



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA**

**MARIA CLARA NEVES PAVIE CARDOSO LIMA**

**DISPOSITIVO A BASE DE DIODO EMISSOR DE LUZ AZUL NO TRATAMENTO DA  
VAGINOSE BACTERIANA: UM RELATÓRIO DE PESQUISA E APRESENTAÇÃO DE  
CASO**

**TESE DE DOUTORADO**

**SALVADOR - BAHIA**

**2023**



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA**

**MARIA CLARA NEVES PAVIE CARDOSO LIMA**

**DISPOSITIVO A BASE DE DIODO EMISSOR DE LUZ AZUL NO TRATAMENTO  
DA VAGINOSE BACTERIANA: UM RELATÓRIO DE PESQUISA E  
APRESENTAÇÃO DE CASO**

**TESE DE DOUTORADO**

**SALVADOR – BA  
2023**

**MARIA CLARA NEVES PAVIE CARDOSO LIMA**

**DISPOSITIVO A BASE DE DIODO EMISSOR DE LUZ AZUL NO TRATAMENTO  
DA VAGINOSE BACTERIANA: UM RELATÓRIO DE PESQUISA E  
APRESENTAÇÃO DE CASO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação stricto sensu em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Medicina e Saúde Humana.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Patricia Virgínia Silva Lordelo Garboginni.

**SALVADOR – BA  
2023**

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

L732 Lima, Maria Clara Neves Pavie Cardoso

Dispositivo a base de diodo emissor de luz azul no tratamento da vaginose bacteriana: um relatório de pesquisa e apresentação de caso. /Maria Clara Neves Pavie Cardoso Lima. – 2022.  
90f.: 30cm.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Patrícia Virgínia Silva Lordelo Garboginni

Doutora em Medicina e Saúde Humana

Inclui bibliografia

1. Vaginose bacteriana. 2. Laser diodo. 3. Fototerapia. 4. Fotorradiação. 5. Temperatura. I.Garboginni, Patrícia Virginia Silva Lordelo. II. Dispositivo a base de diodo emissor de luz azul no tratamento da vaginose bacteriana: um relatório de pesquisa e apresentação de caso.

CDU: 611,018

**MARIA CLARA NEVES PAVIE CARDOSO LIMA**

**“DISPOSITIVO A BASE DE DIODO EMISSOR DE LUZ AZUL NO  
TRATAMENTO DA VAGINOSE BACTERIANA: UM RELATÓRIO DE  
PESQUISA E APRESENTAÇÃO DE CASO”**

Tese apresentada à Escola Bahiana de  
Medicina e Saúde Pública, como  
requisito parcial para a obtenção do  
Título de Doutora em Medicina e Saúde  
Humana.

Salvador, 7 de dezembro de 2022.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Dra. Patrícia Viana da Rosa  
Doutora em Gerontologia Biomédica  
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA

---

Dr. Marcus Vinícius Teixeira Navarro  
Doutor em Saúde Coletiva  
Instituto Federal da Bahia, IFBA

---

Dra. Caroline Santos Constante do Nascimento  
Doutora em Doenças Tropicais  
Faculdade Integrada da Amazônia, FINAMA

---

Dra. Priscila Godoy Januário Martins Alves  
Doutora em Fisioterapia  
Universidade do Estado da Bahia, UNEB

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Milena Bastos Brito  
Doutora em Ciências Médicas  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me permitir viver tantas possibilidades e compreender que tudo nessa vida tem sua razão de acontecer e ver conforme as nossas lutas e os Seus planos.

À minha orientadora, professora Dr<sup>a</sup> Patrícia Lordêlo que desde 2010 me proporciona momentos de tanto crescimento como profissional e ser humano. Estar ao seu lado é uma inspiração diária.

A minha família, uma base sólida, onde sinto todos os dias o acalento de ter um lar! Minha mãe, pai e irmão por tanto carinho, acolhimento e apoio incondicional em todos os momentos da minha vida.

A minha amiga e companheira dessa jornada Mariana Robatto, com quem pude dividir todas as dores e delícias desse processo de formação.

A família CAAP, pelas amizades construídas, cada um de vocês teve e tem um lugar especial no meu coração e tornaram o processo mais leve.

Aos estudantes que muito contribuíram para à execução do trabalho e coleta dos dados especialmente Augusto Marianno, uma pessoa proativa e que sempre esteve disposto a contribuir.

Aos funcionários do Instituto Patrícia Lordêlo com toda a paciência.

Aos pacientes, familiares e envolvidos no desenvolvimento da pesquisa pela confiança quanto a execução da pesquisa.

Ao programa de pós-graduação da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública por promover uma construção ampla de conhecimento.

Ao Laboratório de Ensaio de Produtos para a Saúde e Instituto Federal da Bahia, especialmente a Igor Garcia, pela parceria em mais um momento de produção científica e engajamento com nossas solicitações.

A Universidade Federal da Bahia, especialmente a Cássia Lordelo, Tânia Barros e Ricardo David, pela parceria e solicitude nos diversos momentos da pesquisa.

## RESUMO

**Introdução:** A Vaginose Bacteriana (VB) é a principal causa de corrimentos vaginais e caracteriza-se pela supressão da flora vaginal normal e crescimento de patógenos invasivos. Atualmente preconiza-se o tratamento com uso de medicamentos, no entanto, observa-se aumento dos casos de recorrência devido a resistência patogênica. **Objetivo:** Descrever a utilização do LED azul  $401 \pm 1$  nm com caracterização da fonte luminosa e análise de variação de temperatura em laboratório, além de descrever a aplicabilidade da luz em mucosa vaginal com VB. **Métodos:** O ensaio foi realizado em três momentos, estudo técnico com análise e caracterização da fonte luminosa, um experimental com avaliação da variação de temperatura em tecido suíno e outro clínico, com relato de caso, que precede um ensaio clínico randomizado em mulheres com VB. **Resultados:** A fonte emite luz nas regiões ultravioleta A e visível (faixa azul). Observou-se um aumento de  $10,1^\circ$  C imediatamente após a aplicação da luz por 15 minutos, com retorno a temperatura basal após 5 minutos de finalizada a fototerapia. Quanto ao quadro da VB observou-se resolução dos sintomas no momento das reavaliações presenciais e, em contato com a participante, após 1 ano da terapia foi referida ausência de reincidência dos sintomas. Além disso, não foi observado surgimento de efeitos adversos. **Conclusão:** O LED azul apresenta pico de  $401 \pm 1$  nm. Percebeu-se aumento de temperatura mediante uso da luz, sem gerar riscos de queimadura ou intolerância a terapêutica e constatou-se regressão a temperatura basal após finalizada a terapia. Foi possível ver ainda resolução do quadro da VB, sem surgimento de efeitos adversos. No entanto, ensaios clínicos randomizados devem ser realizados melhor avaliação da técnica.

Palavras chave: Vaginose bacteriana; Laser Diodo; Fototerapia; Fotorradiação; Temperatura.



## ABSTRACT

**Introduction:** Bacterial Vaginosis (BV) is the main cause of vaginal discharge and is characterized by the suppression of normal vaginal flora and the growth of invasive pathogens. Currently, treatment with medication is recommended, however, there is an increase in cases of recurrence due to pathogenic resistance. **Objective:** To describe the use of blue LED  $401 \pm 1$  nm with characterization of the light source and analysis of temperature variation in the laboratory, in addition to describing the applicability of light in vaginal mucosa with BV. **Methods:** The trial was carried out in three stages, a technical study with analysis and characterization of the light source, an experimental study with evaluation of the temperature variation in swine tissue and another clinical study, with a case report, which precedes a randomized clinical trial in women with BV. **Results:** The source emits light in the ultraviolet A and visible regions (blue band). An increase of  $10.1^{\circ}\text{C}$  was observed immediately after light application for 15 minutes, with a return to basal temperature 5 minutes after the end of phototherapy. As for the BV condition, resolution of symptoms was observed at the time of face-to-face reassessments and, in contact with the participant, after 1 year of therapy, no recurrence of symptoms was reported. In addition, no adverse effects were observed. **Conclusion:** The blue LED has a peak of  $401 \pm 1$  nm. An increase in temperature was observed through the use of light, without generating risks of burns or intolerance to therapy, and a regression to basal temperature was observed after the end of therapy. It was also possible to see resolution of the BV condition, without the emergence of adverse effects. However, randomized clinical trials should be performed to better evaluate the technique.

Key words: Bacterial vaginosis; Semiconductor Lasers; Phototherapy; Photoradiation; Temperature.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - Parte Interna do Diodo Emissor de Luz.....	16
<b>Figura 2</b> - Utilização do Equipamento de Diodo Emissor de Luz Azul.....	20
<b>Figura 3</b> - Demonstração da realização do ensaio em laboratório para caracterização de fonte luminosa. ....	22
<b>Figura 4</b> - Registro do espectro luminoso de irradiação da luz .....	23
<b>Figura 5</b> - Medidas de irradiância na superfície de contato com tubo acrílico descartável em alinhamento direto com os LEDs. ....	23
<b>Figura 6</b> - Equipamento em vista frontal. ....	24
<b>Figura 7</b> - Demonstração de tamanho do dispositivo de LED em comparação a uma régua de 30 cm. ....	24
<b>Figura 8</b> - Experimento com uso da máquina termográfica em tecido suíno.....	26
<b>Figura 9</b> - Tecido suíno com orifício central para ser submetido a aplicação da luz. ....	30
<b>Figura 10</b> - Mensuração das temperaturas antes e imediatamente após 15 minutos de emissão de luz. ....	31
<b>Figura 11</b> - Mensuração das temperaturas após 1, 2 e 5 minutos de interrompida a emissão de luz. ....	31

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Temperatura do tecido suíno em relação a submissão a irradiação luminosa com dispositivo a base de LED azul .....	32
<b>Tabela 2</b> - Dados clínicos e microbiológicos da participante antes e após a terapia com dispositivo a base de LED azul .....	34

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

EBMSP	Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IFBA	Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Bahia
IPL	Instituto Patrícia Lordelo
KOH	hidróxido de potássio
LED	diodo emissor de luz
LEM	Laboratório de Equipamentos Eletromédicos
NIST	Instituto Nacional de Padrões e Tecnologia
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFBA	Universidade Federal da Bahia
VB	Vaginose Bacteriana

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	13
<b>2.1</b>	<b>Objetivo Geral</b> .....	13
<b>2.2</b>	<b>Objetivos Específicos</b> .....	13
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	14
<b>3.1</b>	<b>Vaginose Bacteriana</b> .....	14
<b>3.2</b>	<b>Diodo Emissor de Luz- LED</b> .....	15
3.2.1	Fotobiomodulação .....	16
3.2.2	Uso Terapêutico do LED .....	17
3.2.3	Efeito antimicrobiano do LED azul .....	17
<b>3.3</b>	<b>Fototerapia em infecções vaginais</b> .....	19
<b>3.4</b>	<b>Desenvolvimento do Dispositivo de LED Azul Intra Cavitário</b> .....	19
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	21
<b>4.1</b>	<b>Estudo Técnico</b> .....	21
<b>4.2</b>	<b>Estudo Experimental</b> .....	25
<b>4.3</b>	<b>Estudo Clínico</b> .....	27
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	30
<b>5.1</b>	<b>Estudo experimental com análise de temperatura em tecido suíno submetido a luz do LED azul</b> .....	30
<b>5.2</b>	<b>Estudo clínico do uso do LED azul na VB – relato de caso</b> .....	32
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	35
<b>7</b>	<b>LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS DO ESTUDO</b> .....	39
<b>8</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	40
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	41
	<b>APÊNDICES</b> .....	45
	<b>ANEXOS</b> .....	80

## 1 INTRODUÇÃO

A Vaginose Bacteriana (VB) é uma desordem do trato geniturinário feminino caracterizada pela supressão da flora vaginal normal, isto é *Lactobacillus sp.*, e crescimento de patógenos invasivos, principalmente bactérias anaeróbicas. A VB é a principal causa de corrimentos vaginais, especialmente nas mulheres em idade reprodutiva, e apresenta reincidência dos sintomas em 50% dos casos, num período de até 12 meses após finalizado o tratamento<sup>1,2</sup>.

A VB pode ser assintomática em cerca de 50% das mulheres e nesses casos não são realizadas condutas terapêuticas. Nos casos de exacerbação de sintomas são comumente observados corrimento branco-acinzentado com odor fétido e pode haver surgimento de prurido, eritema vulvo vaginal e dispareunia<sup>3</sup>. O diagnóstico da VB pode ser realizado através dos critérios de Amsel que envolve a presença de alguns sinais clínicos, pela coloração de Gram com base no score de Nugent mediante análise do esfregaço e, na prática clínica, é feita ainda citologia oncótica, porém esta apresenta baixa especificidade<sup>1,4,5</sup>.

O tratamento atualmente preconizado é o uso de antibióticos orais e/ou tópicos, de forma contínua durante cerca de sete dias<sup>1,6</sup>. Em consequência ao uso dessas drogas, podem ser observados efeitos adversos, tais como náuseas, vômitos e gosto metálico na boca. Caso a paciente apresente reincidência dos sintomas, a mesma é novamente submetida ao uso de medicamentos, o que pode dificultar a adesão ao tratamento e favorecer os casos de recorrência<sup>7,8</sup>.

Na busca por tratamentos não medicamentosos, surge a hipótese do tratamento com o diodo emissor de luz (LED) que é um tipo de fototerapia que emite luz em diferentes comprimentos de onda. A diferenciação dos comprimentos de onda gera modificações na cor da luz e conseqüentemente nos efeitos gerados pela mesma, podendo-se citar por exemplo finalidades antimicrobianas na coloração azul, efeitos anti-inflamatórios e de regeneração tecidual na cor vermelha<sup>9</sup>.

Alguns estudos demonstram a eficácia especificamente do LED azul no tratamento de infecções bacterianas através da interação entre a luz e o agente microbiano, gerando morte do microrganismo<sup>10,11</sup>. Inclusive, a fototerapia com luz azul já foi utilizada em seres humanos em região de mucosa gástrica e mucosa vaginal demonstrando efeitos antimicrobianos em agentes bacterianos e fúngicos<sup>12-14</sup>.

Tendo em vista o uso da luz azul com finalidade terapêutica em seres humanos e a alta prevalência da VB entre mulheres em idade reprodutiva, inclusive de casos recorrentes, surge a

hipótese do uso do LED azul em genitália feminina para o tratamento da vulvovaginite. Desta forma, este estudo tem como objetivo descrever a utilização de um dispositivo a base de LED azul  $401 \pm 1$  nm com caracterização da fonte luminosa e análise de variação de temperatura em laboratório, além de descrever relato de caso com uso da luz em mucosa vaginal com VB.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Descrever a utilização de um dispositivo a base de LED azul  $401 \pm 1$  nm com caracterização da fonte luminosa e análise de variação de temperatura em laboratório, além de descrever a aplicabilidade da luz em mucosa vaginal com VB.

### **2.2 Objetivos Específicos**

Descrever as alterações em citologia oncótica vaginal antes e após a aplicação de um dispositivo a base de LED azul  $401 \pm 1$  nm na genitália feminina com VB.

Descrever as alterações em valores de pH vaginal antes e após a aplicação de um dispositivo a base de LED azul  $401 \pm 1$  nm na genitália feminina com VB.

Descrever possíveis efeitos adversos durante ou após utilização de um dispositivo a base de LED azul  $401 \pm 1$  nm na genitália feminina com VB.

Descrever possíveis alterações de temperatura em tecido similar à pele humana durante ou após utilização de um dispositivo a base de LED azul  $401 \pm 1$  nm.



### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Vaginose Bacteriana

A VB caracteriza-se como um quadro típico da região vaginal ocasionada pelo crescimento desordenado de bactérias patogênicas. A etiologia da VB ainda não é completamente esclarecida, mas sabe-se que situações que favoreçam flutuações na composição da flora vaginal como intercurso sexual, duchas vaginais e ciclo menstrual podem facilitar o seu aparecimento<sup>1,7</sup>.

O diagnóstico da VB é realizado através do critério de Amsel o qual inclui corrimento branco-acinzentado, presença de “*clue cells*” e ausência de lactobacilos no exame a fresco, pH vaginal  $> 4.5$  e teste de aminas com hidróxido de potássio (KOH) positivo. Conforme esses critérios, têm-se os seguintes aspectos: 1) presença de corrimento abundante e homogêneo, branco acinzentado, cremoso, pouco bolhoso e aderido à parede vaginal; 2) presença de *clue cells* em mais de 20% das células epiteliais e ausência de lactobacilos na microscopia; 3) pH vaginal  $> 4,5$ ; e 4) teste de aminas positivo, isto é, com exacerbação de odor quando ocorre contato do KOH com amostra da lâmina. São considerados positivos para VB a presença de três entre os quatro critérios ou presença dos dois últimos<sup>1,4,5</sup>.

Além disso, realiza-se a coloração de Gram com base no escore de Nugent o qual é tido como padrão ouro e faz contagem de bactérias e lactobacilos no esfregaço. Na prática clínica é feita ainda citologia oncótica de forma complementar, já que esta apresenta baixa especificidade para essa disfunção<sup>1,4</sup>.

É importante ressaltar que a principal bactéria associada a presença da VB é a *Gardnerella*, no entanto a presença da mesma é comum em vagina saudável sem gerar a exacerbação de sinais ou sintomas. Desta forma, o que confere a necessidade de algum manejo clínico é a existência de queixas clínicas e não o achado do patógeno em microbiota vaginal<sup>1</sup>.

As principais condutas terapêuticas para a VB são medicamentos orais e tópicos. O Ministério da Saúde (MS) preconiza o tratamento para mulheres sintomáticas, gestantes ou com potencial de risco para desenvolvimento de agravos secundários a infecção. Nesses casos é orientado como primeira opção o uso de metronidazol oral de 250 mg, dois comprimidos orais ao dia, por sete dias ou o medicamento em gel com aplicação de um dosador vaginal a noite por cinco dias. Como segunda opção orienta-se o uso de clindamicina de 300 mg, dois comprimidos orais ao dia por sete dias. Em caso de mulheres gestantes a sugestão do MS é o uso da clindamicina no primeiro trimestre com administração similar a mulheres não gestantes

ou uso de um comprimido oral de metronidazol 250 mg, três vezes ao dia, por sete dias. Nos casos recorrentes o órgão recomenda uso de dois comprimidos orais de metronidazol 250 mg ao dia, por 10 a 14 dias ou utilização de metronidazol em gel com um aplicador vaginal, uma vez ao dia por 10 dias, seguido de tratamento supressivo com duas aplicações semanais por quatro a seis meses.

Com o atual manejo clínico, tem-se observado em alguns casos o surgimento de efeitos adversos como náuseas, vômitos e sensação de gosto metálico enquanto dura a terapia<sup>1,6</sup>. Além disso, devido à necessidade de uso contínuo de remédios, algumas mulheres não seguem corretamente o tratamento e isso configura-se como possível causa de resistência do patógeno e maior chance de recorrência<sup>7,8</sup>.

### **3.2 Diodo Emissor de Luz- LED**

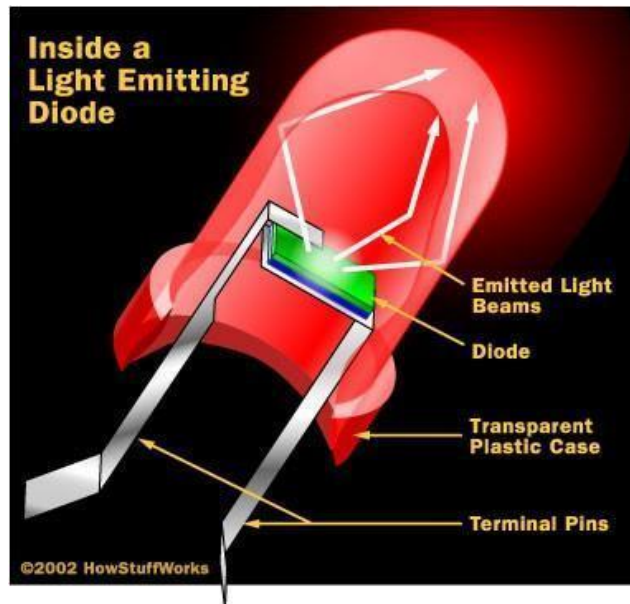
O LED é um dispositivo semicondutor que quando energizado, emite luz visível pelo processo de eletroluminescência, isto é, emissão de luz por aplicação de uma fonte elétrica de energia<sup>15</sup>. Esta luz compõe o espectro eletromagnético e varia no comprimento de onda, entre 247 e 1300 nm, com emissão de luz da ultravioleta até o infravermelho. A diferenciação de comprimento de onda gera mudança da cor da luz, sendo as mais utilizadas a azul (400 - 470 nm), verde (470 - 550 nm), vermelho (630 - 700 nm) e infravermelho (770 - 1200 nm)<sup>9</sup>.

A emissão de luz do LED ocorre de forma divergente, ou seja, com feixe amplo alcançando uma maior área durante a aplicação, sem necessidade de movimentação do aparelho<sup>16,17</sup>. Além disso, esta luz é classificada como não colimada e não coerente o que faz com que os fótons se espalhem em uma superfície maior, permitindo facilidade de aplicação para o terapeuta tendo em vista que não é necessário mover o dispositivo durante a terapia, podendo este ficar posicionado de forma estática<sup>9,17</sup>. Dentre outras vantagens do LED, pode-se citar o baixo custo, o fato de ser uma terapia não invasiva e a possibilidade de associar-se a diferentes comprimentos de onda em um mesmo feixe de luz<sup>9</sup>.

Na literatura atual, aponta-se ainda a atermia como uma das vantagens da luz de LED, referindo-se ausência ou pequeno aumento de temperatura<sup>9</sup>. No entanto, em estudos prévios desenvolvidos pela equipe de pesquisa foram observadas alguns sinais e sintomas de aumento de temperatura toleráveis referidos pelas pacientes. Por isso, este estudo visa analisar essa característica da luz.

Os efeitos gerados pelo LED variam conforme a cor de luz emitida, comprimento de onda, dose, intensidade, modos de emissão e tempo de aplicação. De forma geral, as

características das cores de luz emitidas pelo LED são variadas, onde o azul é indicado para finalidades antimicrobianas e o verde e vermelho indicados para rejuvenescimento, funções cicatrizantes e anti-inflamatórias. Essas variações também implicam na profundidade de penetração na superfície aplicada, tendo os menores comprimentos uma maior profundidade<sup>11,17,18</sup>.



**Figura 1 - Parte Interna do Diodo Emissor de Luz**

Fonte: [www.eeweb.com/profile/andrew-carter/articles/facts-about-light-emitting-diodes-led](http://www.eeweb.com/profile/andrew-carter/articles/facts-about-light-emitting-diodes-led)

### 3.2.1 Fotobiomodulação

A literatura descreve o mecanismo de ação da luz do LED com base na fotobiomodulação. Esse mecanismo explica-se pela interação entre a luz e os tecidos, ocasionando diferentes efeitos através de estímulos locais, o que é mais usualmente relatado, ou por meio de inibição de algumas atividades celulares<sup>19</sup>.

Hipóteses referem a possibilidade de ação da fotobiomodulação do LED através de respostas nas cadeias respiratórias mitocondriais e ativação em canais de cálcio que podem ocasionar diferentes respostas como produção de óxido nítrico, estímulo a fluxo sanguíneo, remodelagem tecidual, dentre outros<sup>17,19</sup>.

Essa fototerapia gera efeitos locais com mínimas possibilidades de reações adversas, já que os efeitos fisiológicos ocorrem a partir de uma complexa cascata de sinalização celular que ocasiona diversos processos como homeostase e alterações de produção energética nas células. Além disso, ocorre também modulação de DNA e RNA, alterações de permeabilidade da membrana, alcalinização do citoplasma e despolarização da membrana celular<sup>17</sup>.

Apesar das atuais publicações já existentes acerca do tema ainda há possibilidades de investigações para melhor detalhamento do mecanismo de ação e funções da luz através da fotobiomodulação<sup>19,20</sup>.

### 3.2.2 Uso Terapêutico do LED

O LED tem sido vastamente utilizado na área da saúde por apresentar uma série de efeitos no tecido exposto e algumas vantagens em relação a outros tipos de luz<sup>15</sup>. O LED é um equipamento que não apresenta filamentos no seu interior, o que inibe o risco dessas estruturas se romperem, permitindo assim um tempo de vida útil maior. Além disso, são considerados atérmicos por promoverem nenhum ou pequeno aumento de temperatura e geram menor consumo energético<sup>17,21</sup>.

A depender das especificações do LED, a fotoestimulação ocasionada por ele atua de diversas formas sobre o mecanismo celular. Atualmente existem relatos do uso do LED em humanos de forma segura e com diferentes finalidades como anti-inflamatórias, bactericidas e fungicidas<sup>12,13,16</sup>.

Apesar da luz azul 405 nm ser germicida, ela encontra-se dentro de uma região de comprimento de onda benigna e se for operada a níveis de irradiância adequadas, é seguro para exposição humana, tendo como possível reação adversa, leve eritema na região tratada<sup>9,11</sup>. Inclusive, a luz azul 405 nm foi utilizada em mucosa gástrica de pacientes com *H. pylori* nos quais foi avaliada a resposta da fototerapia na destruição da bactéria. Observou-se morte bacteriana significativa nas amostras tratadas quando comparadas com as amostras controle, com erradicação de cerca de 90% das bactérias em sete dos nove pacientes envolvidos no estudo, sem surgimento de efeitos adversos ou modificações histológicas quando comparadas áreas expostas ou não à luz<sup>12</sup>.

Diante das evidências do uso terapêutico desta luz, A *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou testes clínicos envolvendo seu uso para a cicatrização de feridas em humanos por apresentar mínimos riscos de lesão<sup>22</sup>.

### 3.2.3 Efeito antimicrobiano do LED azul

Artigos mostram que a luz em comprimentos de onda visíveis mais baixos, com coloração azul por exemplo, conseguem penetrar a barreira das células bacterianas, causando uma reação com consequente produção de oxigênio reativo, levando a morte celular. Acredita-

se que esse mecanismo é menos propício à resistência microbiana e por isso o uso da luz azul tem crescido principalmente nos tratamentos de infecções de repetição<sup>18</sup>.

