *et al.*, 2010; FISCHER *et al.*, 2010).

Neste trabalho, 38 pacientes (42,7%) foram submetidas à biópsia com confirmação do LE. A realização da biópsia não é mandatória para estabelecer ou excluir o diagnóstico de LE devendo ser indicada naquelas situações conhecidas de diagnóstico incerto, casos que não respondem ao tratamento tópico e quando há suspeita de malignidade (KIRSTCHIG *et al.*, 2015). O quadro histológico do LE inicial é diferente do LE tardio, que apresenta epiderme atrófica, derme acentuadamente esclerótica e vasos dilatados e endurecidos. No LE inicial a epiderme é geralmente normal com apenas pequenas irregularidades (MURPHY, 2010; SANHUEZA *et al.*, 2014; SCHLOSSER; MIROWSKI, 2015). Nas biópsias positivas para LE, nem sempre o registro no prontuário detalhava os achados histológicos, o que nos impossibilitou avaliar as características histológicas com relação ao tempo de doença.

Este estudo é o primeiro realizado no Recife que procurou estabelecer as características clínicas e epidemiológicas das mulheres com LE. Uma das vantagens desta pesquisa foi trazer dados até então inexistentes em nosso meio, o que pode motivar a busca por aspectos mais específicos desta doença em outras pesquisas.

Vale ressaltar que esse tipo de estudo, série de casos, retrospectivo, foi o mais realizado na literatura sobre este tema, principalmente por ser uma doença pouco frequente. A associação com doenças autoimunes não pôde ser avaliada porque a maioria dos prontuários não continha essas informações.

O LE é difícil de tratar, mas podemos considerar que seja, principalmente, uma patologia negligenciada. A proposta de uma escala para avaliar e pontuar a gravidade das lesões está em discussão para auxiliar os médicos no manejo do líquen escleroso. Recentemente, foi realizada uma reunião com membros da ISSVD, a maioria ginecologistas, para a construção da escala para o LE que, em breve, será validada (SHEINES *et al.*, 2018). Alguns serviços utilizam sua própria escala de avaliação (TAVARES *et al.*, 2012), o que consideramos muito importante para uniformização diagnóstica.

Os ginecologistas e os dermatologistas desempenham um importante papel no diagnóstico e seguimento das mulheres com líquen. Mais estudos são necessários para a identificação o mais precoce possível desta doença para beneficiar o contingente de mulheres acometidas e, possivelmente, evitar sequelas anatômicas vulvares, sexuais e emocionais. O reconhecimento precoce e manejo adequado e rápido da doença é fundamental na prevenção das complicações a longo prazo.

8 CONCLUSÃO

- A maioria das pacientes desse estudo eram negras, a média de idade do início dos sintomas foi 50,7 anos e a da primeira consulta foi de 56,1 anos;
- Na avaliação do tempo de doença, observamos que o intervalo foi longo (5,1anos);
- O uso anterior de medicação antifúngica ocorreu em 47,2 % das mulheres diagnosticadas;
- A biópsia foi realizada em 42,7% das pacientes.
- O prurido vulvar foi a queixa mais frequente, seguido da mancha hipocrômica, e seis pacientes eram assintomáticas. Nosso estudo identificou repercussões importantes na anatomia da vulva caracterizadas pelo apagamento dos pequenos lábios e do capuz do clitóris;
- Houve associação próxima à significância ($p= 0,052$) entre o tempo de doença e o prurido vulvar.

REFERÊNCIAS

- BEHNIA-WILSON, F. et al. Platelet-rich plasma for the treatment for vulvovaginal autoimmune conditions like lichen sclerosus. **Plastic and Reconstructive Surgery**, United States, v. 4, n. 11, p.e1124, 2016.
- BERCAW-PRA, J. L.; BOARDMAN, L. A.; SIMMS-CENDAM, J. S. Clinical Recommendation: pediatric lichen sclerosus. **Journal of Pediatric & Adolescent Gynecology**, United States, v. 27, n. 2, p. 111-116, 2014.
- BRADFORD, J.; FISCHER, G. Long-term management of vulvar lichen sclerosus in adult women. **Journal of the American Medical Association Dermatology**, United States, v. 50 n. 2, p.148-152, 2010.
- BRASIL. Conselho Federal de Medicina. **Resolução CFM nº 2.128**, de 17 de 2015. Disponível em: www.cremesp.org.br. Acesso em: 23 ago 2018.
- BRODICK, B.; BELKIN, Z. R.; GOLDSTEIN, A. T. Influence of treatments on prognosis for vulvar lichen sclerosus: facts and controversies. **Clinics in Dermatology**, United States, v. 31, n. 6, p.780-786, 2013.
- BURROWS, L. J.; CREASEY, A.; GOLDSTEIN, A. T. The treatment of vulvar lichen sclerosus and female sexual dysfunction. **The Journal of Sexual Medicine**, Netherlands, v. 8, n. 1, p. 219-222, 2011.
- CHI- CHING, C. H. I. et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on topical interventions for genital lichen sclerosus. **Journal of the American Academy of Dermatology**, United States, v.67, n. 2, p. 305-31, 2012.
- COOPER, S. M. et al. The association of lichen sclerosus and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. **Archives of Dermatology**, United States, v. 144, n.11, p.1432-1435, 2008.
- DINH, H. et al. Pediatric lichen sclerosus: a review of the literature and management recommendations. **The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, United States, v. 9, n. 9, p. 49-54, 2016.
- FISTAROL, S. K.; ITIN, P. H. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus. **American Journal of Clinical Dermatology**, New Zealand, v. 14, n. 1, p. 27-47, 2013.
- FOCSENEANU, M. A. et al. The course of lichen sclerosus diagnosed prior to puberty. **Journal of Pediatric & Adolescent Gynecology**, United States, v. 26, n. 3, p. 153-155, 2013.
- FRANIC, D.; ITERNICKA, Z.; FRANIC- IVANISEVIC, M. Platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of vulvar lichen sclerosus in a premenopausal women. **Case Report in Womens Health**, United States, v.18, p.e00062, 2018.
- FRUCHTER, R.; MELNICK, L.; POMERANZ, M. K. Lichenoid vulvar disease: a review. **International Journal of Women's Dermatology**, Netherlands, v. 3, n. 1, p. 58-64, 2017.

- FUNARO, D. et al. A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0,05% versus topical tracolimus 0,1% in patients with vulvar lichen sclerosus. **Journal of the American Academy of Dermatology**, United States, v. 71, n. 1, p. 84-91, 2014.
- GOLDSTEIN, A. T. et al. Prevalence of vulvar lichen sclerosus in a general gynecologic practice. **The Journal of Reproductive Medicine**, United States, v. 50, n. 7, p. 477-480, 2005.
- GUSMÃO, S. F. L. **Análise da presença de metilação dos genes P16^{INK4a} e TIMP-2 em pacientes com líquen escleroso vulvar**. 2013. Dissertação. (Ciências Médicas) – Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, 2013.
- HAEFNER, H. K. et al. The impact of vulvar lichen sclerosus on sexual dysfunction. **Journal of Women's Health**, United States, v.23, n. 9, p. 765-770, 2014.
- HAYAMI, J. et al. Immunosuppressive effects of photodynamic therapy by topical aminolevulinic acid. **The Journal of Dermatology**, United States, v. 34, n. 5, p. 320-327, 2017.
- JONES, R. W. et al. Guidelines for the follow-up of women with vulvar lichen sclerosus in specialist clinics. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, United States, v. 198, n. 5, p. 496.e1-3, 2008.
- KIM, H. S.; PARK, E. S.; KIM, T. H. Rejuvenation using platelet-rich plasma and lipofilling for vaginal atrophy and lichen sclerosus. **Journal of Menopausal Medicine**, Korea, v. 23, p.1, p. 63-86, 2017.
- KIRSTCHIG, G. Lichen Sclerosus-Presentation, Diagnosis and Management. **Deutsches Ärzteblatt International**, Germany, v. 113, p. 337-343, 2016.
- KIRSTCHIG, G. et al. Evidence-based (S3) guideline on (anogenital) lichen sclerosus. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, England, v. 29, n. 10, p.e1-43, 2015.
- KIZER, W. S.; PRARIE, T.; MOREY, A. F. Balanitis xerotica obliterans: epidemiologic distribution in an equal access health care system. **Southern Medical Journal**, United States, v. 96, n. 1, p. 9-11, 2003.
- LAGERSTEDT, M. et al. Childhood lichen sclerosus-a challenge for clinicians. **Pediatric Dermatology**, United States, v. 30, n. 4, p. 444-450, 2013.
- LEE, A.; BRADFORD, J.; FISCHER, G. Long term management of adult vulvar lichen sclerosus. A prospective cohort study of 507 women. **Journal of the American Medical Association Dermatology**, United States, v. 151, n. 10, p. 1061-1067, 2015.
- LEIBOVITZ, A. et al. Vulvovaginal examinations in elderly nursing home women residents. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, Netherlands, v. 31, n. 1, p. 1-4, 2000.
- LEWIS, F. M. British Association of Dermatologists Guidelines for the management of lichen sclerosus. **The British Journal of Dermatology**, England, v. 178, n. 4, p. 839-853, 2018.

LIPKIN, D.; KWON, Y. Therapies and nursing care of women with vulvar dermatologic disorders. **Journal of Obstetric Gynecology Neonatal & Nursing**, United States, v. 43, n. 2, p. 246-252, 2014.

LONGO, S. L. C. **Líquen escleroso: estudo clínico e epidemiológico de 447 casos no HUCFF-UFRJ (1978-2003)**. Dissertação (Medicina) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1992.

MAMACH, M. L.; TORGERSON, R. Vulvovaginal issues in mature woman. **Mayo Clinic Proceedings**, England, v. 92, n. 3, p. 449-454, 2017.

MARONN, M. L.; ESTERLY, N. B. Constipation as a feature of anogenital lichen sclerosus in children. **Pediatrics**, United States, v. 115, n. 2, p. e230-232, 2005.

MAZDZIARZ, A. et al. Photodynamic therapy in the treatment of vulvar lichen sclerosus. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, Netherlands, v. 19, n. 9, p. 135-139, 2017.

MCPHERSON, T.; COOPER, S. Vulvar lichen sclerosus and lichen planus. **Dermatologic Therapy**, United States, v. 23, n. 5, p. 523-532, 2010.

MEFFERT, J. J.; DAVIS, B. M.; GRIMWOOD, R. E. Lichen sclerosus. **Journal of the American Academy of Dermatology**, United States, v. 32, n. 3, p. 393-416, 1995.

MURPHY, R. Lichen sclerosus. **Dermatology Clinical**, United States, v. 28, n. 4, p. 707-715, 2010.

NAIR, P. A. Vulvar lichen sclerosus et atrophicus. **Journal of Midlife Health**, United States, v. 8, n. 2, p. 55-62, 2017.

NEIL, S. M.; LEWIS, F. M.; TATNALL, F. M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus. **The British Journal of Dermatology**, England, v. 164, n. 4, p. 672-682, 2010.

NELSON, D. M.; PETERSON, A. C. Lichen sclerosus: epidemiological distribution in an equal access health care system. **The Journal of Urology**, United States, v. 185, n. 2, p. 522-525, 2011.

NERANTOZOULIS, I.; GRIGORIADIS, T.; MICHALA L. Genital lichen sclerosus in childhood and adolescence-a retrospective case series of 15 patients: early diagnosis is crucial to avoid long-term sequelae. **European Journal of Pediatrics**, Germany, v. 176, n. 10, p. 1429-1432, 2017.

OLEJEK, A. et al. ALA- photodynamic treatment in Lichen sclerosus-clinical and immunological outcome focusing on the assessment of antinuclear antibodies. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, Netherlands, v. 18, n. 6, p.128-132, 2017.

OSIECKA, B. J. Photodynamic therapy with green light for the treatment of vulvar lichen sclerosus- preliminary results. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, Netherlands, v. 17, n. 3, p. 185-187, 2017.

PEREZ-LÓPEZ, F. R. et al. Clinical guide: vulvar lichen sclerosus in peri and postmenopausal women. **Maturitas**, Ireland, v. 74, n. 3, p. 279-282, 2013.

PÉREZ-LOPEZ, F. R.; VIEIRA-BAPTISTA, P. Lichen sclerosus in normal women: a review. **Climateric**, England, v. 20, n. 4, p. 339-349, 2017.

POWELL, J.; WOJNAROWSKA, F. Childhood vulvar lichen sclerosus: an increasingly common problem. **Journal of the American Academy of Dermatology**, United States, v. 44, p. 803-806, 2011.

PRODOMIDOU, A. et al. Photodynamic therapy for vulvar lichen sclerosus: a systematic Review. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, United States, v. 22, n. 1, p. 58-65, 2018.

RANGATCHEW, F. et al. Surgical treatment of disabling conditions caused by anogenital lichen sclerosus in women: An account of surgical procedures and results, including patient satisfaction, benefits, and improvements in health-related quality of life. **Journal of Plastic, Reconstructive, and Aesthetic Surgery**, Netherlands, v. 70, n. 4, p. 501-508, 2017.

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

SANHUEZA, P. R.; YASIC, N. E.; CHAHUÁN, K. Valor de la biopsia vulvar em el diagnostico de líquen escleroso em pacientes com alteraciones vulvares crônicas. **Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología**, Santiago, v. 69, n. 3, p. 199-202, 2004.

SCHLOSSER, B. J., MIROWSKI, D. M. D. Lichen sclerosus and lichen planus in women and girls. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, United States, v. 58, n. 1, p. 125-142, 2015.

SHEINIS, M.; SELK, A. Development of the adult vulvar lichen sclerosus severity scale- a Delphi consensus exercise for item generation. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, United States, v. 22, n. 1, p. 66-73, 2018.

SHERMAN, V. et al. The high rate of familiar lichen sclerosus suggests a genetic contribution: an observational cohort study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, England, v. 24, n. 9, p.1031-2010, 2010.

TAVARES, E. et al. Líquen escleroso da vulva-revisão de 208 casos. **Revista da Sociedade Portuguesa**, Portugal, v. 70, n. 1, p. 81-89, 2012.

