

Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul

Faculdade De Medicina

Programa De Pós-Graduação Em Ciências Da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**Eficácia do laser CO₂ vaginal no tratamento da síndrome geniturinária da
menopausa comparado ao uso de promestrieno tópico:
estudo clínico**

Kátia Sylvana Beckhauser Ferreira da Silva

Porto Alegre, 2020

Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul

Faculdade De Medicina

Programa De Pós-Graduação Em Ciências Da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**Eficácia do laser CO₂ vaginal no tratamento da síndrome geniturinária da
menopausa comparado ao uso de promestrieno tópico:
estudo clínico**

Kátia Sylvana Beckhauser Ferreira da Silva

Orientadora:

Profa. Dra. Maria Celeste Osório Wender

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

Porto Alegre, 2020

CIP - Catalogação na Publicação

Beckhauser Ferreira da Silva, Kátia Sylvana
Eficácia do laser CO2 vaginal no tratamento da
síndrome geniturinária da menopausa comparado ao uso
de promestrieno tópico: estudo clínico / Kátia
Sylvana Beckhauser Ferreira da Silva. -- 2020.
124 f.
Orientadora: Maria Celeste Osorio Wender.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e
Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Menopausa. 2. Lasers CO2. I. Osorio Wender,
Maria Celeste, orient. II. Título.

E ainda que eu tivesse o dom de profecia e conhecesse todos os mistérios e toda a ciência, e ainda que tivesse toda a fé, de maneira tal que transportasse os montes e não tivesse amor, nada seria.

1 Coríntios 13:2

À Jane Maria Boer (*in memoriam*)
Grande idealizadora dos encontros improváveis.
A melhor risada...

AGRADECIMENTOS

Ao Paulo Sérgio Bernardi pelo incentivo, pela compreensão, pelo cuidado, pelo suporte em cada etapa deste caminho. Mas, infinitamente, pelo amor...

Ao Prof. Dr. Edison Capp pela amizade, pela competência, honestidade e confiança, mas principalmente pela incitação. Por me pegar pela mão e colocar no caminho.

Ao Prof. Dr. Valentino Antônio Magno por me ajudar a encurtar este caminho, pelo estímulo em cada etapa, pelo otimismo, proatividade e amizade. Literalmente Magno.

À Profa. Dra. Lúcia Maria Kliemann pela inestimável ajuda na avaliação histopatológica, despendendo tempo precioso para colaborar neste projeto. Uma honra.

Aos anjos da guarda da zona 6: Vera, Amélia, Soleci, Viviane, Valquíria, pelo carinho, apoio e ajuda em todas as minhas sextas-feiras no Ambulatório.

Ao Centro de Pesquisa Experimental e ao GPPG do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, setores em que a competência é sinônimo de afeto.

À LBT Lasers, pela confiança e disponibilidade do comodato do aparelho de laser pixel CO₂ para que este estudo se concretizasse.

À Danitza Gassen, pela parceria e retaguarda necessárias para que eu me afastasse do consultório e da Universidade durante este tempo, sabendo que tudo continuaria bem.

À Rosane Hartmann, pela amizade, pela chave da casa, pela acolhida carinhosa e pelos mimos em todas as vindas a Porto Alegre.

À Liliane Weber, pela afetuosa disponibilidade de me resgatar do HCPA nas incontáveis tardes de sexta-feira.

Às pacientes que participaram deste estudo e, literalmente, doaram um pedaço de si, minhas coautoras. Lembro-me de cada história com carinho e gratidão.

Por fim, à minha orientadora, Profa. Dra. Maria Celeste Osório Wender, por acreditar, lapidar e emprestar seu tempo e seu conhecimento na elaboração deste trabalho. Respeito e carinho por toda a vida.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS.....	10
LISTA DE FIGURAS.....	12
RESUMO.....	13
ABSTRACT.....	14
INTRODUÇÃO.....	15
REVISÃO DA LITERATURA.....	18
1 ESTRATÉGIA PARA LOCALIZAR E SELECIONAR INFORMAÇÕES.....	18
1.1 Palavras-chave utilizadas.....	18
1.2 Diagrama de estratégia de busca.....	19
2 MAPA CONCEITUAL ESQUEMÁTICO.....	20
3 A VAGINA.....	21
3.1 Anatomia.....	21
3.2 Histologia.....	22
4 CLIMATÉRIO E MENOPAUSA.....	27
4.1 Síndrome Geniturinária da Menopausa.....	30
4.2 Alterações urogenitais.....	31
4.3 Sintomas de SGM.....	32
4.4 Métodos de avaliação da SGM.....	33
4.4.1 Escala visual analógica.....	34
4.4.2 Escore Vaginal (Vaginal Health Index Score).....	35
4.4.2.1 Elasticidade.....	36
4.4.2.2 Volume de secreção.....	36
4.4.2.3 Avaliação do pH vaginal.....	36
4.4.2.4 Integridade da mucosa epitelial vaginal.....	38
4.4.2.5 Umidade.....	38
4.4.3 Avaliação cito-hormonal.....	39
4.4.4 Biópsia de vagina.....	42
4.4.5 Avaliação de Incontinência Urinária.....	44
4.4.6 Avaliação do funcionamento sexual.....	45
5 TRATAMENTO HORMONAL DA SÍNDROME GENITURINÁRIA DA MENOPAUSA.....	46
5.1 Hormonioterapia Sistêmica.....	47
5.2 Moduladores Seletivos de Receptores de Estrogênio (SERMs).....	48
5.3 Hormonioterapia tópica.....	49
5.3.1 Promestrieno.....	51

6	O LASER VAGINAL	53
6.1	Mecanismo de ação do laser	54
6.2	Principais plataformas de laser vaginal	58
6.3	O laser de érbio	60
6.4	O laser pixel CO ₂	62
6.5	O laser scanner CO ₂	63
6.6	Indicações e contraindicações do uso do laser vaginal	64
6.7	O laser vaginal na Síndrome Geniturinária da Menopausa	66
	JUSTIFICATIVA	78
	HIPÓTESES	79
	OBJETIVOS	80
	Objetivo Principal:	80
	Objetivos Secundários:	80
	REFERÊNCIAS	81
	ARTIGO EM INGLÊS	89
	CONSIDERAÇÕES FINAIS	117
	PERSPECTIVAS	118
	ANEXOS	119
	Anexo A - Consentimento Informado Livre e Esclarecido	119
	Anexo B - Questionário validado de satisfação sexual (FSFI-6)	121
	Anexo C - Vaginal Health Index	122
	Anexo D - Escore histológico (VTHS)	123
	Anexo E – Questionário de incontinência urinária (ICIQ-SF)	124

LISTA DE ABREVIATURAS

Capes: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CO₂: Dióxido de carbono

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials*

FSFI: *Female Sexual Function Index* (Índice de Funcionamento Sexual Feminino)

FSFI-6: *Female Sexual Function Index Six-item* (Índice de Funcionamento Sexual Feminino-6)

GSM: *Genitourinary Syndrome of Menopause*

GPPG: Grupo de Pesquisa e Pós-graduação - HCPA

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HPV: *Human Papilloma Virus*

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ICIQ-SF: *International Consultation on Incontinence Questionnaire – Short Form*

ISSWSH: International Society for the Study of Women's Sexual Health

IUE: Incontinência urinária de esforço

LASER: *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*

NAMS: North American Menopause Society

POP-Q – *Pelvic Organ Prolapse Quantification System*

PPGGO: Programa de Pós-graduação em Ginecologia e Obstetrícia

SERMs: Moduladores Seletivos da Recaptação de Estrogênio

SGM: Síndrome Geniturinária da Menopausa

SOBRAC: Sociedade Brasileira de Climatério

SUI: *Stress Urinary Incontinence*

UFRGS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul

VAS: *Visual Analogue Score*

VHIS (VHI): *Vaginal Health Index Score*

VTHS: *Vaginal Trophism Histologic Score*

VVA: *Vulvovaginal atrophy*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de estratégia de busca.	19
Figura 2. Mapa conceitual esquemático.	20
Figura 3. Histopatológico de biópsia de vagina (HE).	24
Figura 4. <i>Vaginal Health Index Score</i>	35
Figura 5. Swab para medida de pH vaginal e coleta de secreção	38
Figura 6. Laser de dióxido de carbono.....	55
Figura 7. Principais plataformas de laser vaginal.	59
Figura 8. Comparação do efeito dos lasers no tecido.....	59
Figura 9. À esquerda: padrão pixel 9x9 e 7x7. À direita: Efeito pixel no introito e região interna de pequenos lábios.	62
Figura 10. À esquerda: laser pixel CO ₂ (FemiLift, Alma Lasers) fracionado por lentes holográficas, micro feixes 9x9mm e espelho direcionado. À direita: laser tipo scanner (Monalisa Touch, Deka Laser), feixe controlado por computador, espelhos paralelos e distribuição de energia 360°.	64

RESUMO

Introdução: Um bilhão de mulheres estará em menopausa até 2025, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) e até 50% poderá sofrer com sintomas relacionados à Síndrome Geniturinária da Menopausa (SGM). Queixas como atrofia vulvovaginal, incontinência urinária, falta de lubrificação e dispareunia interferem na qualidade de vida e na função sexual destas mulheres. Os tratamentos atuais propostos incluem terapia hormonal sistêmica ou vaginal, hidratantes e lubrificantes. Há alguns anos, o laser CO₂ vem sendo utilizado, mas os estudos controlados sobre sua eficácia e segurança ainda não são suficientes. **Objetivo:** Avaliar o efeito do laser CO₂ na mucosa vaginal de mulheres em menopausa, comparado ao uso do promestrieno vaginal. **Método:** É um ensaio clínico, controlado e aberto, que incluiu 24 pacientes (grupo L), que receberam 3 sessões de laser vaginal CO₂ (FemiLift, Alma Lasers, Israel) com intervalos de 30 dias e grupo controle de 24 pacientes (grupo P), que usou promestrieno creme vaginal por 14 dias e após 2 vezes por semana por 3 meses. Ambos os grupos foram avaliados antes (dia 1) e no final do tratamento (dia 90), subjetivamente, por escala visual analógica (VAS) para ressecamento vaginal, ardência e dispareunia, questionários de função sexual feminina (FSFI-6) e de incontinência urinária (UCIQ-UI SF) e, objetivamente, através do *Vaginal Health Index Score (VHI)* e histopatológico de biópsia de parede lateral da vagina. **Resultados:** Das 48 pacientes, 22 do grupo L e 21 do grupo P concluíram o estudo. Ambos os grupos mostraram melhora dos sintomas de SGM pela VAS em todos os domínios (P<0,001). O FSFI-6 mostrou aumento significativo na função sexual em todos os escores do grupo L (P<0,001). Porém, o grupo P apresentou significância apenas nos domínios de desejo, lubrificação e escore total. O ICIQ-SF mostrou redução dos sintomas urinários em ambos os grupos, apenas 1 paciente de cada grupo não melhorou o escore de incontinência urinária (P<0,01). O VHI mostrou aumento estatisticamente significativo em todos os escores de ambos os grupos (P<0,001). O histopatológico de biópsia de vagina revelou aumento da espessura do epitélio, aumento de fibras colágenas no estroma, aumento da quantidade de glicogênio nas células, melhora da vascularização da mucosa e diminuição do número de neutrófilos, sugerindo diminuição da atrofia inflamatória em todos os parâmetros avaliados de ambos os grupos (P<0,01). Não houve superioridade no resultado dos tratamentos entre os grupos. **Conclusão:** O laser vaginal CO₂ se mostrou eficaz no tratamento da Síndrome Geniturinária da Menopausa, sendo sua eficácia comparável ao tratamento com hormonioterapia tópica à base de promestrieno.

Palavras-chave: Laser CO₂ vaginal. Promestrieno creme. Atrofia vulvovaginal. Síndrome Geniturinária da Menopausa (SGM)

ABSTRACT

Background: By 2025, one billion women will be in menopause, according to the World Health Organization (WHO) and up to 50% may suffer from symptoms related to Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM). Symptoms such as vulvovaginal atrophy, urinary incontinence, lack of lubrication and dyspareunia affect the quality of life and sexual function of these patients. Current proposed treatments include systemic, transdermal or topical hormone therapy, vaginal moisturizers and lubricants. The laser has been studied for some years for the recovery of trophism of the vaginal mucosa, but the studies are still considered preliminary. **Aim:** To verify the effectiveness of the vaginal CO₂ pixel laser in treating genitourinary syndrome of menopause, in comparison to the use of promestriene vaginal cream. **Methods:** A clinical, controlled and open trial, consisting of one group of 24 patients who received 3 sessions of vaginal CO₂ pixel laser treatment at 30-day intervals (group L) and a control group of 24 patients, who used promestriene vaginal cream for 14 days and subsequently twice a week for 3 months (group P). Both groups were assessed before (day 1) and after the end of the treatment (day 90), subjectively, using a visual analog scale (VAS) for vaginal dryness, burning and dyspareunia, female sexual function (FSFI-6) and urinary incontinence (UCIQ-UI) SF questionnaires and, objectively, through the Vaginal Health Index Score (VHI), and a histopathological biopsy of the lateral wall of the vagina. **Results:** Of the 48 patients, 22 from the group L and 21 from the group P completed the study. Both groups showed improved symptoms of GSM by the VAS in all areas ($P < 0.001$). The FSFI-6 showed a statistically significant increase in sexual function in all scores of group L ($P < 0.001$), However, the group P showed a significantly increase just in lubrication, desire and total score, compared to the group P. The ICIQ-SF showed reduced urinary incontinence symptoms in both groups, only 1 patient in each group had no improvement on the urinary incontinence score ($P < 0.01$). The Vaginal Health Index Score (VHIS) showed a statistically significant increase in all scores in both groups ($P < 0.001$). Histopathological biopsies of the vagina revealed an increase in the thickness of the epithelium, an increase in collagen fibers in the stroma, an increase in the amount of glycogen in the cells, an improvement in the vascularization of the epithelium and a decrease in the number of neutrophils, suggesting a decrease in inflammatory atrophy in all the parameters ($P < 0.01$). Neither treatment of the two groups was superior. **Conclusion:** The vaginal CO₂ pixel laser has been shown to be effective in the treatment of Genitourinary Syndrome of the Menopause, and its effectiveness is comparable to treatment with topical hormone therapy based on promestriene.

Keywords: CO₂ laser. Promestriene cream. Vulvovaginal atrophy. Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM)

INTRODUÇÃO

A Síndrome Geniturinária da Menopausa (SGM) é a uma nova definição proposta pela North American Menopause Society (NAMS) e pela International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH), que descreve a variedade de sintomas da menopausa associados às mudanças físicas da vulva, vagina e do trato urinário inferior, relacionados ao hipoestrogenismo. O termo vem sendo utilizado em substituição ao termo antigo de atrofia vulvovaginal da menopausa, que não contemplava todos os sinais e sintomas envolvidos (PORTMAN; GASS; PANEL, 2014; SHIFREN; GASS, 2014).

Um bilhão de mulheres estará em menopausa até 2025, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) e até 50% poderá sofrer com os efeitos da Síndrome Geniturinária da Menopausa (HEITMANN, 2014). As queixas associadas à SGM incluem ressecamento vaginal e vulvar, ardor, irritação, falta de lubrificação, vários graus de dispareunia e sintomas urinários como urgência, disúria e infecções urinárias de repetição. Todos esses sintomas podem interferir na função sexual e na qualidade de vida da paciente. Os tratamentos propostos incluem terapia hormonal sistêmica (oral, injetável ou transdérmica), hormonioterapia tópica (cremes, óvulos ou anéis vaginais), moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERMS), uso de gel lubrificante ou outros compostos não hormonais e fisioterapia perineal, conforme indicação clínica e/ou desejo da mulher. (FALK; BOBER, 2016)

Na síndrome geniturinária da menopausa, os compostos para uso tópico à base de estrogênios conjugados, estriol e promestrieno já têm sua eficácia comprovada e são o método de escolha para alívio dos sintomas (ULRICH, 2012). Porém, a

hormonioterapia tópica, por ter uma posologia diária ou semanal, é muitas vezes descontinuada, e como seu efeito é uso dependente, os sintomas retornam a curto prazo (PORTMAN; GASS; PANEL, 2014). Além disso, nem todas as mulheres são candidatas ao uso de hormonioterapia e não possuem outra opção, que não seja conviver com os sintomas ou fazer uso de tratamentos sintomáticos, frequentemente pouco eficazes, privando-se de uma melhor qualidade de vida.

Neste contexto, o laser vaginal surge como uma opção não hormonal de tratamento, prometendo o retorno à funcionalidade da vagina e melhora em alguns tipos de incontinência urinária, por agir diretamente nos tecidos aplicados, produzindo aumento de temperatura, produção e contração do colágeno/elastina e melhora da vascularização por estímulo de angiogênese, restaurando assim a lubrificação e a vascularização da mucosa vaginal e reduzindo os sintomas de atrofia (FILIPPINI et al., 2017; FLINT et al., 2019a; RONCONI; GALLI, 2012).