Corroborando com os aspectos bactericidas da luz azul, o estudo de Ganz *et al.* (2005) demonstrou que com uso da luz azul  $405 \pm 2$  nm, com irradiância de 40 J/cm<sup>2</sup>, em pacientes sintomáticos com diagnóstico de *Helicobacter pylori* em região de estômago e observaram destruição de cerca de 90% da bactéria quando comparadas biópsias pré e pós-exposição a fototerapia. Esses autores também não encontraram efeitos adversos em consequência à exposição da luz azul e também não foram observadas alterações histológicas quando comparadas as biópsias realizadas antes e após a terapia em áreas expostas e não expostas à luz<sup>12</sup>.

Ainda em concordância com os efeitos bactericidas da luz azul, estudos utilizaram-na com comprimento de onda entre 409 e 420 nm, no tratamento da acne classificada como leve e/ou moderada. Foi observada resposta de melhora em cerca de 80% dos casos com redução, principalmente, no aspecto de lesões inflamatórias e conclui-se que a esta modalidade fototerapêutica pode ser uma alternativa eficaz e segura no tratamento da disfunção<sup>23,24</sup>.

Acredita-se que a melhora desses quadros baseia-se no fato de que a *Propionibacterium acnes*, a bactéria que coloniza a glândula sebácea, produz porfirinas como parte de seu metabolismo normal e, quando esta é exposta a luz em comprimentos de onda especiais, preferencialmente azul-violeta, dá início a uma reação química que produz peróxido, com consequente efeito bactericida. A reação leva milissegundos e fica confinada à bactéria, não tendo nenhum efeito direto no tecido circundante<sup>23</sup>.

Um estudo mais recente, de 2017, utilizou três sessões da luz de LED azul ( $401 \pm 5$  nm) em região íntima de uma participante para tratamento de CVVR. Observou-se resolução do quadro, com destruição do fungo comprovada por exame de cultura realizado antes e após uso da luz e resolução dos sinais e sintomas clínicos. No estudo não foram observados efeitos adversos durante ou após uso da luz e também não foram observadas alterações celulares sugestivas de malignidade nos exames de citologia oncótica antes e três meses após o tratamento<sup>13</sup>.

Apesar dos esclarecimentos em relação ao efeito antimicrobiano da luz azul, existem questionamentos com relação a esse formato de atuação em infecções vaginais já que a presença de alguns patógenos é considerada fisiológica em microbiota vaginal e esse fato isoladamente não justifica o diagnóstico de patologia. Nesse caso, acredita-se que pode haver outras maneiras de ação da luz através do mecanismo de fotobiomodulação que justifiquem a melhora de sinais

e sintomas clínicos de infecções sem necessariamente ocorrer reações de destruição de microorganismos da microflora vaginal<sup>20,25,26</sup>.

### **3.3 Fototerapia em infecções vaginais**

Tendo em vista o conhecimento sobre os efeitos da luz azul e as atuais dificuldades no manejo clínico de infecções vaginais existe uma perspectiva de busca por terapias alternativas para esses quadros.

A fototerapia através do uso do LED é uma terapia não invasiva, que apresenta baixo custo e riscos minimizados. Essa técnica pode surgir como uma alternativa para evitar o uso de antibióticos, reduzindo chances de efeitos adversos e de resistência patogênica<sup>9</sup>.

O estudo de Pavie et al. analisou o uso do LED azul em região genital feminina saudável como teste de segurança através de um estudo piloto. Foi observado que a luz não ocasionou alterações celulares ou em composição de microflora que se configurassem como risco para saúde das participantes. Além disso, foram observados fatores como tendência a normalização de valor de pH vaginal e manutenção de microbiota fisiológica, fatores que podem ser apontados como benefícios para a saúde vaginal<sup>14</sup>.

Robatto et al. desenvolveram um estudo de caso com uma paciente com diagnóstico de candidíase vulvovaginal de repetição (CVVR) e observou melhora do quadro com desaparecimento dos sintomas e normalização da composição da flora vaginal, constatada por exames específicos como citologia oncológica e cultura de secreção vaginal<sup>13</sup>.

Estudos desenvolvidos com uso da luz azul em vagina com outras disfunções que não quadros infecciosos apontam que após a fototerapia houve melhora de sintomas de desconforto na região através da melhora da lubrificação local e processos de reparo tecidual<sup>20,25,26</sup>.

Estes achados fortalecem a possibilidade da luz de LED azul tornar-se uma alternativa terapêutica principalmente para os casos de infecção vaginal recorrente, onde existe uma maior dificuldade de resposta terapêutica as orientações atualmente preconizadas com padrão ouro.

### **3.4 Desenvolvimento do Dispositivo de LED Azul Intra Cavitário**

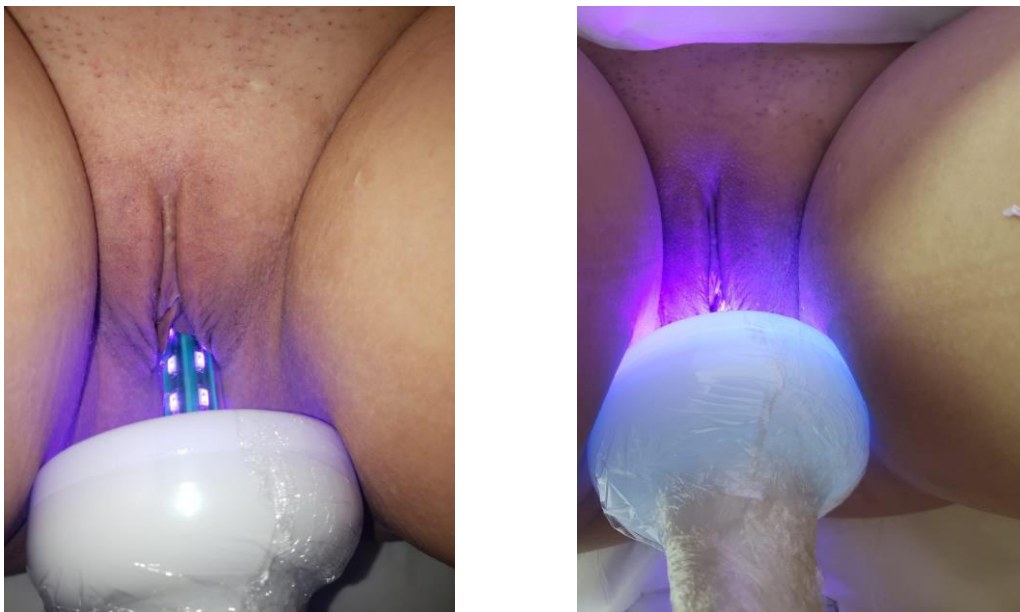
As pesquisadoras envolvidas no desenvolvimento do equipamento inicialmente utilizaram um protótipo mais simples, com irradiação de luz apenas de forma externa na parte vulvar. Com uso desse dispositivo inicial houve análise de segurança com uso da luz em genitália feminina saudável e um relato de caso envolvendo paciente com CVVR<sup>13,14</sup>.

Após esses testes, foi então desenvolvido o novo equipamento já com aplicação de luz externa e interna, no canal vaginal, simultaneamente. Com esse novo produto, observou-se considerável redução do tempo necessário para a terapia e os testes clínico ocorreram em mulheres com estenose vaginal e sintomas de SGUM<sup>20,27</sup>.

O desenvolvimento do dispositivo ocorreu com apoio da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) e da empresa em parceria, DGM, por meio de um processo envolvendo atividade multiprofissional entre fisioterapeutas, engenheiros, dentre outros profissionais.

Através do conhecimento científico das possíveis ações do LED azul e da limitação existente em relação aos tratamentos atuais para infecções vulvovaginais, principalmente nos casos de repetição aponta-se o dispositivo a base de LED como possível inovação terapêutica para a saúde pélvica.

Atualmente o equipamento utilizado neste estudo encontra-se patenteadado (patente: BR 10 2017 026980 9) e segue em testes de ensaios clínicos randomizados em pacientes com diferentes disfunções vulvovaginais.



**Figura 2** - Utilização do Equipamento de Diodo Emissor de Luz Azul  
Fonte: Autoria Própria.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

O ensaio foi realizado em três momentos: um técnico com análise e caracterização da fonte luminosa, um experimental com avaliação da variação de temperatura em tecido suíno e outro clínico que envolveu um relato de caso que precede o desenvolvimento de um ensaio clínico randomizado em mulheres com VB.

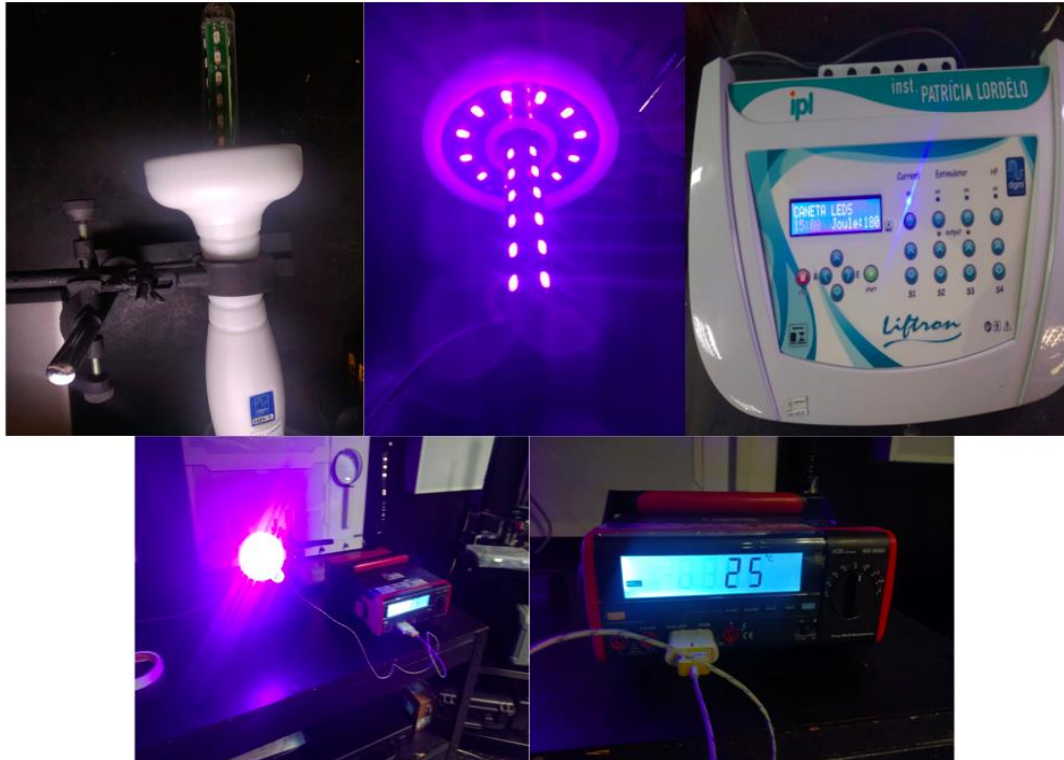
Apesar deste ser um estudo descritivo, o mesmo apresenta dados de uma paciente comparando-se momentos antes e após a fototerapia e precede a realização de um ensaio clínico randomizado. Desta forma, o ensaio clínico foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da EBMSP, sob CAAE: 87371918.0.0000.5544 e possui registro no *Clinical Trials*- identificação: NCT03075046.

O estudo experimental foi desenvolvido em laboratório para caracterização da luz e parte em ambulatório para análise referentes as possíveis variações de temperatura. Em ambos momentos as condições ambientais foram preservadas com temperatura entre 24 e 25 ° C e umidade de  $48 \pm 4\%$ .

### 4.1 Estudo Técnico

O estudo técnico foi realizado no Laboratório de Equipamentos Eletromédicos (LEM) da LABPROSAUD, em parceria com o setor de Inovação do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Bahia (IFBA) para verificar o espectro de luz e irradiação fornecidos pelo LED desenvolvido por pesquisadores do grupo (patente: BR 10 2017 026980 9). O equipamento é da marca DGM, refere-se ao modelo Liftron I.





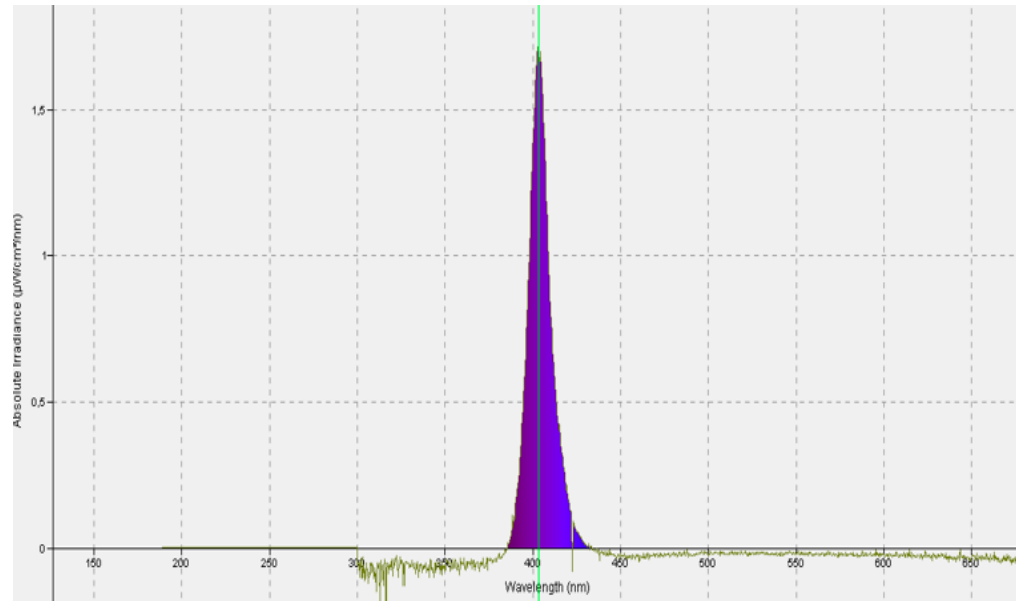
**Figura 3** - Demonstração da realização do ensaio em laboratório para caracterização de fonte luminosa.

Fonte: Própria autora

Para caracterização da luz, as medições foram realizadas em uma sala, seguindo os parâmetros do Instituto Nacional de Padrões e Tecnologia (NIST) Publicação Especial 250-95 - Calibrações Fotométricas, estando o ambiente em temperatura de e umidade controladas. O instrumento utilizado para caracterizar a fonte de luz foi um espectrômetro ultravioleta-visível (registro / número de série USB2G48645, de Ocean Optics, modelo USB 2000).

A leitura foi realizada em condições de escuridão total, com o equipamento em posição horizontal e um sensor indicando a leitura alinhado com cada área de LED a ser medida em momentos distintos. A área sensível do detector do espectrômetro foi iluminado perpendicularmente, 5 cm a partir do dispositivo que foi irradiando o LED, com distribuição vertical.

A fonte emite luz nas regiões ultravioleta A e visível (faixa azul). O comprimento de onda em relação ao espectro de luz apresentou valor de pico de  $401 \pm 1$  nm, na potência máxima e, a irradiância média emitida por cada luz de LED foi de  $20,6 \text{ mW/cm}^2$ , conforme mostram as figuras 4 e 5, respetivamente.



**Figura 4** - Registro do espectro luminoso de irradiação da luz

Ponto de medição	Irradiância total (mW/cm <sup>2</sup> )	UVA (mW/cm <sup>2</sup> )	UVB (mW/cm <sup>2</sup> )	NIR (mW/cm <sup>2</sup> )
Led n° 1	13,0	12,0	0,0	0,0
Led n° 2	15,2	14,1	0,0	0,0
Led n° 3	16,2	12,0	0,0	0,0
Led n° 4	17,2	17,0	0,0	0,0
Led n° 5	18,9	17,2	0,0	0,0
Led n° 6	20,3	17,3	0,0	0,0
Led n° 7	24,5	16,1	0,0	0,0
Led n° 8	28,0	20,0	0,0	0,0
Led n° 9	25,0	15,2	0,0	0,0
Led n° 10	26,0	14,8	0,0	0,0
Led n° 11	22,5	15,8	0,0	0,0
<b>Média</b>	<b>20,6</b>	<b>15,6</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>

**Figura 5** - Medidas de irradiância na superfície de contato com tubo acrílico descartável em alinhamento direto com os LEDs.

O equipamento possui 12 fontes de LED dispostas em uma área circular de 80 mm e na haste que é introduzida no canal vaginal. Os pontos de luz, observados a partir de um plano vista frontal, são paralelos a cada um dos outros, com 0.6 cm entre si.

A haste de iluminação interna é removível, tem 10 cm de comprimento e 2,5 de largura, a parte de irradiação de luz externa tem 8 cm de diâmetro e a manopla apresenta 15 cm de

comprimento e diâmetro variando entre 30 cm na parte mais estreita até 50 cm na porção mais larga.



**Figura 6** - Equipamento em vista frontal.  
Fonte: Própria autora



**Figura 7** - Demonstração de tamanho do dispositivo de LED em comparação a uma régua de 30 cm.

## 4.2 Estudo Experimental

A parte experimental do estudo foi realizada no Instituto Patrícia Lordelo (IPL), localizado na avenida Antônio Carlos Magalhães, 1034, Edifício Max Center, salas 201 a 205, Itaipara, Salvador/BA.

A análise de temperatura, foi realizada em tecido suíno e o local submetido a luz foi avaliado em diferentes tempos de exposição com uso de termômetro infravermelho.

O tecido suíno utilizado foi obtido através de um açougue localizado na cidade de Lauro de Freitas, Bahia, que já realiza abate de suínos para entrega em supermercados da região. A peça apresentava bom estado de conservação e cerca de duas horas de abatida, período considerado como viável para avaliar a mudança da temperatura em resposta a luz, pois ainda observam-se características de circulação ativa e maior similaridade com tecido humano vivo.

O fragmento suíno estava posicionado em uma superfície de vidro higienizada e forrada com papel filme.

O equipamento termográfico em uso era da marca FLIR, modelo T62101, cedido pelo Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia da Bahia (IFBA), localizado no Parque Tecnológico, para este experimento. A máquina estava posicionada a 35 cm de distância da peça anatômica em análise, como demonstra a figura 8.



**Figura 8** - Experimento com uso da máquina termográfica em tecido suíno  
Fonte: Própria autora

As mensurações foram feitas em graus Celsius ( $^{\circ}\text{C}$ ), em ambiente com temperatura externa ambiente, com janelas e portas fechadas e sem interferência de equipamentos de ventilador e / ou ar-condicionado. As medidas ocorreram em cinco tempos, sendo a primeira imediatamente antes da aplicação da luz e as demais logo após interrupção da irradiação luminosa, e em seguida nos tempos de um, dois e cinco minutos após interrompida a aplicação da luz, respectivamente.

Para esta análise foi realizada a aplicação da luz em tecido suíno por um tempo total de 15 minutos, tempo definido com base no estudo prévio desenvolvido pelo grupo em paciente com CVVR<sup>13</sup>. O dispositivo foi posicionado de maneira similar ao momento do atendimento na participante.

Tendo em vista o tamanho do aplicador interno que é 10 cm, média do comprimento do canal vaginal referido pela literatura, é importante esclarecer que a irradiação limita-se a esta região do canal, não havendo propagação da luz em região de colo uterino. Este fato pode ser

reforçado pela característica superficial de penetração do LED azul, já que esta luz restringe-se a efeitos ocasionados em região superficial, com cerca de um milímetro de penetração tecidual<sup>9,28-30</sup>.

### 4.3 Estudo Clínico

O estudo clínico avaliou a resposta terapêutica do LED azul em mulher com queixa clínica de VB. A seleção da participante foi por demanda espontânea e através do encaminhamento por médicos ginecologistas. O TCLE foi assinado pela voluntária, conforme Resolução nº 466/12- Conselho Nacional de Saúde e a mesma foi informada de que os dados serão usados para fins científicos, preservando-se a identidade. O tratamento foi gratuito e a participante poderia deixar o estudo em qualquer momento. Se necessário, teria atendimento médico, fisioterapêutico e psicológico sem ônus.

Em seguida, a participante foi submetida a exame clínico, em sala privativa, com a ginecologista do local para avaliação da região vulvovaginal analisando presença de sinais como eritema, fissura e/ou edema vulvar, escoriações vulva / útero e presença de corrimento branco-acinzentado, pouco bolhoso e aderido à parede vaginal. Além disso, a mulher foi questionada quanto a sintomas como leucorreia, prurido, dor, ardência, disúria e dispareunia.

Neste estudo preconizou-se o uso dos critérios de Amsel como forma de diagnosticar a VB. Esses critérios envolvem achados em relação ao corrimento vaginal, caracterizado como homogêneo, branco acinzentado, pouco bolhoso e aderido a vagina; dados microscópicos com a presença de células chave ou *clue cells* em mais de 20% das células epiteliais e ausência de lactobacilos; informações quanto ao pH vagina, com valor superior a 4.5; e teste de aminas positivo, isto é com exacerbação de odor ao realizar contato da amostra de secreção vaginal em lâmina com hidróxido de potássio a 10%<sup>5</sup>.

No mesmo momento do exame ginecológico foi mensurado o pH vaginal através de fita específica para este fim (MColorpHast™ – pH-indicator strips). A fita foi introduzida no canal vaginal e deixada em contato direto com a mucosa durante um minuto.

Realizou-se ainda a coleta de secreção vaginal através do uso de haste de madeira estéril e swab. Parte do material colhido foi imediatamente analisado para execução do exame a fresco e teste de aminas no próprio momento da avaliação. Outra parte foi fixada em lâminas e colocado em tubetes contendo álcool absoluto para análise posterior pelo laboratório do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia (UFBA), o qual apresentou os resultados em até 15 dias.

De forma imediata, com objetivo de auxiliar no processo diagnóstico, uma farmacêutica especialista na área executou a citologia a fresco e o teste de aminas. Para o exame a fresco, a secreção vaginal foi colocada na lâmina e visualizada em microscópio ótico com observação da sua composição e para o teste de aminas foi acrescentada uma gota de KOH diretamente na secreção vaginal para averiguar possível surgimento de odor fétido.

Na citologia oncótica feita posteriormente, a análise da secreção vaginal ocorreu mediante uso de coloração de Papanicolau e a mesma foi colocada em bálsamo na lamínula para análise microscópica. Primordialmente, o exame de citologia oncótica é utilizado para realizar a identificação de atipias e lesões pré-cancerosas através da análise de critérios citomorfológicos.

Para diagnóstico diferencial, foi feita a realização da coloração de gram, pesquisa para microorganismos e cultura para fungo. A secreção vaginal foi colhida com uso de swab e realizado esfregaço na lâmina para consequente coloração por gram e análise direta por microscópio ótico.

No mesmo dia da avaliação já foi iniciada conduta terapêutica já que a participante apresentou diagnóstico de VB confirmado através dos critérios de Amsel, isto é, pH vaginal com valor de 6 e teste de aminas positivo.

Utilizou-se o LED azul que foi desenvolvido pelos pesquisadores do grupo (depósito de pedido de patente no Instituto Nacional de Propriedade Industrial: BR 10 2017 026980 9) e fabricado pela empresa DGM.

O LED azul de  $401 \pm 1$  nm foi aplicado em um total de cinco sessões, uma vez por semana, com duração de 15 minutos cada, o que resulta em uma energia total de X J por sessão. O equipamento era posicionado em frente a região vulvovaginal da paciente, apoiado em tripé, de forma estática, realizando emissão de luz simultânea por eletrodo externo e interno. Vale ressaltar que a parte externa do dispositivo onde pode haver contato direto com a pele da participante foi recoberta com papel filme, sem permitir cobertura no local de passagem da luz para não haver alteração da irradiação luminosa. A parte interna que fazia contato direto com canal vaginal era de uso pessoal e descartável.

A paciente estava desnuda, em uma sala fechada, em decúbito dorsal, com quadris fletidos e abduzidos e joelhos fletidos, na presença de uma fisioterapeuta especialista em saúde da mulher, que fez a aplicação da luz. Em todas as sessões a paciente estava na mesma posição e o protocolo de atendimento foi o mesmo.

Após a conclusão das cinco sessões, a participante foi submetida a duas reavaliações após 30 dias e 90 dias. Em todos os tempos de avaliação e reavaliação foram executadas as

mesmas perguntas da anamnese em relação aos sinais e sintomas, classificando-os inicialmente como presente ou ausente, e nos casos onde estivesse presente classificava-se como melhor, pior ou inalterado. E, além disso, foram feitas: mensuração do pH vaginal, citologia a fresco, teste de aminas, que tiveram seus resultados analisados de forma imediata, durante o próprio exame; e a citologia oncótica e coloração de gram, que foram analisadas pelo Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Após conclusão do tratamento, caso a participante ainda estivesse com sinais e sintomas, ela passaria novamente pela ginecologista para condução da terapia com antibióticos atualmente preconizados como padrão ouro, sem que isso gerasse custos para a mesma.



## 5 RESULTADOS

### 5.1 Estudo experimental com análise de temperatura em tecido suíno submetido a luz do LED azul

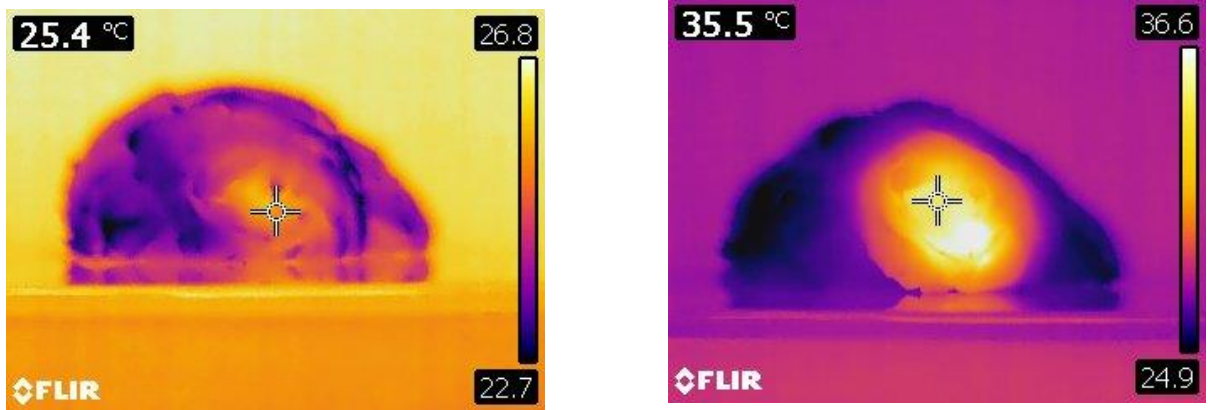
A utilização do equipamento durante o teste em suíno ocorreu de forma similar a realização da técnica em mulheres durante a terapia. Houve emissão simultânea de luz em região mais externa, como acontece em parte vulvar, e também em área mais interna, através da criação de um orifício no tecido suíno, que seria correlacionado a abordagem em região de canal vaginal.