TAUSCH, T. J.; PETERSON, A. C. Early aggressive treatment of lichen sclerosus may prevent disease progression. **The Journal of Urology**, United States, v. 187, n. 6, p. 2011-2015, 2012.

TONG, L. X.; SUN, G. S.; TENG, J. M. C. Pediatric lichen sclerosus: a review of the epidemiology and treatment options. **Pediatric Dermatology**, United States, v. 32, n. 3, p. 593-599, 2015.

VAL, I.; ALMEIDA, G. An overview of lichen sclerosus. **Clinical Obstetrics and Gynecolog**, United States, v. 48, n. 4, p. 808-817, 2005.

VENTOLINI, G.; PATEL, R.; VASQUEZ, R. Lichen sclerosus: a potpourri of misdiagnosed cases based on atypical clinical presentations. **International Journal of Women's Health**, New Zealand, v. 7, n. 3, p.511-515, 2015.

VYAS, A. Genital lichen sclerosus and its mimics. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, United States, v. 44, n.3, p. 389-406, 2017.

WAKELIN, S. H.; MARREN, P. Lichen sclerosus in women. **Clinical Dermatology**, United States, v. 15, n. 1, p. 155-69, 1995.

WEDEL, N.; JOHNSON, L. Vulvar lichen sclerosus: diagnosis and management. **The Journal Nurse Practitioners**, United States, v. 10, n. 1, p. 42-48, 2014.

APÊNDICE A - ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS

Aspectos epidemiológicos e clínicos em mulheres com líquen escleroso atendidas no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco

Autores: Cláudia Renata do Castro do Rêgo Barros (Rêgo Barros, CRC)*;

Romualda Castro do Rêgo Barros (Rêgo Barros, CR)**

Instituição: Departamento Materno Infantil do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco

Contato: Cláudia Renata Castro do Rêgo Barros. Rua dos Navegantes 2417/201-Boa Viagem-Recife-Pernambuco. CEP: 51020-011; + 55 (81) 992665354

e-mail: claudinha_rbarros@hotmail.com

*Médica dermatologista, Mestre em Ciências da Saúde- Universidade Federal de Pernambuco

** Professora Associada de Ginecologia do Departamento Materno Infantil da Universidade Federal de Pernambuco

Conflito de interesse: não há

Apoio financeiro: não houve

RESUMO

Introdução: Líquen escleroso é uma doença inflamatória crônica da pele, de caráter progressivo, mediada por linfócitos, que acomete principalmente a região anogenital, podendo causar intenso prurido, manchas hipocrômicas e alterações anatômicas vulvares. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi verificar o perfil epidemiológico e clínico de mulheres com líquen escleroso vulvar. **Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo, tipo série de casos, com revisão de dados coletados do prontuário médico de 89 mulheres. Foram analisadas variáveis demográficas, epidemiológicas, relacionadas aos antecedentes ginecológicos, queixas clínicas, e ao exame médico. **Resultados:** A média de idade na primeira consulta foi de 56,1 anos (variação de 27 a 80 anos) e a média de idade do início dos sintomas foi 50,1 anos; o tempo de doença foi de 5,1 anos e seis mulheres eram assintomáticas; 65,2% encontravam-se na menopausa e 83,1% eram negras. A queixa mais freqüente foi o prurido vulvar (87,6%), seguido da mancha hipocrômica na vulva; 51,7% referiam tratamento anterior para candidíase vulvar. As manchas hipocrômicas foram os achados cutâneos mais freqüentes (95,5%). Dentre as alterações da anatomia vulvar, 43,8% apresentavam apagamento dos pequenos lábios, 28,1% apagamento do capuz do clitóris e 4,5% estenose do intróito vaginal. Não foi encontrada associação significativa entre o tempo de doença e o prurido vulvar ($p < 0,052$). **Conclusões:** O prurido vulvar foi a queixa mais freqüente. O atraso no diagnóstico foi longo, o que destaca a importância do reconhecimento da doença em fase inicial para a prevenção das complicações a longo prazo.

Palavras-chave: líquen escleroso; líquen escleroso vulvar; prurido vulvar

INTRODUÇÃO

Líquen escleroso (LE) é uma doença inflamatória crônica da pele, de caráter progressivo, mediada por linfócitos, que afeta principalmente a região anogenital.^{1,2} Representa a segunda causa de doença vulvar não neoplásica e é considerada a causa mais comum de doença crônica vulvar, com uma incidência de 1:300 -1:1000.^{3,4,5,6,7,8}

No estágio inicial da doença, a vulva apresenta-se pruriginosa, dolorosa, brilhante, com pápulas esbranquiçadas, que coalescem em placas.² Após alguns anos, a vulva torna-se esbranquiçada, com aspecto em marfim e com modificações atróficas que levam à perda dos pequenos lábios, sepultamento do clitóris, obstrução do fluxo urinário, estenose do intróito vaginal e adesões na fúrcula.^{2,7,8 9,10,11,12} A consequência das modificações vulvares significativas é uma desfiguração da anatomia da vulva, o que compromete a qualidade de vida da mulher e é muito provável que resulte em disfunção sexual.¹³

A prevalência exata do LE é difícil de determinar e é provavelmente subestimada, uma vez que a doença pode ser assintomática ou não reconhecida.^{10,11} Alguns autores consideram que o LE afete menos de 1% das mulheres.^{12,13} A incidência varia de 1:300 e 1:1000 de novas pacientes atendidas em Hospital Geral.⁵ Estudo mais recente relatou incidência em 14,6 por 100000 mulheres-ano.¹⁴

Os estudos mostram que o LE é encontrado em todos os grupos etários, mas tende a ter dois picos de início: meninas pré-púberes e mulheres na peri ou pós-menopausa, o que caracteriza uma distribuição bimodal.^{1,13,15} Os picos encontram-se nos anos não reprodutivos e estão associados com baixo nível de estrógeno. Em meninas pré-menárquicas foi observada uma prevalência de 0,1%.¹¹

O LE acomete indivíduos de ambos os sexos e de qualquer etnia.¹⁶ Os homens também são afetados, mais frequentemente, na quarta década, com prevalências que variaram de 0,7% a 0,0014%.^{17,18} A relação entre mulheres e homens afetados é de 10:1.¹⁹ A doença parece ser mais freqüente em caucasianos, ainda que se considere que a maior parte dos estudos é oriunda do Reino Unido.^{16,20} Por outro lado, Kizer¹⁷ (2003) descreve incidência duas vezes maior em homens negros e hispânicos em comparação a caucasianos nos Estados Unidos.

O LE foi associado com doenças autoimunes em mais de 28% das pacientes.²¹ Alguns autores relatam uma forte associação com tireoidite, alopecia areata, vitiligo e anemia perniciososa.^{9,22,23}

A ocorrência de casos de LE em familiares, gêmeos idênticos e não idênticos e irmãos, destaca a implicação genética, embora o padrão de herança não esteja estabelecido. Os estudos têm identificado papel importante do antígeno leucocitário humano (HLA). Uma grande coorte com 1052 mulheres com LE identificou uma história familiar positiva para LE em 12% delas. A ocorrência familiar é provavelmente maior do que a esperada e pode ser tão elevada quanto 39%.^{24,25}

As mulheres com LE têm um risco aumentado para carcinoma de células escamosas e considera-se que a infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) ou antecedentes de radioterapia possam estar envolvidos na carcinogênese vulvar.¹⁵ O potencial maligno é de cerca de 4% e, portanto, o LE é considerado um precursor do câncer de vulva, sendo relatada uma prevalência de 32% a 76% de carcinoma de vulva adjacente a áreas de líquen escleroso.²⁶

O diagnóstico é clínico, na maioria dos casos. Entretanto, pode existir um atraso no diagnóstico porque as pacientes com LE podem procurar vários médicos que, nem sempre, reconhecem a doença, confundindo-a com candidíase ou atrofia pós-menopáusia, o que pode levar a um atraso de mais de cinco anos.^{7,8} O diagnóstico diferencial na fase inicial da doença também é feito com psoríase, líquen plano, líquen simples crônico e penfigóide das membranas mucosas.¹⁵

O padrão ouro no tratamento é o uso do corticóide ultrapotente, proprionato de clobetasol, em creme a 0,05%.^{3,27,28} Inibidores tópicos da calcineurina, tacrolimus a 0,1% e pimecrolimus a 1% são utilizados na terapia de manutenção, pois não são tão efetivos quanto os corticóides tópicos de alta potência, mas podem ser uma alternativa útil para o tratamento naquelas pacientes refratárias ou intolerantes ao corticóide tópico.²⁹ Outras modalidades de tratamento para o LE têm sido estudadas, como terapia fotodinâmica (TFD), lasers não-ablativos e crioterapia^{23,25}.

Recentemente, tem sido observado o efeito da administração do plasma rico em plaquetas (PRP) em pacientes com LE. O PRP é definido como uma fração do plasma de sangue autólogo, com uma concentração de plaquetas acima do valor inicial. Sendo rico em

fatores de crescimento, o PRP promove a reparação tecidual e influencia na angiogênese e redução da inflamação, aumentando a cicatrização e regeneração de vários tecidos.^{30,31,32}

O presente estudo pretendeu verificar as características epidemiológicas das mulheres com líquen escleroso vulvar e as manifestações clínicas mais frequentes dessa doença, em relação ao tempo de sintomatologia e aos aspectos do comprometimento genital.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, tipo série de casos, com dados coletados do prontuário médico. O estudo foi realizado no ambulatório de Patologia Vulvar da disciplina de Ginecologia do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) - Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde (parecer nº 2.581.590) e atendeu aos critérios éticos preconizados pela resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde.

A amostra foi constituída pela revisão de dados dos prontuários das pacientes atendidas no ambulatório de Patologia Vulvar com diagnóstico de líquen escleroso no período de 2008 a 2017. Foram anotados para o estudo prontuários de 110 mulheres, mas 21 foram excluídos por apresentarem dados incompletos, caracterizando uma amostra por conveniência, representada por 89 pacientes.

A pesquisadora preparou uma ficha para anotar as informações constantes nos prontuários médicos que foram analisadas como variáveis do estudo:

Idade da primeira consulta- definida como a idade em anos, na primeira consulta com o especialista;

Idade de início dos sintomas- definida como a idade em anos, ao início das queixas clínicas;

Tempo de doença- definida pelo tempo, em anos, do início dos sintomas ao atendimento médico com especialista;

Cor- referente à cor da pele registrada em prontuário

Antecedentes ginecológicos - definida pelo registro de tratamento anterior para o LE, menopausa, biópsia vulvar, cirurgias ou neoplasias ginecológicas

Queixas clínicas- definida pelo registro da presença ou não de sintomas, como: prurido vulvar, mancha branca, hiperemia, dor na relação sexual, prurido anal, alteração na anatomia da vulva.

Assintomática: definida pela ausência de sintomas

Exame médico- definida pela avaliação médica das alterações cutâneas e anatômicas da região anogenital:

Alterações cutâneas: manchas hipocrômicas, lesões purpúricas, equimoses, hiperemia e liquenificação;

Localização das lesões: grandes lábios (unilateral e bilateral), pequenos lábios (unilateral e bilateral), clitóris e fúrcula vaginal.

Alterações anatômicas- presença de deformidades da anatomia vulvar, como:

Apagamento (atrofia) dos pequenos lábios

Apagamento (atrofia) do capuz do clitóris

Estenose do intróito vaginal

A tabulação dos dados foi feita em dupla entrada, com posterior comparação, visando identificar algum erro. Para as análises descritivas foram utilizadas inicialmente a distribuição de frequência. As variáveis quantitativas foram expressas em média, mediana e desvio-padrão. Os resultados estão apresentados em forma de tabela com suas respectivas frequências absoluta e relativa. Foram utilizados os Softwares SPSS 13.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*) para Windows e o Excel 2010. Todos os testes foram aplicados com 95% de confiança. Para verificar a existência de associação foram utilizados o teste qui-quadrado e/ou teste exato de Fischer para as variáveis categóricas.

Este estudo apresentou algumas limitações metodológicas. Desta forma, podem ser destacados alguns vieses na coleta dos dados, principalmente porque as informações foram obtidas através de registros em prontuário. A coleta de dados retrospectivos pode ser afetada pela falta de padronização de alguns registros

RESULTADOS

CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

O grupo do estudo consistiu de 89 mulheres entre 27 e 80 anos. A média de idade na primeira consulta foi de 56,1 anos (variando de 27 a 80 anos), com mediana de 58 anos; 44,9% encontravam-se acima dos 60 anos e 83,1% eram negras.

As características demográficas, idade da primeira consulta e cor, encontram-se nos Gráficos 1 e 2.

Na tabela 1, apresentam-se a idade de início da doença e o tempo de doença.

A média de idade de início da doença foi de 50,7 anos (mediana 51 anos). A maioria das mulheres (83,1%) encontrava-se acima de 40 anos à época do início dos sintomas. O tempo de doença variou de seis meses a mais de dez anos, com média de 5,1 anos. Seis pacientes eram assintomáticas.

Na tabela 2, encontra-se a distribuição dos antecedentes ginecológicos.

Quatro mulheres apresentavam registro de terem sido submetidas à colpoperineoplastia posterior, duas apresentavam NIV 2 e uma tinha registro de carcinoma escamoso vulvar; 47,2% tinham informado uso de pomadas antifúngicas e 4,2% usaram medicação estrogênica. A menopausa foi identificada em 58 mulheres (65,2%). Dentre as 89 mulheres, 38 (42,7%) foram submetidas à biópsia vulvar.

A frequência das queixas clínicas e achados ao exame médico encontra-se na tabela 3. O prurido vulvar foi a queixa mais frequente (87,6%), seguido da mancha hipocrômica (28,1%). A localização das manchas hipocrômicas foi predominantemente (95,3%) vulvar, mais frequente nos grandes lábios e bilateral (71,6%). Nos pequenos lábios também foram identificadas manchas esbranquiçadas, bilateralmente, em 46,9%. O apagamento dos pequenos lábios e do clitóris foi identificado em 43,8% e 28,1% das mulheres, respectivamente. Das seis pacientes assintomáticas, quatro apresentavam apagamento dos pequenos lábios e apagamento do capuz do clitóris; cinco apresentavam manchas esbranquiçadas em vulva e períneo e uma apresentava manchas esbranquiçadas na vulva.