As primeiras ponteiros vaginais para aplicação do laser CO₂ foram lançadas em 2013 e, desde esse ano, vários estudos vêm sendo publicados com intuito de ratificar a eficácia do método. Porém, muitos destes trabalhos não possuem bom delineamento metodológico, suscitando críticas e enfatizando a necessidade de estudos clínicos com protocolos definidos, grupo controle e amostra adequada (NAMS, 2020; SINGH et al., 2015). Além disso, poucos trabalhos utilizam a histopatologia de biópsia de vagina como parâmetro de avaliação da eficácia do laser, o que poderia comprovar, definitivamente, seu efeito na mucosa vaginal.

O objetivo deste estudo é, portanto, verificar a eficácia do laser pixel CO₂ vaginal no tratamento da síndrome geniturinária da menopausa, comparado ao uso

tópico do promestrieno creme, através de cinco variáveis: Escala Visual Analógica (VAS) para os principais sintomas de SGM, Questionário de Funcionamento Sexual e Qualidade de Vida (FSFI-6), Questionário de avaliação da incontinência urinária (*International Consultation on Incontinence Questionnaire - Short Form - ICIQ-SF*), Vaginal Health Index Score (VHI) e histopatologia de biópsia da mucosa vaginal.

REVISÃO DA LITERATURA

1 Estratégia para localizar e selecionar informações

As bases de dados consultadas para a seleção de artigos foram as seguintes:

1. Scielo (scielo.br)
2. CAPES (www.periodicoscapes.gov.br)
3. EMBASE (www.embase.com)

Foram compilados estudos que versassem sobre indicações e resultados de tratamento clínico para síndrome geniturinária; uso de promestrieno vaginal no tratamento da atrofia genital da menopausa; uso dos vários tipos de laser vaginal para tratamento da atrofia urogenital e incontinência urinária na menopausa; e uso do laser CO₂ na síndrome geniturinária da menopausa.

Devido ao grande número de estudos sobre tratamento da SGM, foram selecionados apenas artigos revisados por pares, sobre laser vaginal em mulheres pós-menopausa desde 2013, ano em que foi aprovado o uso das primeiras ponteiras vaginais.

1.1 Palavras-chave utilizadas

<i>Genitourinary syndrome (GSM)</i>
<i>Vaginal laser</i>
<i>Promestriene</i>
<i>Vulvovaginal atrophy</i>

1.2 Diagrama de estratégia de busca

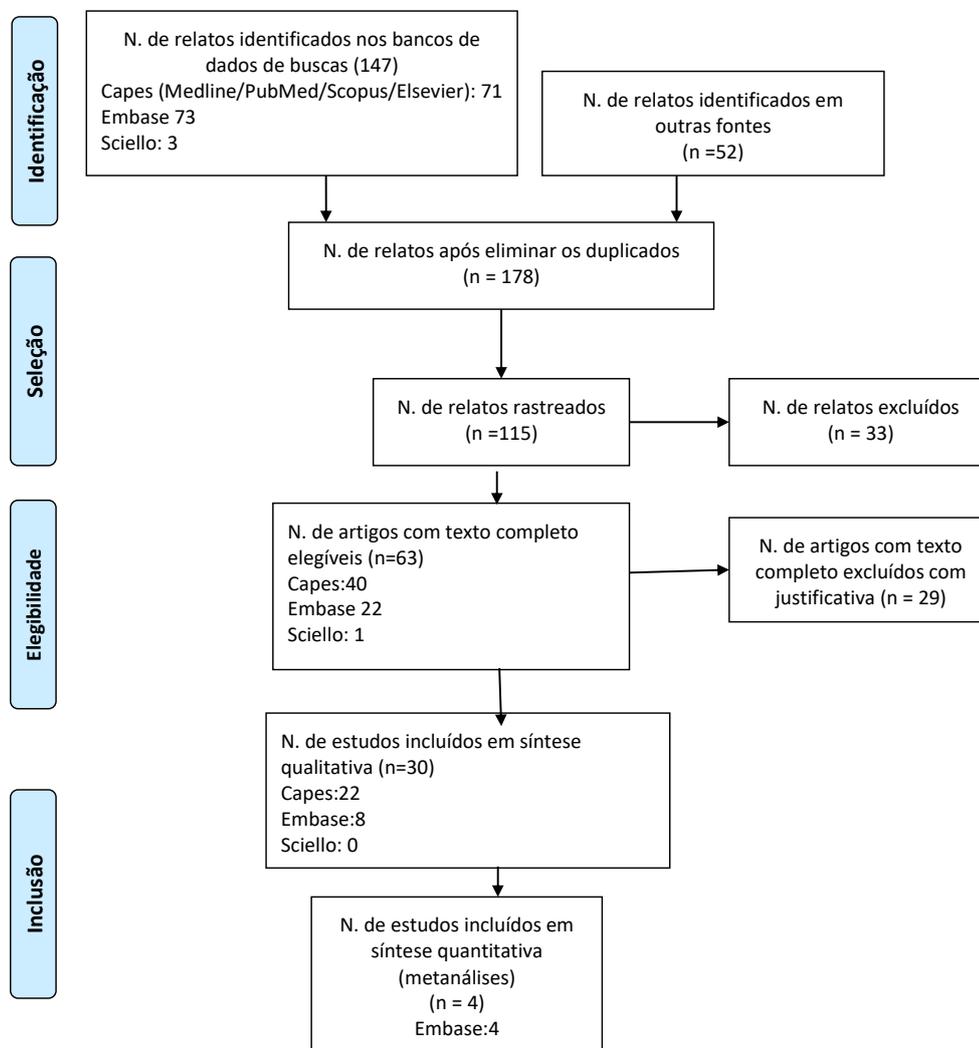


Figura 1. Diagrama de estratégia de busca. Fonte: Elaborada pela autora (2020)

Razões de exclusão dos artigos:

- Sem tratamentos ou desfechos de interesse
- Artigos não disponíveis na íntegra ou repetidos
- Não escritos em português, espanhol ou inglês
- Não relacionados a tratamento com laser vaginal na SGM
- Anteriores ao ano de 2013 (lançamento da ponteira de laser vaginal)

3 A Vagina

A vagina é o canal que interliga os órgãos genitais femininos internos aos externos. Sua função é reprodutiva e sexual. As mulheres têm iniciado atividade sexual e reprodutiva mais cedo e prolongado sua vida sexual até mais tarde pelo aumento da expectativa de vida, com isto a funcionalidade deste órgão tem sido mais exigida e estudada.

3.1 Anatomia

Estruturalmente, a vagina é constituída por uma túnica fibrosa, que envolve uma túnica muscular e é, interiormente, revestida por uma túnica mucosa. A porção muscular é composta de camadas de fibras musculares lisas, longitudinais e circulares. A região submucosa possui um denso plexo de veias e vasos linfáticos. Toda superfície mucosa é pregueada com rugas vaginais transversais e oblíquas, que se projetam internamente. A parede da vagina estende-se do útero ao vestíbulo externo e mede de 7 a 14cm de comprimento e 4,7 a 6,3cm de largura. A estrutura circular de fundo cego formada em torno do útero é denominada fórnice vaginal e dividida em fórnice anterior, posterior e laterais. O introito vaginal mede de 2,4 a 6,5cm (HEITMANN, 2014).

A vagina anteriormente encontra-se em contato com a uretra, bexiga e mais superiormente, ureteres. O fundo de saco posterior do fórnice vaginal é recoberto pelo peritônio da escavação retouterina. Abaixo, a vagina encontra-se em contato com o reto, separada apenas por uma camada fina de tecido conectivo areolar. À medida

que se aproxima do vestíbulo, o reto se afasta e este espaço é ocupado por fibras musculares, tecido adiposo e tecido conectivo, formando o corpo perineal.

A vagina é sustentada pelos ligamentos cardinais ou transversos na porção superior, pelo músculo elevador do ânus ou pubo-retal no terço inferior e pelos músculos e corpos bulbo-esponjosos no introito.

A irrigação sanguínea vaginal é suprida anteriormente pelo ramo vaginal da artéria uterina e posteriormente pelos ramos das artérias retais média e inferior. As veias seguem o percurso das artérias.

Os vasos linfáticos da mucosa são numerosos e se anastomosam com os musculares mais profundos. Os vasos linfáticos superiores acompanham a artéria uterina e terminam nos linfonodos ilíacos externos. Os vasos linfáticos da porção mediana, que drenam a maior porção da vagina, acompanham as artérias vaginais até o canal hipogástrico. Os linfonodos do septo retovaginal e os vasos linfáticos inferiores, ou acompanham os linfáticos da porção mediana, ou drenam para os linfonodos inguinais (HEITMANN, 2014).

3.2 Histologia

Segundo Gomes (2010), a mucosa vaginal tem uma espessura de 150 a 200µm e é revestida por epitélio escamoso estratificado não-queratinizado, rico em glicogênio. O glicogênio transforma-se em glicose, que produz ácido láctico por ação da flora vaginal e mantém o pH entre 3,8 e 4,2.

A vagina não possui glândulas. O muco formado no lúmen origina-se das glândulas da cérvix uterina, da descamação vaginal e do transudato da estimulação sexual. A parede da vagina é formada por três camadas: adventícia, muscular e mucosa.

a. Adventícia

Na parte de fora da camada muscular, existe uma camada de tecido adventício, composta por tecido conjuntivo denso, formado por fibras grossas e elásticas.

b. Muscular

A túnica muscular lisa da vagina é formada por três camadas: uma longitudinal externa, uma circular e uma terceira interna, também longitudinal.

c. Mucosa

A mucosa é constituída por epitélio escamoso estratificado não queratinizado, com grande quantidade de neutrófilos e linfócitos, além de células de Langerhans. Tem aspecto visual, rugoso. A lâmina própria da mucosa vaginal é adjacente ao epitélio e formada por tecido conjuntivo frouxo rico em fibras elásticas. É bem vascularizado, mas com poucas terminações nervosas sensoriais presentes. É responsável pela nutrição e revestimento e arquitetura da parede. (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013; RONCONI; GALLI, 2012; TADIR et al., 2017).

As fibras elásticas compostas de colágeno e elastina participam do controle das propriedades biomecânicas do tecido vaginal. As fibras de elastina são mais elásticas, as de colágeno são rígidas, não se distorcem facilmente. Os principais subtipos de colágeno presentes na vagina são do tipo I (fibras grandes e fortes), tipo III (fibras

menores de menor resistência à tração e mais elásticas) e tipo V (pequenas fibras de baixa resistência à tração localizadas no núcleo da fibrila). A polimerização entre eles forma fibras mistas, que determinam a resistência mecânica da parede vaginal (DE LANDSHEERE et al., 2013). O hipoestrogenismo da menopausa diminui a quantidade de fibras colágenas, atrofiando a lâmina própria e adventícia, culminando com a perda da rugosidade da parede, propiciando dispareunia, trauma e prolapsos (RONCONI; GALLI, 2012).

O epitélio da mucosa vaginal é composto de quatro camadas: basal, parabasal, intermediária e superficial (Figura 3).

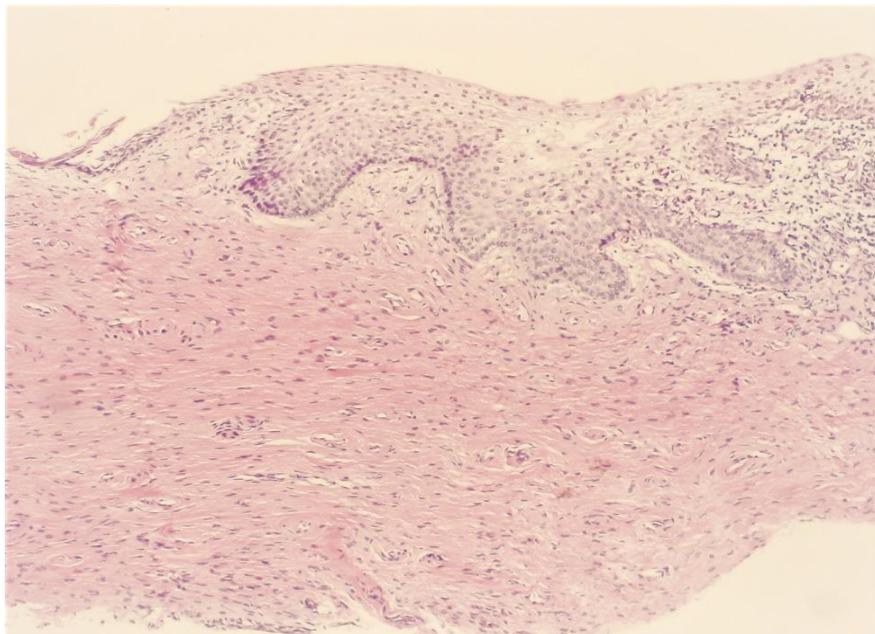


Figura 3. Histopatológico de biópsia de vagina (HE). Fonte: Arquivo da autora.

A camada basal ou germinativa é constituída por uma fileira única de células jovens medindo de 13 a 20 μ m de diâmetro. Sua forma é redonda ou ovalada, de

coloração intensamente basófila (azul ou verde) e, seu núcleo é relativamente grande, ocupando quase 2/3 do conteúdo celular, com cromatina uniforme e finamente granulosa. A célula basal leva de 80 a 300 horas para atingir a superfície e descamar. O emprego de isótopos radioativos (timidina cítrica) por autorradiografia permitiu observar que as mitoses são mais frequentes na camada parabasal do que na basal e que nas outras camadas não há mitoses. A camada basal é firmemente aderida à membrana basal do tecido conjuntivo subjacente e suas células raramente descamam (GOMES, 2010).

A camada parabasal é formada por duas ou mais fileiras de células arredondadas ou ovaladas, que se coram com corante basófilo de azul ou verde, mas o seu citoplasma é mais transparente e menos corado do que os das células basais. O núcleo, redondo ou oval, é menos volumoso que o das basais, ocupando metade, ou pouco menos, da área celular e apresenta uma cromatina finamente granulosa de distribuição uniforme. A célula parabasal é maior do que a basal, mede de 16 a 28 micra. As células basais e parabasais possuem coloração mais escura. Esses dois tipos celulares são encontrados em maior quantidade nos esfregaços atróficos e nos casos de erosão.

A camada intermediária é a mais espessa e constitui-se de células grandes, medindo de 30 a 40µm de diâmetro. Tem formato poligonal, com borda citoplasmática pouco nítida. Estas células apresentam o citoplasma corado de azul ou verde (cianófilo ou basófilo) pelo método de Papanicolaou, embora, às vezes, possa ser eosinófilo (rosado), rico em glicogênio. O núcleo da célula intermediária é redondo ou oval. A cromatina é fina e regular. As células intermediárias geralmente apresentam-

se pregueadas e em grupos, sendo encontradas principalmente na segunda fase do ciclo menstrual normal, refletindo ação progestogênica. Nesta camada não se observam mais mitoses. Uma forma diferenciada de célula intermediária é a chamada navicular (por sua forma de navio) que apresenta um citoplasma muito carregado de glicogênio, com bordas dobradas e intensamente corado e um núcleo alongado e excêntrico. Descritas como típicas da gestação e significativas de uma ação luteínica intensa, podem ser encontradas em todas as situações em que exista um bom desenvolvimento da camada intermediária, como ocorre na fase luteínica do ciclo, cistos luteínicos, hipoestrogenismo discreto e sob ação dos andrógenos (GOMES, 2010).

A camada superficial é mais diferenciada e menos espessa. São células maiores de formato poligonal, com bordas citoplasmáticas bem definidas, medindo 40 a 60µm de diâmetro. Seu citoplasma transparente é eosinofílico ou levemente basofílico. O núcleo é puntiforme, hiper cromático, opaco e homogêneo (picnótico). Algumas células superficiais podem ser ocasionalmente anucleadas. As células superficiais são vistas em maior quantidade na primeira fase folicular e na ovulação e refletem ação estrogênica.

A membrana basal é fenestrada e composta, basicamente, por células basais e leucócitos. A membrana basal é a condensação do colágeno. Na fase folicular ocorre proliferação do epitélio vaginal, que pode dobrar de espessura.

Segundo Gomes (2010), na menopausa, o epitélio atrofia progressivamente. As rugas vaginais se achatam, o epitélio afina, a cérvix reduz a produção de muco, contribuindo para o ressecamento vaginal. Os esfregaços vaginais apresentam

células intermediárias, pregueadas e aglutinadas, às vezes citolíticas. A partir do segundo ou terceiro ano de menopausa, começam a aparecer sinais de atrofia com presença de células basais e parabasais.