**Figura 9** - Tecido suíno com orifício central para ser submetido a aplicação da luz.

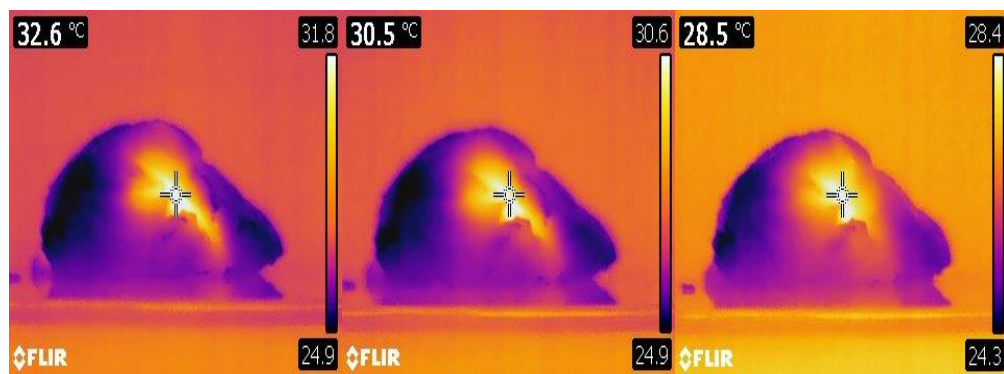
Em relação a mensuração de temperatura, foi observado um aumento máximo de 10,1° C imediatamente após a aplicação da luz por 15 minutos, levando o tecido a alcançar uma temperatura máxima final de 35,5 °C.

Ratifica-se que para as medidas de temperatura foram realizados dois cortes transversais na peça anatômica para observação dos dados em porções mais profundas do tecido onde acredita-se haver maior possibilidade de aumento do calor. Com esse formato de análise percebeu-se a maior variação de 10,1° C.



**Figura 10** - Mensuração das temperaturas antes e imediatamente após 15 minutos de emissão de luz.

Após interrompida a emissão da luz foram realizadas medidas para controle térmico no tecido. As mensurações foram feitas nos tempos de 1, 2 e 5 minutos depois da aplicação da luz e observaram-se os dados de 32,6 °C, 30,5 °C e 28,5 °C respectivamente. Através dessa análise foi possível perceber que o tecido praticamente retornou a temperatura inicial após 5 minutos de finalização da fototerapia, mantendo uma diferença de 1,6 °C a mais em relação a medida inicial.



**Figura 11** - Mensuração das temperaturas após 1, 2 e 5 minutos de interrompida a emissão de luz.

**Tabela 1** - Temperatura do tecido suíno em relação a submissão a irradiação luminosa com dispositivo a base de LED azul

	<b>Temperatura do tecido</b>	<b>Variação da temperatura</b>
<b>Antes da irradiação luminosa</b>	25,4 °C	x
<b>Imediatamente após 15 minutos de irradiação luminosa</b>	35,5 °C	↑ 10,1 °C
<b>1 minuto após interrompida a irradiação luminosa</b>	32,6 °C	↓ 2,9 °C
<b>2 minutos após interrompida a irradiação luminosa</b>	30,5 °C	↓ 2,1 °C
<b>5 minutos após interrompida a irradiação luminosa</b>	28,5 °C	↓ 2 °C

## 5.2 Estudo clínico do uso do LED azul na VB – relato de caso

A participante do estudo tinha 24 anos, G2P0A2, sem comorbidades, sexualmente ativa que chegou ao IPL com relato de prurido em região de genitália externa, ardência, odor similar a “peixe podre” e dispareunia. A mesma negou leucorreia, dor e disúria como sintomas associados. Considerava-se ansiosa e estressada e mantinha uma dieta rica em carboidratos, ciclo menstrual irregular e dois abortamentos provocados. Negou uso de anticoncepcional hormonal e referiu usar preservativo como método contraceptivo.

Historicamente, a paciente relatou quadros recorrentes de corrimento vaginal associado a sintomas similares, relatando mais de 4 episódios no período de um ano, apesar do uso frequente de medicações tópicas e/ou sistêmicas. Referiu inclusive uso de medicação nos últimos 30 dias que precederam a consulta, com utilização de creme vaginal não especificado por 7 dias, mas sem resolução do quadro.

A mesma apresentou resultado de exame preventivo ginecológico realizado no período dos últimos doze meses sem alterações e/ou atípicas em colo de útero.

Alguns sinais clínicos como presença de corrimento grumoso, edema, eritema, fissuras e escoriações em região vulvovaginal e útero mantiveram-se sem alterações já que tanto no momento inicial quanto nas reavaliações a ginecologista não notou presença dos mesmos. Em relação aos sintomas de prurido em região de genitália externa, ardência, odor similar a “peixe podre” e dispareunia foram referidos pela paciente como no momento da avaliação e nos momentos seguintes das reavaliações já eram ditos como ausentes.

Quanto a mensuração de pH observou-se uma alteração no valor já que a participante iniciou o estudo com medida de 6 e ao final do protocolo de estudo, nas reavaliações, o valor estava em 5.

Da mesma forma, o exame a fresco e o teste de aminas apresentaram mudanças. Na primeira reavaliação após 30 dias de concluído o tratamento notou-se teste de aminas positivo, isto é, com exacerbação de odor, e exame a fresco negativo, ou seja, sem a presença de *clue cells* que seriam sugestivas de VB. Já no último momento de reavaliação após 90 dias de conclusão da terapia, tanto o teste de aminas quanto o exame a fresco estavam negativos.

Quanto aos exames realizados em laboratório a partir da análise da secreção vaginal observou-se manutenção em relação a maior parte dos achados. A citopatologia oncótica no momento da avaliação revelou sugestiva presença de Gardnerella/Mobiluncus, quadro de inflamação discreta e ausência de achados sugestivos de neoplasia e nos momentos posteriores houve variação apenas do quadro de inflamação como moderada. A coloração de gram através do fluido vaginal apresentou presença de frequentes bacilos gram-negativos e alguns cocos gram-positivos, além de ausência de crescimento fúngico na cultura, em 72 horas de observação.

**Tabela 2** - Dados clínicos e microbiológicos da participante antes e após a terapia com dispositivo a base de LED azul

	<b>Antes</b>	<b>Reavaliação de 30 dias</b>	<b>Reavaliação de 90 dias</b>
<b>Prurido</b>	+	-	-
<b>Corrimento</b>	-	-	-
<b>Ardência</b>	+	-	-
<b>Odor</b>	+	-	-
<b>Eritema</b>	-	-	-
<b>Edema</b>	-	-	-
<b>Dispareunia</b>	+	-	-
<b>Fissuras</b>	-	-	-
<b>Escoriações Vulva Útero</b>	-	-	-
<b>Teste de Aminas</b>	+	+	-
<b>Clue Cells</b>	+	-	-
<b>Citologia</b>	Gardnerella, inflamação discreta	Gardnerella, inflamação moderada	Gardnerella, inflamação moderada
<b>Cultura para Fungos</b>	-	-	-
<b>pH vaginal</b>	6	5	5

Como meio de assegurar ausência de surgimento de achados patológicos foi realizado o exame final de citopatologia oncológica que continuou apresentando parâmetros de normalidade quanto a composição celular.

A participante não relatou surgimento de efeitos adversos como aquecimento, dor ou desconforto durante e/ou após a exposição ao LED azul  $401 \pm 1$  nm e também não foi observado pelo terapeuta o surgimento de eritema na região exposta.

Ao final do período, a paciente atribuiu nota máxima (muito satisfeita) com relação ao grau de satisfação com o tratamento, avaliado através de uma escala Likert de cinco pontos.

Um ano após ocorrida a última reavaliação, foi feito novo contato com a participante para coleta de informações. A mesma referiu estar clinicamente bem, tendo apresentado nesse intervalo de tempo um corrimento claro, fluido, sem odor, sem outros sinais e sintomas associados, com duração de cerca de uma semana e com resolução do quadro sem necessidade de uso de medicação.

## 6 DISCUSSÃO

O presente estudo trata-se de um relatório de pesquisa referente a estudo descritivo laboratorial com caracterização e análise da variação de temperatura ocasionadas pela luz de LED azul. Foi possível observar aumento da temperatura mediante uso da fototerapia, no entanto, uma variação tolerável e que não oferece riscos de queimadura, com regressão desse calor local dentro de um curto intervalo de tempo após findada exposição a luz.

Pensando-se nos efeitos do uso dessa fototerapia previamente em candidíase vulvovaginal descreveu-se também seu uso na VB de repetição, onde foi possível observar resolução do quadro clínico sem surgimento de efeitos adversos e / ou modificações patogênicas em microflora vaginal.

A maioria dos estudos relata que o LED apresenta característica de ser uma fototerapia atérmica, isto é com nenhum ou baixo potencial de aumento de temperatura no local da aplicação<sup>9,21</sup>.

Neste estudo, através do teste realizado com tecido suíno, foi possível observar através de análise com máquina termográfica, um aumento de até aproximadamente 10 °C após os 15 minutos de aplicação com o aparelho em potência máxima, mesmo em partes mais profundas do tecido exposto a luz.

Da mesma forma, um outro experimento realizado anteriormente com LED azul observou aumento da temperatura em 7 °C após aplicação da luz. Porém, este dado foi observado mediante análise da geração do calor pelo próprio dispositivo, sem correlacionar com análise em tecidos<sup>13</sup>.

Estes dados apontam que a emissão de luz pelo LED azul pode apresentar aumento de temperatura, porém, de forma inicial, esse fato não representa uma limitação ao tratamento já que a mesma segue com características de segurança e sem representar fator de desconforto intolerável ou necessidade de interrupção da terapia pelas participantes dos estudos<sup>13,14</sup>.

O aumento da temperatura do tecido ocorre primariamente pela liberação de calor gerada pelo efeito fototérmico da fonte luminosa – neste caso, o LED azul. Além disso, acredita-se que ocorra um aumento mais dissipado da temperatura em tecidos vivos, em comparação com tecidos não vivos, o que pode se justificar pela presença de maior número de pontos emissores de luz em interação com a vascularização local, o que resulta em uma entrega de energia final maior com consequente maior alteração térmica<sup>31,32</sup>.

Apesar disso, estudos apontam que o LED azul é seguro mesmo gerando efeito térmico local, desde que utilizado em dosagem adequada. Experimentos realizados com uso da luz azul

em procedimentos cirúrgicos na mucosa oral mostram que ocorre aumento de temperatura local, principalmente devido à vascularização do tecido, no entanto é possível e segura a utilização dessa fototerapia em seres humanos<sup>31,32</sup>.

O fato de não ter sido observado nenhum efeito adverso como dor, excesso de aquecimento ou desconforto na participante do presente estudo durante ou após a aplicação da luz, justifica-se por essa fototerapia ser uma modalidade terapêutica não invasiva, indolor e que possui penetração superficial<sup>9,12,27</sup>. Alguns estudos já utilizaram a luz azul em humanos em diferentes regiões demonstrando também não haver surgimento de efeitos adversos.

O estudo de Pavie et al. testou a segurança da aplicação da luz de LED azul em genitália feminina saudável e observou que não foram vistos efeitos adversos ou modificações patológicas em microflora vaginal<sup>13,14</sup>. Acredita-se que o mecanismo de ação do LED se dá por fotobiomodulação, isto é, estímulo a células locais, promovendo ativação das mesmas e regularizando seu funcionamento, com mínimo de efeitos adversos. Além disso, esta luz é considerada benigna para exposição em humanos quando utilizadas em comprimento de onda e irradiância adequadas, com aprovação inclusive pela FDA<sup>11,22</sup>.

Quanto a resolução dos quadros infecciosos, a maioria dos estudos apontam o efeito antimicrobiano da luz azul, que por meio da reação causada pela interação da luz com a porfirina endógena presente nas bactérias e fungos ocasiona a destruição do microrganismo<sup>1,12,14</sup>. Apesar disso, no presente estudo, observa-se que não houve destruição da bactéria típica da VB, no entanto houve resolução do quadro clínico.

Acredita-se que isso pode ser justificado pela possível ação da luz na melhora da saúde vaginal, através do mecanismo de fotobiomodulação. Estudos que utilizaram a luz azul em mucosa vaginal apontam para efeitos como melhora de trocas, equilíbrio entre componentes da microbiota e aumento da hidratação tecidual que podem embasar a melhora clínica da participante<sup>20,27</sup>. Além disso, como já citado anteriormente a presença da *Gardnerella* em genitália feminina é um achado comum que não necessariamente indica a presença de quadros infecciosos, desde que não exista exacerbação de sintomas<sup>1</sup>.

A melhora clínica da participante cursando com o desaparecimento de sinais e sintomas pode demonstrar que o LED azul não atua exclusivamente com função antimicrobiana, na destruição do patógeno. Isso reforça a capacidade da luz em promover melhora da saúde vaginal já que a fototerapia promove alterações histológicas como regeneração tecidual e melhora de processos inflamatórios<sup>33,34</sup>.

A *Gardnerella/Mobiluncus* é uma das bactérias normalmente encontradas em casos de VB. No entanto, estudos mostram que ela pode ser encontrada como componente fisiológico

da flora vaginal sem que isso represente um quadro patológico ou que demande intervenção terapêutica. Desta forma, infere-se que apenas caracteriza-se como quadro infeccioso quando existe um desequilíbrio na composição dessa flora, alterando o estado normal saudável da microbiota e exacerbando sinais e sintomas<sup>35</sup>.

Corroborando com o fato de não ter sido constatada a destruição do patógeno mas ter havido resolução do quadro clínico, pode-se citar os efeitos já descritos em literatura sobre a possibilidade da fototerapia promover alterações celulares e moleculares nos tecidos gerando consequentes benefícios. Através da absorção da luz pelos cromóforos endógenos pode-se perceber um aumento na síntese de adenosina trifosfato, adenosina monofosfato cíclico, óxido nítrico e íons de cálcio, o que melhora as trocas teciduais e pode estar correlacionado com processo de manutenção da saúde vaginal<sup>20,25</sup>. Estudos descrevem ainda que as opsinas presentes na derme e epiderme estão correlacionadas com absorção da luz azul violeta em faixa visível e possuem potencial de regeneração tecidual, fator que pode ser importante para a manutenção do equilíbrio da microbiota<sup>25,26</sup>.

A manutenção da saúde vaginal tem sido cada vez mais explorada por estudos e há descrição da interferência de fatores como pH vaginal, composição tecidual e da microbiota vaginal como condições da manutenção da saúde genital feminina<sup>36</sup>. Tendo em vista que alguns estudos descrevem o poder regenerativo, a melhora de circulação local, a tendência de adequação dos índices de pH vaginal e o surgimento da presença de lactobacilos nessa região, acredita-se que o LED azul seja um recurso com potencial no tratamento das infecções vulvovaginais e na manutenção da saúde íntima da mulher, inclusive em diferentes idades e fases da vida<sup>14,20,36</sup>.

Um estudo desenvolvido em pacientes com estenose vaginal observou que através do uso do LED azul houve redução do quadro álgico, melhora da lubrificação local e processo de regeneração tecidual. Estes dados podem embasar o alívio do quadro de dispareunia e dos sintomas de ardência e prurido vaginal referido pela participante deste estudo, após terapia com uso da mesma luz<sup>20,27</sup>.

A participante apresentou redução no valor de pH vaginal quando comparados os momentos de avaliação antes e após 90 dias da realização da terapia. Acredita-se que por ter ocorrido um reequilíbrio na composição da flora vaginal este índice pode ter reduzido, tendendo a uma normalização. Tal fato pode ser visto como um fator protetor do meio vaginal contra infecções por patógenos devido sua característica mais ácida que tem potencial de inibir desequilíbrios na composição da flora<sup>36,37</sup>.



Apesar dos protocolos utilizados neste estudo com relação a tempo, quantidade e intervalo entre sessões, os dados observados tratam-se de fases iniciais e atualmente estão sendo analisadas possibilidades de modificações em relação a metodologias.

## **7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS DO ESTUDO**

Este estudo sugere que o LED azul  $401 \pm 1$  nm seja avaliado em seres humanos por meio de ensaios clínicos buscando avaliação de mudança de característica tecidual por meio de biopsias e análise de resposta clínica através de ensaios clínicos envolvendo um maior número de mulheres. Além disso, recomenda-se maior padronização em relação aos cortes realizados em peça anatômica para análise de temperatura.

Devido a pandemia secundária a COVID-19, doença ocasionada pelo SARS-CoV-2, com período de orientação de isolamento social entre os anos de 2020 e 2021, o ensaio clínico não pode ser continuado entretanto agora, com o novo cenário de controle da situação, as atividades estão sendo retomadas para análises mais específicas.

## 8 CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que o LED azul apresenta valor de pico de  $401 \pm 1$  nm, na potência máxima e, a irradiância média emitida por cada luz de LED foi de  $20,6$  mW/ cm<sup>2</sup>. Além disso, em teste ambulatorial foi possível observar aumento de temperatura em  $10$  °C mediante uso da luz por 15 minutos, sem gerar riscos de queimadura ou intolerância a terapêutica. Nota-se também uma breve regressão a temperatura basal cerca de 5 minutos após findada terapia.

Quanto a análise de resposta clínica observou-se resolução dos sinais e sintomas da VB, sem surgimento de efeitos adversos. Além disso, foi possível notar uma tendência a normalização do valor do pH vaginal e a citologia oncótica manteve-se dentro do perfil de normalidade.

Para avaliar com maior precisão a eficácia dessa técnica, ensaios clínicos randomizados devem ser realizados.

## REFERÊNCIAS

1. Bagnal P, Rizzolo D. Bacterial vaginosis: a practical review. JAAPA. 2017 Dec;30(12):15-21. Available from: doi: 10.1097/01.JAA.0000526770.60197.
2. Ferracin I, Oliveira RMW. Corrimento vaginal: causa, diagnóstico e tratamento farmacológico. Infarma 2005; 17 (5/6).
3. Leite SRRF, Amorim MMR, Leite TNF, Oliveira VS, Ferreira Junior JAA, *et al.* Perfil clínico e microbiológico de mulheres com vaginose bacteriana. Rev Bras Ginecol Obstet. 2010; 32(2):82-7.
4. Eleutério Junior J, Eleutério RMN, Martins LA, Giraldo PC, Gonçalves AKS. Diagnostic Cytopathology. 2017;1-5.
5. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Am J Med [Internet]. 1983 Jan [cited 2020 Sep 8];74(1):14-22. Available from: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)91112-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)91112-9)
6. Sobel R, Sobel JD. Metronidazole for the treatment of vaginal infections. Expert Opin Pharmacother. 2015;16(7): 1109-1115.
7. Schwebke JR, Morgan FG Jr, Koltun W, Nyirjesy P. A phase-3, double-blind, placebo-controlled study of the effectiveness and safety of single oral doses of secnidazole 2 g for the treatment of women with bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol. 2017 Dec;217(6):678.e1-678.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2017.08.017. Epub 2017 Sep 1. Erratum in: Am J Obstet Gynecol. 2018 Jul;219(1):110. PMID: 28867602.
8. Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. J Antimicrob Chemother 2002;49:897-903.
9. Dourado KBV, Junior Carnevali LC, de Paulo RJF. Ledterapia: uma nova perspectiva terapêutica ao tratamento das doenças de pele, cicatrização de feridas e reparação tecidual. Ensaio e ciência: ciências agrárias, biológicas e da saúde. 2011; 15 (6): 231-248.
10. Guffey JS, Wilborn J. In vitro bactericidal effects of 405-nm and 470-nm blue light. Photomed Laser Surg. 2006; 24(6): 684-8.
11. Inamura T, Tatehara S, Takebe Y, Tokuyama R, Ohshima T, Maeda N *et al.* Antibacterial and antifungal effect of 405 nm monochromatic laser on endodontopathogenic microorganisms. Int J Photoenergy. 2014: 1-7.
12. Ganz RA, Viveiros J, Ahmad A, Ahmadi A, Khalil A, Tolkoff J, *et al.* Helicobacter pylori in patients can be killed by visible light. Lasers Surg Med. 2005; 36(4): 260-265. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.20161>.
13. Robatto M, Pavie MC, Tozetto S, Brito MB, Lordêlo P. Blue light emitting diode in treatment of recurring vulvovaginal candidiasis: a case report. 2017;5(4):162-168. doi:

17267/2317-3386bjmhh.v5i4.1472.

14. Pavie MC, Robatto M, Bastos M, Tozetto S, Boas AV, Vitale SG, Lordelo P. Blue light-emitting diode in healthy vaginal mucosa-a new therapeutic possibility. *Lasers Med Sci.* 2019 Jul;34(5):921-927. doi: 10.1007/s10103-018-2678-3.
15. Vink E, Cagnie BJ, Cornelissen MJ, Declercq HÁ, Cambier DC. Increased fibroblast proliferation induced by light emitting diode and low power laser irradiation. *Lasers in medical science, London*, v. 18, n.2, 99-95.
16. Meyer PF, Sc D, Araújo HG De, Goretti M, Carvalho F, Ingrid B, et al. Assessment of effects of LED on skin wound healing in Wistar rats. 2010;11:428–32.
17. Agnes JE. *Eu sei eletroterapia*. 2 ed. Santa Maria: Pallotti, 2011.
18. Murdoch LE, McKenzie K, Maclean M, MacGregor SJ, Anderson JG. Lethal effects of high-intensity violet 405-nm light on *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans*, and on dormant and germinating spores of *Aspergillus niger*. *Fungal Biol [Internet]*. 2013;117(7-8):519–27.
19. Heiskanen V, Hamblin MR. Photobiomodulation: lasers vs. light emitting diodes? *Photochem Photobiol Sci.* 2018 Aug 8;17(8):1003-1017. doi: 10.1039/c8pp90049c. Erratum in: *Photochem Photobiol Sci.* 2018 Oct 31;18(1):259-259.
20. Barros D, Alvares C, Alencar T, et al. Blue LED as a new treatment to vaginal stenosis due pelvic radiotherapy: Two case reports. *World J Clin Cases.* 2021;9(23):6839-6845. doi:10.12998/wjcc.v9.i23.6839.
21. Corazza AV. *Fotobiomodulação comparativa entre laser e led de baixa intensidade na angiogenese de feridas cutâneas de ratos.* [mestrado] São Paulo. 2005. USP.
22. Whelan HT, Smits RL Jr, Buchman EV, Whelan NT, Turner SG, Margolis DA, *et al.* Effect of NASA light-emitting diode irradiation on wound healing. *J Clin Laser Med Surg.* 2001 Dec;19(6):305-14.
23. Elman M, Slatkine M, Harth Y. The effective treatment of acne vulgaris by a high-intensity, narrow band 405–420 nm light source. *J Cosmetic & Laser Ther.* 2003; 5: 111–116.
24. Morton CA, Scholefield RD, Whitehurst C, Birch J. An open study to determine the efficacy of blue light in the treatment of mild to moderate acne. *J Dermatolog Treat.* 2005;16:219–223.
25. de Freitas LF, Hamblin MR. Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy. *IEEE J Sel Top Quantum Electron.* 2016;22
26. Vladimirov YA, Osipov AN, Klebanov GI. Photobiological principles of therapeutic

- applications of laser radiation. *Biochemistry (Mosc)*. 2004;69:81–90.
27. T Cerentini, D Barros, A Teles, E Anuniação, T Gomes, L Nery, et al. Led light in the treatment of genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: preliminary results of a randomized clinical trial. *Continence*.2022; 2(2):100203. <https://doi.org/10.1016/j.cont.2022.100203>.
  28. Opel DR, Hagstrom E, Pace AK, Sisto K, Hirano-Ali SA, Desai S, Swan J. Light-emitting Diodes: A Brief Review and Clinical Experience. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015 Jun;8(6):36-44. PMID: 26155326; PMCID: PMC4479368.
  29. Gold JM, Shrimanker I. Physiology, Vaginal. 2022 Jul 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 31424731.
  30. Schimpf MO, Harvie HS, Omotosho TB, Epstein LB, Jean-Michel M, Olivera CK, Rooney KE, Balgobin S, Ibeanu OA, Gala RB, Rogers RG; Society of Gynecologic Surgeons Fellows' Pelvic Research Network. Does vaginal size impact sexual activity and function? *Int Urogynecol J*. 2010 Apr;21(4):447-52. doi: 10.1007/s00192-009-1051-2. Epub 2009 Dec 4. PMID: 19960183; PMCID: PMC2893226.
  31. Palaia G, Pergolini D, D'Alessandro L, Carletti R, Del Vecchio A, Tenore G, Di Gioia CRT, Romeo U. Histological Effects of an Innovative 445 Nm Blue Laser During Oral Soft Tissue Biopsy. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Apr 13;17(8):2651. doi: 10.3390/ijerph17082651. PMID: 32294912; PMCID: PMC7215754.
  32. Palaia G, D'Alessandro L, Pergolini D, Carletti R, Di Gioia CRT, Romeo U. In vivo clinical and histological thermal effect of a 445 nm diode laser on oral soft tissues during a biopsy. *J Oral Sci*. 2021 Jun 29;63(3):280-282. doi: 10.2334/josnusd.20-0665.
  33. de Carvalho FB, Andrade AS, Rasquin LC, de Castro IV, Cangussu MC, Pinheiro AL, dos Santos JN. Effect of laser ( $\lambda$  660 nm) and LED ( $\lambda$  630 nm) photobiomodulation on formocresol-induced oral ulcers: a clinical and histological study on rodents. *Lasers Med Sci*. 2015;30:389–396.
  34. Takada A, Matsushita K, Horioka S, Furuichi Y, Sumi Y. Bactericidal effects of 310 nm ultraviolet light-emitting diode irradiation on oral bacteria. *BMC Oral Health*. 2017;17:96.
  35. Kairys N, Garg M. Gardnerella. [Updated 2021 Aug 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459350/>.
  36. Chee WJY, Chew SY, Than LTL. Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. *Microb Cell Fact*. 2020 Nov 7;19(1):203. doi: 10.1186/s12934-020-01464-4. PMID: 33160356; PMCID: PMC7648308.