Na tabela 4, apresenta-se a associação do tempo de doença em relação ao prurido vulvar e às alterações anatômicas da vulva. Observa-se que não houve associação estatisticamente

significativa nas variáveis analisadas em relação ao tempo de doença (anos), embora a associação com o prurido vulvar tenha sido próxima à significância ($p 0,052$).

DISCUSSÃO

O líquen escleroso é uma doença mal diagnosticada, de causa desconhecida e, como não existem medidas de prevenção de seu surgimento, torna-se de grande importância conhecer as manifestações iniciais para minimizar as chances de progressão da doença e, possivelmente, prevenir o câncer vulvar.

A média de idade na primeira consulta foi de 56,1 anos (variação de 27 a 80 anos), semelhante à idade relatada no estudo de Lee et al (2015)³³, que correspondeu a 55,4 anos (variação de 18 a 86). Em outros relatos, foram identificadas médias de idade à primeira consulta de 53,1 anos³⁴ e de 59,6 anos³⁵. Estas médias estão consonantes com o relatado na literatura em relação à doença ser mais freqüente na pós-menopausa, estado de baixo nível estrogênico. A idade do início dos sintomas foi acima de 40 anos em 83,1% das nossas pacientes, com média de 50,7 anos, um pouco mais baixa que a relatada por Tavares et al, (2012)³⁵ que foi de 53 anos.

Em nossa pesquisa, 65,2% das mulheres eram menopausadas. O fato de termos encontrado oito mulheres com idades abaixo dos 40 anos, período do menacme, de produção estrogênica normal, corrobora a afirmativa de outros autores que o LE pode ocorrer em qualquer idade^{1,15}, embora seja menos freqüente no período reprodutivo. Esse achado é compatível com a discussão do papel da influência hormonal sobre a patogênese da doença. Como a presença do estrógeno parece não ser um fator de proteção no seu aparecimento, outros fatores, como genéticos, auto-ímmunes ou até mesmo traumas podem ter exercido maior relevância nesses casos.

Ao contrário da maioria dos estudos,^{2,13,15,35,36} que relatam maior prevalência do LE em mulheres caucasianas, em nossa pesquisa, 84% das pacientes eram negras. Longo (2004)³⁷, no Rio de Janeiro, utilizou a classificação de Fitzpatrick em mulheres e homens com LE e encontrou que a maior parte dos pacientes (58,5%) encontrava-se entre os não-brancos (fototipos IV a VI), atribuindo esta prevalência à miscigenação de nossa população. Por outro lado, Nair (2017)²⁵ considera que o LE não tem predileção racial. Na análise dos estudos sobre LE, consideramos que para afirmar-se a relevância dos achados quanto à raça, deve-se

considerar, primeiramente, o predomínio racial na população estudada e, então, inferir sua representatividade.

Embora seja uma doença com comprometimento genital, que traz desconforto e constrangimento à paciente, pelo prurido intenso e persistente, o tempo de doença, em nosso estudo, foi de 5,1 anos, com 53% dos casos compreendidos no intervalo de 1 a 5 anos. Outros autores também relatam tempo de doença prolongado, com atraso no diagnóstico de 4,7 anos, referido por Lee et al. (2015)³³, e de 4,4 anos no estudo de Cooper et al. (2004).²¹ Tal fato mostra a necessidade do maior conhecimento sobre a doença para que o generalista, ou até mesmo os ginecologistas de serviços não especializados, lembrem mais do líquen escleroso nos seus diagnósticos diferenciais, principalmente nas queixas de prurido vulvar persistente.

O LE tem sido associado com NIV e carcinoma escamoso da vulva, e o risco do aparecimento deste câncer é de 1% a 5%.³⁸ Identificamos em nossa pesquisa dois casos de NIV 2, um de NIC 3, um caso de câncer do colo do útero, um caso de câncer de ovário e um de carcinoma escamoso vulvar. Achado interessante foi a história de quatro mulheres submetidas à colpoperineoplastia que referiram o aparecimento do LE alguns anos após a cirurgia. Como existe relato de aparecimento de LE após trauma, com surgimento nas bordas de lesão após vulvectomy³⁷, poderíamos relacionar o efeito Koebner a esses casos.

Neste estudo, identificamos informação sobre tratamentos anteriores para as queixas clínicas relacionadas ao LE, com uso de cremes antifúngicos em 47,2% das mulheres e de cremes à base de estrógenos em 4,5%. Kirstchig (2016)³⁹ relata que o líquen escleroso é pouco diagnosticado na atenção primária, lembrado, apenas ocasionalmente, no diagnóstico diferencial de prurido genital, o que é compatível com a pouca atenção dada ao líquen escleroso pelos médicos generalistas. O diagnóstico infrequente também é devido ao fato que a maioria das pacientes é menopausada e as queixas vulvares podem ser atribuídas às alterações atróficas próprias da idade, confundindo o médico e postergando o diagnóstico de LE.

Por ser uma doença crônica e com caráter progressivo, é esperado um curso de doença longo, com manifestações clínicas variadas e evidentes, desde alterações de coloração e espessura na pele até lesões cicatriciais e modificações anatômicas na vulva. O principal sintoma do LE é o prurido^{2,8,35} e foi a queixa referida por 87,6 % das nossas pacientes, seguido da mancha branca vulvar. É interessante relatar que algumas mulheres não se

queixavam de manchas na vulva, mesmo as que possuíam prurido vulvar, e as máculas hipocrômicas foram detectadas apenas ao exame médico.

Dentre as manifestações detectadas ao exame físico, as manchas esbranquiçadas estavam presentes em 95,5% das mulheres, apresentando vários graus de extensão e atingindo o ânus em 18,8%. Esse comprometimento anal concomitante foi menos freqüente em nosso estudo do que o apontado na literatura, que é de 85%.³⁹ A localização bilateral das manchas esbranquiçadas foi identificada nos grandes lábios e nos pequenos lábios em 71,6% e 46,9% das mulheres, respectivamente. Estes dados podem destacar a predominância das manchas esbranquiçadas nas alterações cutâneas, em relação a outras manifestações.

Identificamos que seis mulheres (6,7%) eram assintomáticas e haviam sido encaminhadas para o serviço de patologia vulvar após consulta de rotina com o ginecologista. Ao exame médico, essas pacientes apresentaram manchas esbranquiçadas em vulva e períneo, apagamento dos pequenos lábios e apagamento do capuz do clitóris. Quando a mulher não tem queixas, é mais provável que as lesões sejam diagnosticadas em fases mais avançadas, pelo caráter progressivo da doença e pela ausência de tratamento. Em outros estudos, a freqüência de mulheres assintomáticas foi de um terço das pacientes no relato de Haefner et al. (2014)¹³ e 2,9% das mulheres no estudo de Tavares et al. (2012), de uma avaliação de 208 prontuários.

Procurou-se identificar a associação do tempo de doença com as queixas clínicas e alterações anatômicas na vulva. O prurido vulvar, embora queixa mais freqüente e presente em todos os intervalos do tempo de doença, não apresentou associação significativa com o tempo de doença ($p > 0,052$). Também não houve significância para as demais associações, o que pode realmente não existir ou ser devido ao tamanho da nossa amostra ou a algum fator associado, que determine a evolução mais lenta ou mais rápida da doença, em algumas mulheres. Observamos em nosso estudo uma mulher com mais de 70 anos e história de prurido vulvar desde os 13 anos (59 anos de prurido), mas que não apresentava alterações anatômicas na vulva.

O tratamento adequado pode levar à remissão dos sintomas, promover um grau variado de resolução da doença, melhorar as alterações da pele, mas o diagnóstico mais precoce possível deve ser a meta, sempre será mandatório, pois confere um melhor prognóstico.

Alguns autores consideram que o tratamento precoce também leva a menor probabilidade de câncer.^{21, 36, 40,41}

Neste trabalho, 38 pacientes (42,7%) foram submetidas à biópsia com confirmação do LE. A realização da biópsia não é mandatória para estabelecer ou excluir o diagnóstico de LE devendo ser indicada naquelas situações conhecidas de diagnóstico incerto, casos que não respondem ao tratamento tópico e quando há suspeita de malignidade.³⁹ O quadro histológico do LE inicial é diferente do LE tardio, que apresenta epiderme atrófica, derme acentuadamente esclerótica e vasos dilatados e endurecidos. No LE inicial a epiderme é geralmente normal com apenas pequenas irregularidades.^{2,9,42} Nas biópsias positivas para LE, nem sempre o registro no prontuário detalhava os achados histológicos, o que nos impossibilitou avaliar as características histológicas com relação ao tempo de doença.

Este estudo é o primeiro realizado no Recife e procurou estabelecer as características clínicas e epidemiológicas das mulheres com LE. Uma das vantagens desta pesquisa foi trazer dados até então inexistentes em nosso meio, o que pode motivar a busca por aspectos mais específicos desta doença em outras pesquisas.

Vale ressaltar que esse tipo de estudo, série de casos, retrospectivo, foi o mais realizado na literatura sobre este tema, principalmente por ser uma doença pouco freqüente. Dentre as limitações deste estudo, podemos destacar: a dificuldade de compreensão das anotações nos prontuários, a ausência de uma história clínica detalhada onde pudéssemos identificar co-morbidades e até alguns prontuários sem nenhum registro de consulta no hospital, mas registrados no ambulatório da Patologia Vulvar. A associação com doenças auto-imunes não pôde ser avaliada porque a maioria dos prontuários não continha essas informações. Destaca-se que o diagnóstico clínico foi realizado por duas médicas especialistas no estudo da patologia vulvar, o que confere credibilidade ao diagnóstico estabelecido.

O LE é difícil de tratar, mas podemos considerar que seja, principalmente, uma patologia negligenciada. A proposta de uma escala para avaliar e pontuar a gravidade das lesões está em discussão para auxiliar os médicos no manejo do líquen escleroso. Recentemente, foi realizada uma reunião com membros da International Society for the Study of Vuvovaginal Disease, a maioria ginecologistas, para a construção da escala para o LE que, em breve, será validada.⁷ Alguns serviços utilizam sua própria escala de avaliação³⁵, o que consideramos muito importante para uniformização diagnóstica.

Os ginecologistas e os dermatologistas desempenham um importante papel no diagnóstico e seguimento das mulheres com líquen. Mais estudos são necessários para a identificação o mais precoce possível desta doença para beneficiar o contingente de mulheres acometidas e, possivelmente, evitar sequelas anatômicas vulvares, sexuais e emocionais. O reconhecimento precoce e manejo adequado e rápido da doença é fundamental na prevenção das complicações a longo prazo.

CONCLUSÕES: O prurido vulvar foi a queixa mais freqüente. O tempo de doença foi longo, o que destaca a importância do empenho para o reconhecimento da doença em fase inicial para a prevenção as complicações a longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. Sanhueza PR, Yasic NE, Chahuán K. Valor de la biopsia vulvar em el diagnostico de líquen escleroso em pacientes com alteraciones vulvares crônicas. Rev. Chil. Obstet Ginecol. 2004; 69 (3):199-202.
2. Kirstghig G. Lichen Sclerosus – Presentation, Diagnosis and Management. Dtsch Arztebl Int. 2016; 113: 337-43.
3. Fistarol SK, Itin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus. Am J Dermatol. 2013; Feb14 (1):27-47.
4. Brodick B, Belkin ZR, Goldstein AT. Influence of treatments on prognosis for vulvar lichen sclerosus: facts and controversies. Clin Dermatol. Nov-Dec 2013; 31(6):780-786.
5. Lipkin D, Kwon Y. Therapies and nursing care of women with vulvar dermatologic disorders. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2014; Mar-Apr; 43(2): 246-52.
6. Fruchter R, Melnick L, Pomeranz MK. Lichenoid vulvar disease: a review. Int J Women's Dermatol. 2017; Mar 27; 3 (1): 58-64.
7. Sheinis M, Selk A. Development of the adult vulvar lichen sclerosus severity scale- a Delphbi consensus exercise for item generation. J Low Genit Tract Dis. 2018;22 (1): 66-73.

8. Lewis FM, Tatnall FM, Velangi SS, Bunker CB, Kumar A, Brackenbury F *et al.* British Association of Dermatologists Guidelines for the management of lichen sclerosis. *Br J Dermatol.* 2018. Apr 178(4): 839-853.
9. Murphy R. Lichen sclerosis, *Dermatol Clin.* 2010; Oct 28 (4):707-715.
10. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K *et al.* Prevalence of vulvar lichen sclerosis in a general gynecologic practice. *J Reprod Med.* 2005; Jul 50 (7):477-80.
11. Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosis: an increasingly common problem. *J Am Acad Dermatol.* 2011; May 44:803-6.
12. Leibovitz A, Kapilum V, Saposhnicov N, Habet B. Vulvovaginal examinations in elderly nursing home women residents. *Arch Gerontol Geriatr.* 2000; Aug 31(1): 1-4.
13. McPherson T, Cooper S. Vulvar lichen sclerosis and lichen planus. *Dermatol Ther* 2010; Sep-Oct; 23 (5): 523-32.
14. Haefner HK, Aldrich NZ, Dalton VL *et al.* The impact of vulvar lichen sclerosis on sexual dysfunction. *J Womens Health.* 2014 Sep; 23(9): 765-70.
15. Bleeker MC, Visser PJ, Overbeek LI, van Beurden M, Berkof, J. Lichen sclerosis: incidence and risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Cancer epidemiol Biomarkers Prev.* 2016 Aug; 25 (8):122-30.
16. Perez-López FR, Ceasu J, Depypere H, Erel CT, Lambrinouadaki I, Rees M *et al.* EMAS clinical guide: vulvar lichen sclerosis in peri and postmenopausal women. *Maturitas.* 2013 Mar; 74(3):279-82.
17. Melffert JJ, Davis BM. Lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* 1995 Mar; 32 (3): 393-416.
18. Kizer WS, Prarie T, Morey AF. Balanitis xerotica obliterans: epidemiologic distribution in an equal access health care system. *South Med J.* 2003 Jan; 96 (1):9-11.
19. Nelson DM, Peterson AC. Lichen sclerosis: epidemiological distribution in an equal access health care system. *J Urol.* 2011 Feb; 185 (2):522-5.
20. Burrows LJ, Creasey A, Goldstein AT. The treatment of vulvar lichen sclerosis and female sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2011; Jan 8 (1): 219-22.
21. Wakelin SH, Marren P. Lichen sclerosis in women. *Clin Dermatol.* 1995. Jan-Feb 15: 155-69.
22. Cooper SM, Ali I, Baldo M, Wojnarowska F. The association of lichen sclerosis and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. *Arch Dermatol.* 2008; 144 (11): 1432-5.