4 Climatério e menopausa

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, em 2025, aproximadamente um bilhão de mulheres em todo o mundo já terão passado pela menopausa. O aumento da população idosa é um fenômeno mundial. A população feminina no Brasil, segundo o censo de 2010 do IBGE, é de 105 milhões de mulheres e 16% das brasileiras tem mais de 55 anos, ou seja, quase 17 milhões estão vivenciando a menopausa (PORTAL BRASIL, 2015).

O IBGE em 2015 mostrou também, que as mulheres em Santa Catarina, alcançam a expectativa de vida mais alta para as brasileiras: 82 anos. Em Roraima, elas têm a menor taxa, 74 anos, ainda assim, vivem 30 anos a mais que em 1940. Nestes 30 anos a mais de vida, estarão em menopausa, passando por todos os processos inerentes a esta fase de senescência.

A vida reprodutiva da mulher inicia-se na menarca e termina com a perda completa da função ovariana na menopausa. A fase de transição entre a vida reprodutiva e a não reprodutiva é denominada climatério. Neste período começam a ocorrer modificações clínicas, biológicas e endocrinológicas, que vão sinalizando o fim do período reprodutivo e culminam com a cessação permanente das menstruações. No período de climatério, os folículos ovarianos remanescentes não respondem adequadamente aos estímulos hipofisários e, mesmo ocorrendo ovulação, as

dosagens hormonais são variáveis e inconstantes, há um aumento dos ciclos anovulatórios e se iniciam os quadros de sangramento uterino anormal (SUA). Este período dura em média de 4 a 8 anos. Quando a mulher permanece 12 meses em amenorreia, estabelece-se, retrospectivamente, o diagnóstico de menopausa (WENDER et al., 2017).

A maioria das mulheres entra em menopausa entre 50 e 52 anos. Considera-se menopausa precoce, se ocorre antes dos 40 anos e menopausa tardia, após os 55 anos. O diagnóstico de menopausa é essencialmente clínico, mas, quando necessário, a dosagem laboratorial mostra FSH >40mUI/mL e estradiol <20pg/mL (WENDER; POMPEI; FERNANDES, 2014).

Com o término da produção hormonal ovariana, os órgãos que possuem receptores de estrógenos tipo alfa (α) e beta (β), como mama, útero, vagina, bexiga e uretra, pele, ossos, cérebro, coração e vasos sanguíneos, começam a apresentar sintomas de supressão hormonal, que variam em intensidade e desconforto para cada mulher. Algumas alterações são consideradas precoces como as alterações no ciclo menstrual, os fogachos, os distúrbios do sono e as alterações do humor. Os distúrbios do sono ocorrem em 50% dos casos. Os sintomas vasomotores são relatados por 70 a 85% das mulheres e 20% começam já na transição da menopausa, duram de 4 a 7 anos, podendo se estender por mais de 15 anos. Em geral, todos estes sintomas estão associados, e com o passar do tempo, provocam cansaço, falta de concentração, ansiedade e aumento na incidência de doenças como hipertensão, diabetes e depressão (WENDER et al., 2017).

As alterações de longo prazo, por começarem, frequentemente, de forma insidiosa ou assintomática, são menos citadas nas queixas e necessidades iniciais das mulheres no climatério. As alterações precoces na menstruação, sono, temperatura e humor são mais prementes de resolução para a paciente. Elas procuram auxílio para isso, e acabam por oferecer ao médico oportunidade única para o aconselhamento da menopausa. Esta avaliação inicial inclui a discussão das alterações fisiológicas, das opções de tratamento, das estratégias de redução de risco para doenças prevalentes e da orientação sobre medidas de saúde e hábitos de vida que propiciem bem-estar, não somente na menopausa, mas para o resto de suas vidas (NAMS, 2020).

A osteoporose, as doenças cardiovasculares e as alterações cognitivas estão entre as alterações de longo prazo associadas à menopausa, que podem ser devastadoras, quando não bem conduzidas, mas que têm seus riscos minimizados na abordagem e no acompanhamento adequado destas mulheres.

Uma a cada três mulheres terá uma fratura osteoporótica após os 50 anos. A doença cardiovascular é a maior causa de morte em mulheres hoje, principalmente na pós-menopausa, quando o risco dobra por redução dos níveis de estrogênio e consequente diminuição do fator protetivo. Já as alterações cognitivas, principalmente o esquecimento, é relatado em 44% das pacientes em menopausa e a doença de Alzheimer tem, nesta fase, dois fatores associados ao desenvolvimento e à piora do quadro: o aumento do risco cardiovascular e um ambiente pró-inflamatório (WENDER et al., 2017).

Os sintomas relacionados à atrofia vulvar e vaginal e as alterações sexuais também são considerados alterações de longo prazo e contribuem em 50% das queixas na pós-menopausa. Juntamente com as queixas do trato urinário são descritas na Síndrome Geniturinária da Menopausa.

4.1 Síndrome Geniturinária da Menopausa

A Síndrome Geniturinária da Menopausa (SGM) é a uma nova definição proposta pela North American Menopause Society (NAMS) e pela International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH), que descreve a variedade de sintomas da menopausa associados com as mudanças físicas da vulva, vagina e do trato urinário inferior, relacionados ao hipoestrogenismo. O termo vem sendo utilizado em substituição ao termo antigo de atrofia vulvovaginal da menopausa, que não contemplava todos os sinais e sintomas envolvidos (PORTMAN; GASS; PANEL, 2014). Até 50% das mulheres apresentam sintomas característicos da síndrome geniturinária. Os sintomas relacionados à SGM incluem ressecamento vaginal e vulvar, ardor, irritação, sintomas sexuais de falta de lubrificação, vários graus de dispareunia e sintomas urinários como urgência, disúria e infecções urinárias de repetição. Todos esses sintomas podem interferir na função sexual e na qualidade de vida da paciente (NAMS, 2020).

4.2 Alterações urogenitais

Os receptores de estrógenos tipo α são responsáveis pela modulação e maturação celular na vagina, no vestíbulo e no trígono vesical. Na menopausa, os baixos níveis de estrógeno reduzem a concentração de colágeno e hialinização, diminuem a elastina, tornam o epitélio mais fino e alteram a aparência e a função das células musculares lisas, aumentando a densidade do tecido conetivo e diminuindo os vasos sanguíneos. A pele da vulva torna-se mais fina e os pelos e a pigmentação diminuem. Os grandes lábios perdem tecido adiposo e ficam mais planos. Os pequenos lábios atrofiam e regridem, o introito retrai e as carúnculas himenais involuem e perdem elasticidade, podendo ocasionar dispareunia de entrada (WENDER et al., 2017).

Segundo Portman et al.(2014), ocorre diminuição do fluxo sanguíneo, da lubrificação e da elasticidade do fundo de saco vaginal. A parede vaginal perde o pregueamento e torna-se mais curta e estreita. A atrofia e o ressecamento da mucosa podem produzir dispareunia, sangramento e fissuras. A diminuição da espessura do epitélio e do glicogênio das células superficiais aumenta o pH vaginal, altera a flora e diminui os lactobacilos, alterando a microbiota e predispondo a infecções e vaginite atrófica. O meato uretral parece mais proeminente pela retração das estruturas ao redor, o que pode levar à irritação e ao trauma na relação sexual. A atrofia também predispõe a distopias e incontinência urinárias (PORTMAN; GASS; PANEL, 2014).

4.3 Sintomas de SGM

Os sintomas geniturinários e sexuais das mulheres no climatério e pós-menopausa costumam ser crônicos e progressivos. A atrofia vulvovaginal não causa sintomas em todas as mulheres, mas muitas referem ressecamento vaginal e dispareunia (principais sintomas relatados em estudos), sangramento ou sinusiorragia após atividade sexual, ardência, desconforto e irritação (PORTMAN; GASS; PANEL, 2014).

A relação entre sexualidade e SGM é complexa. Tão importante quanto as alterações fisiológicas da menopausa, são os fatores psicológicos, as relações interpessoais e as influências socioculturais. Um estudo americano de 2007, que entrevistou três mil mulheres entre 57 e 85 anos concluiu que a maioria tinha relações íntimas e considerava a sexualidade importante no relacionamento (LINDAU et al., 2007).

De 1000 mulheres pós-menopausa do Reino Unido estudadas pelo CLOSER (2013), 69% referiram dispareunia, 64% relataram falta de libido e 58% evitavam intimidade física pelo desconforto vaginal (DOMONEY et al., 2013).

Os problemas urinários como frequência, urgência, noctúria, disúria, e infecções recorrentes do trato urinário, bem como incontinência urinária também são comumente associados ao envelhecimento e à menopausa. A incontinência urinária ocorre em 15 a 60% das mulheres após os 60 anos. As infecções urinárias recorrentes, em 5 a 17% das mulheres e são responsáveis por aumentar em sete vezes o risco de dispareunia e quadruplicar os transtornos de excitação

(CONSTANTINE et al., 2014). A associação diagnóstica de todos estes sintomas relacionados à síndrome geniturinária e o tratamento adequado melhoram a qualidade de vida das mulheres e minimizam as consequências a longo prazo (PORTMAN; GASS; PANEL, 2014).

4.4 Métodos de avaliação da SGM

Existem muitos métodos para avaliação da Síndrome Geniturinária. Mensurar os sintomas da SGM é importante para comparação e acompanhamento ao longo do tempo e/ou após qualquer tratamento proposto. Os autores dividem os métodos em subjetivos e objetivos. Os métodos subjetivos são avaliados pela própria paciente através de VAS ou questionários e descrevem a sua percepção quanto aos sintomas clínicos antes e após o tratamento proposto, ou quanto à qualidade de vida e satisfação sexual. Enfatizam o bem-estar relatado pela paciente como ponto principal do resultado.

Grande parte dos estudos realizados utiliza a escala visual analógica para sintomas como ardência vaginal, dispareunia e ressecamento como método subjetivo de avaliação da eficácia do laser (ATHANASIOU et al., 2017; CRUZ et al., 2019a; FILIPPINI et al., 2020; FLINT et al., 2019b; GAMBACCIANI et al., 2018a; PARAISO et al., 2020; PITSOUNI et al., 2016; SALVATORE et al., 2017; SOKOL; KARRAM, 2017; TAKACS et al., 2020; TOVAR-HUAMANI et al., 2019).

Os questionários de função sexual como o FSFI e o questionário de incontinência urinária como UCIQ-SF também são os mais utilizados pelos autores

como métodos subjetivos (BECORPI et al., 2018; PAGANO et al., 2017; PERINO et al., 2016; SALVATORE et al., 2017; SINGH; CHONG; HAN, 2019a).

Os métodos objetivos de avaliação da eficácia buscam a comprovação da eficácia do tratamento através de parâmetros com menos possibilidade de vieses e avaliação mais isenta. Os mais utilizados são VHI, a citologia vaginal e pH vaginal, poucos autores têm publicado avaliação do efeito do laser através da histologia vaginal (ATHANASIOU et al., 2016; BECORPI et al., 2018; BEHNIA-WILLISON et al., 2017a; TAKACS et al., 2020).

4.4.1 Escala visual analógica

A escala visual analógica (EVA) ou *Visual Analogue Scale* (VAS) é um instrumento para a avaliação da intensidade da dor. Apresenta-se uma linha com as extremidades numeradas de 0 a 10. Em uma extremidade da linha é marcado “nenhuma dor” e na outra, “pior dor imaginável”. Pede-se, então, para que o paciente marque na linha a dor presente naquele momento. A EVA demonstra ser de fácil entendimento pelo paciente e rápida aplicação. Porém, analisa apenas a intensidade da dor, desconsiderando quaisquer outros aspectos como localização exata, comparação entre os extremos de intensidade de dor, avaliação de tratamentos e impacto no cotidiano do paciente. É considerada, portanto, um instrumento unidimensional (HUSKISSON, 1974; MARTINEZ; GRASSI; MARQUES, 2011).

Nos estudos de eficácia do laser tem sido utilizada para avaliar flacidez vaginal, dispareunia, queimor ou irritação vaginal, ressecamento vaginal, incontinência urinária e infecção urinária de repetição. Atualmente, os autores têm focado a escala visual

analógica nos três sintomas mais descritos pelas mulheres: dispareunia, ressecamento e ardência vaginal (ATHANASIOU et al., 2017; BECORPI et al., 2018; BEHNIA-WILLISON et al., 2017a; CRUZ et al., 2019b; FILIPPINI et al., 2017, 2020; FLINT et al., 2019b; SALVATORE et al., 2017; SINGH; CHONG; HAN, 2019a; TADIR et al., 2017).

4.4.2 Escore Vaginal (Vaginal Health Index Score)

O exame físico da vulva e vagina tem características clínicas bem específicas de cada fase da vida. A elasticidade, o pH, o aspecto da mucosa, a umidade e a presença de secreção vaginal são os principais parâmetros de avaliação. Gloria Bachmann et al. (2001) desenvolveram o *Vaginal Health Index Score* (VHI ou VHIS), uma escala objetiva de avaliação destes parâmetros, usado em boa parte dos estudos sobre tratamentos da síndrome geniturinária para acompanhamento da melhora do quadro de atrofia vaginal (Figura 4).

	1	2	3	4	5
Elasticity	None	Poor	Fair	Good	Excellent
Fluid volume	None	Scant amount, vault not entirely covered	Superficial amount, vault entirely covered	Moderate amount	Normal amount
pH	6.1 or above	5.6 – 6.0	5.1 – 5.5	4.7 – 5.0	4.6 or below
Epithelial integrity	Petechiae noted before contact	Bleeds with light contact	Bleeds with scraping	Not friable thin epithelium	Normal
Moisture	None, surface inflamed	None, surface not inflamed	Minimal	Moderate	Normal

Figura 4. *Vaginal Health Index Score*. Fonte: (Bachmann, 1992).

A avaliação de cada parâmetro deve ser realizada após colocação de espéculo sem lubrificante adicional, boa luminosidade, uso de cotonete seco para confirmação

do escore da umidade e da quantidade de secreção e papel de nitrazina (ou *swab*) para medição do pH.

4.4.2.1 Elasticidade

A vagina, por ser uma formação tubular, pregueada, envolta por musculatura lisa e cuja mucosa tem grande quantidade de colágeno e elastina, tem uma capacidade elástica excelente, capaz de permear a passagem de um bebê ao nascimento. Na menopausa, a mucosa atrofica perde o pregueamento, tornando-se lisa e oferecendo resistência na atividade sexual e/ou no exame ginecológico. É descrita no escore como nenhuma, pobre, discreta ou excelente.

4.4.2.2 Volume de secreção

Embora a mucosa vaginal não seja secretora, as glândulas cervicais, o endométrio e a descamação vaginal são responsáveis pelo fluido vaginal, que no hipoestrogenismo severo pode estar ausente. O escore é descrito após coleta de secreção com cotonete como nenhuma, escassa (secreção molha o cotonete, mas não cobre o fundo vaginal), superficial (secreção molha o cotonete e apenas fundo vaginal coberto de secreção), moderada (algumas áreas pontuais de ressecamento vaginal na avaliação com cotonete) ou normal (secreção vaginal distribuída no fundo de saco e paredes vaginais até o introito).

4.4.2.3 Avaliação do pH vaginal

Um estudo americano demonstrou que a medida de pH vaginal é um método barato e de fácil acesso no consultório para avaliação da menopausa, quando comparado às

dosagens séricas de FSH e estradiol. Dados mais antigos da Literatura já haviam confirmado o aumento de pH da mucosa vaginal na menopausa sem tratamento para 6 e a diminuição para 4,5 em média, após tratamento adequado com estrógenos por qualquer via de administração. Eles compararam também a dosagem sérica de FSH e estradiol com a medida de pH vaginal em pacientes, concluindo que ambos têm sensibilidade parecida na identificação de mulheres menopausadas ou com baixo nível de estrógeno sérico. Sugerem, então, que a medida de pH poderia ser usada isoladamente para monitoramento na introdução ou ajuste de dose do uso de estrógenos na terapia hormonal da menopausa (ROY et al., 2004).

O pH normal da vagina na menacme é ácido, mantém-se entre 3,8 e 4,5. Algumas infecções como as vaginoses, a tricomoníase e o estreptococo do grupo B elevam o pH vaginal acima de 4,5. Na ausência de infecções, a menopausa é o principal fator de aumento do pH vaginal.

Existe uma inter-relação entre a dosagem adequada de estradiol vaginal, sua microflora e seus metabólitos. O estrogênio prolifera o epitélio vaginal, aumenta o glicogênio das células da mucosa, que estimula a produção de peróxido de hidrogênio e ácido láctico, proliferando os lactobacilos e acidificando o pH vaginal (BACHMANN, 1992). Na menopausa, a atrofia da mucosa provoca diminuição do glicogênio, do ácido láctico e dos lactobacilos, aumentando o pH vaginal para 5 a 7 (HEITMANN, 2014). Como o pH acima de 6,1 é considerado característico de pós-menopausa, no VHI é escalonado de forma decrescente até pH normal de 4,6 ou abaixo (Figura 4).