37. Donders GG. Definition and classification of abnormal vaginal flora. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2007. 21(3):355–373.

## APÊNDICES

### Apêndice A – Protocolo “Light emitting diode for the treatment of genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: study protocol for a double blinded trial, publicado na revista: International Journal of Clinical Trials.

International Journal of Clinical Trials  
Barros D et al. *Int J Clin Trials*. 2021 Aug;8(3):211-217  
<http://www.ijclinicaltrials.com>

pISSN 2349-3240 | eISSN 2349-3259

DOI: <https://dx.doi.org/10.18203/2349-3259.ijct20211961>

#### Protocol

### Light emitting diode for the treatment of genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: study protocol for a double blinded trial

Daniela Barros<sup>1,2</sup>, Maria Clara Pavie<sup>2</sup>, Roseny Ferreira<sup>2</sup>, Cecília Alvares<sup>2</sup>, Teresa Costa<sup>2</sup>, Priscila Baqueiro<sup>2</sup>, Ananda Machado Rego<sup>2</sup>, Emylle Anunciação<sup>2</sup>, Augusto Mariano<sup>2</sup>, Júlia Lopes<sup>2</sup>, Patrícia Lordêlo<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Oncology, Hospital Santa Izabel, Salvador, Brazil

<sup>2</sup>Pelvic Floor Care Center (CAAP), Medicine and Human Health at the Bahiana School of Medicine and Public Health, Salvador, Salvador, Brazil

**Received:** 01 May 2021

**Revised:** 17 May 2021

**Accepted:** 18 May 2021

**\*Correspondence:**

Dr. Patrícia Lordêlo,

E-mail: [pvslordelo@hotmail.com](mailto:pvslordelo@hotmail.com)

**Copyright:** © the author(s), publisher and licensee Medip Academy. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

#### ABSTRACT

**Background:** Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) after breast cancer are secondary to many mechanisms such long-term side effects of cancer treatment. Light-Emitting Diode (LED) is a treatment aimed at improving vaginal epithelial tissue. This study will aim to analyze the effects of 405 nm LED on GSM of breast cancer survivors.

**Methods:** This double-blind, randomized clinical trial will be conducted with breast cancer survivors aged 18-65 years, diagnosed with GSM, with at least one sign and one symptom of GSM and vaginal pH $\geq$ 5 or proven cytologic hypotrophy or atrophy. Pregnant women, those who received hormone replacement within the prior 6 months, with active vaginal infection, impaired comprehension, neurological disease, and progression to metastatic disease during the protocol, will be excluded. LED will be applied intravaginally with gel heated to 38°C. Each 5/weekly session will last 8 minutes, concurrent with pelvic floor muscle kinesiotherapy. The control group will be treated with the same protocol with LED device turned off. Response will be assessed with the Vaginal Maturation Index analysis, vaginal cytology, and questionnaires to evaluate urinary complains, sexual function, genital self-image and quality of life. Satisfaction will be assessed using a Visual Analog and Likert scale. Measurements will be performed pre-treatment, post-treatment week-3, and month-2 and 3.

**Conclusions:** We aim to identify the benefits of LED for breast cancer survivors with GSM.

**Trial registration:** Clinical trials registration number NCT03833726-version 2.0, July 28, 2019.

**Keywords:** Breast neoplasms, GSM, LED, Photobiomodulation, Therapy

#### INTRODUCTION

Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) affects about 50% of menopausal women and up to 70% of breast cancer patients who are undergoing treatment. Symptoms are due to a decrease in hormone levels or due to blocking of circulating estrogen, inducing functional changes in the vagina such as loss of superficial cells and loss of the acidic environment.<sup>1</sup>

Patients may experience chronic or permanent symptoms like pruritus, pain, burning, dysuria, erythema, vaginal dryness, dyspareunia, and fissure, even if actual menopause has not occurred. It results in the consequence of down regulation of proliferation of connective tissue, the fragmentation of elastin, and collagen hyalinization.<sup>1</sup>

This post-cancer treatment complication triggers loss of global quality of life and sexual interest and function, and



pharmacologic interventions such as hormonal replacement are contra-indicated in breast cancer survivors. Lubricants and moisturizers are available options to help improve dryness only, but they don't provide sustained response or relieve other symptoms.<sup>2-4</sup>

Phototherapy can provide fibroblast stimulation and increase microcirculation, and recent noncontrolled trials suggest that it potentially restore epithelial integrity.<sup>5-8</sup> Previous exploratory pilot trials have demonstrated potential benefits of intravaginal treatments.<sup>9</sup> Research group recently published a case report that demonstrated a response to recurrent vulvovaginal candidiasis and the post-radiation treatment long-term sequelae (in press).<sup>10,11</sup> A clinical trial for recurrent vaginal candidiasis is ongoing. We previously conducted a pilot study with non-cancer post-menopause syndrome patients with promising results (in press) with three sessions with a LED device and good tolerance was observed. Now, we propose randomized trial to verify efficacy of phototherapy compared to usual kinesiotherapy treatment.

**Hypothesis**

We hypothesize that LED has a positive effect on cell maturation, vaginal pH, sexual function, and quality of life in women with GSM after breast cancer treatment.<sup>12</sup>

**Aims of study**

Aims of study to test hypothesis that LED has a positive effect on cell maturation, vaginal pH, sexual function, and quality of life of women with GSM after breast cancer treatment.

**METHODS**

**Study design**

Figure 1 shows spirit schedule of enrolment interventions and assessment. The LED for the treatment of GSM in breast cancer survivors (LEDCA) trial is designed as a phase II randomized, controlled, double-blind trial with 2 parallel non-stratified groups that will be performed at a specialized Pelvic Floor Care Center in Salvador - Brazil (Figure 2).

**Ethics approval**

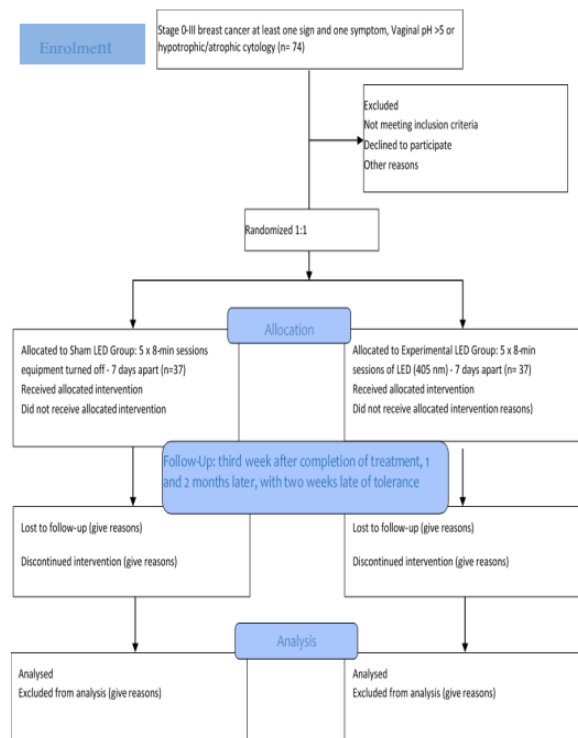
This study was approved by the research ethics committee of the Bahiana School of Medicine on October 24, 2017, through CAAE 72147317.9.0000.5544 and will be in accordance with good clinical practice guidelines and Declaration of Helsinki and all participants will provide written informed consent before any protocol procedures.

This study will be funded by the Bahiana School of Medicine and Public Health, without funding from public or private entities.

**Schedule of enrolment, interventions, and assessments**

TIMEPOINT**	Enrolment	Allocation	STUDY PERIOD							
			Post-allocation	Follow-up 1	Follow-up 2	Close-out				
	-t <sub>1</sub>	0	t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>	t <sub>3</sub>	t <sub>4</sub>	t <sub>5</sub>	t <sub>6</sub>	t <sub>7</sub>	t <sub>8</sub>
<b>ENROLMENT:</b>										
Eligibility screen	X									
Informed consent	X									
Sociodemographic and clinical features	X									
Allocation		X								
<b>INTERVENTIONS:</b>										
LED + Kinesiotherapy			←————→							
SHAM + Kinesiotherapy			←————→							
<b>ASSESSMENTS:</b>										
FSFI Questionnaire	X						X	X	X	
FGCS Questionnaire	X						X	X	X	
ICIQ Questionnaire	X						X	X	X	
QS-F Questionnaire	X						X	X	X	
FACT-B Questionnaire	X						X	X	X	
SF-36 Questionnaire	X						X	X	X	
Likert Scale							X	X	X	
VAS			X	X	X	X	X	X	X	
Vaginal pH measurement	X						X	X	X	
Vaginal Health Scale	X						X	X	X	
Vaginal cytological sample	X						X	X	X	
PERFECT	X						X	X	X	
NCI Toxicity Scale	X						X	X	X	

**Figure 1: Spirit checklist: schedule of enrolment interventions and assessment.**



**Figure 2: Study flowchart according to CONSORT.**

### Patients

The study will include women aged between 18 and 65 years with pathological proven breast cancer after completion of surgical treatment, chemo and adjuvant radiation therapy classified as stage 0-III according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC) and International Union Against Cancer (UICC) of classification of malignant tumors-Tumor Node Metastasis (TNM) classification (8<sup>th</sup> edition).<sup>13</sup>

GSM will be diagnosed in the presence of at least one self-reported symptom and one sign identified upon gynecological examination (of external structures, introitus, and vaginal mucosa).<sup>3</sup> If vaginal pH>5.0, patients will be included if no exclusion criteria are met. If vaginal pH<5.0, we will wait until vaginal cytology confirms atrophy or hypotrophy before including the patient in the study.

Patients will be excluded from the study if they have received hormonal replacement for menopause symptoms in the past 6 months, are pregnant, have a diagnosis of vaginal infection, have difficulty understanding the proposed instruments, have been diagnosed with chronic neurological degenerative diseases that preclude to stay in dorsal recumbent position, have shown progression to metastatic disease during protocol, or have received any vaginal photo application treatment in 3 months prior.

### Patient evaluation

After the diagnosis of GSM is confirmed, the patient will be asked to answer a sociodemographic and clinical questionnaire, with questions about gynecological and obstetric history. To analyze sexual function, the Female Sexual Function Index (FSFI) and the Sexual Quotient-Female Version (QS-F) questionnaires will be administered.<sup>14,15</sup> Satisfaction and confidence about self-image will be quantified using the free Female Genital Self-Image Scale (FGSIS-7).<sup>16</sup> Urinary symptoms will be measured with the International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form (ICIQ-SF).<sup>17</sup> Aspects of quality of life will be measured with Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Cancer (FACT-B), medical outcomes 36-item Short-Form Health Survey (SF-36), and Visual Analog Scale Scores.<sup>18,19</sup> FACT-B questionnaire will be used to assess treatment effect, measured by mean (or median) of questionnaire results.

Vaginal pH tape assessment, the Vaginal Maturation Index, and the Vaginal Health Scale will be assessed before patient randomization and after each reassessment.<sup>20</sup> The Vaginal Maturation Index will be assessed by a tertiary lab and evaluated the presence of three kinds of vaginal epithelial cells: parabasal, intermediate, and superficial. This index helps to interpret the atrophy severity, (0-49=severe, 50-64=moderate, and 65-100=discrete). The Vaginal Health Scale is a subjective scale that quantifies in numbers impression of examiner about fluids, readiness, hydration, and fragility

range, scored between 0 and 25.

Adverse events will be registered according to the Common Toxicity Criteria Adverse Events version 4.0 (CTCAE v. 4.0)-NCI toxicity scale.<sup>21</sup> Adverse events will be classified as either possibly, probably, or definitely related to LED.

### Description of procedure

Sociodemographic data will be collected including age, race, financial status, body mass index, gynecological history, urinary symptoms, sexual habits, and cancer treatments. Patients will undergo a physical exam to determine signs of vulvovaginal atrophy.

Before the first treatment, a small speculum will be inserted inside the vagina and the pH will be quantified using pH tape (MColorpHast™, Merck, Darmstadt, Germany) held against the lateral wall for 30s. After that, a pap smear will be performed using a cytobrush and the cell samples will be placed onto a glass slide and preserved with 99% alcohol. Speculum will be removed, and pelvic floor muscle analysis will be performed using the PERFECT protocol with water-based gel.<sup>22</sup>

The intervention will comprise five sessions of treatment or sham with insertion of the device with gel heated to 38°C lasting 8 minutes with a 7-day interval between sessions. The LED sham sessions will follow the same pattern of treatment; however, the device will be turned off. A 405±5 nm blue LED (Figure 3) with a power of 30 W and a mean irradiance of 0.000773 W/cm<sup>2</sup>, and consistent insertion with 38°C heated gel will be used. Then, patients will receive pelvic kinesiotherapy sessions as per the department protocol (2xseries of 10 sustained contractions of 5s each, interchanging with 10s of relaxation and 2x series of maximum fast contractions, interchanging with 4s of relaxation).



**Figure 3 (A and B): Blue LED device and blue LED device on, Energy model, DGM®.**

Participants will be asked to avoid applying vaginal moisturizers and lotions before treatment and asked to communicate any changes in oncological treatment. Interruptions in treatment of up to 3 weeks will be permitted. If less than 3 sessions are executed, this will be considered abandoned treatment and patients will be offered a re-start. If the patient receives three or four sessions, the patient will be considered treated. Criteria for discontinuance will be severe adverse event (grade 3 or 4) according to according to the Common Toxicity Criteria Adverse Events version 4.0 (CTCAE v. 4.0)-National Cancer Institute (NCI) toxicity scale or withdrawal of consent.<sup>21</sup> Emergency unblinding code breaks should occur in the presence of grade 3 and 4 toxicity and the patient will be sent to the gynecologist or psychologist if they feel any physical or psychological damage. Cross-over will be allowed if we can identify the benefits.

Randomization will be performed by a staff member who will not participate any further in the research, and sequences will be created using Microsoft excel for windows 2007 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) and will be unknown to the investigator. Due to the nature of the intervention, the staff responsible for executing the intravaginal treatment can not be blinded to allocation, but the patient, data collectors, and staff responsible for data analysis will be blinded to treatment allocation.

The patients will be randomly divided 1:1 to either the LED group or LED Sham group. Both patients and kinesiotherapy physiotherapists will not be aware of treatment allocation. Only the physiotherapist who executes the LED procedure will have access to allocation information.

#### ***Evaluation of therapeutic response***

The evaluations will be scheduled for the third week after completion of treatment, 1 month later (7 weeks after treatment), and 2 months later, (15 weeks after treatment), with two weeks late of tolerance.

The influence that missing data may have on the results will be assessed via a sensitivity analysis of augmented data sets. Dropouts (essentially, patients who withdraw consent for continued follow-up) will be included in the analysis using modern imputation methods for missing data.

#### ***Interim analysis***

An interim analysis will be performed on the primary endpoint when 50% of patients have been randomized and have completed 3 months of follow-up. The interim analysis will be performed by an independent statistician blinded to treatment allocation and published as partial results reporting.

To assess domains of sexual functioning (e.g., desire, sexual arousal, lubrication, orgasm, satisfaction, pain, or discomfort) and estimate female sexual dysfunction, we will use the FSFI Full scale score, validated for the Brazilian Portuguese population. The FSFI has a range of scores between 2 and 36 and is a brief, multidimensional questionnaire used to assess key dimensions of sexual function in women.

A free translation to Brazilian Portuguese of Sexual Quotient-Female Version (QS-F), which is a ten-question life domain with a total score ranging from 0 to 100, will be used to screen for sexual dysfunction. A score between 82 and 100 indicates good to excellent, 62 and 80 indicates fair to good, 42 and 60 indicates unfavorable to fair, 22 and 40 indicates bad to unfavorable, and 0 to 20 indicates null to bad.

Satisfaction and confidence in self-image will be quantified using a free translation to Brazilian Portuguese of the 7-Question Female Genital Self-Image Scale (FGSIS-7). Scores range from 7-28 and higher scores indicate better self-image.

Urinary symptoms will be measured with the ICIQ-SF, validated for the Brazilian Portuguese population.

Aspects of quality of life will be measured using FACT-B, SF-36, and VAS scores. The FACT-B questionnaire validated for the Brazilian Portuguese population rates quality of life in terms of physical (PWB), social/family (SWB), emotional (EWB), functional wellbeing (FWB), breast cancer subscale (BCS), and arm subscale (ARM) aspects. The total score range is 0 to 148 and it is calculated by adding the subscales (PWB with SWB, EWB, FWB and BCS) and higher scores indicate better quality of life.

The SF-36 validated for the Brazilian Portuguese population will also be used and compared with FACT-B results. The SF-36 has a range of scores between 0 and 100, it analyzes self-care ability, pain, vitality, and mental status including mood and wellbeing, and lower values indicate poorer quality of life.

At each study visit, patients will be questioned about adverse events they have experienced since the last study visit, and patients will be analyzed in accordance with the appearance of symptoms during treatment. Self-administered questionnaires will be administered before each session using a VAS with a range 0 to 10 (0=no symptoms, 10=severe symptoms) to determinate tolerance, toxicity, dryness, dyspareunia, pruritus, laxity, burning, and introitus pain.

A Likert scale will be used at reassessment to measure the individual's satisfaction, scaled from 1 to 5 (1=no happy at all with the treatment, 5=very happy with the treatment).

Vaginal pH tape measurement will be performed before randomization and physical exam and after each reassessment.

The maturation vaginal index will be assessed by a tertiary lab and will evaluate the relationship between the three kinds of vaginal epithelial cells: parabasal, intermediate, and superficial. This index helps to interpret the atrophy severity (0 to 49=severe, 50 to 64=moderate, and 65 to 100=discrete).

Vaginal health is a subjective scale that quantifies in numbers the impression of the examiner in terms of fluids, readiness, hydration, and fragility range 0 to 25, and will be performed before randomization, physical exam, and after each reassessment.

Patients will be informed about potential risks and harms including burning sensation, itching, and temporary increase of vaginal discomfort.

Adverse events will be registered and graduated according to the Common Toxicity Criteria Adverse Events version 4.0 (CTCAE v. 4.0)-NCI toxicity scale. Adverse events will be classified as either possibly, probably, or definitely related to LED.

#### **Data management**

Patient files will be registered in numerical order and stored in a secure and accessible place and manner. Paper and electronic patient files will be maintained in storage for a period of 5 years after completion of the study and the authors will be responsible for access control and draft writing.

#### **Statistics**

For the elaboration of the database, and descriptive and analytical analysis, the Software Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 14.0 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA) will be used. The normality of the variables will be verified through descriptive statistics and the Shapiro-Wilk test. Categorical variables will be expressed as absolute values and percentages (n [%]), continuous variables with normal distribution will be expressed as mean and standard deviation (mean  $\pm$ SD), and with asymmetric distribution, as median and interquartile range. Unpaired inferences and paired inferences will be analyzed using a Chi-Square test ( $\chi^2$ ) or a Fisher's exact test, respectively. For paired intragroup analyses, a paired student's t test or Wilcoxon test will be used. For unpaired intergroup analyses, the Student's t test or Mann-Whitney U test will be used depending on normality. The level of significance will be 5%.

This protocol publication intends to granting public access to full protocol, and once all analysis completed, data will be sent to appropriate publication.

#### **Sample size**

We estimated sample size using a Winpepi calculator v. 11.65. Results showed that a sample of 74 patients, 37 in each group, inflated to compensate for 10% non-inclusion rate or loss (based on the study by Yaralizadeh et al and a SD of 15.3 in the treatment group and SD of 8 in the control group would detect a 10-point difference in the vaginal cell maturation index with an alpha error of 0.05 and power of 80%.<sup>23</sup>

For co-primary analysis of sexual quality of life, we estimated a sample size of 58 patients for a detectable difference of 5 points on the FSFI with an SD of 7.7 and 5.6 and an alpha error of 0.05 and power of 80%.

#### **DISCUSSION**

Because it has a clinical trial methodology, the execution may provide proof of the safety and efficacy of a conservative and non-medicated therapeutic protocol, in addition to the use of a product with a patent by a physical therapist researcher (patent deposit number BR 10 2017 026980 9). It is noteworthy that the technique, in addition to the device, was developed by the group and will be of great value to physiotherapists, as it will be another resource for performance in the area of women's health, representing an important impact on the marketing aspect for professionals graduated in physiotherapy.

Since the hormonal mechanisms of breast cancer carcinogenesis have been discovered, endocrine therapy has been used as a strategy to increase cancer control and promote a lower risk of recurrence; however, hormone therapy evokes menopausal symptoms as common late toxicity prevents endogenous estrogens from functioning properly and promotes down regulation of hormone levels. The limitations of the available treatments for symptom relief have encouraged researchers to seek strategies to treat GMS and will not increase the systemic risk of recurrence.<sup>3,4,6</sup>

Substantial evidence demonstrates that local treatment with fractional LASER devices such as CO<sub>2</sub> or Er:YAG on the skin and intravaginally propels recovery of epithelium thickness and tissue vascularization, and improves quality of life and sexual symptoms. However, it has not yet been established how many sessions are needed and the optimal duration of each session for safe and effective treatment.<sup>8</sup> Despite the benefits, these treatments are expensive and bothersome, so treatment based on an alternative light-based device may be a more comfortable and less expensive method for achieving similar result.

A previous multicenter study using blue LED (415 nm), red LED (660 nm), and infrared LED (850 nm) showed promising results on epithelial maturation and also on FSFI scores; however, patients were only followed up for a short time and there was no control group.<sup>9</sup>

We hypothesized that the potential to evoke blood flow could promote local neovascularization and neocollagenesis; however, the relationship between the severity of complaints and the severity of decidual changes is not known, so we plan to compare the different parameters simultaneously, such as vaginal pH, the Vaginal Health Index, the Vaginal Maturation Index, VAS, and validated questionnaires in order to investigate the predominant complaints, such as dryness perception, pruritus, dyspareunia, and urinary symptoms.

## CONCLUSION

In conclusion, the expected outcome of this prospective placebo controlled clinical trial is to demonstrate the subjective and objective benefits of this feasible local treatment that can be implemented in clinical practice as a safe alternative treatment method for oncologic patients with GSM.

## ACKNOWLEDGEMENTS

All authors would like to thank the members of the Pelvic Floor Care Center (CAAP) and the Bahiana School of Medicine and Public Health. The government institutions CNPQ and FAPESB for promoting research.

*Funding: No funding sources*

*Conflict of interest: None declared*

*Ethical approval: The study was approved by the Institutional Ethics Committee of Bahiana School of Medicine*

## REFERENCES

- Portman DJ, Gass MLS. Genitourinary Syndrome of Menopause: New Terminology for Vulvovaginal Atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *J Sex Med*. 2014;11:2865-72.
- Kyveritakis I, Ziller V, Hars O, Bauer M, Kalder M, Hadji P. Prevalence of menopausal symptoms and their influence on adherence in women with breast cancer. *Climacteric*. 2014;17(3):252-9.
- Moreno AC, Sikka SK, Thacker HL. Genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: Treatments are available. *Cleve Clin J Med*. 2018;85(10):760-6.
- Lester J, Pahouja G, Andersen B, Lustberg M. Atrophic vaginitis in breast cancer survivors: a difficult survivorship issue. *J Pers Med*. 2015;5(2):50-66.
- Lanzafame RJ, De la Torre S, Leibaschoff GH. The Rationale for Photobiomodulation Therapy of Vaginal Tissue for Treatment of Genitourinary Syndrome of Menopause: An Analysis of Its Mechanism of Action, and Current Clinical Outcomes. *Photobiomodulation, Photomedicine Laser Surg*. 2019;37(7):395-407.
- Sussman TA, Kruse ML, Thacker HL, Abraham J. Managing Genitourinary Syndrome of Menopause in Breast Cancer Survivors Receiving Endocrine Therapy. *J Oncol Pract* 2019;15(7):363-70.
- Opel DR, Hagstrom E, Pace AK, Sisto K, Hirano-Ali SA, Desai S et al. Light-emitting diodes: a brief review and clinical experience. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015;8(6):36-44.
- Arroyo C. Fractional CO2 laser treatment for vulvovaginal atrophy symptoms and vaginal rejuvenation in perimenopausal women. *Int J Women's Health*. 2017;9:591-5.
- García PN, Elias JA, Parada JG, Luciañez DZ. Management of Vaginal Atrophy with Intravaginal Light-Emitting Diodes (LEDs). *Pint H Int J Obst Gynaecolo Res*. 2018;5(2):632-41.
- Pavie MC, Robatto M, Bastos M, Tozetto S, Vilas-Boas A, Vitale SG, Lordelo P. Blue light-emitting diode in healthy vaginal mucosa-a new therapeutic possibility. *Lasers Med Sci*. 2019;34(5):921-7.
- Robatto M, Pavie MC, Tozetto S, Brito MB, Lordélo P. Blue light emitting diode in treatment of recurring vulvovaginal candidiasis: a case report. *Brazilian J Med Human Health*. 2017;5(4):162-8.
- Nilsson K, Risberg B, Heimerc G. The Vaginal Epithelium in the Postmenopause: Cytology, Histology and Ph as Methods of Assessment. *Maturitas*. 1995;5122(94):51-6.
- American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual-8<sup>th</sup>*. Chicago-IL. Springer. 2017;983.
- Hentschel H, Alberton DL, Capp E, Goldim JR, Passos EP. Validação Do Female Sexual Function Index (FSFI) Para Uso Em Língua Portuguesa *Revista HCPA*. 2007;27(1):10-4.
- Helena C, Abdo N. Quociente sexual feminino: um questionário brasileiro para avaliar a atividade sexual da mulher. *Medibina Sex*. 2009;14(2):89-91.
- Herbenick D, Reece M. Development and validation of the female genital self-image scale. *J Sex Med*. 2010;7(5):1822-30.
- Tamanini JTN, Dambros M, D'Ancona CAL, Palma PCR, Rodrigues Netto NJr. Validação para português do "International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form" (ICIQ-SF). *Rev Saúde Pública*. 2004;38(3):438-44.
- Michels FAZ, Latorre MRDO, Maciel MS. Validação e reprodutibilidade do questionário FACTB+4 de qualidade de vida específico para câncer de mama e comparação dos questionários IBCSG, EORTC-BR23 e FACT-B+4. *Cad Saúde Colet*. 2012;20(3):321-8.
- Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução e validação do SF36. *Rev Bras Reumatol*. 1999;39(3):143-50.
- Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. *Maturitas*. 1995;22:S1-5.
- U.S. Department of Health and Human Services. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 2017;5.0*.
- Laycock J, Jerwood D. Pelvic Floor Muscle

- Assessment: The PERFECT Scheme. *Physiotherapy*. 2001;87(12):631-42.
23. Yaralizadeh M, Abedi P, Najar S, Namjoyan F, Saki A. Effect of *Foeniculum vulgare* (fennel) vaginal cream on vaginal atrophy in postmenopausal women: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Maturitas*. 2016;84:75-80.