23. Jones RW, Surry J, Neill S, Maclean AB. Guidelines for the follow-up of women with vulvar lichen sclerosus in specialist clinics. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; May; 198 (5): 496.e1-3.
24. Chi-Ching, CHI, Kirtschig G, Baldo M, Lewis F *et al.* Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on topical interventions for genital lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Aug 67 (2):305-31.
25. Sherman V, Mcpherson T, Baldo M *et al.* The high rate of familial lichen sclerosus suggests a genetic contribution: an observational cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010 Sep; 24 (9):1031-2010.
26. Nair PA. Vulvar lichen sclerosus et atrophicus. *J Midlife Health.* 2017Apr-Jun; 8 (2): 55-62.
27. Murphy R. Lichen sclerosus, *Dermatol Clin.* 2010 Oct; 28 (4):707-715.
28. Bercaw-Pratt JJ, Boardman LA, Simms-Cendaum JS. Clinical Recommendation: pediatric lichen sclerosus. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014 27 (2): 111-116.
29. Pérez-Lopez FR, Vieira-Baptista P. Lichen sclerosus in normal women: a review. *Climateric.* 2017Aug 20 (4): 339-349.
30. Funaro D, Lovett A, Leroux N, Powell J. A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0,05% versus topicaltracolumus 0,1% in patients with vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol.* 2014 71 (1):84-91.
31. Behnia-Wilson F, Pour NR, Mohamadi B, Wilson N, Rock M, Holten IW *et al.* Platelet-rich plasma for the treatment for vulvovaginal autoimmune conditions like lichen sclerosus. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 20156 v 23; 4(11):e1124.
32. Kim HS, Park ES, Kim TH. Rejuvenation using platelet-rich plasma and lipofilling for vaginal atrophy and lichen sclerosus. *J Menopausal Med.* 2017 Apr; 23(1): 63-86.
33. Franic D, Iternicka Z, Franic-Ivanisevic M. Platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of vulvar lichen sclerosus in a premenopausal women. *Case Report Womens Health.* 2018 Apr16; 18: e 00062.
34. 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): 1061-1067.
35. Maronn ML, Esterly NB. Constipation as a feature of anogenital lichen sclerosus in children. *Pediatrics* 2005 Feb; 115 (2): e230-232.

36. Tavares E, Parente J, Almeida Gonçalves JC, Teixeira J, Martins C, Aranha J. Líquen escleroso da vulva-revisão de 208 casos. *Revista da Sociedade Portuguesa de doenças vulvares* 2012 70(1): 81-89.
37. Bradford J, Fischer G. Long-term management of vulvar lichen sclerosus in adult women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010 Apr 50 (2) 148-52.
38. Wedel N, Johnson L. Vulvar lichen sclerosus: diagnosis and management. *J Nurs Practitioners.* 2014:42-48.
39. Kirstchig G, Becker K, Gunthert A, Jasaitiene D, Cooper S, Chi CC *et al.* Evidence-based (S3) guideline on (anogenital) lichen sclerosus. *Eur Acad Dermatol Vener.* 2015 Oct; 29 (10): e1-43.
40. Renaud-Vilmer C, Cavelier-Balloy B, Porcher R *et al.* Vulvar Lichen Sclerosus: effect of long-term topical application of a potent steroid on the course of the disease. *Arch Dermatol.* 2004 Jun; 140 (6):709-12.
41. Schlosser BJ, Mirowski DMD. Lichen sclerosus and lichen planus in women and girls. *Clin Obstet Gynecol.* 2015 Mar; 58(1): 125-42.



Figura 1. Alterações vulvares do líquen escleroso.

Foto gentilmente cedida pela Dra. Angelina Maia, responsável pelo ambulatório de Patologia Vulvar

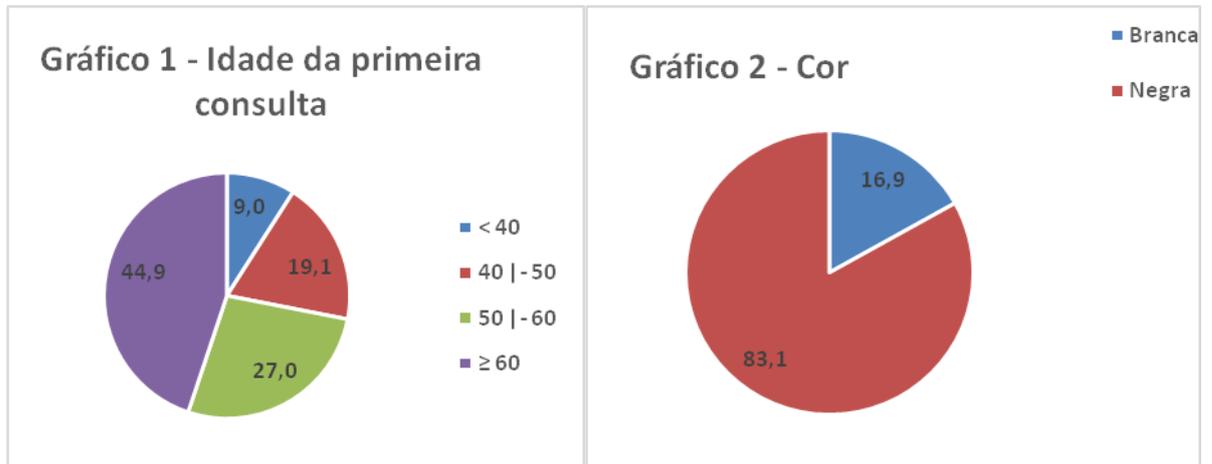


Mancha
hipocrômica
simétrica
acometendo vulva,
períneo e parte da
região perianal

Moderada
hiperqueratose difusa

Figura 2. Extensa mancha hipocrômica compreendendo vulva, períneo e ânus.

Foto gentilmente cedida pela Dra. Angelina Maia, responsável pelo ambulatório de Patologia Vulvar



Gráficos 1 e 2 – Características demográficas das pacientes com LE atendidas no ambulatório de Patologia Vulvar do HC-UFPE, 2018.

Tabela 1 – Idade de início da doença e tempo de doença das pacientes com LE atendidas no ambulatório de Patologia Vulvar do HC-UFPE, 2018.

Variáveis	n	%
Idade de início da doença		
< 40	14	16,9
40 - 50	23	27,7
50 - 60	22	26,5
≥ 60	24	28,9
Tempo de Doença (anos)		
< 1	16	19,2
1 - 5	44	53,0
5 - 10	11	13,3
≥10	12	14,5

Nesta tabela não estão incluídas seis pacientes assintomáticas.

Tabela 2 – Distribuição dos antecedentes ginecológicos das pacientes com LE atendidas no ambulatório de Patologia Vulvar do HC-UFPE, 2018.

Variáveis	n	%
Antecedentes Cirúrgicos		
Colpoperineoplastia	4	4,5
Vulvectomy	1	1,1
Neoplasias ginecológicas		
NIV 2	2	2,2
NIC 3	1	1,1
Câncer do colo do útero	1	1,1
Câncer vulva	1	1,1
Câncer ovário	1	1,1
Tratamentos anteriores		
Antifúngicos/corticosteróides	42	47,2
Estrógenos	4	4,5
Menopausa		
Sim	58	65,2
Não	31	34,8
Biópsia vulvar		
Sim	38	42,7
Não	50	57,3

NIV – neoplasia intraepitelial vulvar; NIC – neoplasia intraepitelial cervical.

Tabela 3 - Distribuição das queixas clínicas e achados ao exame médico das pacientes com LE atendidas no ambulatório de Patologia Vulvar do HC-UFPE, 2018.

Variáveis	n	%
Queixas Clínicas		
Prurido Vulvar	78	87,6
Mancha Branca Vulvar	25	28,1
Prurido Anal	1	1,1
Dor na relação Sexual	3	3,4
Hiperemia	1	1,1
Alteração na Anatomia	2	2,2
Exame Médico		
Manchas Esbranquiçadas	85	95,5
Lesões Purpúricas	5	5,6
Equimoses	2	2,2
Hiperemia	1	1,1
Liquenificação	3	3,4
Localização (Manchas Esbranquiçadas)		
Vulva	81	95,3
Períneo	32	37,6
Ânus	16	18,8
Local na Vulva(Manchas Esbranquiçadas)		
Grandes lábios: Unilateral	5	6,2
Grandes lábios: Bilateral	58	71,6
Pequenos lábios: Unilateral	3	3,7
Pequenos lábios: Bilateral	38	46,9
Clitóris	12	14,8
Fúrcula	15	18,5
Apagamento dos Pequenos Lábios	39	43,8
Unilateral	2	5,1
Bilateral	37	94,9
Apagamento do Capuz do Clitóris	25	28,1
Estenose do Intróito Vaginal	4	4,5

Algumas pacientes apresentavam mais de uma queixa

Tabela 4 – Associação do tempo de doença em relação ao prurido vulvar e às alterações anatômicas da vulva nas pacientes com LE atendidas no ambulatório de Patologia Vulvar do HC-UFPE, 2018.

Variáveis	Tempo de Doença (anos)				p-valor
	< 1 n (%)	1 - 5 n (%)	5 - 10 n (%)	≥ 10 n (%)	
Prurido Vulvar					
Sim	14 (87,5)	42 (95,5)	8 (72,7)	12 (100,0)	0,052 *
Não	2 (12,5)	2 (4,5)	3 (27,3)	0 (0,0)	
Apagamento dos pequenos lábios					
Sim	7 (43,8)	18 (40,9)	5 (45,5)	5 (41,7)	0,992 **
Não	9 (56,2)	26 (59,1)	6 (54,5)	7 (58,3)	
Apagamento de capuz de clitóris					
Sim	3 (37,5)	2 (11,8)	5 (20,8)	15 (37,5)	0,178 *
Não	5 (62,5)	15 (88,2)	19 (79,2)	25 (62,5)	
Estenose do Intróito Vaginal					
Sim	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (7,5)	0,177 *
Não	7 (87,5)	17 (100,0)	24 (100,0)	37 (92,5)	

(*) Teste Exato de Fisher (**) Teste Qui-Quadrado

APÊNDICE B - ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS**Epidemiological and clinical aspects in women with lichen sclerosus treated at Hospital
das Clínicas of Federal University of Pernambuco****Authors: Claudia Renata do Castro do Rego Barros (Rego Barros, CRC)*;****Romualda Castro do Rego Barros (Rego Barros, CR)******Institution: Maternal and Child Department of the Health Sciences Center of Federal
University of Pernambuco****Contact: Claudia Renata Castro do Rago Barros. Rua dos Navegantes 2417/201-Boa
Viagem-Recife-Pernambuco. CEP: 51020-011; + 55 (81) 992665354****e-mail: claudinha_rbarros@hotmail.com*****Dermatologist doctor, Master in Health Sciences - Federal University of Pernambuco****** Associate Professor of Gynecology of the Maternal and Child Health Department of
Federal University of Pernambuco****Conflict of interest: none****Financial support: none**

ABSTRACT

Introduction: Lichen sclerosus is a chronic inflammatory disease of the skin, it is progressive and mediated by lymphocytes, which affects mainly the anogenital area, and can cause intense pruritus, hypochromic spots and anatomic alteration of the vulva. **Aim:** The aim of this paper was to determine the epidemiological and clinic profile of women with vulvar lichen sclerosus. **Methods:** It was made a retrospective study, case series type, with a review of data collected from the medical records of 89 women. It was analyzed demographic and epidemiologic variables related to the gynecological history, clinical complaints, and medical examination. **Results:** The average age for the first consultation was 56.1 years old (ranging from 27 to 80 years old) and the average age of onset symptoms was 50,1 years old, the duration of the disease was 5,1 years and six women were asymptomatic; 65.2% were menopausal and 83.1% were black. The most frequent complaint was vulvar pruritus (87.6%), followed by hypochromic spot at the vulva; 51.7% mentioned previous treatment for vulvar candidiasis. The hypochromic spot were the most frequent findings (95.5%). Among the vulvar anatomic alterations, 43.8% presented deletion of labia minora, 28.1% deletion of clitoris hood and 4.5% vaginal introitus stenosis. It was not found a significative association between the disease duration and the vulvar pruritus ($p > 0,052$). **Conclusions:** Vulvar pruritus was the most common complaint; The delayed for the diagnostic was long, which highlights how important it is to recognize the disease at the initial stage in order to prevent complication in the long-term complications.

Key-words: lichen sclerosus; vulvar lichen sclerosus; vulvar pruritus.