O pH deve ser medido na região do terço inferior lateral da vagina. Segundo Roy, (2004) evita-se a medida no fundo de saco vaginal, porque o contato com muco, sangue ou sêmen podem alterar a leitura. A fita de nitrazina deve permanecer 5 segundos em contato com a parede vaginal para posterior conferência do pH na escala colorimétrica fornecida pelo fabricante (Figura 5).



Figura 5. Swab para medida de pH vaginal e coleta de secreção. Fonte: Foto do fabricante (Eccare Comfort™).

4.4.2.4 Integridade da mucosa epitelial vaginal

Na menopausa não tratada, o epitélio vaginal inicialmente vai ficando mais fino e os leitos capilares ficam perceptíveis, a mucosa torna-se inicialmente mais avermelhada, friável e, mesmo sem trauma, pode haver rompimento dos capilares, produzindo petéquias e sangramento de contato. O escore vaginal descreve, então, do mais grave para o menos grave: petéquias antes do contato; sangramento com contato leve; sangramento com contato tipo raspagem; mucosa friável, fina, mas sem sangramento; e mucosa normal, não friável.

4.4.2.5 Umidade

A mucosa vaginal pré-menopausa é hidratada, não atrófica, descama e as suas rugosidades acumulam a secreção das glândulas cervicais e do endométrio,

mantendo a umidade vaginal. Com a atrofia da mucosa e diminuição das rugosidades, a vagina perde a umidade e pode desenvolver vaginite atrófica pela friabilidade da mucosa, presença de bactérias não usuais, diminuição da proteção pelos lactobacilos e perda da acidez vaginal. O escore caracteriza a umidade em nenhuma, mucosa inflamada; nenhuma, mucosa não inflamada; mínima umidade; moderada umidade e umidade normal.

Embora alguns autores tenham considerado posteriormente como diagnóstico de atrofia um escore de VHI abaixo de 15, a autora não descreve valores de referência ideais nos escores e argumenta que o grande valor do método consiste na comparação entre o pré e pós-tratamento na mesma paciente pelo mesmo observador (BACHMANN, 1992).

4.4.3 Avaliação cito-hormonal

Alguns autores acreditam que a citologia hormonal para avaliação da atrofia vaginal caiu em desuso com o advento de testes mais confiáveis como dosagens hormonais e medida do pH. Além disso, defendem que o diagnóstico através do exame físico costuma ser conclusivo e que o alívio clínico dos sintomas é suficiente para medir a eficácia da terapia (CROTHERS et al., 2012).

Porém, a citologia vaginal ou avaliação cito-hormonal é um método fácil e barato e tem sido usada no acompanhamento dos efeitos da menopausa e do tratamento hormonal em vários estudos sobre laser vaginal (ATHANASIOU et al., 2016; BECORPI et al., 2018; FLINT et al., 2019b; PARAISO et al., 2020; TAKACS et al., 2020). A coleta do material é realizada na parede lateral do terço inferior da vagina

com parte arredondada da espátula de Ayre, distribuída uniformemente numa lâmina de vidro limpa e fixada com fixador citológico (WEBER; LIMPENS; ROOVERS, 2015).

Os índices citológicos são métodos quantitativos e qualitativos utilizados para medida da atividade hormonal sobre o epitélio vaginal. O citologista faz uma contagem diferencial entre os quatro tipos celulares (profundas, intermediárias, cianófilas superficiais e Eosinófilas superficiais) para estabelecer uma proporção e percentagem. Ao mesmo tempo observa a maneira pela qual as células estão descamando e a quantidade de leucócitos e flora bacteriana. São contadas em torno de 400 células (LIRA NETO, 1991).

O epitélio vaginal trófico ou maduro possui três camadas funcionais (profunda, intermediária e superficial) e as células intermediárias e superficiais descamam em proporções variadas. O indicador citológico de maturação epitelial é a presença de células epiteliais superficiais na lâmina.

O epitélio maduro é encontrado na menacme por estimulação dos hormônios esteroides liberados pelos folículos ovarianos ou por estimulação hormonal exógena, na terapia hormonal do climatério (ou outro tipo de falência ovariana).

O epitélio hipotrófico pode ser encontrado nos casos de estimulação estrogênica fraca, no uso de anovulatórios combinados, na fase luteínica plena, na gravidez e na anovulação crônica. O epitélio vaginal não consegue se diferenciar até a camada superficial e apresenta uma descamação essencialmente de células do tipo intermediário e às vezes com a presença de variantes do tipo navicular.

O epitélio atrófico é visto na insuficiência ovariana fisiológica (infância, pós-menopausa, pós-parto e lactação) ou patológica. A mucosa vaginal apresenta francos sinais de atrofia evidenciáveis pela perda das dobras e da umidade vaginal, além de uma fraca reação ao teste de Schiller. O corte histológico destas mucosas evidencia uma menor estratificação epitelial. Morfologicamente, predominam as células profundas, com numerosos leucócitos e muco, conferindo ao raspado um fundo sujo.

Após a administração de estrógenos, em poucos dias, as células profundas vão sendo paulatinamente trocadas por células intermediárias e superficiais em quantidade que variam de acordo com a quantidade e duração da administração do tratamento. Entre duas e quatro semanas, os esfregaços se constituirão de numerosas células epiteliais, a maioria do tipo superficial, desaparecem os leucócitos e a flora bacteriana torna-se escassa, conferindo ao preparado um aspecto limpo. As células começam a aparecer isoladas e planas, comprovando a maturidade do epitélio e observa-se a presença de bacilos de Doderlein (LIRA NETO, 1991).

Segundo Lira Neto (1991), a classificação da atrofia vaginal pela avaliação citohormonal é descrita como:

1. *Leve* – (hipoestrogenismo inicial): os esfregaços vaginais apresentam células profundas em quantidade não superior a 30%.

2. *Moderada* – (compatível com hipoestrogenismo moderado): presença de células profundas (basais e parabasais) numa percentagem que oscila entre 30 e 49%.

3. *Acentuada* – (hipoestrogenismo acentuado) presença de mais de 50% de células profundas. Na pós-menopausa tardia e na colpíte senil os raspados vaginais mostram-se constituídos essencialmente por células profundas.

4.4.4 Biópsia de vagina

A biópsia de parede de vagina é uma documentação visual e inequívoca na avaliação da espessura e das estruturas presentes na mucosa vaginal em suas diversas fases da vida. Nos estudos em que o objetivo é caracterizar a presença de atrofia associada à menopausa e comparar com os resultados pós-tratamento, constitui-se em método diagnóstico definitivo. Porém, nos portais de busca consultados não se encontrou estudos prospectivos e controlados utilizando histopatologia de vagina antes e depois dos tratamentos.

Zerbinati et al. (2015), descreveram a melhora do trofismo da mucosa vaginal em 5 pacientes, através de avaliação histopatológica antes e após 2 meses do uso do laser CO₂, demonstrando aumento da espessura do epitélio, presença de fibroblastos, aumento de colágeno e elastina (ZERBINATI et al., 2015).

Em 2017, os autores que mais publicam sobre tratamentos a base de energia revisaram os mecanismos de ação, protocolos e resultados de três tipos de laser e alguns aparelhos de radiofrequência. Comprovaram espessamento do epitélio vaginal, aumento do glicogênio, remodelação do colágeno, neovascularização, aumento da contagem de lactobacilos e redução do pH em todos os tratamentos descritos, através de fotos de um ou dois casos de cada autor (TADIR et al., 2017).

Pagano et al. (2019) publicaram artigo com 33 pacientes submetidas a laser vaginal (Femilift, Alma Lasers, Israel) e avaliaram biópsia de vagina através da espessura média do epitélio, tipo e quantidade de colágeno e morfologia da mucosa em 20 pacientes sem grupo controle. Demonstrou restauração do epitélio e estruturas subepiteliais características de vagina em fase reprodutiva como camada Malpighiana e papilas epiteliais. A média de aumento na espessura do epitélio foi de 97% (9 – 203%). Os autores não determinaram um escore de eutrofia, apenas compararam a medida de base do epitélio com a medida pós-tratamento. Também evidenciaram aumento de colágeno tipo III e diminuição do pH (PAGANO et al., 2017).

Os aspectos histológicos mais relevantes descritos na avaliação da mucosa vaginal são: a espessura média do epitélio, a proporção de células basais, parabasais, intermediárias e superficiais; a qualidade do estroma e a quantidade de células colágenas; a presença de glicogênio nas células intermediárias e superficiais e o aspecto e quantidade dos vasos sanguíneos (DESSEL; LEEUWEN; MCGEE, 2011; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013; ZERBINATI et al., 2015).

Van Dessels (2011) descreveu as características histológicas da mucosa vaginal em três grupos: pré-menopausa (PRE), pós-menopausa (POS) e menopausa tratada com estrogênio (EST). As lâminas foram analisadas quanto à espessura epitelial, número de camadas epiteliais e conteúdo de glicogênio na coloração de PAS. As medições foram feitas por um avaliador cegado. A espessura epitelial média foi 340 (223-444) μm , 194 (109-346) μm e 268 (97-388) μm para PRE, POS e EST, respectivamente ($P = 0,14$). O número médio de camadas epiteliais para PRE, POST e EST foi 33,5 (29–37), 22 (17–30) e 26 (20–29) com $P = 0,009$. A coloração PAS

média para glicogênio foi de 2,5 (1-3), 1 (1-3) e 3 (2-3) para PRE, POS e EST, respectivamente, com $P < 0,07$ (DESSEL; LEEUWEN; MCGEE, 2011).

A presença abundante de neutrófilos na lâmina própria da mucosa vaginal está associada à reação inflamatória característica da vaginite atrófica da menopausa, por isso constitui-se outro parâmetro de avaliação da qualidade da mucosa. A diminuição na quantidade de polimorfonucleares no histopatológico ao longo do tratamento da síndrome geniturinária, é utilizada para confirmar a melhora do trofismo e o efeito benéfico do tratamento (CROTHERS et al., 2012).

4.4.5 Avaliação de Incontinência Urinária

A incontinência urinária afeta aproximadamente 50% das mulheres americanas durante a vida (HEITMANN, 2014). No Brasil, estudo paulista em mulheres com mais de 60 anos mostrou uma prevalência de 26,2% (OLIVEIRA et al., 2010). Muitos autores não consideram a incontinência urinária uma doença, mas um sintoma e um sinal de disfunção vesical e/ou do mecanismo esfinteriano uretral. Esta disfunção pode alterar significativamente a qualidade de vida das pacientes, não só pelo desconforto físico, mas também psicológico, sexual, de relacionamento interpessoal e mesmo financeiro (TAMANINI et al., 2004).

A anamnese, o exame físico e testes como o Q-pad test, a avaliação do ângulo vaginal e o estudo urodinâmico são padrões mundiais na avaliação e diagnóstico do tipo de incontinência urinária, mas desde 1997, os autores vêm incluindo questionários de avaliação da qualidade de vida e percepção do problema pelo paciente como

complemento fundamental da avaliação. Em 2004, o *International Consultation on Incontinence Questionnaire* (ICIQ-SF), foi validado no Brasil com satisfatória confiabilidade e é usado como método de acompanhamento da melhora na qualidade de vida pós-tratamento de incontinência urinária. Consideram que os próprios pacientes são seus melhores juízes (TAMANINI et al., 2004).

4.4.6 Avaliação do funcionamento sexual

A medida da satisfação sexual tem múltiplas variáveis. As condições psicológicas, socioculturais e as interações pessoais mesclam-se com a saúde física e com as características fisiológicas de cada etapa da vida, tornando difícil a avaliação objetiva deste aspecto tão importante que é a sexualidade. Por tratar-se de sintomas de qualificação e quantificação subjetivas, os questionários de funcionalidade sexual e qualidade de vida são métodos mais abrangentes de coleta de informações destas pacientes.

A dispareunia e a diminuição de libido são as duas disfunções sexuais mais encontradas na mulher pós-menopausa e têm uma causa fisiológica, o hipoestrogenismo e, conseqüentemente, atrofia vaginal. Porém, a percepção do envelhecer, das mudanças corporais e as alterações de humor, são vieses, que dificultam uma associação causal direta. Por isso, questionários de satisfação sexual permitem avaliar a impressão do paciente sobre o impacto da função sexual antes e após o tratamento proposto, complementando o resultado dos outros métodos.

O FSFI (Female Sexual Function Index) foi validado para o português pela primeira vez em 2007 por Hentschel e é amplamente utilizado em trabalhos brasileiros (HENSTSCHEL, et al., 2007).

Devido à extensão do questionário, nem sempre sua aplicação é factível em estudos que requeiram mais agilidade, como avaliações epidemiológicas ou estudos sobre controles de tratamento. Assim, questionários curtos baseados no FSFI foram criados para avaliar o funcionamento sexual feminino através de seis perguntas, associadas aos mesmos seis parâmetros do questionário de base: desejo, excitação, lubrificação, orgasmo, satisfação e dor.

Em 2018, foi validado para o português, o questionário FSFI-6 por Dall'Agno e Wender em dissertação de Mestrado da autora no Programa de Pós-graduação em Ginecologia e Obstetrícia da UFRGS (DALL'AGNO et al., 2019).

5 Tratamento Hormonal da Síndrome Geniturinária da Menopausa

Antes de decidir sobre reposição hormonal no climatério é importante que cada mulher tenha sua saúde avaliada de forma global com anamnese e exame físicos completos, incluindo exames relativos à idade como colpocitologia oncótica, mamografia, TSH, exames laboratoriais para avaliação de perfil lipídico e glicêmico, e rastreio do câncer colorretal a partir dos 50 anos. Também precisam ser orientadas sobre hábitos de vida saudáveis como a prática de atividade física regular, dieta com aporte nutricional para manter o peso corporal adequado, cessação do tabaco e

avaliação médica periódica nas especialidades indicadas para prevenção ou controle de comorbidades potenciais ou existentes (WENDER et al., 2017).

Não havendo contraindicações ao uso, a terapia hormonal à base de estrogênio é o tratamento de escolha para mulheres sintomáticas, abaixo de 60 anos, com menos de 10 anos de menopausa (WENDER et al., 2017).

Para a incontinência urinária, a North American Menopause Society (NAMS) sugere que as mulheres de meia idade sejam questionadas a cada consulta sobre suas queixas de SGM e oferecidas todas as possibilidades terapêuticas disponíveis, desde terapias comportamentais como exercícios perineais, fisioterapia, ingestão de cafeína e restrição hídrica, até medicamentos ou toxina botulínica para os casos de incontinência de urgência associada à hiperatividade do detrusor, ou cirurgia para correção da incontinência de esforço. Cada caso precisa ser individualizado e estar de acordo com as expectativas da paciente (NAMS, 2013).

As orientações do Consenso da SOBRAC (2014) sobre as principais contraindicações à reposição estrogênica apontam câncer de mama ou lesões precursoras, câncer de endométrio e lesões precursoras, sangramento vaginal sem diagnóstico, porfiria e doenças hepáticas descompensadas, lúpus eritematoso sistêmico, meningioma (quando uso de progesterona) e antecedentes de tromboembolismo venoso (WENDER; POMPEI; FERNANDES, 2014).

5.1 Hormonioterapia Sistêmica

A hormonioterapia oral, quando indicada, é considerada primeira linha para tratamento de fogachos e outros sintomas sistêmicos e, se escolhida, também melhorará o quadro da Síndrome Geniturinária. Excepcionalmente, algumas mulheres necessitarão complemento com estrogênio terapia tópica em 10 a 15%.

Porém, a reposição oral, devido à primeira passagem hepática de seus metabólitos, está associada à uma série de eventos como risco de tromboembolismo, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumento dos triglicerídeos séricos, entre outros. Por isso, a utilização da via transdérmica ou vaginal são consideradas opções mais seguras (WENDER et al., 2017).

5.2 Moduladores Seletivos de Receptores de Estrogênio (SERMs)

Outra opção de tratamento oral para SGM são os moduladores seletivos de receptores de estrogênio (SERMs). O ospemifeno, aprovado pela *Food and Drug Administration* em 2013, mas ainda não disponível no Brasil, fornece uma opção de tratamento farmacológico para pacientes que não são candidatas à reposição hormonal com estrogênio. A posologia prevê 60mg via oral ao dia. A literatura atual mostra que é eficaz e seguro no tratamento da atrofia vulvovaginal e da dispareunia, melhorando o espessamento da mucosa vaginal e o pH. Estudos controlados mostraram que ele se mantém eficaz e seguro até 52 semanas de uso, e proporciona maior alívio sintomático do que lubrificantes vaginais (PORTMAN et al., 2013).