**Cite this article as:** Barros D, Pavie MC, Ferreira R, Alvares C, Costa T, Baqueiro P, et al. Light emitting diode for the treatment of genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: study protocol for a double blinded trial. *Int J Clin Trials* 2021;8(3):211-7.

## Apêndice B – Patente Publicada



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(21) BR 102017026980-9 A2**



\* B R 1 0 2 0 1 7 0 2 6 9 8 0 A 2 \*

**(22) Data do Depósito: 14/12/2017**

**(43) Data da Publicação Nacional: 25/06/2019**

**(54) Título:** DISPOSITIVO DE LED PARA TRATAMENTOS VAGINAIS

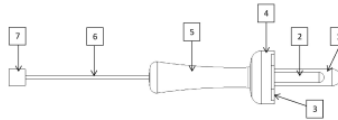
**(51) Int. Cl.:** A61N 5/06.

**(52) CPC:** A61N 5/0603; A61N 2005/063; A61N 2005/0652.

**(71) Depositante(es):** FUNDAÇÃO BAHIANA PARA DESENVOLVIMENTO DAS CIÊNCIAS.

**(72) Inventor(es):** PATRÍCIA VIRGINIA LORDELO SILVA GARBOGGINI; MARIANA ROBATTO DANTAS LEAL; MARIA CLARA NEVES PAVIE CARDOSO LIMA.

**(57) Resumo:** DISPOSITIVO DE LED PARA TRATAMENTOS VAGINAIS O objetivo da presente patente de invenção (PI) é descrever um equipamento de fototerapia com emissão de luz de LED no comprimento de onda variando entre 390-490 nm, passando pelo Ultra Violeta A e pela região visível do violeta e azul. Este dispositivo irá disponibilizar uma nova possibilidade terapêutica para as alterações vulvovaginais e para aplicação comercial entre os profissionais que atuam na área da saúde da mulher, entre outros. Será desenvolvido um dispositivo portátil composto por LEDs em cor azul (390 a 490 nm) com possibilidade de emissão da luz em região interna ao canal vaginal e/ou região externa da vulva. A obtenção de um novo tratamento de alterações vaginais, proposto e revelado nesta patente de invenção, visa solucionar o problema da dificuldade no manejo clínico de algumas vulvovaginites, principalmente as de características recorrentes. Ressalta-se ainda como vantagem apresentada pela invenção, o fato do produto ser portátil, intravaginal, não invasivo e de fácil manuseio.



## Apêndice C – Artigo intitulado “Ultraviolet A/blue light-emitting diode therapy for vulvovaginal candidiasis: a case presentation”, publicado na revista *Lasers in Medical Science*

Lasers in Medical Science  
<https://doi.org/10.1007/s10103-019-02782-9>

ORIGINAL ARTICLE



### Ultraviolet A/blue light-emitting diode therapy for vulvovaginal candidiasis: a case presentation

Mariana Robatto<sup>1,2</sup> · Maria Clara Pavie<sup>1,2</sup> · Igor Garcia<sup>1</sup> · Manoela Porto Menezes<sup>1,2</sup> · Milena Bastos<sup>1</sup> · Handerson Jorge Dourado Leite<sup>1</sup> · Andreia Noites<sup>3</sup> · Patrícia Lordelo<sup>1,2</sup>

Received: 3 July 2018 / Accepted: 27 March 2019  
 © Springer-Verlag London Ltd., part of Springer Nature 2019

#### Abstract

Vulvovaginal candidiasis (VVC) is a frequent infection of the female genitourinary tract. It is considered the second most common genital infection in women, after bacterial vaginosis. VVC is treated with oral or topical azole derivatives. However, these agents may lead to adverse reactions and their chronic use might lead to resistance to antifungal agents. Given that the ultraviolet A/blue light-emitting diode (LED) is an electromagnetic radiation source with antimicrobial properties, it is hypothesized that this resource may be a non-drug alternative to the treatment of vulvovaginitis. A technical/experimental safety test was conducted to characterize the light source spectrum and temperature generation of the device, followed by a pilot study in a 52-year-old patient with a clinical diagnosis of VVC confirmed by culture and examination of fresh vaginal samples, owing to the presence of lumpy vaginal discharge and a complaint of pruritus. The vulva and vagina were exposed to  $401 \pm 5$  nm ultraviolet A/blue LED irradiation in a single session, divided into two applications. A reassessment was performed 21 days after the treatment. The light-emitting device had a visible spectrum, in the violet and blue ranges, and a maximum temperature increase of 7 °C. During the reassessment, the culture was found to be negative for fungus, and the signs and symptoms of the patient had disappeared. A light-emitting device with a spectrum in the range of  $401 \pm 5$  nm could potentially be an alternative treatment modality for women with VVC, as it led to the resolution of clinical and microbiological problems in our patient.

**Keywords** Vulvovaginal candidiasis · Women · Phototherapy

#### Introduction

Vulvovaginal candidiasis (VVC) is an infection of the vulva and vagina caused by the abnormal growth of several *Candida* species [1, 2]. This pathology is one of the most common diagnoses in gynecological practice and the second most common genital infection [2]. Studies have shown that 15 to 25% of adult women present with fungal colonization despite being asymptomatic and that 75% of them will develop the disease at some point in their lives [2, 3].

The characteristic clinical manifestations include pain, hyperemia, and edema in the vulval and vaginal regions, in addition to pruritus and the presence of lumpy and whitish vaginal secretions [4, 5]. These signs and symptoms are not pathognomonic of VVC and the diagnosis must be confirmed by laboratory tests, such as microscopy with an examination of fresh vaginal samples and the 10% potassium hydroxide (KOH) test. This examination allows visualizing the presence of hyphae and/or fungal spores [5, 6].

The treatment of VVC involves the use of antifungal agents, either orally or topically, which resolves 80 to 90% of the cases [7]. However, the use of these agents can lead to the development of adverse reactions such as dysuria, pruritus, and gastrointestinal disorders. In addition, in cases of reinfections, resistance to antifungal agents may occur [8]. These adverse effects, in addition to the variation in the resolution rate, suggest the needs to continue searching for more cost-effective and non-drug therapies.

Accordingly, a hypothesis arises that the blue/violet light-emitting diode (LED) may be an alternative treatment for

✉ Patrícia Lordelo  
 pvslordelo@hotmail.com

<sup>1</sup> Bahiana School of Medicine and Public Health, Av. Dom Joao VI, 275, Brotas, Salvador, Bahia 40290-000, Brazil

<sup>2</sup> Center for Care of Pelvic Floor, Salvador, Bahia, Brazil

<sup>3</sup> School of Allied Health Technologies, Polytechnic Institute of Porto, Porto, Portugal



women with VVC because of its antimicrobial effect that has been proven by several studies [9–11]. Moreover, it is considered a safe, non-invasive, painless, and non-toxic technique for use in several types of tissue [12, 13]. This resource consists of a semiconductor diode subjected to an electric current with a wavelength ranging from 400 to 470 nm, being the 405-nm light used in studies that aimed to test its fungicidal effect. To our knowledge, there is yet no standardized method for the use of this technique in terms of the application parameters for obtaining different effects and its use in the genital region, which is rarely mentioned in the literature [10, 13, 14].

Some reports have indicated that LED irradiation, more specifically that using the blue spectrum (400–470 nm), has a fungicidal effect. This is because fungi contain porphyrins, which are compounds that generate highly reactive oxygen species when in contact with light, consequently leading to cell death [9, 10]. Studies have reported that porphyrins absorb light more effectively at a wavelength of about 400 nm [10].

Therefore, with the knowledge that VVC is an infectious disease of the genitourinary tract that is common in women of reproductive age [1], and because of the shortage of non-drug therapies for this condition [15], we aimed to describe the use of ultraviolet A/blue LED with a wavelength of  $401 \pm 5$  nm in a patient with a clinical manifestation of candidiasis. Before the treatment, a technical/experimental safety test was conducted to characterize the light source and temperature generation of the device.

## Study design

This study was carried in two moments, an experimental (a technical study) and other pilot study precedes a randomized clinical trial in a woman with VVC.

## Measurement of the light spectrum to characterize the light source

At first, a technical study was carried out in the laboratory of the Innovation Center of the Federal Institute of Bahia (IFBA) to verify the light spectrum and irradiation provided by the LED device developed for the study (patent application no. BR 10 2017 026980 9). The device has no serial number or mark and has three LED sources arranged in a circular area of 3.5 cm and adjusted for a single power. The three points of light, observed from a planar view, are parallel to each other, with 0.6 cm between them (Fig. 1).

The measurements were performed in a room, following the parameters of the National Institute of Standards and Technology (NIST) Special Publication 250-37 – Photometric Calibrations, NIST, 1997. An ultraviolet-visible spectrometer (registry/serial number USB2G48645, from

Ocean Optics, model USB 2000) was used to characterize the light source.

The irradiance read by the spectrometer was  $3.01 \text{ mW/cm}^2$ . The reading was performed under conditions of total darkness, with a sensor indicating the reading “0” for all measurement ranges. The sensitive area of the sensor of the spectrometer was illuminated perpendicularly, 5 cm from the device that was irradiating the LED light, with vertical distribution (Fig. 2).

## Measurement of the temperature generated by the ultraviolet A/blue LED light source of $401 \pm 5$ nm

At the time of measurement, the testing room had a temperature of  $22.8 \pm 0.6$  °C and a relative humidity of  $62.9 \pm 9\%$ . Measurements of the temperature generated by the device were performed in the power position, for a total time of 45 min, with a measurement interval of 5 s. The LED light source was suspended 3 cm from the temperature sensor by a support with three contact points (Fig. 3). A measurement equipment with a calibrated system, developed in the IFBA, was used for the temperature measurements.

## Description of the use of the ultraviolet A/blue LED in a woman with VVC

In a second moment, the study was carried out from May to June 2017 and was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Recôncavo Baiano (CAAE: 56391416.1.0000.0056). The clinical trial was registered at [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (registration no. NCT03075046).

The patient was a 52-year-old woman (married, menopausal, and undergoing hormonal therapy) who underwent a gynecological examination in the city of Salvador, Bahia, because of a complaint of lumpy and pruritic vaginal discharge in the external genitalia. She was seeking a non-drug alternative for the treatment of her symptoms.

After signing the informed consent form, the patient underwent anamnesis and a gynecological examination in the clinic, and the presence of lumpy discharge and vulvar erythema were confirmed. After the physical examination, cytological analysis with an examination of fresh vaginal samples was performed with a saline solution and 10% KOH, and the presence of fungal hyphae was identified. Then, assessments of vaginal pH and vaginal secretion (for the determination of the cervical-vaginal microflora and cytology), as well as culture-specific tests for fungi, were performed. The samples were collected and sent to a laboratory for clinical analysis, as authorized and accredited by the network of service providers under the laws of Brazil.

**Fig. 1** Presentation of the LED source. Three sources of LED in planar presentation



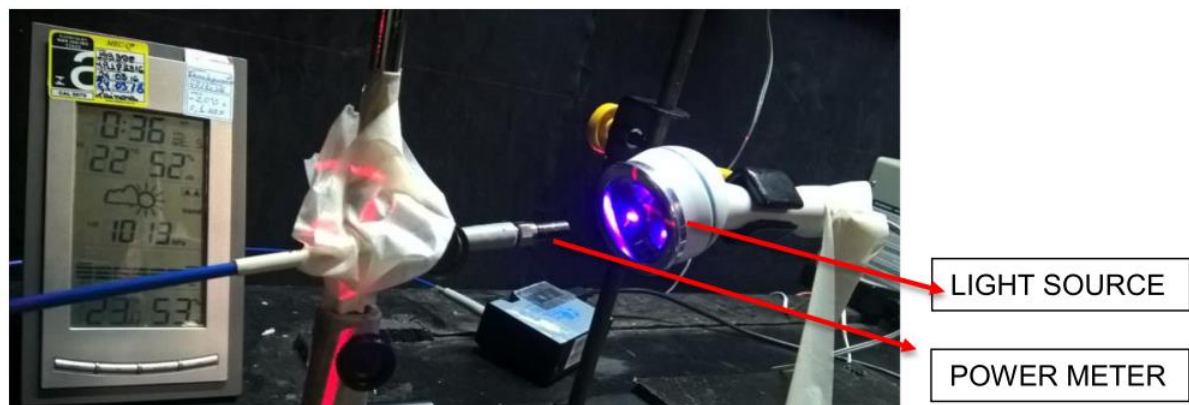
The blue/ultraviolet led with a wavelength of  $401 \pm 5$  nm and irradiance of  $3.01 \text{ mW/cm}^2$  was used in a single session in two ways:

Initially, light was applied for 30 min (or 1800 s) within the vaginal canal using a disposable clear acrylic speculum (Fig. 4), which was 10-cm long (Fig. 5) and was used at its maximum aperture, allowing the vaginal canal diameter to increase by 9 cm (Fig. 6). In order to calculate the energy delivered in this application, absorption of speculum was considered negligible and the loss of light power was corrected as a function of the increase in distance, obeying the law of the inverse of the square of the distance. Thus, the light output delivered at 10 cm was calculated by the following ratio:  $P_1 = (d_2/d_1)^2 \times P_2$ ; where  $P_1$  is the light power at 5 cm,  $d_1$  at 5 cm (or 0.05 m),  $d_2$  at 10 cm (or 0.1 m) and  $P_2$  at 10 cm. Thus,  $3.01 \text{ mW/cm}^2 = (0.10/0.05)^2 \times P_2$ , then  $P_2 = 0.752 \text{ mW/cm}^2$ . The energy delivered for this application was calculated according to the equation: Energy (J) = Power (W)  $\times$  time (s), logo: Energy =  $0.752 \text{ mW/cm}^2 \times 1800 = 1.353 \text{ J/cm}^2$ .

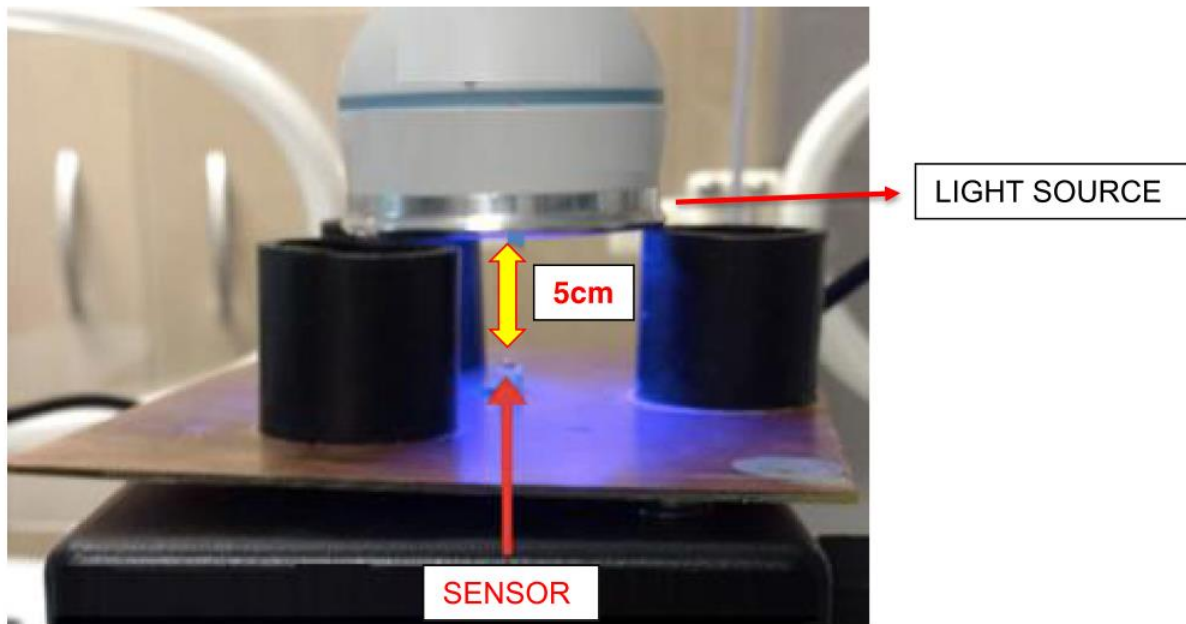
Immediately after, the light has been applied at a distance of 5 cm from the vulva. For this, the device was held in a holder for 30 min. The labia majora were separated and fixed in position with adhesive tape (Nexcare Micropore tape 25-mm wide) to better expose the inner region of the vulva and the vaginal introitus during LED irradiation (Fig. 7). Thus, the energy delivered for this application was: Energy =  $3.01 \text{ mW/cm}^2 \times 1800 = 5.418 \text{ J/cm}^2$ .

It is worth noting that the equipment did not contact with the tissues or secretions of the patient.

During the session, only the genital region of the patient was exposed, with the hip flexed and abducted, and the knees flexed. During the treatment, the physiotherapist who applied the light stayed in the room to assess the patient for any discomfort, sensation of temperature increase, and/or pain. If the patient reported any discomfort, the session would have stopped. In addition, the patient was advised to return for examination if she noticed worsening or persistent clinical manifestations or any adverse reaction to the treatment.



**Fig. 2** Arrangement for characterization of the LED, measuring within 5 cm of the light source



**Fig. 3** Arrangement for temperature measurement. The temperature sensor was positioned 5 cm away from the light source

### Pre- and post-test evaluation

Microbiological evaluation was performed using a fungus culture test with quantitative analysis of colony-forming units (CFUs). Secretions were collected before the LED application and 21 days after treatment completion.

In addition, vaginal pH and cervix-vaginal cytology and microflora were also assessed before therapy and 21 days after the completion of therapy. The pH measurement was performed in the vaginal canal for 1 min. The pH was measured according to the color change of the McolorpHast tape that was placed in the vaginal canal for 1 min. Microflora and cervico-vaginal cytology were assessed by collecting secretions and evaluating for cellular atypies, cell types present, and the absence or presence of inflammation.

The clinical manifestations of the patient were also evaluated before and 21 days after LED light application.

### Results

The light source emits light in the ultraviolet A and visible (blue range) regions (Fig. 2). The wavelength of the light spectrum and wave peak value was  $401 \pm 5$  nm at maximum power (Fig. 8). The results of the measurements at different times and device powers are shown in Fig. 9. In addition, an increase in temperature of approximately  $7$  °C was observed when testing the equipment in the laboratory with the maximum available power according to Fig. 9. The graph shows that the

temperature does not increase significantly, even in an object of low specific heat (such as the temperature sensor) and also shows that the temperature tends to stabilize around 35 min.

The evaluation of the patient's microbiological status confirmed that she had *Candida* infection (with the growth of 80 CFUs) before the beginning of the treatment. Twenty-one days after the light application, the fungus culture showed an absence of growth. Thus, the patient was negative for fungi in the final report.

In the evaluations before the application of LED therapy and at 21 days after the treatment, it was observed that there was an increase in pH after treatment (pH 4.0 before treatment vs. pH 5.0 at 21 days after LED irradiation).

Cervical cytology did not show any cellular atypia at any time. However, in the microflora evaluation before treatment, benign reactive cellular alterations associated with moderate inflammation were observed, including the presence of *Candida* and *Lactobacillus*. Cytological examination performed 21 days after the end of treatment revealed discrete inflammation and the presence of only *Lactobacillus*.

Concerning the clinical condition, there was an absence of signs (lumpy discharge and vulvar erythema), and the patient reported that the symptoms of pruritus and burning stopped after the LED treatment. She was then followed up through quarterly telephone contact, over the course of 12 months, and remained without complaints during the period. Therefore, no new tests were requested.

**Fig. 4** Application of LED  $401 \pm 5$  nm in the vaginal region using a speculum



The patient did not report pain, sensation of a temperature increase, and discomfort during the LED treatment sessions. In addition, she did not report any adverse effects after treatment.

## Discussion

The LED device was verified to have a wavelength in the range of  $401 \pm 5$  nm, within the ultraviolet A and visible blue ranges. This evaluation demonstrated the degree of safety of ultraviolet A/blue LED, an innovative intervention using a prototype, as a non-drug treatment for vaginal candidiasis. The lack of information on the parameters used for phototherapeutic resources is a persisting concern [16]. Therefore, clinical trials combined with technical/

experimental studies may provide these data and consequently promote standardization of therapeutic protocols in the future.

Another important parameter verified was the heat generated by the device. This is important because the light emitter is used for application in the vaginal mucosal region. The literature defines LED treatment as a cold therapy [12, 13]. Our results showed that there was an increase in temperature of approximately  $7^\circ\text{C}$  when the equipment was tested in the laboratory. Henderson et al. found a temperature increase of around  $3 \pm 0.3^\circ\text{C}$  when using laser light associated with photosensitizers in rat tumor cells, with important physiological effects such as increased congestion and vascular hemorrhage [17].

This study demonstrated the use of ultraviolet A/blue LED with a wavelength of  $401 \pm 5$  nm in the treatment of a patient with a clinical and laboratory diagnosis of VVC. The

**Fig. 5** Length of the speculum was used the application of the LED





**Fig. 6** Maximum aperture of the speculum was used in the application of the LED

treatment led to the resolution of the clinical manifestations and the absence of fungal growth after the application of the technique, as confirmed by microbiological examination. It is believed that phototherapy, at the wavelength used in this

study, is capable of inactivating microorganisms through the mechanism of pathogenic cellular death; that is, the blue light interacts with the porphyrins present in *Candida*, resulting in the production of reactive oxygen species and the consequent death of microbial cells [9, 10, 18, 19]. In addition, another explanation for the negative microbiological examination after the application of the technique may be related to the increase of vaginal pH, as *Candida* proliferates in an acidic environment [6].

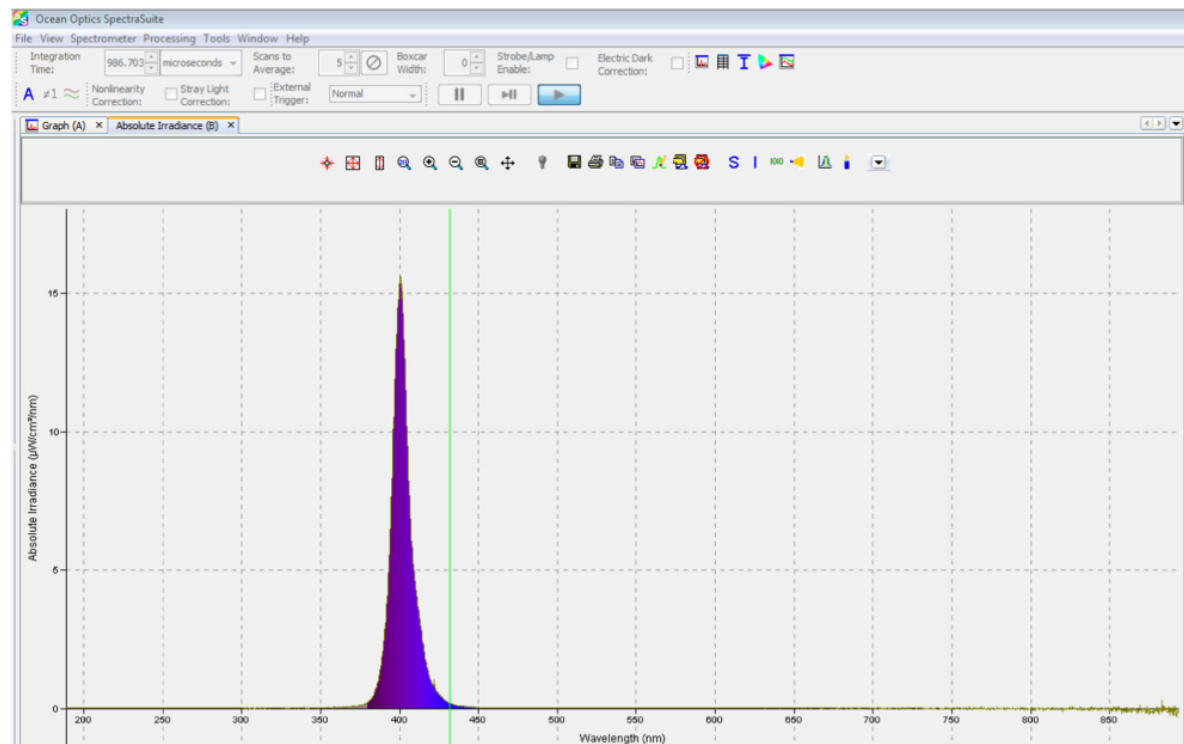
A similar result was found in the study by Robatto et al., who used ultraviolet A/blue LED light in the  $401 \pm 5$  nm range for the treatment of a patient with recurrent VVC. Three sessions were performed, which reduced the fungal load at the end of treatment. Three months after the conclusion of the treatment, the absence of fungal infection was noted [20]. They also observed resolution of the clinical manifestations (pruritus, burning, dysuria, dyspareunia, and edema) of the patient after treatment.