INTRODUCTION

Lichen sclerosus (LE) is a chronic inflammatory disease of the skin, mediated by lymphocytes and progressive, which affects mainly the anogenital area.^{1,2} It represents the second cause of non-neoplastic vulvar disease and is considered the most common cause of vulvar chronic disease, with an incidence of 1:300 -1:1000.^{3,4,5,6,7,8}

In the early stage of the disease, the vulva is pruritic, painful, shiny, with whitish papules that coalesce into plaques.² After a few years, the vulva becomes whitish, ivory-looking, and with atrophic changes leading to the loss of the labia minora, clitoris burial, obstruction of urinary flow, stenosis of the vaginal introitus and adhesions in the furcula.^{2,7,8,9,10,11,12} The consequence of significant vulvar modifications is a disfigurement of the vulva's anatomy, which compromises the woman's quality of life, and is highly likely to result in sexual dysfunction.¹³

The exact prevalence of LE is difficult to determine and is probably underestimated, since the disease may be asymptomatic or unrecognized.^{10,11} Some authors consider that LE affects less than 1% of women.^{12,13} The incidence varies from 1: 300 to 1: 1000 new patients treated in General Hospital.⁵ The most recent study reported incidence in 14.6 per 100,000 women per years.¹⁴

Studies show that LE is found in all age groups, but tends to have two initial peaks: prepubescent girls and women in peri or post menopause, which characterizes a bimodal distribution.^{1,13,15} Peaks are found in non-reproductive years and are associated with low estrogen levels. In premenarcheal girls, it was observed a prevalence of 0.1%.¹¹

LE affects individuals of both sex and any ethnic group.¹⁶ Men are also affected, more frequently, in the fourth decade, with prevalence varying from 0.7% to 0.0014%.^{17,18} The rate between women and men affected men is 10: 1¹⁹. The disease appears to be more frequent in Caucasians, even if considering that most studies come from the UK.^{16,20} On the other hand, Kizer¹⁷ (2003) describes an incidence twice bigger in Afro-American and Hispanic men in comparison to Caucasians in the United States.

LE was associated with autoimmune diseases in more than 28% of patients.²¹ Some authors report a strong association with thyroiditis, alopecia areata, vitiligo and pernicious anemia.^{9,22,23}

The occurrence of LE cases in relatives, identical and non-identical twins and siblings highlights the genetic implication, although the pattern of inheritance is not established. Studies have identified an important role of the human leukocyte antigen (HLA). A large cohort of 1,052 women with LE identified a positive family history of LE in 12% of them. The family occurrence is probably higher than expected and can be as high as 39% .^{24,25}

Women with LE are at increased risk for squamous cell carcinoma, and human papillomavirus (HPV) infection, or a history of radiation therapy may be involved in vulvar carcinogenesis.¹⁵ The malignant potential is about 4%, therefore, LE is considered a precursor of vulvar cancer, with a prevalence of 32% to 76% of vulvar carcinoma adjacent to areas of lichen sclerosus.²⁶

The diagnosis is clinical in most cases. However, there may be a delay in diagnosis because patients with LE can seek out several doctors who do not always recognize the disease, mistaking it by candidiasis or postmenopausal atrophy, which may lead to a delay of more than five years.^{7,8} The differential diagnosis in the initial phase of the disease is also made with psoriasis, lichen planus, chronic lichen simplex and pemphigoid of the mucous membranes.¹⁵

The gold standard in the treatment is the use of the ultra-potent corticosteroid, clobetasol propionate 0.05% cream.^{3,27,28} Topical inhibitors of calcineurin, 0.1% tacrolimus and 1% pimecrolimus are used in the maintenance therapy as they are not as effective as highly potent topical corticosteroids, however they may be a useful alternative for treatment in refractory or intolerant patients to the topical corticoid.²⁹ Other treatment modalities for LE have been studied, such as photodynamic therapy (PDT), non-ablative lasers and cryotherapy.^{23,25}

Recently, the effect of the administration of plasma rich in platelets (PRP) on patients with LE has been observed. PRP is defined as a fraction of autologous blood plasma with a platelet concentration above the initial value. Being rich in growth factors, PRP promotes tissue repair, and influences the angiogenesis and the reduction of inflammation, increasing the cicatrization and the regeneration of various tissues.^{30,31,32}

The present study aimed to verify the epidemiological characteristics of women with vulvar lichen sclerosus and the most frequent clinical manifestations of this disease, in relation to the time of symptomatology and aspects of genital impairment.

METHODS

This is a retrospective study, a series of cases type, with data collected from medical records. The study was carried out at the Vulvar Pathology outpatient clinic of the Gynecology Course of Hospital das Clínicas (HC) of Federal University of Pernambuco (UFPE) - Brazilian Hospital Services Company (EBSERH). This study was approved by the Ethics Committee involving human beings of the Health Sciences Center (purport no. 2,581,590) and met the ethical criteria recommended by the resolution no. 466 of December 12th, 2012 of the National Health Council

The sample consisted on the review of data from medical records of patients treated at the Vulvar Pathology outpatient clinic with diagnosis of lichen sclerosus from 2008 to 2017. A total of 110 women were enrolled in the study, however 21 were excluded because they presented incomplete data, characterizing a sample for convenience, represented by 89 patients

The researcher made a record to register the information from the medical records which were analyzed as study variables:

- Age of first consultation - defined as age in years, in the first consultation with the specialist;
- Age when at the beginning of the symptoms - defined as age in years, at the beginning of clinical complaints;
- Time of disease - defined by the time in years, from the beginning of the symptoms to the medical consultation with a specialist;
- Color – referring to the skin color registered in medical records;
- Gynecological antecedents - defined by the record of previous treatment for LE, menopause, vulvar biopsy, surgeries or gynecological neoplasms;
- Clinical complaints - defined by the presence or absence of symptoms such as vulvar pruritus, white spot, hyperemia, pain at intercourse, anal pruritus, alteration in the anatomy of the vulva.
- Asymptomatic - defined by absence of symptoms;

- Medical examination - defined by the medical evaluation of cutaneous and anatomical alterations of the anogenital region;
- Skin changes: hypochromic spots, purpuric lesions, ecchymoses, hyperemia and lichenification;
- Location of lesions: labia majora (unilateral and bilateral), labia minora (unilateral and bilateral), clitoris and vaginal furcula;
- Anatomical changes - presence of deformities of the vulvar anatomy, such as:
 - Delation (atrophy) of labia minora;
 - Delation (atrophy) of clitoral hood;
 - Stenosis of vaginal introit.

The data tabulation was done in double entry, with subsequent comparison, aiming to identify any errors. Frequency distribution was initially used for the descriptive analyzes. The quantitative variables were expressed as mean, median and standard deviation. The results are presented in a table with their respective absolute and relative frequencies. It was used the softwares SPSS 13.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*) for Windows and Excel 2010. All tests were applied with 95% reliability. The chi-square test and/or Fisher's exact test for categorical variables were used to verify the existence of association.

This study presented some methodological limitations. Thus, some biases can be highlighted in the data collection, mainly because the information was obtained through registers in medical records. Retrospective data collection may be affected by the lack of standardization of some records.

RESULTS

CHARACTERIZATION OF THE SAMPLE

The study group consisted of 89 women between the ages of 27 and 80. The mean age at the first consultation was 56.1 years (ranging from 27 to 80 years), with a median of 58 years old; 44.9% were over 60 years of age and 83.1% were black.

The demographic characteristics, age of first consultation and color are shown on Charts 1 and 2.

Table 1 shows the age at the beginning of the disease and time of disease.

The mean age at the beginning of the disease was 50.7 years old (median 51 years old). The majority of women (83.1%) were over 40 years old at the time of the beginning of the symptoms. The disease duration ranged from six months to more than ten years, with an average of 5.1 years. Six patients were asymptomatic.

Table 2 shows the distribution of gynecological history.

Four women had a record of having undergone posterior colpoperineoplasty, two had VIN 2, and one had a squamous vulvar carcinoma; 47.2% had reported use of antifungal creams and 4.2% had used estrogenic medication. Menopause was identified in 58 women (65.2%). Among the 89 women, 38 (42.7%) were submitted to vulvar biopsy.

The frequency of clinical complaints and findings at the medical examination is shown in table 3. Vulvar pruritus was the most frequent complaint (87.6%), followed by hypochromic spots (28.1%). The location of the hypochromic spots was predominantly vulvar (95.3%), more frequent in the labia majora and bilateral (71.6%). In the labia minora, whitish spots were identified, bilaterally, in 46.9%. Deletion of the labia minora and clitoris was identified in 43.8% and 28.1% of women, respectively. Four, out of six asymptomatic patients, presented deletion of the labia minora and deletion of the clitoris hood; five had whitish spots on the vulva and perineum; and one had whitish spots on the vulva.

Table 4 shows the association of disease time in relation to vulvar pruritus and anatomical changes of the vulva. It was observed that there was no statistically significant association between the variables analyzed in relation to disease time (years), although the association with vulvar pruritus was close to significance (p 0.052).

DISCUSSION

Lichen sclerosis is a poorly diagnosed disease of unknown cause and since there are no measures to prevent its onset, it is of great importance to know the initial manifestations to minimize the chances of progression of the disease and possibly prevent vulvar cancer.

The mean age at the first consultation was 56.1 years old (ranging from 27 to 80 years old), similar to the age reported in the study by Lee et al (2015)³³, which corresponded to 55.4 years old (ranging from 18 to 86). In other reports, it was identified age averages at the first consultation of 53.1 years old³⁴ and 59.6 years old³⁵.

These averages are consonant with that reported in the literature in relation to the disease being more frequent in postmenopausal, low estrogenic status. The age at onset of symptoms was over 40 years old in 83.1% of our patients, with a mean of 50.7 years old, slightly lower than that reported by Tavares et al, (2012)⁵³ which was 53 years old.

In our study, 65.2% of the women were menopausal. The fact that we found eight women under the age of 40, menacme period, with normal estrogen production, corroborates the affirmation of other authors that LE can occur at any age^{1,15}, although it is less frequent in the reproductive period. This finding is compatible with the discussion of the role of hormonal influence on the pathogenesis of the disease. As the presence of estrogen does not appear to be a protective factor in its appearance, other factors, such as genetic, autoimmune or even trauma, may have been more relevant in these cases

Unlike most studies,^{2,13,15,35,36} which report a higher prevalence of LE in Caucasian women, in our study, 84% of the patients were black. Longo (2004)³⁷ in Rio de Janeiro used the Fitzpatrick classification in women and men with LE and found that the majority of the patients (58.5%) were among non-whites (photo types IV to VI), attributing this prevalence to the miscegenation of our population. On the other hand, Nair (2017)²⁵ considers that LE has no racial predilection. In the analysis of LE studies, we consider that in order to affirm the relevance of the findings regarding race, it is necessary to consider, firstly, the racial predominance in the population studied and then to infer their representativeness.

Although it is a disease with genital impairment, which causes discomfort and embarrassment to the patient, due to intense and persistent pruritus, the disease duration in our study was 5.1 years, with 53% of the cases included in the range of 1 to 5 years. Other authors also reported prolonged illness period, with a diagnosis delay of 4.7 years, reported by Lee et al. (2015)³³,

and 4.4 years in the study by Cooper et al. (2004).²¹ This fact shows the need for greater knowledge about the disease so that the generalist, or even gynecologists of non-specialized services, may remember more of lichen sclerosus in their differential diagnoses, especially in the complaints of persistent vulvar pruritus.

The LE has been associated with VIN and vulvar squamous carcinoma, and the risk of the onset of this cancer is 1% to 5%.³⁸ We identified in our research two cases of VIN 2, one case of CIN 3, one case of cervical cancer, one case of ovarian cancer and one of vulvar squamous carcinoma. An interesting finding was the history of four women submitted to colpoperineoplasty who reported the appearance of LE within a few years after surgery. As there is a report of the appearance of LE after trauma, with onset of injury after vulvectomy³⁷, we could relate the Koebner effect to these cases.

In this study, we identified information on previous treatments for clinical complaints related to LE, with use of antifungal creams in 47.2% of women and estrogen-based creams in 4.5%. Kirschig (2016)³⁹ reports that lichen sclerosus is poorly diagnosed in primary care, remembered only occasionally, in the differential diagnosis of genital pruritus, which is consistent with the poor attention given to lichen sclerosus by general practitioners. The infrequent diagnosis is also due to the fact that most patients are menopausal and vulvar complaints may be attributed to age-specific atrophic alterations, confusing the physician and delaying the diagnosis of LE.

Because it is a chronic and progressive disease, a course of long illness is expected, with varied and evident clinical manifestations, ranging from changes in coloration and skin thickness to cicatricial lesions and anatomical changes in the vulva. The main symptom of LE is pruritus^{2,8,35} and was the complaint reported by 87.6% of our patients, followed by white vulvar spot. It is interesting to report that some women did not complain of spots on the vulva, even those with vulvar pruritus, and hypochromic macules were detected only on medical examination.

Among the manifestations detected on the physical examination, whitish spots were present in 95.5% of the women, presenting several degrees of extension and reaching the anus in 18.8%. This concomitant anal impairment was less frequent in our study than in the literature, which is 85%.³⁹ The bilateral location of whitish spots was identified in the labia majora and labia

minora in 71.6% and 46.9% of the women, respectively. These data may highlight the predominance of whitish spots in cutaneous alterations, in relation to other manifestations.

We identified that six women (6.7%) were asymptomatic and had been referred to the vulvar pathology service after routine consultation with the gynecologist. At the medical examination, these patients had whitish spots on the vulva and perineum, erythema of the labia minora, and deletion of the clitoris hood. When the woman has no complaints, the lesions are more likely to be diagnosed at later stages, because of the progressive nature of the disease and the lack of treatment. In other studies, the frequency of asymptomatic women was one-third of the patients reported in Haefner et al. (2014)¹³ and 2.9% of the women in the study by Tavares et al. (2012), in an evaluation of 208 medical records.

We sought to identify the association of disease duration with clinical complaints and anatomical changes in the vulva. Vulvar pruritus, although it was the most frequent complaint and was present at all disease time intervals, showed no significant association with the disease period of time (p 0.052). There was also no significance for the other associations, which may not really exist or be due to the size of our sample, or to any associated factors which determine the slower or faster evolution of the disease in some women. We observed, in our study, a woman over 70 years of age and a history of vulvar pruritus since the age of 13 (59 years of pruritus) but had no anatomical changes in the vulva.

A proper treatment can lead to remission of symptoms, promote a varied degree of resolution of the disease, improve skin changes, but the earliest possible diagnosis should be the goal, it will always be mandatory because it gives a better prognosis. Some authors consider that early treatment also leads to a lower probability of cancer.^{21, 36, 40, 41}

In this study, 38 patients (42.7%) underwent biopsy with confirmation of LE. The biopsy is not mandatory to establish or exclude the diagnosis of LE and should be indicated in those known situations of uncertain diagnosis, cases that do not respond to topical treatment and when malignancy is suspected.³⁹ The histological picture of initial LE is different from late LE, which presents atrophic epidermis, markedly sclerotic dermis and dilated and hardened vessels. In the initial LE, the epidermis is usually normal with only small irregularities.^{2, 9, 42} In biopsies positive for LE, the medical record did not always detail the histological findings, which made it impossible to evaluate the histological characteristics in relation to the time of disease

This study is the first one conducted in Recife and sought to establish the clinical and epidemiological characteristics of women with LE. One of the advantages of this research was to bring data previously non-existent in our country, which may motivate the search for more specific aspects of this disease in other researches.