Não houve casos de câncer de endométrio e menos de 1% dos pacientes apresentaram hiperplasia endometrial com o tratamento. Similar à reposição com estrogênio, o ospemifeno aumenta a incidência de eventos vasculares e deve ser evitado em pacientes com risco aumentado de tromboembolismo venoso (CONSTANTINE; GOLDSTEIN; ARCHER, 2015).

5.3 Hormonioterapia tópica

A via vaginal é a via preferencial de tratamento para mulheres com sintomas urogenitais isolados (NAMS, 2013).

Existem cinco tipos de compostos estrogênicos disponíveis para uso: estradiol (E2), estriol (E1), estrona (E3), estrogênios conjugados (CEES) e promestrieno. Todos podem ser comercializados sob a forma de cremes ou óvulos vaginais, mas nem sempre estão disponíveis em todos os países.

Uma revisão da Cochrane (2006) sobre estrógenos tópicos identificou 37 estudos, dos quais 19 randomizados que avaliaram 4162 mulheres pós-menopausa em uso de estrogênios vaginais por pelo menos 3 meses confirmando sua eficácia no tratamento da atrofia vaginal (SUCKLING; LETHABY; KENNEDY, 2006). Outra meta-análise avaliou a via de administração e o tipo de estrogênio, comprovando que o E2 em óvulo é mais efetivo em relação à irritação e desconforto. A dispareunia parece ser mais bem controlada com os cremes à base de estriol do que com a formulação em óvulos por facilitar o intercuro e agir como lubrificante (POMPEI; FERNANDES; MELO, 2010).

Ulrich et al. (2012), em outra revisão de literatura descreveram que os cremes com baixa dosagem de estrogênios parecem ser tão eficazes quanto às formulações orais com estrogênio e progesterona no tratamento da SGM. O hormônio tópico também tem efeito na prevenção de cistite pós cirurgia vaginal. Em estudo com uso de óvulos de estradiol por 3 semanas antes do procedimento cirúrgico, 3 de 22 pacientes tiveram cistite pós cirúrgica, em comparação com 8 de 23 pacientes do grupo controle com placebo (ULRICH, 2012).

O uso de estrogênio tópico também melhora o padrão de atrofia na colpocitologia oncótica. Um estudo com 154 mulheres, que usaram creme vaginal por 5 noites antes da coleta, mostrou uma percentagem de atrofia na colpocitologia oncótica de 9,8%, comparado a 54% do grupo controle (BATESON; WEISBERG, 2009).

Com relação à incontinência urinária, revisão da Cochrane, que estudou 1262 mulheres em 18 estudos comparando estrogênio oral versus tópico concluiu que os compostos orais parecem piorar a incontinência urinária, enquanto os cremes vaginais parecem ter efeito favorável. Os trabalhos mostram também aumento da capacidade vesical e diminuição da noctúria, mas os dados ainda são heterogêneos e dose dependentes. Os cremes à base de estriol também se mostraram eficazes no controle da infecção urinária de repetição. Estudo controlado com 93 mulheres pós-menopausa, que aplicaram creme vaginal 2 vezes por semana por 8 meses, demonstrou diminuição significativa dos episódios de infecção urinária, quando comparadas ao placebo, 0,5 versus 5,9 vezes por paciente /ano, $p < 0,001$ (CODY, JD, 2012).

A maioria dos trabalhos utiliza as mesmas doses nos compostos de estrogênio vaginal e com posologia semelhante, duas vezes por semana por pelo menos três meses. O uso prolongado com adição de progesterona via oral para proteção endometrial não tem embasamento para formulações tópicas com baixa dose de estrogênio, mas, de outra forma, os cremes tem sido prescrito por tempo maior que dados da literatura estabelecem como seguros (ULRICH, 2012).

Ainda em fase de publicação, estudo de coorte, prospectivo e observacional do WHI-OS, que recrutou 45.663 mulheres de 50 a 79 anos e um *follow-up* médio de 7 anos, concluiu não haver aumento na incidência de carcinoma de mama, endométrio ou colorretal em mulheres pós-menopausa usando estrogênio vaginal. O estudo também não observou aumento de risco de doença cardiovascular nestas mulheres, confirmando a segurança do uso (CRANDALL et al., 2018).

5.3.1 Promestrieno

O promestrieno é um diéter do estradiol. Administrado por via oral, em animais, sofre rápida metabolização com liberação de dois monoésteres (posição 3 e 17-b), os quais são eliminados na sua forma inalterada ou, em parte, transformados em estradiol. A apresentação comercial disponível no Brasil é em creme ou óvulos vaginais com 10mg/g com meia-vida biológica inferior a 24 horas. A posologia recomendada em bula é de uma aplicação via vaginal por pelo menos 20 dias. Após a aplicação tópica vaginal, a absorção sistêmica é limitada e sua biodisponibilidade é menor do que 1%.

Pompei et al. (2010), em revisão sistematizada, encontraram apenas 16 artigos de 1976 a 2009 sobre promestrieno, dentre os quais, 4 estudos duplo-cegos, randomizados, placebo-controlados; 9 foram ensaios clínicos não controlados, um, ensaio comparativo e 2 estudos de farmacocinética. A posologia usada nos estudos foi variada. A maioria utilizou o creme diariamente por 14 a 40 dias seguidos e avaliou os resultados. Nove trabalhos avaliaram os efeitos do promestrieno na atrofia vulvovaginal e todos mostraram melhora significativa dos sintomas de ardência, prurido, dispareunia e ressecamento vaginal, dois deles com nível de evidência A, um deles com nível B e seis, com nível de evidência C. Seis trabalhos avaliaram o efeito do promestrieno em esfregaço do epitélio vaginal e todos mostraram diferença estatisticamente significativa no aumento de células intermediárias e superficiais, bem como no índice de maturação celular. O pH vaginal também foi avaliado nestes trabalhos e diminuiu de uma média de 6,96 para 6,1. Um dos trabalhos comparou o promestrieno com estriol e ambos obtiveram resultados semelhantes e estatisticamente significativos com $p < 0,001$. (POMPEI; FERNANDES; MELO, 2010).

Romanini em artigo antigo de 1986 avaliou a dosagem sérica de FSH e LH no uso tópico de promestrieno ou creme de estrogênios conjugados. Com promestrieno não houve variação sérica, mas foi observado diminuição dos níveis de FSH e LH com uso de estrogênios conjugados ambos os resultados com $p < 0,05$ (ROMANINI; PAPANATTI; FINELLI, 1986).

Del Pup et al. (2012) em estudo piloto com 17 pacientes tratadas de câncer ginecológico, avaliaram a dosagem de sulfato de estrona no plasma, antes e após 30 dias do uso de supositório vaginal de promestrieno. O nível plasmático médio antes

do tratamento era de 533pg/ml e após, 374pg/ml. A variação não teve significância estatística. (DEL PUP; POSTRUZNIK; CORONA, 2012)

O efeito positivo no trofismo vaginal aliado a uma biodisponibilidade inferior a 1% faz do promestrieno um estrogênio tópico próximo do ideal para pacientes pós-menopausadas com contra-indicação aos efeitos sistêmicos do estradiol e seus metabólitos (ULRICH, 2012).

6 O laser vaginal

Embora Albert Einstein já tivesse descrito os princípios do laser em 1916, o uso deste tipo de tecnologia cresceu em diversas áreas médicas a partir da década de 60. A tecnologia foi criada em 1960 por Theodore Maiman. Na ocasião, o físico americano estimulou átomos de rubi a emitirem luz concentrada. Desde o período, o laser vem sendo amplamente utilizado na Medicina, Engenharia, Astronáutica e Indústria Armamentícia, bem como em diversos usos caseiros a exemplo de CDs, eletroeletrônicos e códigos de barra.

Em 1964, Patel descreveu e apresentou à comunidade científica, o laser CO₂ (laser de dióxido de carbono), um dos mais potentes e com melhores aplicações em Medicina devido à sua alta afinidade com água, sangue e melanina, e à possibilidade de emitir feixe contínuo ou pulsado. Há mais de 40 anos já vem sendo utilizado para excisão tecidual e há pouco tempo para uso em dermatologia na remoção de tatuagens, ou ainda com fins estéticos para estímulo de colágeno, angiogênese e melhora do trofismo da pele (Tamanini et al., 2004).

Em ginecologia, o laser CO₂ vinha sendo usado para ressecção e vaporização de lesões do trato genital inferior até 2013, quando surgiu a primeira ponteira vaginal como opção de tratamento não invasivo da atrofia vulvovaginal (RONCONI; GALLI, 2012).

6.1 Mecanismo de ação do laser

O termo LASER é o acrônimo de *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*. O raio laser é formado por partículas de luz (fótons) concentradas e emitidas em forma de um feixe contínuo. Para conseguir este efeito, é preciso estimular os átomos de algum material a emitir fótons. Essa luz é canalizada com a ajuda de espelhos para formar um feixe.

Todo laser precisa de um princípio ativo dentro de uma câmara fechada que pode ser sólido (como o rubi), ou gasoso (como o dióxido de carbono). Para que haja a emissão de luz, é preciso excitar os átomos deste princípio ativo. O estímulo pode ocorrer por eletricidade, pela luz de outro laser menos potente, por uma fonte de luz ou por reações químicas. Isso energiza os elétrons e estimula-os a saltar para camadas mais distantes do núcleo atômico, na tentativa de 'escapar' do átomo. A tendência dos átomos excitados é voltar à estabilidade, com retorno dos elétrons ao seu estado original nas órbitas menores e mais próximas ao núcleo. Quando isso acontece, a energia que estimulou o elétron se dissipa em forma de partículas de luz - os fótons (CAVALCANTI et al., 2011).

Além da energia externa utilizada para estimular os átomos, os próprios fótons liberados excitam os átomos vizinhos, que liberam mais elétrons, e que, quando retornam ao seu estado original, dissipam a energia sob forma de mais fótons, amplificando a luz, em uma reação em cadeia. O acrônimo LASER descreve, portanto, este mecanismo de formação do feixe de luz, em português - luz amplificada por emissão estimulada de radiação.

Quando fora de uma câmara fechada, os fótons se dissipam por emissão espontânea para todos os lados. No caso do laser, uma dupla de espelhos, exatamente paralelos, ordena os fótons que circulam agitados pelo cilindro para que passem a circular no mesmo sentido, formando um feixe de luz coerente no qual a luz não se difunde aleatoriamente. O espelho frontal reflete quase toda a luz que incide sobre ele, mas permite a passagem pelo canhão de 2% deste feixe de luz coerente - o raio laser. A potência do laser é regulada pela quantidade de energia gasta para estimular a emissão de luz (CAVALCANTI et al., 2011).

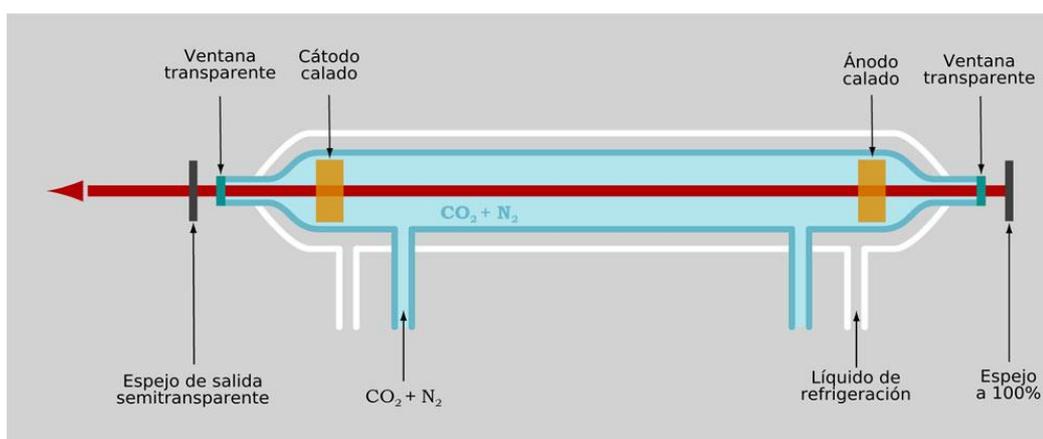


Figura 6. Laser de dióxido de carbono. Fonte:(WIKIPÉDIA, 2020).

A luz é composta de partículas e propaga-se em ondas. Todas as ondas eletromagnéticas têm características gerais de comprimento de onda, amplitude e frequência. O comprimento de onda é a distância de um pico para um outro, a amplitude representa a altura do pico (incluindo o vale) e o número de picos por unidade de tempo (segundos) – a frequência, é medida em Hertz (Hz) ou ciclos por segundo. O feixe de laser tem três características, que o diferenciam de uma luz comum:

- Coerência - todos os comprimentos de onda estão em fase uns com os outros, ou seja, os picos e vales das ondas ocorrem ao mesmo tempo.
- Colimação - todos os comprimentos de onda são paralelos entre si, com pouca ou nenhuma divergência.
- Monocromaticidade – Todos têm a mesma frequência ou comprimento de onda e, portanto, a mesma cor.

O meio usado para criar o laser (sólido, gasoso ou líquido) determina o comprimento de onda e, conseqüentemente, a cor do feixe e suas propriedades. A potência do laser é regulada pela quantidade de energia gasta para estimular a emissão de luz. Assim, cada comprimento de onda reage de uma maneira diferente nos locais aplicados e a densidade de energia, que é a quantidade de energia por unidade de área também influencia no efeito (RONCONI; GALLI, 2012).

O laser interage com os tecidos vivos por meio dos processos ópticos de reflexão, transmissão, espalhamento e absorção. Ao incidir sobre o tecido biológico, somente a parte absorvida da luz agirá eficazmente. A energia absorvida é medida

em Joules/cm² e é conhecida como densidade de energia ou fluência (TADIR et al., 2017).

A absorção da luz do laser depende da quantidade de cromóforo presente no tecido e da correspondência entre o comprimento de onda utilizado e as características de absorção daquele cromóforo. Uma vez absorvida, a luz pode causar três efeitos básicos: o fototérmico, o fotoquímico e o fotomecânico. O efeito fototérmico ocorre quando o cromóforo absorve a energia com o comprimento de onda correspondente e a energia luminosa se converte em calor capaz de destruir o alvo atingido.

Além dos efeitos do laser, as características específicas de cada tecido também são importantes, como o coeficiente de absorção do tecido, o coeficiente de espalhamento, o índice de refração do tecido, os tipos de célula, a perfusão sanguínea, a condução térmica, a oxigenação do tecido e a inflamação, infecção ou necrose.

A profundidade de penetração da energia do *laser* nos tecidos depende da absorção e da dispersão. A dispersão da energia do laser é inversamente proporcional ao comprimento de onda. E quanto maior o comprimento de onda, mais profunda é a penetração da energia do laser. Comprimentos de onda entre 300 e 400 nm dispersam mais e penetram menos. Comprimentos de onda entre 1.000 e 1.200 nm dispersam menos e penetram mais. Entretanto, energias com comprimento de onda na faixa de infravermelho médio e superior do espectro eletromagnético são absorvidas superficialmente, já que o principal cromóforo desse comprimento de onda é a água presente no tecido.

Para laser de emissão pulsátil, há que se considerar também os fatores temporais, tais como: a forma de emissão de luz (contínua ou pulsátil), a taxa de repetição e a largura do pulso (CAVALCANTI et al., 2011).

6.2 Principais plataformas de laser vaginal

Atualmente, são comercializados 2 tipos de laser para uso vaginal, o laser de érbio e o laser CO₂. Todos os modelos são de uso ambulatorial, procedimento em torno de 20 a 30 minutos, sem necessidade de anestesia, exceto nos casos de tratamento da vulva e períneo.

O laser CO₂ tem comprimento de onda de 10.600µm, uma penetração ótica de até 50µm e extensão horizontal de 10mm. Produz coagulação térmica até 1mm de profundidade, zona de dano térmico residual de 100-150µm em pulso menor que 1 milissegundo. Os parâmetros do aparelho podem ser alterados pelo operador, mas têm protocolos definidos pelos fabricantes. Os modelos de plataforma de laser CO₂ mais conhecidos no Brasil são os da Alma Lasers (Keisarya, Israel) e da Deka Laser (Florença, Itália). O laser de érbio vaginal (VEL) é um laser sólido não ablativo em cristal de granada de alumínio ítrio (Er: YAG). A plataforma mais conhecida é o XS Fotona Smooth™, desenvolvido pela Fotona (Ljubljana, Eslovênia). Possui comprimento de onda de 2940µm e absorve quinze vezes mais água que o laser CO₂.

As três plataformas são portáteis e esteticamente similares, com braço articulado, tela sensível ao toque e software dedicado, conforme Figura 7.



Figura 7. Principais plataformas de laser vaginal. Fonte: Sites dos fabricantes.