In the present study, a single session was conducted, based on the study of Ganz et al., who found positive results after the application of  $405 \pm 2$  nm blue light to the gastric mucosa for the treatment of symptomatic patients with *Helicobacter pylori* infection. In the gastric mucosa study, at least 90% of the bacteria were eliminated in seven of the nine patients treated. These authors confirmed the results of their study by exposing endogenous porphyrins to blue light, which generated reactive singlet oxygen and caused microbial cell death through the rupture of organelles and chromosomal genetic material [21].

In our study, it was observed that the symptoms (pruritus and burning) and signs (lumpiness and vulvar erythema)

**Fig. 7** Application of LED  $401 \pm 5$  nm in vulva region



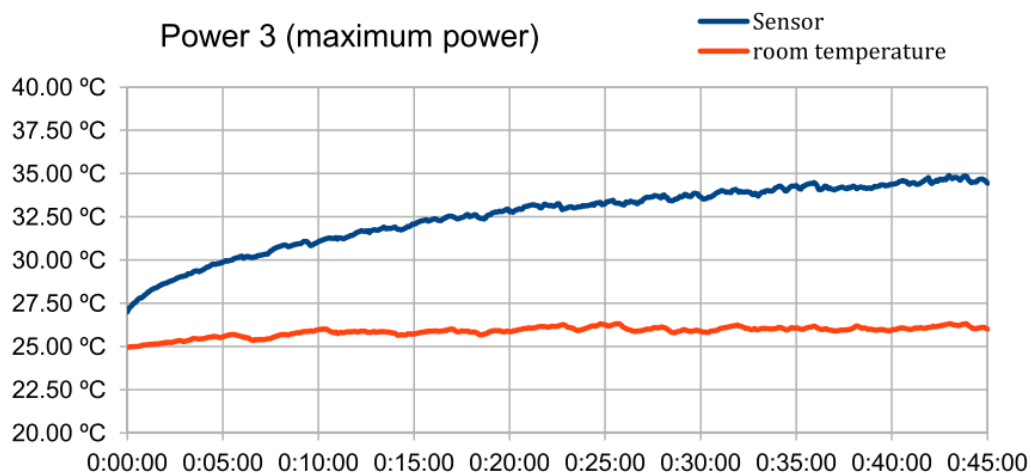


**Fig. 8** Luminous spectrum measured at a distance of 5 cm from the source at maximum power

disappeared after a single application of blue light. This result can be explained by the absence of fungal elements in the patient's vaginal region after the treatment, owing to photoexcitation of the porphyrins present in fungi, leading to the production of reactive oxygen species and consequent cell death [11]. Gold et al. observed clinical improvement of acne and bacterial lesions after four sessions of blue LED treatment at 414 nm, with a reduction of erythema and local inflammatory

lesions. They explained their finding as a result of the presence of porphyrins in *Propionibacterium acnes*, which, by absorbing blue light, generated singlet oxygen and subsequently caused bacterial cell death [22].

In our study, a reduction of inflammation was observed after treatment. This result can be explained by the absence of *Candida* after treatment, with consequent reduction of the inflammatory signs.



**Fig. 9** Graphs generated by the different temperatures collected in a total time of 45 min, with x-axis in time and axis y in temperature

The patient reported no adverse effects during the session or after the end of treatment. This result may be explained by the fact that the therapeutic technique with LED has a superficial action [12, 13].

In this study, the light was applied for 60 min, divided into two applications, with 30 min each. However, we are aware of the need to reduce the treatment time, and we are planning future studies to test the optimal duration for this method. Because an LED device for simultaneous application of light onto the vulva and vagina has already been developed, the treatment period can be reduced to 30 min of light application.

The results of this treatment are preliminary and represent our experience in a single patient. Therefore, controlled clinical trials with a larger number of patients should be performed to evaluate the safety and efficacy of the therapy.

## Conclusion

In the technical/experimental safety test, the light-emitting device showed emission in the ultraviolet A/blue ( $401 \pm 5$  nm) regions, and visible in the violet and blue ranges, with a temperature increase of approximately  $7^\circ\text{C}$ .

Irradiation with ultraviolet A/blue LED may be an alternative treatment for VVC, as it led to the resolution of the clinical and microbiological manifestations in our patient, with no adverse effects. Randomized clinical trials with a larger sample size are warranted to evaluate the efficacy and safety of this innovative technique.

**Acknowledgments** This work would not have been possible without the intellectual discussions about the research of the PhD Physiotherapist Caroline Constante and Engineer Décio Minalle (DGM Eletronica).

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Ethical approval** All procedures performed were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the declaration of Helsinki of 1964 and its later amendments or comparable ethical standards.

**Informed consent** Informed consent was obtained from the patient included in the study.

## References

- Chew SY, Than LT (2016) Vulvovaginal candidosis: contemporary challenges and the future of prophylactic and therapeutic approaches. *Mycoses*. 59(5):262–273. <https://doi.org/10.1111/myc.12455>
- Liu MB, Xu SR, He Y, Deng GH, Sheng HF, Huang XM et al (2013) Diverse vaginal microbiomes in reproductive-age women with vulvovaginal candidiasis. *PLoS One* 8(11):e79812. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079812>
- Fidel PL Jr, Barousse M, Espinosa T, Ficarra M, Sturtevant J, Martin DH et al (2004) An intravaginal live *Candida* challenge in humans leads to new hypotheses for the immunopathogenesis of vulvovaginal candidiasis. *Infect Immun* 72(5):2939–2946. <https://doi.org/10.1128/IAI.72.5.2939-2946.2004>
- Apalata T, Longo-Mbenza B, Sturm A, Carr W, Moodley P (2014) Factors associated with symptomatic vulvovaginal candidiasis: a study among women attending a primary healthcare clinic in Kwazulu-Natal, South Africa. *Ann Med Health Sci Res* 4(3):410–416. <https://doi.org/10.4103/2141-9248.133470>
- Rathod SD, Klausner JD, Krupp K, Reingold AL, Madhivanan P (2012) Epidemiologic features of vulvovaginal candidiasis among reproductive-age women in India. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012: 859071. <https://doi.org/10.1155/2012/859071>
- Mårdh PA, Rodrigues AG, Genç M, Novikova N, Martinez-de-Oliveira J, Guaschino S (2002) Facts and myths on recurrent vulvovaginal candidosis—a review on epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis and therapy. *Int J STD AIDS* 13(8):522–539. <https://doi.org/10.1258/095646202760159639>
- Dovnik A, Golle A, Novak D, Arko D, Takač I (2015) Treatment of vulvovaginal candidiasis: a review of the literature. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 24(1):5–7. <https://doi.org/10.15570/actaapa.2015.2>
- Xie HY, Feng D, Wei DM, Mei L, Chen H, Wang X et al (2017) Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010496.pub2>
- Murdock LE, Mckenzie K, Maclean M, Macgregor SJ, Anderson JG (2013) Lethal effects of high-intensity violet 405-nm light on *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans* and on dormant and germinating spores of *Aspergillus niger*. *Fungal Biol* 117(7–8): 519–527. <https://doi.org/10.1016/j.funbio.2013.05.004>
- Imada K, Tanaka S, Ibaraki Y, Yoshimura K, Ito S (2014) Antifungal effect of 405-nm light on *Botrytis cinerea*. *Lett Appl Microbiol* 59(6):670–676. <https://doi.org/10.1111/lam.12330>
- Guffey JS, Wilborn J (2006) In vitro bactericidal effects of 405-nm and 470-nm blue light. *Photomed Laser Surg* 24(6):684–688. <https://doi.org/10.1089/pho.2006.24.684>
- Ablon G (2018) Phototherapy with light emitting diodes: treating a broad range of medical and aesthetic conditions in dermatology. *J Clin Aesthet Dermatol* 11(2):21–27
- Barolet D (2008) Light-emitting diodes (LEDs) in dermatology. *Semin Cutan Med Surg* 27(4):227–238. <https://doi.org/10.1016/j.sder.2008.08.003>
- Adamskaya N, Dungal P, Mittermayr R, Hartinger J, Feichtinger G, Wassermann K et al (2011) Light therapy by blue LED improves wound healing in an excision model in rats. *Injury*. 42(9):917–921. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2010.03.023>
- Watson C, Calabretto H (2007) Comprehensive review of conventional and non-conventional methods of management of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 47(4):262–272. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2007.00736.x>
- Jenkins PA, Carroll JD (2011) How to report low-level laser therapy (LLL)/photomedicine dose and beam parameters in clinical and laboratory studies. *Photomed Laser Surg* 29(12):785–787. <https://doi.org/10.1089/pho.2011.9895>
- Henderson BW, Waldow SM, Potter WR, Dougherty TJ (1985) Interaction of photodynamic therapy and hyperthermia: tumor response and cell survival studies after treatment of mice in vivo. *Cancer Res* 45(12 Pt 1):6071–6077
- Maclean M, Mckenzie K, Anderson JG, Getting B, Macgregor SJ (2014) 405 nm light technology for the inactivation of pathogens and its potential role for environmental disinfection and infections

- control. *J Hosp Infect* 88(1):1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2014.06.004>
19. Inamura T, Tatehara S, Takebe Y, Tokuyama R, Ohshima T, Maeda N et al (2014) Antibacterial and antifungal effect of 405 nm monochromatic laser on endodontopathogenic. *Int J Photoenergy*:1–7. <https://doi.org/10.1155/2014/387215>
20. Robatto M, Pavie MC, Tozetto S, Brito MB, Lordêlo P (2017) Blue light emitting diode in treatment of recurring vulvovaginal candidiasis: a case report. *Braz J Med Hum Health* 5(4):162–168. <https://doi.org/10.17267/2317-3386>
21. Ganz RA, Viveiros J, Ahmad A, Ahmadi A, Khalil A, Tolkoff J et al (2005) *Helicobacter pylori* in patients can be killed by visible light. *Lasers Surg Med* 36(4):260–265. <https://doi.org/10.1002/lsm.20161>
22. Gold MH, Sensing W, Biron JA (2011) Clinical efficacy of home-use blue-light therapy for mild-to moderate acne. *J Cosmet Laser Ther* 13(6):308–314. <https://doi.org/10.3109/14764172.2011.630081>

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



## Apêndice D – Artigo intitulado “Blue light-emitting diode in healthy vaginal mucosa – a new therapeutic possibility”, publicado na revista *Lasers in Medical Science*

Lasers in Medical Science  
<https://doi.org/10.1007/s10103-018-2678-3>

ORIGINAL ARTICLE



### Blue light-emitting diode in healthy vaginal mucosa—a new therapeutic possibility

Maria Clara Pavie<sup>1,2</sup> · Mariana Robatto<sup>1,2</sup> · Milena Bastos<sup>1</sup> · Sibele Tozetto<sup>1</sup> · Andrea Vilas Boas<sup>1</sup> · Salvatore Giovanni Vitale<sup>3</sup> · Patricia Lordelo<sup>1,2</sup>

Received: 13 June 2018 / Accepted: 30 October 2018  
 © Springer-Verlag London Ltd., part of Springer Nature 2018

#### Abstract

A healthy female genital mucosa has an ecosystem that remains in balance through interactions between endogenous and exogenous factors. The light-emitting diode (LED) is a device that emits light at different wavelengths, with varying color and effects. Blue light in humans is most commonly used for antimicrobial purposes and has been already applied to treat facial acne and gastric bacteria. Although blue LED therapy in humans has been reported, its properties against vaginal infections have not yet been investigated. This study aims to test the safety and effects of  $401 \pm 5$  nm blue LED on healthy vaginal mucosa. Phase I clinical trial involving 10 women between 18 and 45 years old with healthy vaginal mucosa. The participants were illuminated by  $401 \pm 5$  nm blue LED for 30 min and anamnesis, oncotic cytology, and pH measurement were made again after 21/28 days of treatment. In the re-evaluation, adverse effects were investigated. The mean age was  $27 \pm 5.4$  years and one of the women was excluded due to interruption of use of oral contraceptives. Oncotic cytology done before and after therapy showed that the composition of the microflora remained normal in all participants. Vaginal pH remained unchanged in eight of the women and had a reduction in one woman (5.0–4.0). No adverse effects were observed during or after illumination.  $401 \pm 5$  nm blue LED did not generate any adverse effects or pathogenic changes in the microflora and vaginal pH. The effects of  $401 \pm 5$  nm blue LED still need to be tested in vulvovaginal pathogens. Trial registration number: [NCT03075046](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03075046)

**Keywords** Vulvovaginitis · Microflora · Light-emitting diode (LED) · Blue light · Phototherapy

#### Introduction

The female genital mucosa presents an ecosystem that remains in balance through the interactions between vaginal microflora, products of microbial metabolism, hormonal conditions, and immune response. Vaginal health depends on the interaction between endogenous and exogenous processes. The microflora, through its defense

mechanisms, represents one of the main factors responsible for maintaining normal vaginal physiology [1, 2].

Different species of microorganisms considered pathogenic or nonpathogenic are part of the vaginal microflora [3]. The main bacteria present in healthy vaginal mucosa are *Lactobacillus* sp., the producer of lactic acid which is responsible for maintaining the vaginal pH acid. In turn, this pH causes the vaginal environment to become inhospitable for pathogens [2, 4, 5]. Besides this organic acid, lactobacilli also produce hydrogen peroxide and bacteriocins that are capable of inhibiting or destroying potentially harmful microorganisms [4]. Several factors such as hormonal variations, sexual activity, and use of medications may alter the composition of the vaginal microflora, causing an imbalance in the system and consequent predisposition to infections in the genital tract [2].

Light-emitting diode, commonly known as LED, is a semiconductor device that, through the process of electroluminescence, generates light emitted at different wavelengths,

✉ Patricia Lordelo  
 pvslordelo@hotmail.com

<sup>1</sup> Bahiana School of Medicine and Public Health, Av. Dom Joao VI, 275, Brotas, Salvador, Bahia 40290-000, Brazil

<sup>2</sup> Center for Care of Pelvic Floor, Av. Dom Joao VI, 275, Brotas, Salvador, Bahia 40290-000, Brazil

<sup>3</sup> University of Messina, Italy, Piazza Pugliatti, 1, 98122 Messina ME, Italy

causing a differentiation also in color and effects [6, 7]. LED has several therapeutic applications in view of its including antimicrobial action and potentiating effects on cellular proliferation and cicatrization [7, 8].

Most studies with blue light report its antimicrobial use. Phototherapy has already been used to destroy bacteria in the human skin and gastric mucosa without thermal effect or damage to local cells, which points to the possibility of a treatment with minimal adverse effects [9–11]. Blue LED has also been used in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis without causing adverse effects [12].

Although the therapeutic efficacy of blue LED in humans and its curative properties against vaginal infections have been reported in a case report, it is necessary to test the safety of the technique in order to start the next stages of the study. This calls for the need to carry out extensive research. Thus, we carried out a phase I study with the objective of testing the safety and effects of  $401 \pm 5$  nm blue LED on healthy vaginal mucosa.

## Study design

The study was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Recôncavo da Bahia (UFRB) through CAAE: 56391416.1.0000.0056, and is in accordance with the standards established by the Declaration of Helsinki. The Clinical Trials registration number is NCT03075046.

This is a phase I clinical trial, of a descriptive nature, developed in a gynecological clinic in Salvador, Brazil, from April to June 2017. Asymptomatic women were invited to participate in the study during their routine gynecological consultations. Ten participants aged between 18 and 45 years, with healthy vaginal mucosa and vaginal cytology for cancer presenting normal findings, were included in the study. Women were excluded if they (i) were using medications that could influence the composition of the vaginal microbiota such as antibiotics, corticoids, or immunosuppressants; (ii) had a pacemaker; (iii) changed the contraceptive method they had been using for more than 6 months; (iv) had a neoplasia in the genital area; (v) had amnesia; (vi) were pregnant; and (vii) presented neurological and/or psychiatric disorders.

The sociodemographic data collected included age, body mass index (BMI), history of pregnancy/delivery/abortion, presence of regular menstrual cycle, use of oral contraceptives, frequency of sexual intercourse, use of condoms, use of mini sanitary pads, use of specific products for intimate hygiene; and realization of intimate showers.

The ten participants underwent physical examination in a private environment, always by the same professional. Findings obtained from the examination of the vaginal mucosa determined the participant's eligibility to

participate in the study. Women with no signs and symptoms indicating pathologies such as pruritus, pain, burning, dysuria, erythema, fissure, edema, excoriations in the vulva and uterus, and leukorrhea were included. In addition, a potassium hydroxide (KOH) test and fresh cytology with saline solution were used to analyze the composition of the vaginal discharge under optical microscope. In these tests, cells typical of a healthy vagina such as *Lactobacillus sp.* and/or other bacilli should be visualized, as well as absence or rare leukocytes, fungal hyphae and pathogenic bacteria.

After analyzing these data, the participants who met the criteria of normality were referred to the next phase of the study. Vaginal pH was assessed using specific tapes (MColorpHast™, Germany) which were introduced into the vaginal canal for 1 min. Oncotic cytology was performed by collection of vaginal discharge by pap smear, using a spatula and an endocervical brush to collect ecto and endocervical material, respectively. The presence of *Lactobacillus sp.* and/or other bacilli, absence of inflammation or presence of discrete inflammation and absence of cellular atypia were considered as normal pattern.

The blue LED prototype was specifically developed for this study and had a wavelength of  $401 \pm 5$  nm, a power of 30 W and a mean irradiance of  $0.000773 \text{ W/cm}^2$ . Light was applied to healthy women for 30 min and during application they were in dorsal decubitus with flexed knees, hips in abduction, and feet supported on the stretcher to provide them greater comfort. To avoid discomfort, a small speculum was used in the vaginal canal, and the LED device was statically positioned in front of the vulvovaginal region, from a distance of about 5 cm (Fig. 1).



**Fig. 1** Application of  $401 \pm 5$  nm blue led with use of speculum in the vaginal canal

Phototherapy was performed by a physiotherapist in a closed environment and the protocol consisted of only one session. Depending on the menstrual cycle of the participants, after an interval of 21 to 28 days they underwent a similar reassessment to investigate the appearance of symptoms such as pruritus, pain, burning, dysuria, erythema, fissure, edema, excoriations in the vulva and uterus, and leukorrhea and to perform tests such as oncotic cytology and measurement of vaginal pH, for later comparative analysis. During this interval of days, the participants were asked to return to the clinic for gynecological consultation in case of appearance of any discomfort or alteration, and if necessary, appropriate referrals would be provided. The women submitted to therapy were questioned about the presence of adverse effects such as heating or pain during and/or after the application of  $401 \pm 5$  nm Blue LED, and the therapist observed whether erythema appeared in the region exposed to light.

In accordance with ethical principles, no sample calculation was performed because this was a phase I clinical trial to test the safety and effects of  $401 \pm 5$  nm Blue LED in healthy vaginal mucosa.

A database was prepared for statistical descriptive analysis using the SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 14.0 (IBM Corporation, New York, USA) and the results were presented in tables. Numerical variables were expressed as means and categorical variables were expressed as absolute values.

## Results

Twenty women were initially invited to participate in the study. Among these, ten women were included. The exclusions occurred for the following reasons: four women presented numerous leukocytes and supracyttoplasmic bacilli (suggestive of *Gardnerella/Mobiluncus* spp.) in the visualization of vaginal discharge through fresh examination and presented positive KOH test with exacerbated odor; two women presented fungal hyphae of *Candida* sp.; and four women presented numerous leukocytes, also visualized under fresh cytology. One of the ten participants included in the study was excluded at the time of reassessment because she reported the interruption of the use of oral contraceptives (OC) (Fig. 2).

Sociodemographic characteristics and gynecological data are shown in Table 1. The mean age of the participants was  $27 \pm 5.4$  years and the mean BMI was  $25.25 \pm 3.05$  kg/m<sup>2</sup>. Most women (seven) had a regular menstrual cycle and five reported the use of OC (Table 1).

Regarding life habits, among the five women who were sexually active, three of them reported not using preservatives in sexual intercourse. Most participants did not

use specific intimate hygiene products and mini sanitary pads; half of the women reported frequent use of tampons (Table 2).

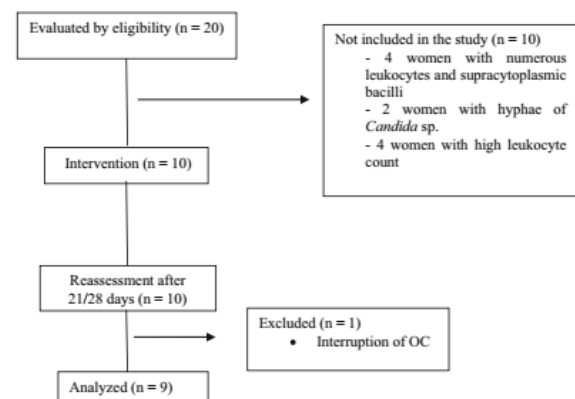
Cytological data showed that the composition of the normal vaginal microflora was maintained in all participants. No differences were seen in relation to benign cellular alterations and discrete inflammation. In eight of the participants, the vaginal pH was the same in the two assessments and in one of the women there was a reduction of pH from 5.0 to 4.0 (Table 3).

None of the participants reported adverse effects such as heating and pain during or after exposure to  $401 \pm 5$  nm blue LED, and the therapist did not find the appearance of erythema in the exposed area. One of the participants reported discomfort during the passage of the speculum through the vaginal canal; nevertheless this episode was solved after seconds with a better positioning of the speculum in the region.

## Discussion

This study is a phase I clinical trial, pioneering the use of the blue LED with a wavelength of  $401 \pm 5$  nm in the healthy vaginal mucosa. There were not pathogenic modifications observed in the short-term evaluation of the vaginal mucosa that received the emission of light. By being a resource with an unknown effect in the vaginal region, it is important to carry out phase I clinical studies, that is, in healthy women to test the safety of the method. However, it should not be forgotten that studies with a larger population and with different characteristics should be performed to ensure the safety of the blue LED on the vaginal mucosa.

The fact that no adverse effects were observed among the participants of this study during or after the application of blue LED can be explained by the fact that this phototherapy is considered non-invasive, athermic, and has superficial



**Fig. 2** Flowcharts of randomization recommended by the Consort Statement

**Table 1** Sociodemographic characteristics and gynecological data of the study population (Salvador-BA)

SI	Age	BMI	Use of OC	MC	Change or interruption of OC	VV History	G/C/A
1	22	31.2	No	Regular	No	No	0/0/0
2	31	22.4	Yes	Regular	No	No	0/0/0
3	25	28.7	Yes	Absent	No	Yes	0/0/0
4	25	24.7	Yes	Regular	No	Yes	0/0/0
5	22	23.3	Yes	Regular	–	Yes	0/0/0
6	24	24.0	Yes	Absent	No	No	0/0/0
7	21	22.4	No	Irregular	No	No	0/0/0
8	29	27.3	No	Regular	No	Yes	0/0/0
9	36	22.2	No	Regular	No	Yes	0/0/0
10	35	25.9	No	Regular	No	No	0/0/0

SI = sample identification; BMI = body mass index; OC = oral contraceptive; MC = menstrual cycle; OC = oral contraceptive; VV = vulvovaginites; GCA = gestation, childbirth, abortion

penetration. Some studies have already used blue LED in humans in different regions and have demonstrated the absence of adverse effects [10, 12, 13].

In this study, some women were excluded due to the presence of pathogens identified in the KOH test. This can be explained by the fact that in some cases findings considered pathogenic may be present, but they are part of the woman's vaginal flora and do not cause exacerbation of symptoms [14].

Blue LED (405–420 nm) with irradiance ranging from 50 to 200 W/cm<sup>2</sup> was applied in the face of 46 participants with acne and no adverse effects, pain, or discomfort were observed in any of the participants [13]. Likewise, blue light (409–419 nm) with a dose range between 24 and 48 J/cm<sup>2</sup> was used in 30 patients with facial acne and self-limited reactions were observed exclusively on the lesioned sites. Erythema, dry skin, and mild pruritus were observed in 53%, 13%, and 16% of the patients, respectively [15]. These reactions can be explained by the inflammatory characteristics of the lesioned areas and due to the interaction between blue light and the bacteria present in the acne.

In this study, there was no complaint of warming or pain by the participants, nor any changes such as erythema or edema seen by the professional during the physical examination. Only one participant reported discomfort during the passage of the speculum through the vaginal canal. It is believed that this can be explained by the incomplete relaxation of the pelvic floor musculature during the introduction of the device because this complaint is common among women and it is even the justification for the non-performance of periodical gynecological exams. The non-use of lubricants and tension of the pelvic musculature can also explain the discomfort during the passage of the speculum reported by the participant [16, 17].