It is worth mentioning that this type of study, case series, retrospective, was the most accomplished in the literature on this topic, especially for being a non-frequent disease. Among the limitations of this study, we can highlight the difficulty of understanding the annotations in the medical records, and the absence of a detailed clinical history where we could identify comorbidities and even some medical records without any records of consultation in the hospital, but registered in the outpatient clinic of Vulvar Pathology. The association with autoimmune diseases could not be assessed because most records did not contain this information. It is noteworthy that the clinical diagnosis was performed by two medical specialists in the study of vulvar pathology, which confers credibility to the established diagnosis.

LE is difficult to treat, but we can consider it to be mainly a neglected pathology. The proposal of a scale to assess and score the severity of the lesions is under discussion to assist physicians in the management of lichen sclerosus. Recently, a meeting was held with members of the International Society for the Study of Vuvovaginal Disease, most of them gynecologists, to construct the scale for LE that will soon be validated.⁷ Some services use their own rating scale³⁵, which we consider very important for diagnostic standardization.

Gynecologists and dermatologists play an important role in the diagnosis and follow-up of women with lichen. More studies are needed for the earliest possible identification of this disease to benefit the contingent of affected women and possibly avoid vulvar anatomic, sexual and emotional sequela. Early recognition and adequate and rapid management of the disease is primordial in the prevention of long-term complications

CONCLUSION: Vulvar pruritus was the most frequent complaint. The duration of THE illness was long, which highlights the importance of the commitment to the recognition of the disease in the initial phase for the prevention of long-term complications.

REFERENCES

- Sanhueza PR, Yasic NE, Chahuán K. Valor de la biopsia vulvar em el diagnostico de líquen escleroso em pacientes com alteraciones vulvares crônicas. *Rev. Chil. Obstet Ginecol.* 2004; 69 (3):199-202
- Kirstghig G. Lichen Sclerosus – Presentation, Diagnosis and Management. *Dtsch Arztebl Int.* 2016; 113: 337-43
- Fistarol, SK., Itin, PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus. *Am J Dermatol.* 2013; Feb14 (1):27-47
- Brodick, B, Belkin, ZR, Goldstein, AT. Influence of treatments on prognosis for vulvar lichen sclerosus: facts and controversies. *Clin Dermatol.* Nov-Dec 2013; 31(6):780-786
- Lipkin D, Kwon Y. Therapies and nursing care of women with vulvar dermatologic disorders. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2014; Mar-Apr; 43(2): 246-52
- Fruchter R, Melnick, L, Pomeranz M.K. Lichenoid vulvar disease: a review. *Int J Women's Dermatol.* 2017; Mar 27; 3 (1): 58-64
- Sheinis M., Selk, A. Development of the adult vulvar lichen sclerosus severity scale- a Delphi consensus exercise for item generation. *J Low Genit Tract Dis.* 2018;22 (1): 66-73
- Lewis FM, Tatnall FM, Velangi SS, Bunker CB, Kumar A, Brackenbury F, Mohd Mustapa MF, Exton LS. British Association of Dermatologists Guidelines for the management of lichen sclerosus. *Br J Dermatol.* 2018. Apr 178(4): 839-853
- Murphy R. Lichen sclerosus, *Dermatol Clin.* 2010; Oct 28 (4):707-715
- Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K., et al. Prevalence of vulvar lichen sclerosus in a general gynecologic practice. *J Reprod Med.* 2005; Jul 50 (7):477-80
- Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosus: an increasingly common problem. *J Am Acad Dermatol.* 2011; May 44:803-6

Leibovitz A, Kapilum V, Saposhnicov N, Habet B. Vulvovaginal examinations in elderly nursing home women residents. *Arch Gerontol Geriatr.* 2000; Aug 31(1): 1-4

Mcpherson T, Cooper S. Vulvar lichen sclerosus and lichen planus. *Dermatol Ther* 2010;Sep-Oct; 23 (5): 523-32

Haefner HK, Aldrich NZ, Dalton VL et al. The impact of vulvar lichen sclerosus on sexual dysfunction. *J Womens Health.* 2014 Sep; 23(9): 765-70

Bleeker MC, Visser PJ, Overbeek LI, van Beurden M, Berkof, J. Lichen sclerosus: incidence and risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Cancer epidemiol Biomarkers Prev.* 2016 Aug; 25 (8):122-30

Perez-López FR, Ceasu J, Depypere H, Erel CT, Lambrinouadaki I, Rees M, Schenck-Gustafsson K, Tremollieres F, van der Schouw YT, Simoncini T. EMAS clinical guide: vulvar lichen sclerosus in peri and postmenopausal women. *Maturitas.* 2013 Mar;74(3):279-82

Melffert, JJ. Davis BM. Lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol.*1995 Mar; 32 (3): 393-416

Kizer WS, Prarie T, Morey AF. Balanitis xerotica obliterans:epidemiologic distribution in an equal access health care system. *South Med J.* 2003 Jan; 96 (1):9-11

Nelson DM, Peterson AC. Lichen sclerosus: epidemiological distribution in an equal access health care system. *J Urol.* 2011Feb; 185 (2):522-5

Burrows, LJ, Creasey A, Goldstein, AT. The treatment of vulvar lichen sclerosus and female sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2011;Jan 8 (1): 219-22

Wakelin SH, Marren P. Lichen sclerosus in women. *Clin Dermatol.*1995. Jan-Feb 15: 155-69.

Cooper SM, Ali I, Baldo M, Wojnarowska, F. The association of lichen sclerosus and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. *Arch Dermatol.*2008; 144 (11): 1432-5

Jones RW, Surry J, Neill S, Maclean, AB. Guidelines for the follow-up of women with vulvar lichen sclerosus in specialist clinics. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; May; 198 (5): 496.e1-3

Chi- Ching, CHI, Kirtschig G, Baldo M, Lewis F et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on topical interventions for genital lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Aug 67 (2):305-31

- Sherman V, Mcpherson T, Baldo M et al. The high rate of familiar lichen sclerosus suggests a genetic contribution: an observational cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010 Sep; 24 (9):1031-2010
- Nair PA. Vulvar lichen sclerosus et atrophicus. *J Midlife Health*. 2017Apr-Jun; 8 (2): 55-62
- Murphy R. Lichen sclerosus, *Dermatol Clin*. 2010 Oct; 28 (4):707-715
- Bercaw-Pratt, JJ, Boardman, LA, Simms-Cendaum,JS. ClinicalRecommendation: pediatric lichen sclerosus. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014 27 (2): 111-116
- Pérez-Lopez FR, Vieira-Baptista, P. Lichen sclerosus in normal women: a review. *Climateric*. 2017Aug 20 (4): 339-349
- Funaro D, Lovett A, Leroux N, Powell J. A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0,05% versus topicaltracolumus 0,1% in patients with vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol*. 2014 71 (1):84-91
- Behnia-Wilson F, Pour NR, Mohamadi B, Wilson N, Rock M, Holten IW, O'Shea R, Miller J. Platelet-rich plasma for the treatment for vulvovaginal autoimmune conditions like lichen sclerosus. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 20156 v 23; 4(11):e1124.
- Kim, HS, Park ES, Kim TH. Rejuvenation using platelet-rich plasma and lipofilling for vaginal atrophy and lichen sclerosus. *J Menopausal Med*. 2017 Apr; 23(1): 63-86
- Franic D, Iternicka Z, Franic-Ivanisevic M. Platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of vulvar lichen sclerosus in a premenopausal women. *Case Report Womens Health*. 2018 Apr16; 18: e 00062
- 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): 1061-1067
- Maronn,ML, Esterly NB. Constipation as a feature of anogenital lichen sclerosus in children. *Pediatrics* 2005 Feb; 115 (2): e230-232
- Tavares E, Parente J, Almeida Gonçalves JC, Teixeira J, Martins C, Aranha J. Líquen escleroso da vulva-revisão de 208 casos. *Revista da Sociedade Portuguesa de doenças vulvares* 2012 70(1): 81-89
- Bradford J, Fischer G. Long-term management of vulvar lichen sclerosus in adult women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2010 Apr 50 (2) 148-52
- Wedel, N, Johnson L. Vulvar lichen sclerosus: diagnosis and management. *J Nurs Practitioners*. 2014:42-48

Kirstchig G, Becker K, Gunthert A, Jasaitiene D, Cooper S, Chi CC et al. Evidence-based (S3) guideline on (anogenital) lichen sclerosus. *Eur Acad Dermatol Vener*. 2015 Oct; 29 (10): e1-43

Renaud-Vilmer C, Cavelier-Balloy B, Porcher R, et al; Vulvar Lichen Sclerosus: effect of long-term topical application of a potent steroid on the course of the disease. *Arch Dermatol*. 2004 Jun; 140 (6):709-12

Schlosser, B.J., Mirowski, DMD. Lichen sclerosus and lichen planus in women and girls. *Clin Obstet Gynecol*. 2015 Mar; 58(1): 125-42



Figure 1. Vulvar alterations of the lichen sclerosus.

Photo kindly provided by Dra. Angelina Maia, responsible for the Vulvar Pathology outpatient clinic.

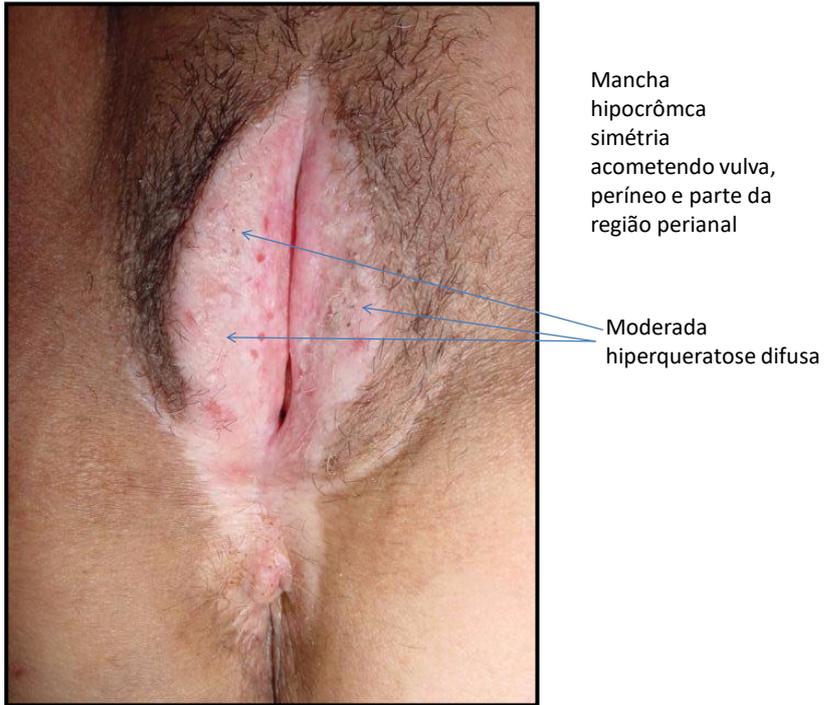
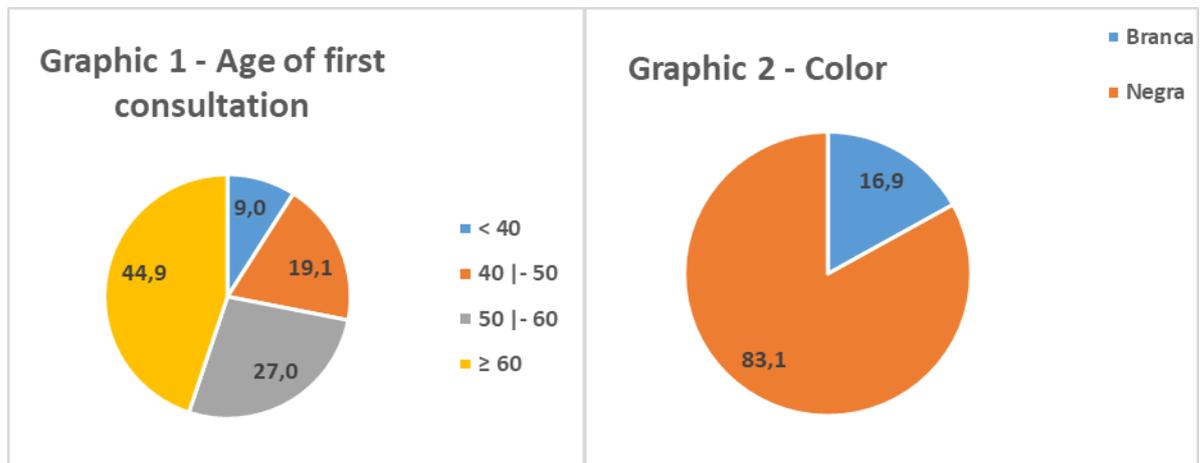


Figure 2. Extensive hypochromic spot comprising vulva, perineum and anus.
Photo kindly provided by Dra. Angelina Maia, responsible for the Vulvar Pathology outpatient clinic.

Graphic 1 e 2 – Demographic characteristics of LE patients treated at the Vulvar Pathology outpatient clinic of HC-UFPE, 2018.



Graphic 1 e 2 – Demographic characteristics of LE patients treated at the Vulvar Pathology outpatient clinic of HC-UFPE, 2018.

Table 1 – Age of disease onset and time of disease of the patients treated at the Vulvar Pathology outpatient clinic of HC-UFPE, 2018.

Variables	n	%
Age of disease onset		
< 40	14	16,9
40 - 50	23	27,7
50 - 60	22	26,5
≥ 60	24	28,9
Disease time (years)		
< 1	16	19,2
1 - 5	44	53,0
5 - 10	11	13,3
≥10	12	14,5

This table does not include six asymptomatic patients.