A Figura 7, fornecida pela Alma Lasers, criadora do FemiLift, compara a penetração e o efeito no tecido dos três tipos de plataforma, demonstrando um efeito mais profundo com carbonização e coagulação produzido pelo CO₂ e um efeito com menos dano tecidual e sem coagulação do érbio (TADIR et al., 2017).

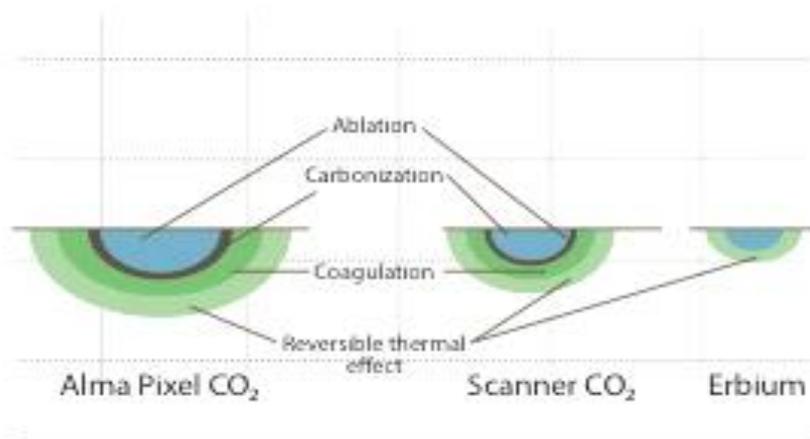


Figura 8. Comparação do efeito dos lasers no tecido. Fonte: Alma Lasers.

O laser fracionado cria um padrão de zonas ablativas microscópicas, rodeadas por zonas normais adjacentes. Esta terapia microablativa resulta em vaporização celular e induz a coagulação irreversível e desnaturação de proteínas em temperatura entre 50 e 65°C. Como parte do processo de cicatrização de feridas, a partir de 45°C inicia-se a produção de proteínas de choque térmico (HSP), especialmente a HSP47, que estimula os fibroblastos para a síntese de colágeno. O tecido conetivo da lâmina própria é formado, principalmente, de proteoglicanos, que são macromoléculas ligadas às longas cadeias de ácido hialurônico através de proteínas e têm a capacidade de reter grandes quantidades de água. O nível de hidratação da lâmina própria depende, portanto, dos proteoglicanos. A riqueza em água da matriz extracelular significa turgidez da mucosa que coopera com a função de suporte de um colágeno bem estruturado. A presença de moléculas de água favorece o metabolismo da mucosa, um transporte mais fácil de metabólitos e nutrientes dos capilares para os tecidos e a drenagem de substâncias residuais dos tecidos para os vasos sanguíneos e linfáticos. Se a substância fundamental é pobre ou não contém muita água, o epitélio não receberá a nutrição necessária para um trofismo adequado. Estes fenômenos são a base do efeito termal causado pelo laser na mucosa vaginal (RONCONI; GALLI, 2012; TADIR et al., 2017).

6.3 O laser de érbio

O laser de érbio tem uma penetração ótica de 3 a 5 µm e uma profundidade de penetração de 200-300 µm, age por difusão térmica e não causa ablação tecidual. Os parâmetros de aplicação são determinados pelo aparelho e baseados em estudos

clínicos prévios. A plataforma tem uma sequência de baixa fluência e pulsos de érbio, que distribuem o aquecimento até 100 µm de profundidade na superfície da mucosa, produzindo efeito térmico profundo, sem ablação ou carbonização do tecido, evitando o risco de perfuração com lesões acidentais da uretra, bexiga ou reto. (GAMBACCIANI et al., 2018a)

O procedimento inicia com a colocação de um espéculo projetado para o XS Fotona Smooth (Fotona, Ljubljana, Eslovênia) e inserção da sonda (probe) vaginal. No parâmetro indicado pelo aparelho (Renovalase I), o diâmetro da extensão na superfície do laser é de 7mm, com pulso na frequência de 1,6Hz e fluência (energia do laser emitida por unidade de área) de 6,0J/cm², que irradia a parede vaginal em 360°, com quatro pulsos por acionamento. A sonda é tracionada a cada 5mm do fundo até o vestíbulo. Este procedimento é repetido três vezes, girando o espéculo em 45 graus para incluir as áreas cobertas pelo espéculo. Pacientes com incontinência urinária recebem tratamento adicional da parede vaginal anterior com sonda de 45 graus (Incontilase I), projetada para incontinência urinária. O tempo de aplicação do protocolo do laser é de 15 a 20 minutos. Após o tratamento, é recomendado evitar relações sexuais por 3 a 7 dias (GAMBACCIANI et al., 2015, 2018b; GASPAR et al., 2017).

O laser Er: YAG está associado a um desconforto pós-operatório mais suave, com eritema e edema leves, e o tempo de recuperação é mais rápido que o laser CO₂. Em comparação, o tratamento com laser de CO₂ praticamente não sangra, devido a sua capacidade de coagulação dos vasos sanguíneos de diâmetros menores de 0,5 mm (TADIR et al., 2017).

6.4 O laser pixel CO₂

O laser pixel CO₂ FemiLift (Alma Lasers, Keisarya, Israel) foi desenvolvido para fornecer energia microablativa (30 Watts, 60 - 100 mJ / pixel, high, 0,5Hz), através de um cabo articulado e lentes holográficas com um feixe de 81 pixels em um modelo de 9x9 mm, conforme figura 9.

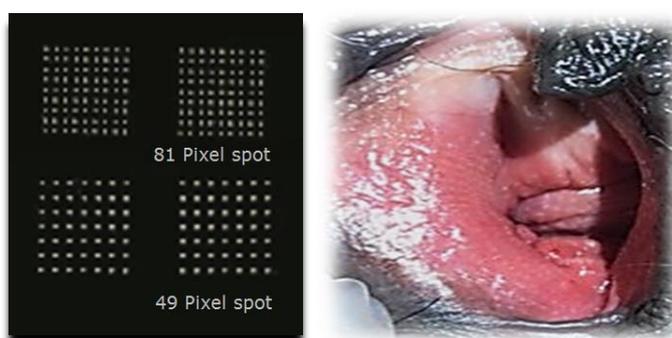


Figura 9. A esquerda: padrão pixel 9x9 e 7x7. Fonte: Alma Lasers. A direita: Efeito pixel no introito e região interna de pequenos lábios. Fonte: Arquivo da autora.

A sonda vaginal possui feixe de laser direcionado e necessita rotação dentro da vagina para cobertura de toda a área pretendida, mas tem uma capa descartável, que protege a ponteira do laser, e dispensa espécuro e tempo de esterilização do material. (PAGANO et al., 2017).

Conforme protocolo do fabricante, o procedimento inicia com a introdução do probe intravaginal, direcionamento do feixe correspondente às 12h do relógio, acionamento e rotação a cada 45 graus, e tração de 1cm após cada rotação completa até o aparecimento de um anel preto gravado no probe (sinalizando a proximidade do introito). O procedimento é repetido mais duas vezes, iniciando a 1 e 2h do relógio. A

energia para a primeira aplicação varia de 60-100mJ, dependendo do tempo de menopausa e conforto da paciente, aumentando a segunda e terceira aplicações para 80-100mJ. O tempo da sessão pode ser diminuído com duas aplicações, a primeira nas horas pares a 80mJ e a segunda nas horas ímpares a 100mJ. Pagano et al. (2017) utilizaram protocolo diferente do indicado, diminuindo em 20% a energia aplicada nas sessões subsequentes. O tempo de abstinência sexual é de 5 a 7 dias.

Em pacientes com incontinência urinária, o laser pixel pode ser aplicado em apenas três posições do relógio (11-12-1), 1cm além do nível médio da uretra, diretamente sob o meio da uretra e 1 cm antes do nível uretral médio (PAGANO et al., 2017).

6.5 O laser scanner CO₂

O sistema microablativo de laser de CO₂ fracionado SmartXide2 (Monalisa Touch, Deka Laser) é um dos mais estudados em todo mundo. Tem um sistema de lentes tipo scanner e um conjunto de espelhos que dispersa a energia 360°, como o laser de érbio. Diferente do FemiLift™, que divide o feixe de laser previamente, produzindo o efeito pixel, e usa lentes direcionadas para a entrega de energia (Figura 10).

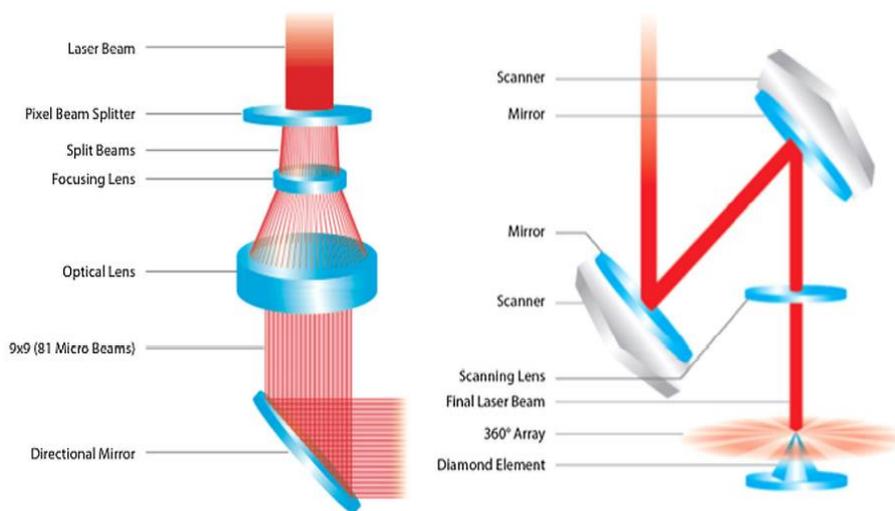


Figura 10. À esquerda laser pixel CO₂ (FemiLift, Alma Lasers): fracionado por lentes holográficas, micro feixes 9x9mm e espelho direcional. À direita laser tipo scanner (Monalisa Touch, Deka Laser): feixe controlado por computador, espelhos paralelos e distribuição de energia 360°. Fonte: Alma Lasers.

O procedimento do Monalisa Touch inicia com a inserção da sonda vaginal através de um espécuro circular e giro manual para fornecer um tratamento de 360° da mucosa vaginal. As configurações do laser também são baseadas em estudos anteriores e definidas para uma potência de 40W, tempo de permanência de 1.000 ms, espaçamento de pontos de 1.000mm. O laser é focado em pequenos pontos (chamados DOTs), que são separados por tecido normal. A profundidade da penetração do laser (parâmetro SmartStack) e a quantidade do calor transferido (potência, tempo de permanência e espaçamento) também podem ser controlados pelo programa do aparelho (POLITANO et al., 2019; SINGH; CHONG; HAN, 2019a).

6.6 Indicações e contraindicações do uso do laser vaginal

O laser vaginal foi lançado com propósito de melhora do trofismo da mucosa vaginal nos casos de hipostrogenismo transitório, como no pós-parto, ou definitivo, como na menopausa ou falência ovariana, com interesse especial em mulheres que não podem fazer uso de tratamento hormonal. Tem sido utilizado isoladamente também no tratamento da incontinência urinária e melhora do funcionamento sexual, mas a síndrome geniturinária, é, atualmente a grande indicação da utilização do laser. (ATHANASIOU et al., 2020; BEHNIA-WILLISON et al., 2017a; FLINT et al., 2019b; LANG PATRICK et al., 2017; LAPPI; YAKOVLEVA; NEIMARK, 2017; PAGANO et al., 2017, 2018; PERINO et al., 2016; QUICK et al., 2019; SALVATORE et al., 2017; TADIR et al., 2017; TAKACS et al., 2020).

As contraindicações para uso do laser vaginal são descritos de forma similar pelos autores e incluem lesões vaginais ativas ou recentes, infecções do trato geniturinário não tratadas, sangramento uterino anormal, história de transtorno de fotossensibilidade ou uso de drogas fotossensibilizantes, prolapso genital grau II-III (de acordo com a *Pelvic Organ Prolapse Quantification System* (POP-Q), infecção vaginal bacteriana ou viral (HPV, Herpes), imunossupressão, uso crônico de corticoide, esclerodermia, radioterapia extensa prévia, queimaduras na área, colagenoses, neoplasia genital, terapia anticoagulante, pacientes com SLING/MESH ou Diabetes descontrolado (BECORPI et al., 2018; BEHNIA-WILLISON et al., 2017a; CRUZ et al., 2018a; GAMBACCIANI; PALACIOS, 2017; GASPAR et al., 2017; PAGANO et al., 2017; POLITANO et al., 2019; SALVATORE et al., 2017; SINGH; CHONG; HAN, 2019a).

6.7 O laser vaginal na Síndrome Geniturinária da Menopausa

As primeiras ponteiras de laser vaginal de CO₂ ou Erbium foram lançadas entre 2010 e 2013. A Itália, por ser o país de origem de uma das mais conhecidas empresas de laser CO₂, a DEKA laser, sediada em Florença, também é o país que mais publica artigos sobre laser CO₂ desde o lançamento do Monalisa Touch em 2010.

Stefano Salvatore, da Universidade Vita e Saúde e Hospital San Raffaele de Milão, publicou os primeiros estudos em 2014 com resultados preliminares do laser CO₂ em síndrome geniturinária da menopausa. Seu estudo piloto com 52 mulheres avaliadas, antes e após 12 semanas do tratamento com laser CO₂ vaginal, usou VAS (escala visual analógica) para sintomas como dispareunia, ressecamento vaginal e ardência, questionário de qualidade de vida e saúde física e mental e Vaginal Health Index (VHI) como método objetivo de avaliação. Concluiu que o laser CO₂ é eficaz, mas que o estudo tinha limitações de tamanho da amostra e falta de grupo controle (SALVATORE et al., 2014). Publicou no mesmo ano, estudo ex-vivo com 5 pacientes deste grupo inicial, demonstrando a profundidade e amplitude de ação do laser 10 minutos após o tratamento com Monalisa, para definir o melhor protocolo para o aparelho, que é usado ainda hoje (SALVATORE et al., 2015).

Como coautor de Zerbinati, usando as mesmas 5 pacientes, descreveu a melhora do trofismo da mucosa vaginal, através de avaliação histopatológica antes e após 2 meses, demonstrando aumento da espessura do epitélio e presença de fibroblastos, aumento de colágeno e elastina (ZERBINATI et al., 2015).

Em 2015, Salvatore et al. publicaram trabalho mais robusto com 77 pacientes, enfocando função sexual através do FSFI, VAS e questionário de saúde física e mental, mas ainda sem grupo controle (SALVATORE et al., 2015). Em 2017, descreveu os resultados de uma base de dados de suas pacientes, de Pitsouni e Athanasiou (Atenas-Grécia) e Perino (Palermo-Itália) de 273 pacientes pós-menopausadas tratadas entre 2010 e 2016, demonstrando resultados satisfatórios na resposta para função sexual com o Monalisa Touch, mas ainda sem grupo controle e avaliadas por VAS e FSFI (SALVATORE et al., 2017).

Athanasiou et al. também publicaram em 2016 seu projeto piloto para descrever a mudança do pH e da microflora vaginal com o uso de laser CO₂ (Monalisa) em 53 pacientes, mas sem grupo controle (ATHANASIOU et al., 2016). Em 2017, usando as mesmas pacientes, descreveram o efeito na escala analógica visual para dispareunia, ressecamento e ardência, FSFI, VHI e citologia hormonal, questionando a melhora com acréscimo de 1 a 2 sessões de laser ao já consagrado protocolo de 3 sessões. Concluiu que pode haver melhora da eficácia do método com aumento do número de sessões para um percentual de pacientes (ATHANASIOU et al., 2017). E em 2019, publicou, retrospectivamente, seus resultados com 12 meses de avaliação em 71 pacientes tratadas, demonstrando duração dos efeitos positivos do laser CO₂ por pelo menos 1 ano (ATHANASIOU et al., 2019).

Em 2017, Behnia-Willison e colaboradores, dentre eles, Stefano Salvatore, realizaram estudo de coorte prospectivo não controlado para avaliar a segurança, viabilidade e eficácia a longo prazo do laser CO₂ vaginal na síndrome geniturinária da menopausa. Foram 102 pacientes submetidas a 3 sessões de laser CO₂ (Monalisa

Touch, DEKA, Florença, Itália), com intervalo de 6 semanas, e avaliadas 2 a 4 meses do tratamento inicial e 12 a 24 meses após. Os resultados subjetivos foram analisados através do Questionário Australiano de Assoalho Pélvico, que inclui informações sobre bexiga, intestino, prolapso de órgãos pélvicos, função sexual e avaliação de qualidade de vida. Os resultados objetivos foram descritos pelo VHI, que os autores optaram por fazer sob colposcopia e vulvoscopia para descartar também doenças pré-malignas. O estudo demonstra que o laser CO₂ parece ser um método eficaz, seguro e não-invasivo, alternativo a estrogenerioterapia no tratamento da SGM (BEHNIA-WILLISON et al., 2017a).