The mechanism of action of LED involves photobiomodulation, that is, the action on local cells exposed to light to promote activation and regulation of their functions with the minimal possible adverse effects. Furthermore, light at appropriate wavelengths and irradiances is considered benign for use in humans. The use of light has already been approved by the Food and Drug Administration (FDA)

**Table 2** Life habits of the 10 women submitted to the application of 401 ± 5 nm blue LED (Salvador-BA)

SI	Sexually active	Male condom	Use of MSP	SI	Place where underwear is dried	Use of PIH
1	No	–	No	No	Dry	No
2	Yes	Yes	Yes	Yes	Wet	No
3	No	–	No	No	Wet	No
4	Yes	No	No	Yes	Wet	Yes
5	Yes	No	No	Yes	Wet	Yes
6	Yes	No	Yes	No	Dry	Yes
7	No	–	No	No	Wet	No
8	No	–	No	Yes	Wet	No
9	Yes	Yes	No	No	Wet	No
10	No	–	No	Yes	Dry	Yes

SI = identification of the sample; MSP = mini sanitary pads; TP = tampon; PIH = product for intimate hygiene

**Table 3** Chemical and cytological data of the study population (Salvador-BA)

SI	pH		Microflora		BCC		Cellular atypia	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2
1	4.0	4.0	LB	LB	MI	MI	Absent	Absent
2	4.0	4.0	LB + OB	LB + OB	MI	MI	Absent	Absent
3	4.0	4.0	LB	LB	MI	MI	Absent	Absent
4	5.0	5.0	LB + OB	LB + OB	MI + AT	MI + AT	Absent	Absent
5	4.0	–	LB	–	MI	–	–	–
6	4.0	4.0	LB	OB	MI	MI	Absent	Absent
7	4.0	4.0	LB	LB	MI	MI	Absent	Absent
8	4.0	4.0	LB	LB	Absent	Absent	Absent	Absent
9	5.0	4.0	LB + OB	LB	Absent	Absent	Absent	Absent
10	4.0	4.0	LB + OB	LB + OB	MI	MI	Absent	Absent

IA = sample identification; T1 = time 1: before illumination with blue light; T2 = time 2: after illumination with blue light; pH = hydrogenionic potential; LB = *Lactobacillus sp.*; OB = other bacilli; BCC = benign cellular changes; MI = mild inflammation; AT = atrophy

[17–19]. These characteristics of LED light can explain why no pathogenic changes occurred in the vaginal microflora of the studied women.

Through the universal photoactivation mechanism, LED light is able to promote cell proliferation, increased ATP production, and increased local vascularization [8, 17]. The participants in this study had a healthy vaginal mucosa and these characteristics remained the same in the reassessment. It is believed that, although local cell activation occurred due to the action of the light, the balance of the vaginal microbiota was maintained and there was no appearance of pathological or atypical changes. Studies involving cytokine analysis and genetic tests such as polymerase chain reaction (PCR) are being conducted to better clarify this hypothesis.

A pilot study including eight individuals with healthy skin found that after use of blue light therapy (380–480 nm) for five consecutive days with a daily irradiance of 20 J/cm<sup>2</sup>, there were no pathological modifications in the analyzed samples. Transient melanogenesis was observed in one participant and greater vascularization without consequent apoptosis in all the involved participants, which allowed suggesting that the use of blue light in human skin for a short period of time is safe [20]. Another study performed in symptomatic patients with a diagnosis of *H. pylori* in the stomach region used blue light with an irradiance of 40 J/cm<sup>2</sup> and no adverse effects or histological changes were observed after therapy [10].

Although there are no reports in the literature of the use of vaginal lasers for the treatment of infections, problems such as genitourinary syndrome or urinary incontinence and for promotion of rejuvenation of the region, some of these studies report the appearance of secondary effects of the use of light. LED was chosen in the present study because it presents lower cost, generates less heat, and has more superficial penetration. Furthermore, light output of a laser is punctual; on the other

hand, in the case of LED, the light propagates in a divergent way, facilitating the therapy of more extensive areas [21–23].

A study using microablative fractional CO<sub>2</sub> laser in the vaginal region for treatment of genitourinary syndrome showed that there were some mild adverse effects such as irritation and burning sensation in the vaginal introitus that started soon after the therapy and lasted for about 2 h. Another study that also used fractional CO<sub>2</sub> laser in perimenopausal women also indicated that there was immediate discomfort in the vaginal region, characterized by burning, pruritus, altered sensitivity, hematoma, and edema, with resolution of the problem in hours or 1 to 2 days [21, 22]. Such adverse effects were not found in our study with blue LED on healthy vaginas.

A case report was developed with a patient diagnosed with recurrent vulvovaginal candidiasis. The patient was submitted to three blue LED sessions (401 ± 5 nm) in the vaginal region. No adverse effects were reported during or after the use of light and no changes suggestive of malignancy appeared when oncotic cytology exams done before the therapy and 3 months after therapy were compared. The study also pointed out that there were no variations in the composition of healthy vaginal microflora, but the fungus was eliminated. Thus, this light can be used to eliminate signs and symptoms of the disease [12].

In this study, the typical vaginal microflora composition remained the same in all participants, which suggests that 401 ± 5 nm blue LED did not generate risks to healthy vaginal ecosystem balance. Two participants showed a change in the composition of the microflora in relation to the types of bacilli found, but these new findings seen in the reassessment were typical of a healthy vaginal microbiota.

These differences observed in the two participants can be explained not specifically as a change in the types of bacilli found, because they were certainly already present but were

not seen in the first oncotic cytology as they were not the most prevalent at that time. Furthermore, these variations are considered normal because endogenous and exogenous factors can exert direct influence on the composition of the vaginal ecosystem and its consequent fluctuation. It is also known that a healthy vagina can host *Lactobacillus* sp. and other types of bacilli [1, 2, 24].

Sexual intercourse is one of the main factors that can cause physiological fluctuations in the composition of the vaginal microflora. The friction that occurs in the mucosa during the sexual act can cause micro traumas and lead to changes in the local characteristics. The contact of the acidic vaginal mucosa with the semen that is alkaline, or the contact of the mucosa with the chemicals present in condoms can also induce oscillations in the composition of the microbiota [1, 2, 25, 26].

One of the participants who presented a change in the vaginal microflora mentioned the frequent use of specific intimate hygiene products and mini sanitary pads, what can also explain the variations in the composition of the vaginal ecosystem. These products can also in some cases still interfere in the local health [27]. Non-use of OC and the presence of a regular menstrual cycle, which was the case of the other participant, are responsible for promoting hormonal oscillations in the number of days of the menstrual period and may interfere with the composition of the vaginal microbiota [1, 2, 4]. In all participants, a discrete inflammation was observed in both assessments and this finding is considered normal and typical of healthy vaginal mucosa [24, 26].

The vaginal pH value of most of the study participants remained the same according to the comparison of the two assessments. One participant presented a reduction of pH (from 5.0 to 4.0). This reduction is considered an adjustment of the vaginal pH, since values lower or equal to 4.5 are considered physiological and protective for the flora, while acid environments are unfavorable to infections by pathogens [5, 25, 28, 29]. No correlations were reported between illumination with  $401 \pm 5$  nm blue LED and pH values, but it is known that the oscillations in vaginal acidity are physiologically normal and are connected to maintenance of the balance of the vaginal flora.

In this study, the reassessment took place after 1 month of the application of LED therapy. However, it is possible that light causes changes in longer periods after application. The time of 1 month was chosen based on studies about LED phototherapy for human skin, where patients were followed for 3, 6, or 18 months after completion of therapy and showed no lesions or changes when reevaluated [12, 30, 31].

Some limitations can be mentioned, namely, (i) the non-verification of the period of the menstrual cycle of the participants in the dates of the assessment, what can be a factor that explains some oscillations observed in the vaginal microflora, and (ii) the non-investigation of blood hormone levels and specific local immunity data of the women, such as

assessment of defense cells present before and after light therapy. These variables are being analyzed in clinical studies with patients with other infectious etiologies on blue LED response at  $401 \pm 5$  nm in the female vaginal mucosa.

This study showed that there were no pathogenic changes in the mucosal tissue that received the blue light emission, enabling future studies to investigate the effects of the blue LED of  $401 \pm 5$  nm as a possible alternative for the treatment of vulvovaginal dysfunctions, such as for example, vulvovaginal candidiasis, bacterial vaginosis, and vulvovaginal atrophy since this light has an antimicrobial and regenerative action. However, there is a need for further investigations using the blue LED of  $401 \pm 5$  nm in women with pathologies in the genitourinary tract to verify the effect in these cases. The Research Group involved in the development of this study is currently undertaking new phases of clinical trials to clarify the answer of the female vaginal mucosa to the blue LED of  $401 \pm 5$  nm.

## Conclusion

The present study led to the conclusion that the use of  $401 \pm 5$  nm blue LED in healthy vaginal mucosa of young women did not cause pathogenic changes in the composition of the vaginal microflora and pH values. No adverse effects such as pain, heating, or discomfort were observed during or after the use of light in the participants.

## Compliance with ethical standards

**Conflicts of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Ethical approval** All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the declaration of Helsinki of 1964 and its later amendments or comparable ethical standards.

**Informed consent** Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

## References

1. Zhou X, Bent SJ, Schneider MG, Davis CC, Islam MR, Forney LJ (2004) Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods. *Microbiology* 150(Pt 8):2565–2573. <https://doi.org/10.1099/mic.0.26905-0>
2. Linhares IM, Giraldo PC, Baract EC (2010) New findings about vaginal bacterial flora. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 56(3):370–374
3. Mills BB (2017) Vaginitis: beyond the basics. *Obstet Gynecol Clin* 44:159–177. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2017.02.010>

4. Cribby S, Taylor M, Reid G (2008) Vaginal microbiota and the use of probiotics. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2008:256490. <https://doi.org/10.1155/2008/256490>
5. Miller EA, Beasley DAE, Dunn RR, Archie EA (2016) Lactobacilli dominance and vaginal pH: why is the human vaginal microbiome unique? *Front Microbiol* 7:1936. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01936>
6. Opel DR, Hagstrom E, Pace AK, Sisto K, Hirano-Ali SA, Desai S et al (2015) Light-emitting diodes: A Brief review and clinical experience. *J Clin Aesthet Dermatol* 8(6):36–44 [PMC4479368](https://doi.org/10.1016/j.sder.2008.08.003)
7. Barolete D (2008) Light-emitting diodes (LEDs) in dermatology. *Semin Cutan Med Surg* 27(4):227–238. <https://doi.org/10.1016/j.sder.2008.08.003>
8. Murdoch LE, McKenzie K, Maclean M, MacGregor SJ, Anderson JG (2013) Lethal effects of high-intensity violet 405-nm light on *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans*, and on dormant and germinating spores of *Aspergillus niger*. *Fungal Biol [Internet]* 117(7–8):519–527. <https://doi.org/10.1016/j.funbio.2013.05.004>
9. Maclean M, McKenzie K, Anderson JG, Gettinby G, MacGregor SJ (2014) 405 nm light technology for the inactivation of pathogens and its potential role for environmental disinfection and infection control. *J Hosp Infect* 88(1):1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2014.06.004>
10. Ganz RA, Viveiros J, Ahmad A, Ahmadi A, Khalil A, Tolkoff MJ et al (2005) *Helicobacter pylori* in patients can be killed by visible light. *Lasers Surg Med* 36(4):260–265. <https://doi.org/10.1002/lsm.20161>
11. Baroni A, De Filipéa A, Oliviero G, Fusco A, Perfetto B, Buommino E et al (2017) Effect of 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser on invasiveness and innate immune response in keratinocytes infected with *Candida albicans*. *Lasers Med Sci* 33(5):941–948. <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2407-3>
12. Robatto M, Pavie MC, Tozetto S, Brito MB, Lordêlo P (2017) Blue light emitting diode in treatment of recurring vulvovaginal candidiasis: a case report. *Brazilian Journal of Medicine and Human Health* 5(4):162–168. <https://doi.org/10.17267/2317-3386bjmh.v5i4.1472>
13. Elman M, Slatkine M, Harth Y (2003) The effective treatment of acne vulgaris by a high-intensity, narrow band 405–420 nm light source. *J Cosmetic & Laser Ther* 5:111–116. <https://doi.org/10.1080/14764170310001276>
14. Babu G, Singaravelu BG, Sri Kumar R, Raddy SV, Kokan A (2017) Comparative study on the vaginal flora and incidence of asymptomatic vaginosis among healthy women and in women with infertility problems of reproductive age. *J Clin Diagn Res* 11(8):DC18–DC22. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/28296.10417>
15. Morton CA, Scholefield RD, Whitehurst C, Birch J (2005) An open study to determine the efficacy of blue light in the treatment of mild to moderate acne. *J Dermatolog Treat* 16:219–223. <https://doi.org/10.1080/09546630500283664>
16. Hill DA, Lamvu G (2012) Effect of lubricating gel on patient comfort during vaginal speculum examination: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 119(2 Pt 1):227–231. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182426275>
17. Higgins JA, Smith NK (2016) The sexual acceptability of contraception: reviewing the literature and building a new concept. *J Sex Res* 53(4–5):417–456. <https://doi.org/10.1080/00224499.2015.1134425>
18. Inamura T, Tatehara S, Takebe Y, Tokuyama R, Ohshima T, Maeda N et al (2014) Antibacterial and antifungal effect of 405 nm monochromatic laser on endodontopathogenic microorganisms. *Int J Photoenergy* 387215:7. <https://doi.org/10.1155/2014/387215>
19. Whelan HT, Smits RL Jr, Buchman EV, Whelan NT, Tumer SG, Margolis DA et al (2001) Effect of NASA light-emitting diode irradiation on wound healing. *J Clin Laser Med Surg* 19(6):305–314. <https://doi.org/10.1089/104454701753342758>
20. Karu T (1987) Photobiological fundamentals of low-power therapy. *IEEE Journal of Quantum Electronics*, New York 23(10):1703–1717. <https://doi.org/10.1109/JQE.1987.1073236>
21. Pitsouni E, Grigoriadis T, Falagas M, Tsviveleka A, Salvatore S, Athanasiou S (2017) Microablative fractional CO2 laser for genitourinary syndrome of menopause: power of 30 or 40 W? *Lasers Med Sci* 32(8):1865–1872. <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2293-8>
22. Arroyo C (2017) Fractional CO2 laser treatment for vulvovaginal atrophy symptoms and vaginal rejuvenation in perimenopausal women. *International Journal of Women's Health* 9:591–595
23. Opel DR, Hagstrom E, Pace AK, Sisto K, Hirano-Ali SA, Desai S et al (2015) Light-emitting diodes: a brief review and clinical experience. *J Clin Aesthet Dermatol* 8(6):36–44
24. Kleinpenning MM, Smits T, Frunt MH, van Erp PE, van de Kerkhof PC, Gerritsen RM (2010) Clinical and histological effects of blue light on normal skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 26(1):16–21. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2009.00474.x>
25. Consolaro MEL, Engler SSM (2012) *Citologia clínica cérvico-vaginal*, 1ª edição edn. Roca, São Paulo
26. Borges S, Silva J, Teixeira P (2013) The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. *Arch Gynecol Obstet* 289(3):479–89. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-3064-9>
27. Fashemi B, Delaney ML, Onderdonk AB, Fichorova RN (2013) Effects of feminine hygiene products on the vaginal mucosal biome. *Microb Ecol Health Dis* 24. <https://doi.org/10.3402/mehd.v24i0.19703>
28. Bride MBM, Rhodes DJ, Shuster LT (2010) Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc* 85(1):87–94. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0413>
29. Donders GG (2007) Definition and classification of abnormal vaginal flora. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 21(3):355–373. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2007.01.002>
30. Trelles MA, Allones I, Mayo E (2006) Combined visible light and infrared light-emitting diode (LED) therapy enhances wound healing after laser ablative resurfacing of photodamaged facial skin. *Med Laser Appl* 21(3):165–175
31. Sasaki GH, Oberg K, Tucker B, Gaston M (2007) The effectiveness and safety of topical PhotoActiv phosphatidylcholine-based anti-cellulite gel and LED (red and near-infrared) light on grade II-III thigh cellulite: a randomized, double-blinded study. *J Cosmet Laser Ther* 9(2):87–96

**Apêndice E – Artigo intitulado “Blue light emitting diode therapy for chronic vulvovaginitis symptoms: a series of cases”, submetido no Journal Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery**

Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery

Photobiomodulation, Photomedicine,  
and Laser Surgery

Journal Name: <http://mc.manuscriptcentral.com/photomedicine>

**Blue light emitting diode therapy for chronic vulvovaginitis symptoms: a series of cases**

Journal:	<i>Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery</i>
Manuscript ID	PHOTOB-2022-0038
Manuscript Type:	Rapid Communication
Date Submitted by the Author:	09-May-2022
Complete List of Authors:	Silva, Ana; Bahiana School of Medicine and Public Health, Brito, Milena; Bahiana School of Medicine and Public Health Robatto, Mariana; Bahiana School of Medicine and Public Health Pavie, Maria; Bahiana School of Medicine and Public Health Vilas Boas, Andrea; Bahiana School of Medicine and Public Health Sousa, Raiane; Bahiana School of Medicine and Public Health Lordelo, Patricia; Bahiana School of Medicine and Public Health
Keyword:	Phototherapy, Therapy/Treatment, Tissue regeneration and healing, Light Emitting Diode (LED), Photobiomodulation
Manuscript Keywords (Search Terms):	Phototherapy, Sexual dysfunction, Vulvovaginitis

SCHOLARONE™  
Manuscripts



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## INTRODUCTION

Vulvovaginitis (VV) is the most common disorder in gynecological practice [1]. Common symptoms and signs are pathological discharge, itching, burning sensation, local irritation and/or odor change, dysuria, erythema, hyperemia, abrasions, and fissures [2]. These conditions can influence female sexual function and quality of life [3,4]. Despite many treatment options, due to poor patient compliance and medications side effects, it is still a challenge to treat these pathologies [1,3].

Therefore, light emitting diode (LED) could be an alternative technique for treating VV, due to antimicrobial and anti-inflammatory effects caused by the photostimulation of this light. [5]. Our research group developed an ultraviolet A/blue-LED with a wavelength of  $401\pm 5$  nm for intravaginal use [5]. This study aims to assess clinical complaints of vulvovaginitis before and after 405 nm blue-LED application.

## METHODS

This is a pilot study, involving women with clinical complaints of vulvovaginitis, invited through routine consultation at Gynecology Service of the Medical Center of Bahiana, Salvador, Brazil.

Women aged 18-50 years, with recurrent vaginal discharge, in acute moment, associated with pruritus were included. Were excluded women with dysbiosis, cytology suggestive of HPV, intrauterine device users, pacemaker users, pregnant, menopausal, and cognitive impairment that prevented the understanding of study instruments.

After sign the informed consent, participants went through clinical examination by a gynecologist. Those whose clinical condition was compatible with vulvovaginitis continued to perform fresh cytology for microbiologic examination, potassium hydroxide test, vaginal pH assessment and collection of vaginal contents to perform oncotoc cytology and fungal culture.

1  
2  
3 They were initially interviewed to obtain clinical data (body mass index, diabetes mellitus  
4  
5 research, cardiovascular disease, thyroid disease, neurological and / or psychiatric  
6  
7 diseases, history of neoplasia, epilepsy, gynecological and obstetric), socio-demographic  
8  
9 (age, education, monthly income, marital status) and previous sexual history (sexual  
10  
11 abuse, domestic violence, and assessment of the relationship with a partner).  
12  
13 Then, the WHOQOL-Bref were applied to assess quality of life [6] and the FSFI  
14  
15 questionnaire to assess sexual function. The cut-off point defined to determine a higher  
16  
17 risk of sexual dysfunction was determined to be the total score  $\leq 26.55$  [7].  
18  
19

20  
21 Participants were instructed to return after 15 days to 405nm blue LED,  
22  
23 DGM Eletrônica® brand, with irradiance of 150 mW /cm<sup>2</sup>, energy density of 40.5J/cm<sup>2</sup>,  
24  
25 for 20 minutes. The device was designed to radiate both the vagina and the vulva  
26  
27 simultaneously [5]. The treatment consisted of 3 biweekly sessions, in a closed room,  
28  
29 with a specialized physiotherapist, who applied the light.  
30  
31

32  
33 Twenty-eight days after treatment protocol, participants returned to follow-up and new  
34  
35 collection of vaginal content, FSFI and WHOQOL-Bref.  
36

37  
38 In the clinical gynecological examination, before the start of treatment, the signs  
39  
40 (hyperemia, edema, leukorrhea, excoriations in the vulva and cervix) and symptoms  
41  
42 (dyspareunia, pain, pruritus) were classified as: present or absent. In  
43  
44 subsequent evaluation, signs and symptoms were classified as: present or absent; and if  
45  
46 present, they were classified as: better, worse, or unchanged for comparative purposes.  
47

48  
49 The study protocol was approved by the Institutional Review Board of Bahiana School  
50  
51 of Medicine and Public Health in Salvador/BA, Brazil(CAAE: 90998418.2.0000.5544)  
52  
53 and registered with ClinicalTrials (NCT03075046). All participants provided written  
54  
55 informed consent.  
56

## 57 58 **RESULTS**

59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Fourteen patients with clinical complaints of recurrent vaginal discharge associated with pruritus and diagnosed through gynecological evaluation with clinical suspicion of vulvovaginitis were included in the study. Of these, four women were excluded (menopausal status, not adhering to the research protocol, IUD user and for atypia of squamous cells of undetermined significance).

The mean age of the population was  $29 \pm 6.1$  years. The group's body mass index (BMI) was classified as normal (7) or overweight (1). Seven women were nulliparous, only one had 2 deliveries. Regarding lifestyle habits, two used intimate protectors, two used intimate hygiene products, four used allergenic or irritating products on the genitalia, six used synthetic underwear and two reported the presence of feces in their underwear.

Table 1 shows the signs, symptoms, the sexual function scores and WHOQOL-bref questionnaire scores presented in the first assessment and their evolution 28 days after the three applications of the blue LED light. Improvement of sexual function scores was noted in five out of eight patients treated with blue LED light, and an increase on WHOQOL-bref questionnaire score in seven out of eight women.

## DISCUSSION

All women in the present series of cases reported improvement or cure of at least one typical signs and symptoms of vulvovaginitis after blue LED application. The blue LED light acts by oxidative damage and microbial cell death caused by photostimulation might reduce common clinical manifestations of vulvovaginitis such as vulvar erythema, itching, burning, dysuria, dyspareunia, and edema [5]. It is important to observe that this treatment did not cause side effects in participants, different from other vulvovaginitis treatments [8].

An improvement in total FSFI score was noted in 5/8 participants, both in healthy and with vulvovaginitis women. It was also observed that four patients had sexual

1  
2  
3 dysfunction pre-treatment and only one had improved sexual function. Previous studies  
4  
5 also showed sexual dysfunction among women with vulvovaginitis [4,9].  
6

7  
8 We observed that among women who had FSFI scores improved, there was also an  
9  
10 improvement in WHOQOL-bref scores, demonstrating that sexual dysfunctions have an  
11  
12 impact on their quality of life [10]. The improvement in leukorrhea reported  
13  
14 by two patients was accompanied by an improvement in sexual function scores [9].  
15  
16

17 In this pilot study, the sample studied was small, requiring a larger number of women to  
18  
19 study sexual function and the impact on quality of life after blue LED light treatment. It  
20  
21 is assumed that the design of the treatment application and follow-up protocol for these  
22  
23 women was not sufficient for more significant results  
24  
25

26 In view of the results of this preliminary study, a new protocol for the application of blue  
27  
28 LED light and a longer follow-up of women was proposed and the application of other  
29  
30 evaluation instruments of sexual function that broadly contemplate the phases of female  
31  
32 sexual response.  
33  
34

### 35 **CONCLUSION**

36  
37 Treatment with blue LED light may improve or cure symptoms associated with  
38  
39 vulvovaginitis, as well as sexual function and the global quality of life score.  
40  
41

### 42 **REFERENCES**

- 43  
44 1. Powell AM, Nyirjesy P. Recurrent vulvovaginitis. Best Pract Res  
45  
46 Clin Obstet Gynaecol. 2014; 28(7): 967–976.  
47  
48 2. Sobel JD. Approach to women with symptoms of vaginitis. Post TW, ed.  
49  
50 UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. 2019. Acesso em 14 de julho de 2019.  
51  
52 Disponível em <https://www.uptodate.com>  
53  
54 3. Mills BB. Vaginitis: Beyond the Basics. Obstet Gynecol Clin North Am. 2017; 44(2):  
55  
56 159–177.  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

4. Gordon D, Gardella C, Eschenbach D, Mitchell CM. High Prevalence of Sexual Dysfunction in a Vulvovaginal Specialty Clinic. *J Low Genit Tract Dis.* 2016; 20(1): 80–84.
5. Robatto M, Pavie MC, Garcia I, et al. Ultraviolet A/blue light-emitting diode therapy for vulvovaginal candidiasis: a case presentation. *Lasers Med Sci.* 2019; 34(9): 1819–1827.
6. World Health Organization. WHOQOL-bref. Introduction, administration, scoring and generic version of the assessment. 1996
7. Pacagnella Rde C, Martinez EZ, Vieira EM. Validade de construto de uma versão em português do Female Sexual Function Index. *Cad Saude Publica.* 2009; 25(11): 2333–2344.
8. S Campoy, JL Adrio, Antifungals. *Biochem. Pharmacol.* 2017; 133: 86-96.
9. Gungor ANC, Uludag A, Sahin M, Gencer M, Uysal, A. Effects of vaginal discharge on female sexual function. *Int J Gynecol Obstet.* 2013; 124(1), 27–29.
10. Moshfeghy Z, Tahari S, Janghorban R, Najib FS, Mani A, Sayadi M. Association of sexual function and psychological symptoms including depression, anxiety and stress in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2020; 21(2):90-96.

Table 1 - Assessment of symptom and total score of the sexual function questionnaire and the quality of life questionnaire before and after 28 days of the three applications of blue LED light.