Table 2 - Distribution of the gynecologic antecedents of the patients with LE treated at the Vulvar Pathology outpatient clinic of HC-UFPE, 2018.

Variables	n	%
Surgery history		
Colpoperineoplasty	4	4,5
Vulvectomy	1	1,1
Gynecological neoplasms		
VIN 2	2	2,2
CIN 3	1	1,1
Cervix cancer	1	1,1
Vulvar cancer	1	1,1
Ovary cancer	1	1,1
Previous treatments		
Antifungal/corticosteroids	42	47,2
Strogens	4	4,5
Menopause		
Yes	58	65,2
No	31	34,8
Vulvar biopsy		
Yes	38	42,7
No	50	57,3

VIN –vulvar intraepithelial neoplasia; CIN – cervical intraepithelial neoplasia.

Table 3 - Distribution of clinical complaints and findings at the medical examination of the patients with LE treated at the Vulvar Pathology outpatient clinic of HC-UFPE, 2018.

Variables	n	%
Clinical complaints		
Vulvar pruritus	78	87,6
Vulvar White spot	25	28,1
Anal pruritus	1	1,1
Pain at intercourse	3	3,4
Hyperemia	1	1,1
Anatomical alteration	2	2,2
Medical examination		
Whitish spots	85	95,5
Purpuric lesions	5	5,6
Bruises	2	2,2
Hyperemia	1	1,1
Lichenification	3	3,4
Location (Whitish spots)		
Vulva	81	95,3
Perineum	32	37,6
Anus	16	18,8
Place at the vulva(Whitish spots)		
Labia majora: Unilateral	5	6,2
Labia majora: Bilateral	58	71,6
Labia minora: Unilateral	3	3,7
Labia minora: Bilateral	38	46,9
Clitoris	12	14,8
Furcula	15	18,5
Labia Minora Deletion	39	43,8
Unilateral	2	5,1
Bilateral	37	94,9
Clitores Hood Deletion	25	28,1
Stenosis of Vaginal Introit	4	4,5

Some patients had more than one complaint.

Table 4 – Association of the disease time in relation to vulvar pruritus and the anatomic alterations of the vulva in patients with LE treated at the Vulvar Pathology outpatient clinic of HC-UFPE, 2018.

Variables	Disease Time (years)				p-valor
	< 1	1 - 5	5 - 10	≥ 10	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Vulvar Pruritus					
Yes	14 (87,5)	42 (95,5)	8 (72,7)	12 (100,0)	0,052 *
No	2 (12,5)	2 (4,5)	3 (27,3)	0 (0,0)	
Deletion of Labia Minore					
Yes	7 (43,8)	18 (40,9)	5 (45,5)	5 (41,7)	0,992 **
No	9 (56,2)	26 (59,1)	6 (54,5)	7 (58,3)	
Deletion of Clitoris Hood					
Yes	3 (37,5)	2 (11,8)	5 (20,8)	15 (37,5)	0,178 *
No	5 (62,5)	15 (88,2)	19 (79,2)	25 (62,5)	
Stenosis of the vaginal Introit					
Yes	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (7,5)	0,177 *
No	7 (87,5)	17 (100,0)	24 (100,0)	37 (92,5)	

(*)Fisher Exact Test (**) Chi-square Test

APÊNDICE C – FICHA DO ESTUDO

IDENTIFICAÇÃO

NOME: _____

DATA DO NASCIMENTO: ___/___/___

PRONTUÁRIO: _____

COR (REGISTRADA NO PRONTUÁRIO): _____

1	Branca	
2	Negra	

IDADE NA PRIMEIRA CONSULTA: ___ (ANOS)

DATA DA 1ª CONSULTA: _____

MENOPAUSA : 1- SIM 2 NÃO

TEMPO DE DOENÇA: _____ (MESES)

1	1-6M
2	6-12M
3	12-18M
4	18-24M
5	>24M

ANTECEDENTES GINECOLÓGICOS

CIRURGIAS (registrar):

BIÓPSIA VULVAR SIM NÃO LAUDO

NEOPLASIAS

NIC 1,2,3

NIV 1,2,3

CÂNCER DO COLO DO ÚTERO SIM NÃO

VULVA SIM NÃO

ENDOMÉTRIO SIM NÃO

MAMA SIM NÃO

OVÁRIO SIM NÃO

QUEIXAS CLÍNICAS:

	SIM – 1	NÃO -2	TEMPO (MESES)
PRURIDO VULVAR			
MANCHA BRANCA NA VULVA			
PRURIDO ANAL			
DOR NA RELAÇÃO SEXUAL			
HIPEREMIA			
ALTERAÇÃO DE ANATOMIA			

EXAME MÉDICO:

	SIM – 1	NÃO – 2	LOCALIZAÇÃO
MANCHAS ESBRANQUIÇADAS			
LESÕES PURPÚRICAS			
EQUIMOSSES			
HIPEREMIA			

LOCALIZAÇÃO: 1-VULVA

- a- Grandes lábios: unilateral b-bilateral
c- Pequenos lábios: unilateral d-bilateral
e- Clitóris f-fúrcula

2- PERÍNEO

3- ÂNUS

APAGAMENTO DOS PEQUENOS LÁBIOS

a) unilateral b) bilateral

APAGAMENTO DO CAPUZ DO CLITÓRIS

ESTENOSE DO INTRÓITO VAGINAL

ANEXO A – NORMAS DA REVISTA ANAIS BRASILEIROS DE DERMATOLOGIA

INFORMAÇÕES GERAIS

O periódico Anais Brasileiros de Dermatologia, indexado nas bases de dados MedLine, Web of Science, Scopus, Embase – Excerpta Medica, Latindex, LILACS, Periódica, Tropical Diseases Bulletin (TDB) –, e incluído na coleção da biblioteca eletrônica SciELO Brasil, é uma publicação bimestral destinada à divulgação de trabalhos técnico-científicos inéditos, resultantes de pesquisas ou revisões de temas dermatológicos e correlatos. Permutas com outras publicações poderão ser aceitas e, conforme consta no Estatuto da Sociedade Brasileira de Dermatologia, sua distribuição é gratuita aos seus associados.

Os Anais Brasileiros de Dermatologia seguem os "Requisitos de Uniformidade para Manuscritos Submetidos a Periódicos Biomédicos" (normas de Vancouver), cujo texto original atualizado, em inglês, está disponível no endereço eletrônico www.icmje.org. Trabalhos originados de experimentos em seres humanos e animais devem atender às normas oficiais vigentes (Resolução CNS 466/12). Pesquisas que envolvam intervenção em seres humanos e animais precisam ter aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição, que deve ser informada nos manuscritos.

A submissão aos Anais Brasileiros de Dermatologia requer que os manuscritos não tenham sido publicados anteriormente, exceto na forma de resumos, e nem estejam sendo considerados para publicação em outros periódicos.

Os originais recebidos são encaminhados a especialistas para emissão de pareceres. Nomes de autores e de pareceristas são mantidos em sigilo. Nomes de instituições, cidades, estados e países, onde o trabalho foi realizado, deverão ser omitidos no título e no corpo do texto no início da submissão. Os autores são informados quanto aos pareceres emitidos e devem cuidar da revisão dos originais quando sugeridas modificações substanciais.

As opiniões e declarações contidas na revista são de responsabilidade única e exclusiva de seus autores, não sendo, necessariamente, coincidentes com as da Equipe Editorial, do Conselho Consultivo ou da Sociedade Brasileira de Dermatologia. A Equipe Editorial dos Anais Brasileiros de Dermatologia e a Sociedade Brasileira de Dermatologia não garantem nem endossam os produtos ou serviços anunciados – as propagandas são de responsabilidade única e exclusiva dos anunciantes – nem qualquer promessa relacionada a serviço ou produto anunciado na revista.

NORMAS PARA APRESENTAÇÃO DOS ORIGINAIS

Desenvolvimento, Elementos essenciais

Encaminhar os originais por meio do sistema de submissão online, de acordo com as orientações do mesmo. A fonte a ser utilizada deverá ser Times New Roman, tamanho 12.

Todos os trabalhos deverão ser submetidos em LÍNGUA INGLESA; no entanto, autores que têm o português como idioma nativo, sejam brasileiros ou estrangeiros, deverão apresentar a versão do trabalho TAMBÉM EM LÍNGUA PORTUGUESA.

Optar pela seção a que se destina o manuscrito e verificar o título completo do artigo, os nomes dos autores, por extenso e abreviados, suas afiliações, com o nome da instituição a que estão vinculados, cidade, estado e país, local em que o trabalho foi realizado, com nome da instituição, o endereço completo do autor correspondente, seus telefones, e-mail, eventual suporte financeiro e conflitos de interesse. Informar ainda, em declaração assinada pelo autor principal, a participação específica de cada autor na execução do trabalho, quando solicitada pelo Conselho Editorial (veja adiante em "Critérios de autoria").

Indicar, no mínimo, três e, no máximo, dez descritores (palavras-chave), em inglês e português, que identifiquem os assuntos tratados no texto e que estejam incluídos na publicação da Bireme "Descritores em Ciências da Saúde" (DeCS), disponível no endereço <http://decs.bvs.br> ou no Medical Subject Headings (MeSH), do Index Medicus, disponível no endereço www.nlm.nih.gov/mesh.

Critérios de autoria

A inclusão como autor subentende substancial contribuição intelectual na elaboração do trabalho, que compreende a participação na concepção e no planejamento do estudo, na obtenção, análise e interpretação dos dados, na redação ou revisão crítica do manuscrito e na aprovação de sua versão final.

Outras participações, como obtenção de financiamento, simples coleta e catalogação de dados, auxílio técnico na execução de rotinas, encaminhamento de pacientes, interpretação de exames de rotina e chefia de serviço ou departamento, que não estejam diretamente envolvidas no estudo, não constituem critérios para autoria. Entretanto, caso tenham contribuído substancialmente para o estudo, merecerão citação nos "Agradecimentos", ao final do texto, para o que será preciso autorização escrita dos responsáveis.

Referências

As referências bibliográficas completas, em ordem de citação, devem incluir apenas as publicações mencionadas na matéria e obedecer aos "Requisitos de Uniformidade para Manuscritos Submetidos a Periódicos Biomédicos" (estilo Vancouver). Os títulos de periódicos devem ser abreviados como no Index Medicus, cuja lista de abreviaturas pode ser obtida na publicação da NLM List of Serials Indexed for Online Users, que está disponível no endereço <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>. É de responsabilidade dos autores a exatidão das referências bibliográficas.

Exemplos mais comuns

Artigo de periódico

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347:284-7.

Se o artigo tiver vários autores, mencionar, no máximo, seis; havendo mais, citar os seis primeiros, seguidos da expressão "et al."

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res*. 2002;935:40-6.

Capítulo de livro

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Tese ou dissertação

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Nery JAC. Reação na hanseníase: uma descrição epidemiológica [tese]. Niterói (RJ): Universidade Federal Fluminense; 1995. 129 p.

Livro

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

Portal da internet

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org>.
Saude.gov.br [Internet]. Prevalência da hanseníase no Brasil, macrorregiões e estados, 1985 - 2003 [acesso 22 fev 2005]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/hansen_prevalencia.pdf. No caso de uma referência existir somente na internet, conservar cópia do arquivo para fornecer a leitores interessados, no caso de mudança ou desativação da URL.

Está disponível, também, uma lista completa de exemplos de citações bibliográficas (requer Adobe Acrobat Reader).

Ilustrações

As ilustrações compreendem quadros, tabelas, gráficos, figuras e vídeos, justificando-se sua inclusão apenas quando servirem, efetivamente, para complementar as informações do texto ou simplificar sua compreensão. Por esse motivo, serão aceitas somente até o limite determinado para o tipo de artigo, salvo melhor juízo da Equipe Editorial.

Referir as ilustrações no texto e numerá-las em algarismos arábicos, em sequência própria para cada tipo, conforme a ordem de entrada.

Anexar todas as ilustrações nos campos apropriados disponíveis no sistema de submissão.

Inserir imagens digitalizadas sob a forma de arquivos nos formatos com extensão ".jpg" e resolução mínima de 300 dpi. Vídeos poderão ser aceitos até 10 MB com extensões ".mpg", ".avi" e ".wmv".

Quadros, tabelas e gráficos

Os quadros servem para apresentação tabular de informações textuais, sem dados estatísticos, ao contrário das tabelas, que têm por objetivo indicar resultados numéricos e valores comparativos, permitindo avaliação estatística. Nos gráficos, os dados são apresentados sob a forma de desenho, preferencialmente como diagramas de barras ou circulares.

Quadros, tabelas e gráficos devem ter título sucinto e claro, com explicações, se necessárias, como notas de rodapé.

Se, nos quadros e nas tabelas, forem usados dados de outra fonte, publicados ou não, será necessário obter permissão e informar a autoria, a data e a localização dos dados. A fonte deverá ser citada nas referências, e os créditos devem aparecer abaixo do quadro, tabela ou gráfico.

Figuras e vídeos

Figuras compreendem as demais formas de ilustração, principalmente fotografias e fotomicrografias, devendo ser informados método de coloração e aumento. Anexar as fotos na extensão ".jpg", e especificar e identificar as legendas com a respectiva numeração.

Se uma figura já tiver sido publicada, mencionar a fonte original e enviar permissão por escrito do detentor dos direitos autorais para a sua reprodução. Documentos de domínio público constituem exceção.

Para os vídeos, é necessário inserir legendas contendo informações, como título do manuscrito, autoria, instituição e outros comentários pertinentes.

Para usar fotografias de pacientes, sua identidade deverá ser resguardada; do contrário, será preciso anexar-lhes permissão, por escrito, para divulgação (v. "Proteção dos direitos e privacidade dos pacientes que participam de pesquisas").

Proteção dos direitos e privacidade dos pacientes que participam de pesquisas

Informações que permitam identificar participante de pesquisa ou relato de caso clínico não devem ser publicadas sob a forma de descrições, fotografias ou genealogias, a menos que a informação seja essencial para os propósitos científicos, e o paciente, ou seu responsável, dê permissão, por escrito, para a publicação.