Becorpi et al. (2018) descrevem o efeito positivo do laser CO₂ vaginal em 20 pacientes tratadas com câncer de mama, avaliando FSFI, mediador de citocinas e microbiota vaginal por *swab* vaginal e VHI, mostrando remodelação do epitélio vaginal, sem alteração da microbiota, comprovando segurança no uso do laser, mas sem grupo controle (BECORPI et al., 2018).

Tiziana Pagano et al. publicaram artigos com uso do laser CO₂ em mulheres em tratamento de câncer de mama em 2016 (26 pacientes) e em 2018 (82 pacientes), confirmando a eficácia do laser (Monalisa Touch), avaliando apenas escala analógica visual para os principais sintomas: ressecamento vaginal, ardência e dispareunia (PAGANO et al., 2016, 2018).

Perino et al. (2016) estudaram 48 pacientes pós-menopausadas, submetidas a 3 sessões de laser CO₂ (protocolo Monalisa Touch) ou uso de hormonioterapia. As pacientes tiveram diminuição nos sintomas de dispareunia, coceira, ressecamento e

ardência vaginal por escala visual analógica (VAS) com $p < 0,001$ (PERINO et al., 2016).

Estes estudos de laser vaginal com enfoque em rejuvenescimento e SGM, apesar dos bons resultados, foram objeto de crítica por parte de alguns membros da comunidade científica europeia, que questionavam a segurança do método, a descrição dos efeitos nos órgãos próximos ao sítio tratado (reto, uretra, bexiga, nervos e vasos pélvicos) e principalmente a criação de protocolos e treinamento multidisciplinar para posterior divulgação da técnica, enfatizando a necessidade de ensaios clínicos randomizados e prospectivos de qualidade para validação deste novo tratamento (SINGH et al., 2015).

Em Singapura, Singh et. al (2019) realizaram um estudo de coorte prospectivo usando o Monalisa Touch em 45 mulheres, das quais 41 na menopausa. O laser vaginal CO₂ foi aplicado em 0, 1, 2, 3 e 6 meses (5 sessões), diferente de outros autores. As pacientes foram analisadas através do VHI (0, 3 e 6 meses após a última sessão de laserterapia). A satisfação com a aplicação do laser foi avaliada pela escala de Likert, de score de 0 a 5. O VAS foi usado para medir a severidade dos sintomas de atrofia vulvovaginal, numa escala de 1 a 10. E as pacientes também preencheram o formulário SF-12 e o questionário FSFI para avaliação da função sexual no início e no sexto mês de acompanhamento, mas estes dados, bem como o VAS, não foram apresentados, porque nem todas as pacientes responderam. Trinta e oito pacientes terminaram a pesquisa. Os resultados mostraram 68,4% de satisfação com o tratamento após 6 meses de acompanhamento e 60,5% apresentaram melhora no escore de VHI, $p < 0,05$ (SINGH; CHONG; HAN, 2019a).

Takacs et. al (2020) também realizaram um estudo de coorte prospectivo não controlado, com o objetivo de analisar os efeitos do tratamento de laser CO₂ no ressecamento vaginal na pré e pós-menopausa. Participaram do estudo 52 mulheres, 34 em menopausa. Foram realizadas três sessões de laser vaginal (Monalisa Touch™), a cada 4 semanas. O método subjetivo utilizado foi a escala de VAS de 0-10. E o método objetivo foi a citologia vaginal pelo índice de maturação celular de Meisels, obtidos em 0, 1, 2 meses e 4-6 semanas após o término do tratamento. O estudo mostrou que mulheres em menopausa tiveram índices de maturação celular mais baixos e maior queixa de ressecamento pelo VAS na primeira avaliação ($p < 0,01$). E embora as alterações citológicas e o índice de maturação celular não tenham melhorado significativamente, houve diminuição importante na queixa de ressecamento vaginal pelo VAS, após o tratamento com laser vaginal nos dois grupos estudados. Concluem que talvez outros fatores como a remodelação da parede vaginal possa contribuir para a melhora da SGM (TAKACS et al., 2020).

A Alma Lasers, empresa israelense, lançou o seu aparelho de laser CO₂ vaginal (FemiLift™) no mesmo período, mas tem menos publicações nas revistas indexadas pesquisadas. Isabella Pagano et al (2019) publicaram estudo com 33 pacientes pós-menopausa, submetidas a sessões de FemiLift (Alma Lasers, Keisarya, Israel) e avaliadas por VAS, VHI, ICIQ-SF e biópsia de vagina antes e após 3 meses do término do tratamento. Demonstrou melhora estatisticamente significativa dos parâmetros avaliados e restauração das estruturas epiteliais e subepiteliais da mucosa vaginal (PAGANO et al., 2017).

Publicado, também, um trabalho brasileiro com 8 pacientes, sem grupo controle, que descreve eficácia do método através de questionários de incontinência urinária e função sexual e demonstra biópsia pré e pós tratamento com melhora da espessura da mucosa e remodelação de colágeno e fibras elásticas com o FemiLift (ROWILSON CUNHA et al., 2019).

Scott Eder em 2018 publicou estudo prospectivo sem grupo controle com 28 mulheres em menopausa submetida a laser CO₂ (FemTouch™) de outra fabricante, a Lumenis (Yokneam, Israel). Usou VAS (0-10) e FSFI como métodos de avaliação subjetivos e VHIS como avaliação objetiva. Em 2019, Eder deu seguimento ao seu trabalho anterior com 20 de 28 pacientes, cujo objetivo era avaliar a eficácia a longo prazo do laser CO₂ (FemTouch™) em 12, 15 e 18 meses desde a última aplicação. Usou os mesmos critérios de avaliação (VHIS, VAS, FSFI) e concluiu que a terapia foi eficaz no alívio sintomático com a manutenção a longo prazo (EDER, 2018, 2019).

Já o laser de érbio com ponteira vaginal, da empresa Fotona, sediada no Texas – EUA e na Eslovênia publicaram os primeiros estudos pilotos por Marco Gambacciani (Universidade de Pisa-Itália) e Adrian Gaspar (Universidade de Mendoza-Argentina). Autodenominaram-se a segunda geração em laser vaginal, tentando demonstrar que o efeito do Erbium é mais localizado, efetivo e com menos efeitos colaterais.

Gaspar et al. (2017) estudaram 50 pacientes divididas em dois grupos. O primeiro, tratado com estriol tópico por 8 semanas, e o segundo tratado com estriol tópico iniciado 15 dias antes da aplicação de 2,940µm de laser de érbio XS Fotona Smooth (Fotona, Ljubljana, Eslovênia) a cada 30 dias (3 sessões). Foram feitas biópsias antes do início do tratamento e 1, 3, 6 e 12 meses após. Os resultados

mostraram diminuição dos sintomas de SGM e a avaliação histológica de 6 pacientes de cada grupo apresentou melhora no trofismo da mucosa, angiogênese, congestão e reestruturação da lâmina própria, mais pronunciadas no grupo do laser. O índice de maturação celular e a diminuição do pH vaginal também foram maiores no laser, $p < 0,05$ (GASPAR et al., 2017).

Gambacciani et al. publicaram o projeto piloto longitudinal prospectivo em 2015 com 43 pacientes submetidas ao XS Fotona Smooth (Fotona, Ljubljana, Eslovênia) e 19 pacientes no grupo controle usando estriol creme vaginal. A avaliação subjetiva foi com VAS e UCIQ-SF e a avaliação objetiva com VHI. Os resultados mostraram melhora na escala visual analógica, no VHI e nos sintomas de incontinência urinária leve a moderada (GAMBACCIANI; LEVANCINI; CERVIGNI, 2015).

Ainda em 2015, publicou o protocolo do projeto VELAS, estudo prospectivo, multicêntrico, com 1500 mulheres com sintomas de SGM e incontinência urinária, avaliadas com FSFI, VAS, VHI e UCIQ-SF. O estudo não previu grupo controle por acreditar que a aplicação do laser sem energia (SHAM) seria facilmente perceptível pela paciente e não considerou usar grupo controle com creme vaginal neste projeto (GAMBACCIANI et al., 2015).

Em 2017, Gambacciani fez um estudo de revisão comparando todos os protocolos de laser CO₂ e érbio, indicando que o segundo teria efeito melhor na incontinência urinária (GAMBACCIANI; PALACIOS, 2017). Em 2018, publicou os resultados de 205 pacientes após 24 meses de acompanhamento, sendo o estudo mais longo sobre laser vaginal até o momento. Concluiu que o tratamento mantém a

eficácia nos sintomas de SGM e de incontinência urinária por 12 meses e retorna aos parâmetros basais após 18 e 24 meses (GAMBACCIANI et al., 2018a).

Vários autores têm feito revisões de literatura sistematizadas ou não, alguns como base para seu estudo prospectivo confirmando a eficácia do laser. Tadir et al. publicaram artigo de revisão em 2017 sobre os três tipos de laser: Femilift™, Fotona™ e Monalisa Touch™ e sobre alguns aparelhos de radiofrequência e concluíram que é inequívoco em qualquer dos métodos: espessamento do epitélio vaginal pós-menopausa, aumento do glicogênio, remodelação do colágeno, neovascularização e aumento da contagem de lactobacilos, redução do pH, diminuição do diâmetro da parede vaginal e micção melhorada com risco mínimo de complicações a curto e longo

Gittens e Mullen (2019) conduziram um estudo retrospectivo no estado da Filadélfia (EUA), que tinha por objetivo examinar os efeitos na função sexual de mulheres com sintomas de SGM, em menopausa natural ou após tratamento de câncer de mama com supressores hormonais. O estudo contou inicialmente com 31 pacientes e terminou com 25, sendo destas, 8 com história prévia de câncer de mama. As pacientes foram divididas em um grupo de mulheres pós-menopausa e outro de pós-menopausa com histórico de câncer e todas foram submetidas ao laser CO₂ (Monalisa Touch, DEKA LASER). Para avaliação dos resultados, foram aplicados três questionários de função sexual (FSFI, WBFS e FSDSR). O estudo mostrou melhora dos sintomas de SGM e concluiu que o laser CO₂ é igualmente eficaz em reduzir a sintomatologia da SGM em pós-menopausadas com ou sem histórico de tratamento por câncer de mama (GITTENS; MULLEN, 2019).

A partir de 2018, começaram a ser publicados artigos com melhor delineamento sobre o tema. Estudos prospectivos, controlados, com tempo de acompanhamento mais longo, maior número de pacientes e critérios de inclusão e exclusão bem definidos. Alinhado a esta tendência natural na qualidade dos estudos, houve uma manifestação do FDA sobre o risco de tratamentos vaginais baseados em energia, que refreou o impulso midiático de mulheres buscando estas terapias e impeliu a padronização dos protocolos e manifestações oficiais sobre o tema por entidades médicas em vários países, incluindo o Brasil, através da FEBRASGO em publicação na revista de divulgação da Sociedade (Femina®. 2018; 46 (5): 284-294).

Ainda em 2018, Cruz et al. publicaram artigo brasileiro prospectivo randomizado com grupo controle, com 42 pacientes divididas em 3 grupos: 1. Laser CO₂; 2. Estriol Creme vaginal e 3. Laser CO₂+ estriol. Usou como métodos subjetivos de avaliação VAS e FSFI e como métodos objetivos, a citologia vaginal com índice de maturação e o VHI, demonstrando melhora objetiva, mas pouca significância estatística do FSFI pelo número pequeno de pacientes do estudo. Em 2019, nova publicação avaliando efeitos após 1 ano do tratamento demonstrou melhora dos sintomas subjetivos, mas VHI pior em relação à avaliação anterior de 20 semanas com reinício de irritação e diminuição da hidratação vaginal (CRUZ et al., 2019a, 2018a)

Paraiso et al. (2020) realizaram estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado e controlado, cujo objetivo foi comparar o uso do laser CO₂ (Monalisa Touch, DEKA) com creme vaginal a base de estrogênios conjugados. Das 69 pacientes incluídas, 62 finalizaram o estudo em 6 meses. Os métodos de avaliação subjetivos foram VAS,

FSFI, questionário DIVA, UDI-6 e escala Likert para avaliação do desconforto do procedimento. Os métodos objetivos foram a medição do pH vaginal, VHI e citologia vaginal através do índice de maturação celular. Os pesquisadores avaliaram também, antes e após 6 meses, a medida do calibre vaginal das pacientes, usando cinco dilatadores (PP, P, M, G e GG), descrevendo o tamanho do maior dilatador, que a paciente referiu confortável, quando introduzido. O estudo concluiu que ambas as terapias melhoram, significativamente, os sintomas de SGM em até 80% dos casos. Porém, apesar do valor de um estudo multicêntrico e do adequado delineamento quanto à alocação de pacientes, cegamento e randomização, os autores lamentaram o término antecipado com apenas 6 meses por tratativas legais com o FDA em 2018. Sugerem um delineamento melhor com acompanhamento superior a 12 meses, padronização do uso do laser e inclusão de pacientes, que não tivessem usado creme vaginal previamente a laserterapia, além de avaliação da expectativa em relação à eficácia do método. Atribuíram a estes fatores, o menor poder estatístico encontrado no estudo (PARAISO et al., 2020).

Flint et al. (2019) publicaram protocolo de um estudo multicêntrico, randomizado, de não-inferioridade, prospectivo e controlado com cegamento unilateral comparando o laser CO₂ e o laser de érbio. São 44 pacientes em cada braço, avaliadas em 1, 6 e 12 meses. As pacientes serão avaliadas primariamente com diário miccional de 3 dias, VAS, frequência de relações sexuais por mês e FSFI. Os eventos secundários avaliados serão o questionário diário de impacto do envelhecimento vaginal (DIVA), *King's Health Questionnaire*, Impressão global de melhora da paciente, pH vaginal, VHI e índice citológico de maturação vaginal. O autor espera

contribuir com dados mais robustos sobre o laser vaginal e comparar o laser CO₂ e o érbio no tratamento da SGM (FLINT et al., 2019a).

Politano et al.(2019) publicaram estudo clínico randomizado controlado com 72 mulheres menopausadas: 24 pacientes receberam 3 sessões de laser CO₂ vaginal Monalisa Touch (Deka Laser, Florença, Itália) com intervalo de 30 dias, 24 pacientes usaram 10mg de promestrieno intravaginal creme 3 vezes por semana e 24 pacientes usaram lubrificante vaginal para relação sexual num período de 14 semanas. Os métodos de avaliação objetivos e subjetivos, aplicados ao início e fim da pesquisa, foram VHI e maturação vaginal, e FSFI. Os resultados obtidos mostraram melhora do VHI na elasticidade vaginal, volume, lubrificação e pH nos grupos de laser CO₂ e promestrieno. O VHI final foi mais alto no grupo do laser ($p < 0,001$). Quanto à maturação vaginal, ocorreu diminuição de células basais e crescimento no número de células superficiais em ambos os grupos, mas de forma mais significativa no grupo do laser ($p < 0,001$). E o FSFI demonstrou melhora apenas em relação ao desejo e lubrificação no grupo de laser CO₂ e não houve diferença no escore final entre os 3 grupos. O estudo concluiu que a terapia do laser resultou em melhores efeitos a curto prazo, do que os tratamentos com promestrieno ou lubrificante vaginal, no que diz respeito à melhora da saúde vaginal em mulheres pós menopausa (POLITANO et al., 2019).

A dificuldade de um grupo SHAM para o laser, o acesso ainda restrito a esta tecnologia em países como o Brasil, a dificuldade de avaliar subjetivamente e objetivamente o efeito destes tratamentos e o acompanhamento a longo prazo destas mulheres continuam sendo a maior causa de dificuldades nas pesquisas. A maioria

dos estudos focam em satisfação com o tratamento e função sexual da paciente, que são variáveis subjetivas e multifatoriais. As avaliações subjetivas nem sempre se alinham aos resultados objetivos. As variáveis objetivas mais usadas são pH, VHI e citologia vaginal. A coleta de citologia na menopausa pode ser prejudicada pela escassez de material para análise do patologista. O VHI também descreve parâmetros que podem ter variação, conforme o avaliador. O exame histológico é um parâmetro objetivo, visual e fidedigno do trofismo vaginal. E embora seja de simples execução, a biópsia de vagina ainda é infrequente em estudos maiores, deixando de colaborar na comparação objetiva da eficácia entre tratamentos para síndrome geniturinária.