PATIENT / DIAGNOSES	PRURITUS		LEUKORRHEA		DYSURIA		DYSPAREUNIA		VULVAR ERYTHEMA		VULVAR FISSURE/ EXCORIATION		FSFI		WHOQOL- BREF	
	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST
1- VVC	+	Improved	+	Unchanged	+	Improved	+	Improved	+	Improved	-	Absent	28,1	31,6	13,12	14,15
2- HEALTHY	+	Improved	+	Unchanged	+	Absent	+	Absent	-	Absent	-	Absent	31,7	30,2	15,36	14,76
3- BV	+	Improved	+	Improved	+	Absent	+	Absent	-	Absent	-	Present	23,5	29,5	15,38	15,69
4- HEALTHY	+	Improved	-	Absent	-	Absent	+	Improved	-	Absent	-	Absent	28,5	32,7	16,16	16,61
5- HEALTHY	-	Absent	+	Unchanged	+	Improved	+	Improved	-	Absent	-	Absent	21,7	16,3	16,61	16,80
6- BV	+	Improved	+	Improved	+	Improved	+	Improved	-	Absent	-	Absent	30,2	33,5	14,76	15,30
7- VVC + BV	+	Unchanged	+	Unchanged	-	Absent	+	NA	+	Absent	-	Absent	3,2	7,6	12,00	12,30
8- HEALTHY	+	Unchanged	+	Unchanged	+	Unchanged	-	Absent	-	Absent	-	Absent	25,0	16,9	12,46	13,69

## Apêndice F – Registro de Protocolo: Use of Blue Light Emitting Diode in the Treatment of Women With Bacterial Vaginosis: a Clinical Trial

**ClinicalTrials.gov PRS**  
Protocol Registration and Results System

ClinicalTrials.gov Protocol Registration and Results System (PRS) Receipt  
Release Date: February 7, 2022

ClinicalTrials.gov ID: NCT03500107

### Study Identification

Unique Protocol ID: Centro CAAP

Brief Title: Use of Blue Light Emitting Diode in the Treatment of Women With Bacterial Vaginosis: a Clinical Trial

Official Title: Use of Blue Light Emitting Diode in the Treatment of Women With Bacterial Vaginosis: a Clinical Trial

Secondary IDs:

### Study Status

Record Verification: February 2022

Overall Status: Recruiting

Study Start: October 2, 2018 [Actual]

Primary Completion: December 20, 2022 [Anticipated]

Study Completion: December 20, 2023 [Anticipated]

### Sponsor/Collaborators

Sponsor: Centro de Atenção ao Assoalho Pélvico

Responsible Party: Sponsor

Collaborators: University of Messina  
Salvatore Giovanni Vitale M.D.

### Oversight

U.S. FDA-regulated Drug: No

U.S. FDA-regulated Device: No

U.S. FDA IND/IDE: No

Human Subjects Review: Board Status: Approved

Approval Number: 87371918.0.0000.5544

Board Name: Patrícia Lordelo

Board Affiliation: Centro de Atenção ao Assoalho Pélvico- Escola Bahiana de medicina e saúde pública

Phone: 71988592400

Email: pvslordelo@hotmail.com

Address:

Avenida Dom Joao VI, 273, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Data Monitoring: Yes  
 FDA Regulated Intervention: No

### Study Description

**Brief Summary:** Bacterial Vaginosis (BV) is a infectious process of the female genitourinary tract, an important health issue due to the high incidence and high rate of recurrence of the infection. Therefore, new therapeutic modalities are sought with the capacity to minimize drug side effects and reduce cases of recurrence of the disease. The objective of this study is to evaluate the clinical and microbiological response of the 401 +/- 5nm blue light emitting diode (LED) in the treatment of women with bacterial vaginosis. The group of women with diagnosis of bacterial vaginosis will be submitted to the light therapy. These women will also be submitted to an evaluation and examination by a gynecologist before and after the therapy. There will also be an evaluation of the clinical condition and about the effects of the light through the questionnaire answered before and after participant's treatment. It's expected that the 41 +/- 5nm LED will destroy the VB demonstrated by laboratory examination and also improves the signs and results analyzed by the gynecologist and participants.

**Detailed Description:** A current treatment proposal is the use of blue LED of 401 +/- 5 nm wich is a light that has antimicrobial effect when exposed to endogenous porphyrin of the pathogens. This exposition produces reactive oxygen and it causes cells death with no possibilities of resistance by the bacterium.

### Conditions

Conditions: Vaginosis, Bacterial

Keywords: Blue Light Emitting Diode  
 Women

### Study Design

Study Type: Interventional

Primary Purpose: Treatment

Study Phase: N/A

Interventional Study Model: Single Group Assignment

Number of Arms: 1

Masking: None (Open Label)

Allocation: N/A

Enrollment: 40 [Anticipated]

### Arms and Interventions

Arms	Assigned Interventions
<p><b>Experimental:</b> Blue LED 401 +/- 5 nm            The Blue LED 401 +/- 5 nm will be applied in the participant, in a closed room by a physiotherapist for 1 hour. The apparatus will be supported on a tripod, statically, externally, 5 cm away from the vulva and vaginal region, with the patient naked, in gynecological</p>	<p><b>Device:</b> Blue Light Emitting Diode (LED) 401 +/- 5nm            The participant will be naked, in a gynecological stretcher and lithotomy position, and the apparatus of the LED will be positioned in front of the vulva and vaginal region, 5 cm away, it will be statically,</p>



Arms	Assigned Interventions
stretcher and lithotomy position. The protocol consists of only one session. This part of the study will see if there is bactericidal effect of the blue LED.	externally, and supported on a tripod. The protocol will consist of only one session.  Other Names: • Questionnaire of anamnesis

### Outcome Measures

Primary Outcome Measure:

1. Description of types of cells done by oncology and microflora citology in women treated by blue LED of 401 +/- 5nm  
This exam will be done by the collect of vaginal secretion to analyze types of cells and organisms  
[Time Frame: 15 days]
2. Amount of clue cells quantified by fresh citology in vaginal secretion of women treated by blu LED of 401 +/- 5nm  
This exam will be done by the collect of vaginal secretion using KOH 10%  
[Time Frame: 10 minutes]
3. Value of vaginal pH measurement in women treated by blue LED  
This exam will be done by the collect of vaginal secretion using a pH measuring tape to analyse the hydrogen potential in -log 10 [pH+] in women treated by blue LED. It will be used the numeric scale of pH value  
[Time Frame: 2 minutes]
4. Identification of bacterial vaginosis by the culture in vaginal secretion of women treated by blue LED  
This exam will be done by the collect of vaginal secretion using a Gram exam / culture for bacteria in women treated by blue LED  
[Time Frame: 15 days]

### Eligibility

Minimum Age: 18 Years

Maximum Age: 65 Years

Sex: Female

Gender Based:

Accepts Healthy Volunteers: Yes

Criteria: Inclusion Criteria:

- women with 18 to 65 years old and with diagnosis of bacterial vaginosis

Exclusion Criteria:

- women with injury seen by Pap smear, or in use of pacemaker, with diagnosis or suspicion of neoplasias, with heart diseases, pregnant or with diagnosis of epilepsy

### Contacts/Locations

Central Contact Person: Patricia Lordelo  
Telephone: +55 71 3330 1640  
Email: pvslordelo@hotmail.com

Central Contact Backup: Patricia Lordelo  
Telephone: +55 71 3276 8260  
Email: pvslordelo@hotmail.com

Study Officials: Patricia Lordelo  
Study Director  
Centro de Atenção ao Assolho Pélvico

Locations: **Brazil**  
Cebtro de Atebção ao Assolaho Pévico- Escola Bahiana de Medicina e Saúde  
Pública  
[Recruiting]  
Salvador, Bahia, Brazil, 40290000  
Contact: Patrícia Lordelo, PhD

### IPDSharing

Plan to Share IPD: No

### References

Citations:

Links:

Available IPD/Information:

## ANEXOS

## Anexo A – Parecer Consubstanciado do CEP



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Uso do Diodo Emissor de luz azul em mulheres com Vaginose Bacteriana: um ensaio clínico

**Pesquisador:** PATRÍCIA VIRGÍNIA SILVA LORDÉLO GARBOGGINI

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 87371918.0.0000.5544

**Instituição Proponente:** Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.747.181

**Apresentação do Projeto:**

A Vaginose Bacteriana (VB) é uma desordem do trato geniturinário feminino caracterizada pela supressão da flora vaginal normal, isto é presença de Lactobacillus sp. produzindo peróxido de hidrogênio, e crescimento de patógenos invasivos, principalmente bactérias anaeróbicas 1,2. A VB é a principal causa de corrimentos vaginais, especialmente nas mulheres em idade reprodutiva, e apresenta reincidência dos sintomas em 50% dos casos, num período de 12 meses após o tratamento 1,3. A etiologia da VB ainda não é completamente esclarecida, mas sabe-se que situações que favoreçam flutuações na composição da flora vaginal como intercurso sexual, duchas vaginais e ciclo menstrual podem facilitar o aparecimento do quadro. A VB não é considerada uma doença sexualmente transmissível (DST), porém tem-se como fator de risco mulheres sexualmente ativas e aquelas que possuem múltiplos parceiros<sup>3</sup>. Além disso, o tabagismo, o não uso de preservativos, realização de duchas vaginais regulares e mulheres negras ou de etnia hispânica, também são vistos como fatores de risco para VB<sup>1</sup>. Existem dois testes considerados como padrão ouro para o diagnóstico da VB, o critério de Amstel e o escore de Nugent. O critério de Amstel analisa teste de hidróxido de potássio (KOH) a 10%, presença de “clue cells” no exame a fresco, pH vaginal > 4.5, descarga homogênea, este teste admite que três achados positivos dentre os quatro investigados há presença da VB. O escore de Nugent analisa o esfregaço com contagem de bactérias e lactobacilos e considera diagnóstico positivo escore > 7. Na prática clínica é realizado além do exame clínico ginecológico, o teste de Papanicolaou para

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

**Bairro:** BROTAS

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3276-8225

**CEP:** 40.290-000

**E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 2.747.181

realização da citologia oncótica, porém esta apresenta baixa especificidade<sup>1,4</sup>. A VB pode ser assintomática em cerca de 50% das mulheres e nesses casos normalmente não são realizadas condutas terapêuticas. Nos casos de exacerbação de sintomas são comumente observados corrimento acinzentado, com odor similar a “peixe podre” e em alguns casos pode haver surgimento de prurido, eritema vulvo vaginal e dispareunia<sup>5</sup>. O tratamento atualmente preconizado é através do uso de medicamentos orais e tópicos, como o metronidazol e o clindamicin durante alguns dias. Essas drogas apresentam-se como seguras porém em alguns casos são observadas queixas como náuseas, vômitos e sensação de gosto metálico enquanto dura o uso da medicação<sup>1,6</sup>. Além disso, devido a necessidade de uso contínuo de remédios por alguns dias, algumas mulheres tem dificuldade em aderir a terapia e isso configura-se como possível causa de resistência do patógeno e maior chance de recorrência da patologia<sup>7,8</sup>. O Diodo Emissor de Luz (LED) é um tipo de fototerapia que emite luz em diferentes comprimentos de onda ocasionando variação da cor e dos efeitos gerados por ela. Dentre as mais utilizadas na área da saúde pode-se citar as cores azul (400 – 470nm), verde (470-550nm), vermelho (630- 700 nm) e infra vermelho (770- 1200nm)<sup>9</sup>. Alguns estudos demonstram a eficácia do LED azul no tratamento de infecções bacterianas através da interação entre a luz e o agente microbiano, ocorrendo fotoexcitação de porfirinas endógenas presentes em bactérias, resultando posteriormente na produção de espécies reativas de oxigênio singleto e consequente morte do microrganismo, com mecanismo impróprio a resistência<sup>10,11</sup>. Um ensaio clínico desenvolvido com uso da luz azul 405 nm em mucosa gástrica de pacientes sintomáticos infectados por *H. pylori* testou a resposta dessa luz na destruição da bactéria. Observou-se morte bacteriana significativa nas amostras tratadas quando comparadas com as amostras controle, com erradicação cerca de 90% das bactérias em sete dos nove pacientes envolvidos no estudo. Além disso, não foram observadas diferenças histológicas entre as áreas tratada e não tratada, o que sugere segurança da técnica, e não foram vistos efeitos adversos durante ou após uso da luz<sup>12</sup>. Sabendo que a VB é uma patologia que tem alta prevalência entre mulheres em idade reprodutiva e que tem aumentado o número de casos recorrentes, faz-se necessária a busca por tratamentos alternativos não invasivos e com um mínimo de reações adversas; justifica-se então, a elaboração de um estudo, cujo objetivo seja avaliar os efeitos do LED azul 401+/- 5 nm no tratamento de mulheres com VB.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:** Avaliar a resposta clínica e microbiológica do LED azul 401 +/- 5 nm no tratamento de mulheres com vaginose bacteriana.

**Objetivo Secundário:** Isolar e identificar amostras de bactérias patogênicas a partir da secreção

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

**Bairro:** BROTAS

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**CEP:** 40.290-000

**Telefone:** (71)3276-8225

**E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 2.747.181

vaginal de mulheres com vaginose bacteriana. Investigar o perfil epidemiológico das mulheres com vaginose bacteriana tratadas com LED azul 401 +/- 5 nm . Avaliar alterações em valor de pH vaginal das mulheres com VB tratadas com LED azul 401 +/- 5 nm .

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:** Com intuito de amenizar possíveis riscos, já foi desenvolvido ensaio clínico de fase I com uso do LED azul 401 +/- 5 nm em mulheres com mucosa vaginal saudável e não foram vistas modificações patogênicas em microflora vaginal nem surgimento de efeitos adversos como calor, dor ou desconforto durante ou após aplicação da luz. Além disso, estão sendo desenvolvidos estudos com uso do mesmo dispositivo de luz em mulheres com candidíase vulvovaginal e com atrofia vulvovaginal. Ainda assim podem ocorrer riscos como desconforto por conta do uso do espécuro no canal vaginal o que será minimizado através da colocação do mesmo de forma lenta e cautelosa e sempre respeitando os limites de dor da participante. Caso necessário será interrompida terapia a mulher encaminhada para tratamento ginecológico medicamento atualmente utilizado, sem custos. E pode haver risco de constrangimento por tratar-se de terapia envolvendo região íntima, isso será amenizado através da realização do tratamento e avaliações sempre pelas mesmas profissionais e em ambientes fechados, com presença exclusiva da participante e terapeuta. Ainda assim, caso ocorra queixa de qualquer constrangimento a mesma será encaminhada para acompanhamento psicológico gratuito oferecido pelo próprio grupo de estudo envolvido nessa pesquisa. Além disso, a fototerapia com led azul 401 +/- 5 nm é considerada não invasiva, atérmica e de penetração superficial o que também minimiza possíveis riscos.

**Benefícios:** A participante se beneficiará o led azul 401 +/- 5 nm atua com ação antimicrobiana através de um mecanismo de ativação de porfirina endógena presente nas bactérias, o que inibe as chances de recorrência da doença, além de inibir riscos de reações alérgicas ou efeitos adversos que podem ocorrer secundários ao uso dos medicamentos. Além disso, há o benefício da participante passar por avaliação específica por profissionais capacitados, como forma de prevenção e cuidado da saúde da mulher. Caso haja diagnóstico de outras doenças vulvovaginais a participante receberá tratamento sem custos e acompanhamento até que seja sanado o problema.

<b>Endereço:</b> AVENIDA DOM JOÃO VI, 275	<b>CEP:</b> 40.290-000
<b>Bairro:</b> BROTAS	
<b>UF:</b> BA	<b>Município:</b> SALVADOR
<b>Telefone:</b> (71)3276-8225	<b>E-mail:</b> cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 2.747.181

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Desenho: Ensaio clínico

N=40

Será realizado um ensaio clínico com mulheres entre 18 e 60 anos, com VB. A seleção das participantes será por demanda espontânea, através de encaminhamento por serviços de ginecologia de Salvador, Bahia. O estudo acontecerá na Escola bahiana de medicina e saúde pública (EBMSP), localizada em Brotas, Sa1vador/ BA. Todas as participantes que aceitarem participar da pesquisa assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Inicialmente as participantes serão submetidas a uma entrevista para a obtenção de dados clínicos (IMC, cardiopatias, doenças neurológicas) e sócio-demográficos (idade, escolaridade, renda mensal, estado civil). A entrevista será realizada por uma das pesquisadoras do estudo. Em seguida, as mulheres com suspeita de VB passarão por exame clínico, que será realizado em sala privativa, sempre pela mesma ginecologista, em ambiente fechado. Neste momento, caso haja suspeita de vulvovaginite de outra etiologia, a participante será excluída. As mulheres, cujo quadro clínico seja compatível com VB, seguem na pesquisa para realização da citologia a fresco, avaliação do Ph e coleta de secreção vaginal que serão enviadas para o laboratório do Ambulatório docente assistencial da bahiana (ADAB) da EBMSP, para realização de citologia oncológica e cultura específica do fluido vaginal para determinar os tipos de bactérias presentes. Caso a participante não apresente VB, confirmada através da citologia a fresco, a mesma será excluída e receberá atendimento ginecológico gratuito, incluindo o preventivo, solicitação de exames complementares e uso de medicação, caso necessário. As participantes, com VB confirmada pela citologia a fresco, realizada no mesmo momento, seguem na pesquisa para aplicação do diodo emissor de luz azul (LED)  $401 \pm 5$  nm . Será então aplicado o LED azul  $401 \pm 5$  nm, especialmente desenvolvido para a pesquisa, com potência de 30 W, média de irradiância de  $30,1$  W/m<sup>2</sup>, durante 60 minutos, sendo os 30 minutos iniciais com uso do espéculo no canal vaginal e o restante sem uso de espelho ou qualquer dispositivo intra cavitário. O dispositivo do LED estará de forma estática e externa, cerca de 5 cm distante da região vulvo vaginal. O tratamento consistirá de 3 sessões com intervalo de 15 dias entre elas. A paciente estará desnuda, em uma sala fechada, com quadril em flexão e abdução e joelhos fletidos, na presença apenas de uma fisioterapeuta especialista em saúde da mulher, que fará a aplicação da luz. Após a terapia a participante será orientada a comparecer ao local de atendimento caso surja qualquer sinal ou sintoma e após a conclusão do protocolo de tratamento a mesma deverá retornar para reavaliação com nova anamnese e nova coleta de secreção vaginal para realização de citologia oncológica e culturas específicas em laboratório. Além disso serão

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

**Bairro:** BROTAS

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3276-8225

**CEP:** 40.290-000

**E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 2.747.181

avaliados valores de pH vaginal através de fitas específicas para este fim. No intervalo de dias sem tratamento, caso haja alguma queixa ginecológica ou persistência dos sintomas, a participante deverá comparecer para consulta ginecológica e se necessário, receberá os devidos encaminhamentos ou tratamento medicamentosos atualmente utilizados. A avaliação microbiológica será feita através de citologia oncológica e cultura com análise de bactérias presentes e infiltrado inflamatório. A avaliação dos sinais será realizada pela ginecologista e a dos sintomas, pelas participantes da pesquisa. No exame clínico ginecológico, antes do início do tratamento, os sinais (hiperemia, edema, leucorreia, escoriações em vulva e colo uterino) e sintomas (dispareunia, dor, prurido) serão classificados como: presentes ou ausentes. Nas avaliações posteriores, os sinais serão classificados como: presentes ou ausentes e os sintomas serão determinados como: presentes ou ausentes; e se presentes, serão classificados como: melhor, pior ou inalterado para fins comparativos. Além disso serão aplicados questionários FSFI validado antes e após tratamento para avaliação de função sexual das mulheres.

**Critério de Inclusão:** Serão incluídas mulheres entre 18 e 60 anos, com diagnóstico de VB confirmado através de exame físico, citologia a fresco e teste de hidróxido de potássio. Além disso para participar do estudos as mulheres precisarão apresentar resultado de exame preventivo realizado nos últimos 12 meses sem achados sugestivos de patologias ou anormalidades. **Critério de Exclusão:** Serão excluídas mulheres em uso de marcapasso, com diagnóstico e/ou suspeita de neoplasias, déficit cognitivo, doenças neurológicas e/ou psiquiátricas, gestantes e mulheres que fizeram uso de antibióticos orais, fungicidas, corticóides e cremes vaginais nos últimos trinta dias. Além disso, pacientes que apresentarem suspeita ou confirmação diagnóstica de vulvovaginites de outras etiologias serão excluídas do estudo.

Será utilizado o software Statistical Package for Sciences (SPSS), versão 14.0 for Windows para realização da análise estatística. A normalidade das variáveis será avaliada por estatística descritiva e pelo teste Shapiro-wilk. Os resultados serão apresentados por tabelas e gráficos; as variáveis categóricas (Sintomatologia, pH vaginal, sexualmente ativa, comorbidades, higienização vaginal ...) expressas em valores absolutos e percentuais – n (%). As variáveis contínuas com distribuição normal em média e desvio padrão ( $\pm DP$ ), e aquelas com distribuição assimétrica, em mediana e intervalo interquartil (IQ). Será realizado teste Qui Quadrado e/ou Exato de Fischer para comparação das variáveis categóricas. O McNemar será utilizado para avaliação da sintomatologia antes e após a intervenção. O nível de significância adotado será  $p < 0,05$ .

**Desfecho Primário:** Espera-se que LED azul 401 +/- 5 nm apresente resposta terapêutica nas mulheres com VB, inibindo as chances de recorrência da doença e possíveis efeitos adversos ou

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

**Bairro:** BROTAS

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3276-8225

**CEP:** 40.290-000

**E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 2.747.181

reações alérgicas aos tratamentos medicamentosos atualmente preconizados.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Folha de rosto: adequada com assinaturas;

Termos de anuências: autorizações do Ambulatório Docente Assistencial da Bahiana com assinatura do responsável técnico de da CAFIS também devidamente assinado;

Termos de compromissos de atendimento: psicologia e ginecologia;

TCLE: apresenta em linguagem acessível e contempla os aspectos pertinentes à autonomia e demais princípios éticos, esclarece ressarcimento e indenização, e informa contatos;

Cronograma: coleta prevista para 23/07/18 a 31/07/20; há previsão de envio de relatórios ao CEP (parcial e final), entretanto, conforme a resolução 466/12, os relatórios parciais deverão ser semestrais.

Orçamento: refere previsão para transporte de participantes com finalidade de revisão.

**Recomendações:**

Apresentar relatórios parciais semestral, conforme indicado na Resolução 466/12 do CNS,

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sanadas as pendências do parecer consubstanciado data do de 25/04/18 referentes ao TCLE, cronograma e orçamento, sugerimos aprovação.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Atenção : o não cumprimento à Res. 466/12 do CNS abaixo transcrita implicará na impossibilidade de avaliação de novos projetos deste pesquisador.

**XI DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL**

XI.1 - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

XI.2 - Cabe ao pesquisador: a) e b) (...)

c) desenvolver o projeto conforme delineado;

d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;

e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;

f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;

g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

**Bairro:** BROTAS

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**CEP:** 40.290-000

**Telefone:** (71)3276-8225

**E-mail:** cep@bahiana.edu.br





Continuação do Parecer: 2.747.181

h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1073225.pdf	02/05/2018 09:41:53		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEVB.doc	02/05/2018 09:40:26	PATRICIA VIRGÍNIA SILVA LORDÉLO GARBOGGINI	Aceito
Outros	folhaderespostadependencia.docx	02/05/2018 09:39:01	PATRICIA VIRGÍNIA SILVA LORDÉLO GARBOGGINI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto-plataformaVB.docx	02/05/2018 09:36:20	PATRICIA VIRGÍNIA SILVA LORDÉLO GARBOGGINI	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	11/04/2018 09:52:42	PATRICIA VIRGÍNIA SILVA LORDÉLO GARBOGGINI	Aceito
Outros	fichaclinicacVBok.docx	09/04/2018 10:17:08	PATRICIA VIRGÍNIA SILVA LORDÉLO GARBOGGINI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termoadab.pdf	28/03/2018 14:54:36	PATRICIA VIRGÍNIA SILVA LORDÉLO GARBOGGINI	Aceito
Outros	termoginecoplataforma.pdf	21/03/2018 10:40:43	PATRICIA VIRGÍNIA SILVA LORDÉLO GARBOGGINI	Aceito
Outros	termopsicoplataforma.pdf	15/03/2018 11:51:14	PATRICIA VIRGÍNIA SILVA LORDÉLO GARBOGGINI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termocafisplataforma.pdf	15/03/2018 11:50:54	PATRICIA VIRGÍNIA SILVA LORDÉLO GARBOGGINI	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

**Bairro:** BROTAS

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3276-8225

**CEP:** 40.290-000

**E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 2.747.181

SALVADOR, 29 de Junho de 2018

---

**Assinado por:**  
**Maria Tháís de Andrade Calasans**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

**Bairro:** BROTAS

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**CEP:** 40.290-000

**Telefone:** (71)3276-8225

**E-mail:** cep@bahiana.edu.br

## Anexo B – Comprovante de submissão do artigo intitulado “New Therapeutic Perspectives on Cytolytic Vaginosis: an integrative literature review, na Revista Médica de Minas Gerais

04/05/2022 10:44

ScholarOne Manuscripts



Revista Médica de Minas Gerais

[Home](#)[Author](#)

# Submission Confirmation

[Print](#)

Thank you for your submission

**Submitted to**

Revista Médica de Minas Gerais

**Manuscript ID**

RMMG-2022-0058

**Title**

NEW THERAPEUTIC PERSPECTIVES ON CYTOLYTIC VAGINOSIS: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

**Authors**

Lima, Maria

Pinheiro, Brenda

Santos, Carina

Sodré, Danielle

Santos, Augusto

Garboggini, Patrícia

**Date Submitted**

04-May-2022

[Author Dashboard](#)

**Anexo C – Comprovante de aceite do artigo intitulado “Blue light emitting diode therapy for chronic vulvovaginitis symptoms: a series of cases”, no Journal Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery.**

**Author Dashboard**

**2 Manuscripts I Have Co-Authored** >

---

[Start New Submission](#) >

---

[Legacy Instructions](#) >

---

[5 Most Recent E-mails](#) >

## Manuscripts I Have Co-Authored

STATUS	ID	TITLE	CREATED	SUBMITTED
ADM: Bowen, Taylor  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Accept (15-Aug-2022)</li> </ul> Forms Completion Task submitted (15-Aug-2022) - <a href="#">view</a>	PHOTOB-2022-0038.R1	Blue light emitting diode therapy for chronic vulvovaginitis symptoms: a series of cases  <a href="#">View Submission</a> Submitting Author: Silva, Ana	25-Jul-2022	04-Aug-2022
<a href="#">✉ Contact Journal</a>				
ADM: Bowen, Taylor  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Major Revision with Re-Review (27-May-2022)</li> <li>• a revision has been submitted</li> </ul>	PHOTOB-2022-0038	Blue light emitting diode therapy for chronic vulvovaginitis symptoms: a series of cases  <a href="#">View Submission</a> Submitting Author: Silva, Ana	10-Apr-2022	12-May-2022
<a href="#">✉ Contact Journal</a>				

**Anexo D – Trabalho intitulado “LED light in the treatment of genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: preliminary results of a randomized clinical trial”, apresentado no ICS 2022**