O consentimento, por escrito, para esses propósitos exige que se mostre ao paciente, ou ao responsável, o manuscrito a ser publicado. Na publicação deverá constar que se obteve a autorização.

Na busca do anonimato, nunca alterar nem falsificar os dados do paciente. Omitir os detalhes que sirvam para identificar as pessoas, caso não sejam essenciais.

Não usar o nome do paciente, suas iniciais ou registro que lhe tiver sido conferido no hospital, especialmente no material ilustrativo.

Quando se tratar de experimentação com animais, deverá ser informada a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Animal da instituição onde foi realizada a pesquisa.

Reprodução de imagens

O periódico poderá permitir o direito de reprodução de imagens mediante solicitação prévia aos editores, desde que citada a fonte e dados os devidos créditos a todos os envolvidos.

Unidades de medida e abreviações

Abreviações não são permitidas no Título nem recomendáveis no Resumo, exceto em situações excepcionais. O termo completo deverá preceder a abreviatura quando esta for utilizada pela primeira vez no texto.

Todas as medidas devem estar de acordo com o Sistema Internacional de Medidas (SI), encontradas no portal <http://physics.nist.gov/cuu/Units/units.html>. Informar as temperaturas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mmHg).

Conteúdo

Redigir o original para publicação nos Anais Brasileiros de Dermatologia e enquadrá-lo em uma das diferentes seções da revista:

EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA; INVESTIGAÇÃO; CASO CLÍNICO;
 DERMATOPATOLOGIA; REVISÃO; DERMATOLOGIA
 TROPICAL/INFECTOPARASITÁRIA (Imagens, Investigação); IMAGENS EM
 DERMATOLOGIA; QUAL O SEU DIAGNÓSTICO?; CARTAS: a) Cartas/Caso clínico
 (Case letters); b) Cartas/Investigação (Research letters); CORRESPONDÊNCIA; ARTIGOS
 ESPECIAIS; INFORMES; SUPLEMENTOS.

ANEXO B – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

		UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-	
---	---	--	---

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: LIQUEN ESCLEROSO VULVAR: ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS
Pesquisador: Cláudia Renata Castro do Rêgo Barros
Área Temática:
Versão: 1
CAAE: 84247718.8.0000.5208
Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.581.590

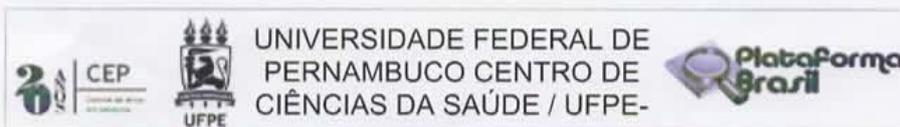
Apresentação do Projeto:
Trata-se de um projeto de pesquisa para dissertação de mestrado sob a orientação da Profa. Dra Romualda Castro do Rêgo Barros. Avaliar retrospectivamente as portadoras de líquen escleroso (LE) vulvar e descrever o perfil clínico-epidemiológico delas.

Objetivo da Pesquisa:
GERAL
Determinar o perfil epidemiológico e clínico de mulheres com líquen escleroso vulvar
ESPECÍFICOS
Descrever as características e a localização das lesões de líquen escleroso na vulva, perineo e ânus
Verificar a relação entre a idade da paciente e o início das alterações cutâneas
Estabelecer a relação entre o início da sintomatologia e a primeira consulta médica
Estabelecer a relação entre o tempo de doença e as características das modificações cutâneas
Determinar o percentual de pacientes submetidas à biópsia da lesão cutânea

Avaliação dos Riscos e Benefícios:
Riscos: Não existem riscos físicos para as pacientes do estudo, mas, eventualmente pode ocorrer algum dano ao prontuário ou extravio. Para evitar ou minimizar esta possibilidade a pesquisadora compromete-se a ter muito cuidado ao manusear os prontuários
Benefícios: Os benefícios não serão diretos para as pacientes do estudo, uma vez que o desenho é

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br

Página 01 de 04



Continuação do Parecer: 2.581.590

retrospectivo. Acreditamos que o benefício obtidos com os resultados será traduzido pelo atendimento mais qualificado às pacientes portadoras do líquen escleroso vulvar

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As mulheres com LE têm um risco aumentado para carcinoma de células escamosas e considera-se que a infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) ou antecedentes de radioterapia possam estar envolvidos na carcinogênese vulvar (Pérez-López et al. 2013). O potencial maligno é de cerca de 4% e, portanto, é considerado um precursor do câncer de vulva, sendo relatada uma incidência registrada de 32% a 76% de carcinoma de vulva adjacente a áreas de líquen escleroso. (Murphy, 2010). Dessa forma, a pesquisa em questão é relevante uma vez que conhecendo-se o perfil clínico-epidemiológico das portadoras de LE vulvar pode-se traçar medidas apropriadas de abordagem profilática e terapêutica precoce.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

sem considerações

Recomendações:

sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

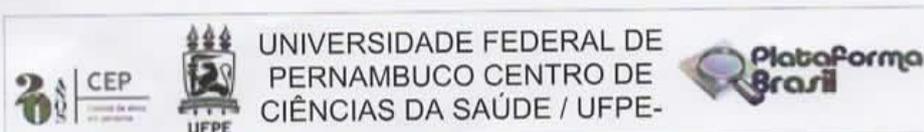
O Protocolo foi avaliado na reunião do CEP e está APROVADO para iniciar a coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio da Notificação com o Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética, relatórios parciais das atividades

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.581.590

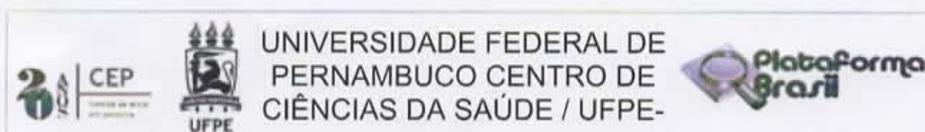
desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

O CEP/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1076790.pdf	05/03/2018 09:53:39		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Liquen_escleroso_vulvar.docx	05/03/2018 09:53:24	Cláudia Renata Castro do Rêgo Barros	Aceito
Outros	termo_confidencialidade.jpeg	04/03/2018 18:11:37	Cláudia Renata Castro do Rêgo Barros	Aceito
Outros	anuencia_ebserh.jpeg	04/03/2018 00:16:46	Cláudia Renata Castro do Rêgo Barros	Aceito
Outros	declaracao_devinculo.jpeg	04/03/2018 00:09:10	Cláudia Renata Castro do Rêgo Barros	Aceito
Outros	carta_deanuencia.jpeg	04/03/2018 00:06:21	Cláudia Renata Castro do Rêgo Barros	Aceito
Outros	autorizacao.jpeg	04/03/2018 00:04:49	Cláudia Renata Castro do Rêgo Barros	Aceito
Outros	lattes_pesquisadora.jpeg	03/03/2018 23:11:21	Cláudia Renata Castro do Rêgo Barros	Aceito
Outros	lattesorientadora.jpeg	03/03/2018 23:07:46	Cláudia Renata Castro do Rêgo Barros	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto.pdf	02/03/2018 11:39:33	Cláudia Renata Castro do Rêgo Barros	Aceito

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.581.590

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 05 de Abril de 2018

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
(Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br

ANEXO C – CARTA DE ENCAMINHAMENTO**EBSERH**

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE
FILIAL DA EMPRESA BRASILEIRA
DE SERVIÇOS HOSPITALARES

Recife, 25 de abril de 2018

Ao Chefe do Ambulatório de Ginecologia do HC/UFPE

CARTA DE ENCAMINHAMENTO

Venho, por meio desta, encaminhar autorização ao **Chefe do Ambulatório de Ginecologia** do HC/UFPE para a realização da pesquisa intitulada **“Liquen Escleroso Vulvar: Aspectos Clínicos e Epidemiológicos”** da pesquisadora **Cláudia Renata do Rêgo Barros** sob orientação da **Profa. Dra. Romualda Castro do Rego Barros**.

O parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa encontra-se anexo a este documento e segue para arquivamento e controle da sua Unidade onde será realizada a pesquisa.

Atenciosamente,

Prof. Décio Medeiros
Chefe da Unidade de Gerenciamento
da Produção Científica
Hospital das Clínicas / EBSERH

Prof. Décio Medeiros
Chefe da Unidade de Gerenciamento
da Produção Científica – HC/UFPE

ANEXO D - CARTA DE ANUÊNCIA DO SERVIÇO DE GINECOLOGIA

 **HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE**
FILIAL DA EMPRESA BRASILEIRA DE
SERVIÇOS HOSPITALARES

 **EBSERH**
EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES

CARTA DE ANUÊNCIA

Declaramos para os devidos fins, que aceitaremos a pesquisadora Cláudia Renata Castro do Rêgo Barros a desenvolver o seu projeto de pesquisa Líquen Escleroso Vulvar: Aspectos Clínicos e Epidemiológicos, que está sob a orientação da Profa. Romualda Castro do Rêgo Barros cujo objetivo é verificar o perfil clínico e epidemiológico das mulheres com Líquen escleroso vulvar, a ser desenvolvido no ambulatório de Patologia Vulvar da disciplina de Ginecologia do Hospital das Clínicas da UFPE-EBSERH.

A aceitação está condicionada ao cumprimento da pesquisadora aos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares, comprometendo-se a utilizar os dados e materiais coletados, exclusivamente para os fins da pesquisa.

Recife, em 15/ 02/ 2018


Prof. Cláudio Leal
Reprodução Humana
CRM 7741

Cláudio Barros Leal Ribeiro

Chefe do Serviço de Ginecologia da Unidade de Atenção à mulher do HC-UFPE-EBSERH

HC-UFPE Av. Prof. Moraes Rego, s/n - Cidade Universitária - Recife/PE
CEP: 50670-420 Tel: (81) 2126.3953 / 2126.3984 Fax: 3453.3675
e-mail: hcdiretoria@ufpe.br

ANEXO E – TERMO DE COMPROMISSO E CONFIDENCIALIDADE**TERMO DE COMPROMISSO E CONFIDENCIALIDADE**

Título do projeto: Líquen Escleroso Vulvar: aspectos clínicos e epidemiológicos
Pesquisador responsável: Cláudia Renata Castro do Rêgo Barros
Instituição/Departamento de origem do pesquisador: Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Telefone para contato: (81) 992665354
E-mail: claudinha_rbarros@hotmail.com

O pesquisador do projeto acima identificado assume o compromisso de:

- Garantir que a pesquisa só será iniciada após a avaliação e aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco – CEP/UFPE e que os dados coletados serão armazenados pelo período mínimo de 5 anos após o término da pesquisa;
- Preservar o sigilo e a privacidade dos voluntários cujos dados serão estudados e divulgados apenas em eventos ou publicações científicas, de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quaisquer outras indicações que possam identificá-los;
- Garantir o sigilo relativo às propriedades intelectuais e patentes industriais, além do devido respeito à dignidade humana;
- Garantir que os benefícios resultantes do projeto retornem aos participantes da pesquisa, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa;
- Assegurar que os resultados da pesquisa serão anexados na Plataforma Brasil, sob a forma de Relatório Final da pesquisa;

Recife,02..... demarço..... de 2018.. .

Cláudia do Rêgo Barros
Assinatura Pesquisador Responsável

ANEXO F – CARTA DE ANUÊNCIA DO SAME



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE
FILIAL DA EMPRESA BRASILEIRA DE
SERVIÇOS HOSPITALARES



CARTA DE ANUÊNCIA

Recife, 15 de fevereiro de 2018.

Declaramos para os devidos fins, que aceitaremos o desenvolvimento, no Serviço de Arquivo Médico e Estatística – SAME, do projeto de pesquisa intitulado Líquen escleroso vulvar: aspectos clínicos e epidemiológicos que está sob a orientação de **Romualda Castro do Rêgo Barros** tendo como orientanda a pesquisadora Cláudia Renata Castro do Rêgo Barros Albuquerque.

Serão consultados 200 (duzentos) prontuários, no período de fevereiro a junho de 2018 (5 meses)

A aceitação está condicionada a autorização da Gerência de Ensino e Pesquisa do HC/UFPE, pelo período de execução previsto no referido projeto e ao cumprimento pela pesquisadora dos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares, comprometendo-se com a confidencialidade dos dados e materiais coletados, utilizando-os exclusivamente para os fins da pesquisa.

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e comunicação da Gerência de Ensino e Pesquisa, os prontuários serão disponibilizados mediante agendamento prévio.



PROF. CÉLIA M. B. CASTRO
GERENTE DE ENSINO E PESQUISA

CARLA RIBEIRO
CHEFE DO SERVIÇO DE ARQUIVO
MÉDICO E ESTATÍSTICA

HC-UFPE Av. Prof. Moraes Rego, s/n - Cidade Universitária - Recife/PE
CEP: 50670-420 Tel: (81) 2126.3953 / 2126.3984 Fax: 3453.3675
e-mail: hcdiretoria@ufpe.br

ANEXO G – AUTORIZAÇÃO DE USO DE DADOS

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE
FILIAL DA EMPRESA BRASILEIRA DE
SERVIÇOS HOSPITALARES

**AUTORIZAÇÃO DE USO DE DADOS**

Declaramos para os devidos fins, que cederemos à pesquisadora Cláudia Renata Castro do Rêgo Barros Albuquerque, o acesso aos dados de prontuários para serem utilizados na pesquisa: Líquen escleroso vulvar: aspectos clínicos e epidemiológicos que está sob a orientação da Profa. Romualda Castro do Rêgo Barros

Esta autorização está condicionada ao cumprimento da pesquisadora aos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares, comprometendo-se a mesma utilizar os dados pessoais dos sujeitos da pesquisa, exclusivamente para os fins científicos, mantendo o sigilo e garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades.

Prof. Décio M. de F. R.
Chefe da Unidade Gerenciamento
da Produção Científica
Hospital das Clínicas / EBSEH

Profª Célia Maria Machado Barbosa de Castro
Gerente de Ensino e Pesquisa HC/UFPE