JUSTIFICATIVA

A Síndrome Geniturinária afeta até 50% das mulheres na menopausa. Muitas utilizam terapia hormonal para resolução dos sintomas com êxito, mas uma proporção semelhante, não tem indicação para tratamento hormonal, ou não se adapta ao uso destas medicações. O laser CO₂ parece ser uma alternativa promissora para tratamento da SGM, porém existem ainda poucos estudos clínicos randomizados sobre a sua eficácia. A comunidade científica espera mais estudos para comprovação dos efeitos do laser CO₂, para avaliação dos efeitos nos órgãos vizinhos e para validação de protocolos. Este estudo se justifica por colaborar com mais resultados sobre a eficácia do laser CO₂ vaginal, utilizando metodologia ilibada e apontando para uma proposta não hormonal de tratamento da Síndrome Geniturinária da Menopausa com melhora do conforto e da qualidade de vida nesta fase tão complexa de senescência feminina.

HIPÓTESES

Hipótese nula: o laser CO₂ não é uma opção eficaz para tratamento clínico da síndrome geniturinária da menopausa, quando comparado ao promestrieno vaginal (grupo controle).

Hipótese alternativa: o laser vaginal CO₂ é uma opção eficaz para tratamento clínico da síndrome geniturinária da menopausa, quando comparado ao uso do promestrieno vaginal (grupo controle).

OBJETIVOS

Objetivo Principal:

Verificar os efeitos clínicos e histológicos do laser vaginal CO₂ no tratamento de mulheres com síndrome geniturinária da menopausa (SGM) comparado ao uso tópico vaginal de promestrieno.

Objetivos Secundários:

1. Avaliar a melhora dos sintomas de GSM em mulheres tratadas com laser vaginal CO₂ comparado ao uso tópico de promestrieno creme, através de escala visual analógica (VAS).
2. Avaliar o efeito na função sexual de mulheres tratadas com laser vaginal CO₂ ou uso tópico de promestrieno, através do questionário de índice de funcionamento sexual feminino (FSFI-6).
3. Avaliar a resposta do laser CO₂ vaginal, comparado ao uso do promestrieno creme vaginal, nas queixas urinárias de pacientes com SGM, através de questionário de incontinência urinária (ICIQ-SF).
4. Avaliar clinicamente o efeito do tratamento com laser CO₂ vaginal, comparado ao uso tópico de promestrieno, através do Vaginal Health Index Score (VHI).
5. Avaliar o efeito histológico do tratamento com laser CO₂ vaginal, comparado ao uso tópico de promestrieno creme, através do histopatológico de biópsia da mucosa vaginal.

REFERÊNCIAS

ATHANASIOU, S. et al. The effect of microablative fractional CO₂ laser on vaginal flora of postmenopausal women. **Climacteric: The Journal of the International Menopause Society**, v. 19, n. 5, p. 512–518, out. 2016.

ATHANASIOU, S. et al. CO₂ -laser for the genitourinary syndrome of menopause. How many laser sessions? **Maturitas**, v. 104, p. 24–28, out. 2017.

ATHANASIOU, S. et al. Microablative fractional CO₂ laser for the genitourinary syndrome of menopause: up to 12-month results. **Menopause**, v. 26, n. 3, p. 248–255, mar. 2019.

ATHANASIOU, S. et al. A study protocol of vaginal laser therapy in gynecological cancer survivors. **Climacteric**, v. 23, n. 1, p. 53–58, 2 jan. 2020.

BACHMANN, G. A. Long term non-hormonal treatment for vaginal dryness. **Clinical Practice in sexuality**, v. 8, 1992.

BATESON, D. J.; WEISBERG, E. An open-label randomized trial to determine the most effective regimen of vaginal estrogen to reduce the prevalence of atrophic changes reported in postmenopausal cervical smears: **Menopause**, v. 16, n. 4, p. 765–769, jul. 2009.

BECORPI, A. et al. Fractional CO₂ laser for genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: clinical, immunological, and microbiological aspects. **Lasers in Medical Science**, v. 33, n. 5, p. 1047–1054, jul. 2018.

BEHNIA-WILLISON, F. et al. Safety and long-term efficacy of fractional CO₂ laser treatment in women suffering from genitourinary syndrome of menopause. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 213, p. 39–44, jun. 2017a.

BEHNIA-WILLISON, F. et al. Safety and long-term efficacy of fractional CO₂ laser treatment in women suffering from genitourinary syndrome of menopause. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 213, p. 39–44, jun. 2017b.

CAVALCANTI, T. M. et al. Knowledge of the physical properties and interaction of laser with biological tissue in dentistry. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 5, p. 955–960, out. 2011.

CODY, JD. **Oestrogens for urinary incontinence in women | Cochrane**. Disponível em: </CD001405/INCONT_oestrogens-for-urinary-incontinence-in-women>. Acesso em: 6 ago. 2017.

CONSTANTINE, G. D. et al. Incidence of genitourinary conditions in women with a diagnosis of vulvar/vaginal atrophy. **Current Medical Research and Opinion**, v. 30, n. 1, p. 143–148, jan. 2014.

CONSTANTINE, G. D.; GOLDSTEIN, S. R.; ARCHER, D. F. Endometrial safety of ospemifene: results of the phase 2/3 clinical development program. **Menopause (New York, N.Y.)**, v. 22, n. 1, p. 36–43, jan. 2015.

CRANDALL, C. J. et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. **Menopause**, v. 25, n. 1, 2018.

CROTHERS, B. A. et al. Atrophic Vaginitis: Concordance and Interpretation of Slides in the College of American Pathologists Cervicovaginal Interlaboratory Comparison Program in Gynecologic Cytopathology. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 136, n. 11, p. 1332–1338, nov. 2012.

CRUZ, V. et al. Vaginal CO2 Laser Versus Topical Estriol Treatment for Vaginal Atrophy in Postmenopausal Women: 1-Year Follow-up [20P]. **Obstetrics & Gynecology**, v. 133, p. 175–176, maio 2019a.

CRUZ, V. et al. Vaginal CO2 Laser Versus Topical Estriol Treatment for Vaginal Atrophy in Postmenopausal Women: 1-Year Follow-up [20P]. **Obstetrics & Gynecology**, v. 133, p. 175–176, maio 2019b.

CRUZ, V. L. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: **Menopause**, v. 25, n. 1, p. 21–28, jan. 2018a.

CRUZ, V. L. et al. **Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women**. Text. Disponível em: <<http://www.ingentaconnect-com.ez71.periodicos.capes.gov.br/content/wk/gme/2018/00000025/00000001/art00006>>. Acesso em: 19 maio. 2018b.

DALL'AGNO, M. et al. Validation of the Six-item Female Sexual Function Index in Middle-Aged Brazilian Women. v. 41, n. 07, p. 432–439, 2019.

DE LANDSHEERE, L. et al. Histology of the vaginal wall in women with pelvic organ prolapse: a literature review. **International urogynecology journal**, v. 24, n. 12, p. 2011–2020, dez. 2013.

DEL PUP, L.; POSTRUZNIK, D.; CORONA, G. Effect of one-month treatment with vaginal promestriene on serum estrone sulfate levels in cancer patients: A pilot study. **Maturitas**, v. 72, n. 1, p. 93–94, maio 2012.

DESSEL, H. V.; LEEUWEN, J. V.; MCGEE, E. A. P-552 Histology of the vaginal epithelium, influence of menopause and estrogen use. **Human Reproduction**, v. 26, n. suppl_1, 2011.

DOMONEY, C. et al. The CLOSER survey: impact of postmenopausal vaginal discomfort on women and male partners in the UK. **Menopause International**, v. 19, n. 2, p. 69–76, jun. 2013.

EDER, S. E. Early effect of fractional CO₂ laser treatment in Post-menopausal women with vaginal atrophy. **LASER THERAPY**, v. 27, n. 1, p. 41–47, 2018.

EDER, S. E. Long-Term Safety and Efficacy of Fractional CO₂ Laser Treatment in Post-Menopausal Women with Vaginal Atrophy: Fractional CO₂ laser in Vaginal atrophy 18m FU. **LASER THERAPY**, v. 28, n. 2, p. 103–109, 2019.

FALK, S. J.; BOBER, S. Vaginal Health During Breast Cancer Treatment. **Current Oncology Reports**, v. 18, n. 5, maio 2016.

FILIPPINI, M. et al. Fractional CO₂ Laser: From Skin Rejuvenation to Vulvo-Vaginal Reshaping. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 35, n. 3, p. 171–175, mar. 2017.

FILIPPINI, M. et al. Efficacy of fractional CO₂ laser treatment in postmenopausal women with genitourinary syndrome: a multicenter study. **Menopause**, v. 27, n. 1, p. 43–49, jan. 2020.

FLINT, R. et al. Rationale and design for fractional microablative CO₂ laser versus photothermal non-ablative erbium:YAG laser for the management of genitourinary syndrome of menopause: a non-inferiority, single-blind randomized controlled trial. **Climacteric**, v. 22, n. 3, p. 307–311, 4 maio 2019a.

FLINT, R. et al. Rationale and design for fractional microablative CO₂ laser versus photothermal non-ablative erbium:YAG laser for the management of genitourinary syndrome of menopause: a non-inferiority, single-blind randomized controlled trial. **Climacteric**, v. 22, n. 3, p. 307–311, 4 maio 2019b.

GAMBACCIANI, M. et al. Rationale and design for the Vaginal Erbium Laser Academy Study (VELAS): an international multicenter observational study on genitourinary syndrome of menopause and stress urinary incontinence. **Climacteric: The Journal of the International Menopause Society**, v. 18 Suppl 1, p. 43–48, 2015.

GAMBACCIANI, M. et al. Long-term effects of vaginal erbium laser in the treatment of genitourinary syndrome of menopause. **Climacteric**, v. 21, n. 2, p. 148–152, 4 mar. 2018a.

GAMBACCIANI, M. et al. Long-term effects of vaginal erbium laser in the treatment of genitourinary syndrome of menopause. **Climacteric**, v. 21, n. 2, p. 148–152, 4 mar. 2018b.

GAMBACCIANI, M.; LEVANCINI, M.; CERVIGNI, M. Vaginal erbium laser: the second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause. **Climacteric**, v. 18, n. 5, p. 757–763, 2015.

GAMBACCIANI, M.; PALACIOS, S. Laser therapy for the restoration of vaginal function. **Maturitas**, v. 99, p. 10–15, maio 2017.

GASPAR, A. et al. Efficacy of Erbium:YAG laser treatment compared to topical estriol treatment for symptoms of genitourinary syndrome of menopause. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 49, n. 2, p. 160–168, fev. 2017.

GITTENS, P.; MULLEN, G. The effects of fractional microablative CO₂ laser therapy on sexual function in postmenopausal women and women with a history of breast cancer treated with endocrine therapy. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 21, n. 3, p. 127–131, 3 abr. 2019.

GOMES, E. DE F. **Histologia e Citologia do Aparelho Genital Feminino**. Disponível em: <<https://pt.scribd.com/doc/109218652/3-Histologia-e-Citologia-do-Aparelho-Genital-Feminino>>. Acesso em: 13 set. 2017.

HEITMANN, R. J. Anatomia do Sistema Genital Feminino. In: **CURRENT Diagnóstico e Tratamento em Ginecologia e Obstetrícia**. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. p. 36–37.

HENSTSCHEL, H. et al. Validação do Female Sexual Function Index (FSFI) para uso na língua portuguesa. **Revista do HCPA**, v. 2007;27(1) 12, 2007.

HUSKISSON, E. C. MEASUREMENT OF PAIN. **The Lancet**, v. 304, n. 7889, p. 1127–1131, nov. 1974.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. v. 1

LANG PATRICK et al. Fractional CO₂ laser of the vagina for genitourinary syndrome of menopause: Is the out-of-pocket cost worth the outcome of treatment? **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 49, n. 10, p. 882–885, 7 set. 2017.

LAPII, G. A.; YAKOVLEVA, A. YU.; NEIMARK, A. I. Structural Reorganization of the Vaginal Mucosa in Stress Urinary Incontinence under Conditions of Er:YAG Laser Treatment. **Bulletin of Experimental Biology and Medicine**, v. 162, n. 4, p. 510–514, fev. 2017.

LINDAU, S. T. et al. A Study of Sexuality and Health among Older Adults in the United States. **The New England journal of medicine**, v. 357, n. 8, p. 762–774, 23 ago. 2007.

LIRA NETO, J. B. **Atlas Citológico - Trofismo, ação dos hormônios sobre o epitélio vaginal e índices citológicos**. Disponível em: <<http://www.pro-celula.com.br/home/atlascitologico/atlas/texto/trofismo.htm>>. Acesso em: 16 set. 2017.

MARTINEZ, J. E.; GRASSI, D. C.; MARQUES, L. G. Análise da aplicabilidade de três instrumentos de avaliação de dor em distintas unidades de atendimento: ambulatório, enfermagem e urgência. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, n. 4, p. 304–308, ago. 2011.

NAMS, T. N. A. M. S. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. **Menopause (New York, N.Y.)**, v. 20, n. 9, p. 888–902; quiz 903–904, set. 2013.

NAMS, T. N. A. M. S. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. **Menopause**, v. 27, n. 9, p. 976–992, set. 2020.

OLIVEIRA, E. et al. Evaluation of factors related to the occurrence of female urinary incontinence. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 6, p. 688–690, 2010.

PAGANO, I. et al. Evaluation of the CO₂ Laser Therapy on Vulvo-Vaginal Atrophy (VVA) in Oncological Patients: Preliminary Results. **Journal of Cancer Therapy**, v. 08, p. 452, 2017.

PAGANO, T. et al. Fractional microablative CO₂ laser for vulvovaginal atrophy in women treated with chemotherapy and/or hormonal therapy for breast cancer: a retrospective study. **Menopause (New York, N.Y.)**, v. 23, n. 10, p. 1108–1113, out. 2016.

PAGANO, T. et al. Fractional microablative CO₂ laser in breast cancer survivors affected by iatrogenic vulvovaginal atrophy after failure of nonestrogenic local treatments: a retrospective study. **Menopause**, v. 25, n. 6, p. 657–662, jun. 2018.

PARAISO, M. F. R. et al. A randomized clinical trial comparing vaginal laser therapy to vaginal estrogen therapy in women with genitourinary syndrome of menopause: The VeLVET Trial. **Menopause**, v. 27, n. 1, p. 50–56, jan. 2020.

PEARSON, A. et al. Vaginal CO₂ laser for the treatment of vulvovaginal atrophy in women with breast cancer: LAAVA pilot study. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 178, n. 1, p. 135–140, 2019.

PERINO, A. et al. Vulvo-vaginal atrophy: a new treatment modality using thermo-ablative fractional CO₂ laser. **Maturitas**, v. 80, n. 3, p. 296–301, mar. 2015.

PERINO, A. et al. Is vaginal fractional CO₂ laser treatment effective in improving overactive bladder symptoms in post-menopausal patients? Preliminary results. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 20, n. 12, p. 2491–2497, jun. 2016.

PIERALLI, A. et al. Fractional CO₂ laser for vulvovaginal atrophy (VVA) dyspareunia relief in breast cancer survivors. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 294, n. 4, p. 841–846, out. 2016.

PITSOUNI, E. et al. Microablative fractional CO₂-laser therapy and the genitourinary syndrome of menopause: An observational study. **Maturitas**, v. 94, p. 131–136, dez. 2016.

PITSOUNI, E. et al. CO₂-laser therapy in women with severe symptoms of vaginal atrophy: a pilot histopathological study. **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, v. 211, p. 201, 1 abr. 2017.

POLITANO, C. A. et al. Fractional CO₂ laser versus promestriene and lubricant in genitourinary syndrome of menopause: a randomized clinical trial. **Menopause (New York, N.Y.)**, v. 26, n. 8, p. 833–840, 2019.

POMPEI, L. DE M.; FERNANDES, C. E.; MELO, N. R. DE. Promestrieno no tratamento da atrofia vulvovaginal: revisão sistemática. **Femina**, v. 38, n. 7, jul. 2010.

PORTAL BRASIL, P. **IBGE 2015**. Notícia. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/governo/2016/12/expectativa-de-vida-no-brasil-sobe-para-75-5-anos-em-2015>>. Acesso em: 22 maio. 2017.

PORTMAN, D. J. et al. Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. **Menopause**, v. 20, n. 6, p. 623–630, jun. 2013.

PORTMAN, D. J.; GASS, M. L. S.; PANEL, V. A. T. C. C. 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. **Menopause (New York, N.Y.)**, v. 21, n. 10, p. 1063–1068, out. 2014.

QUICK, A. M. et al. Fractional CO₂ laser therapy for genitourinary syndrome of menopause for breast cancer survivors. **Supportive Care in Cancer**, 6 dez. 2019.

ROMANINI, C.; PAPARATTI, L.; FINELLI, FG. Romanini C, Paparatti L, Finelli FG. Activités estrogéniques locales et systémiques de deux topiques vaginaux utilisés dans le traitement des atrophies ménopausiques. *Méd et Hyg.* 1986;44:1562-8. **Méd et Hyg.**, v. 44, p. 1562–8, 1986.

RONCONI, L.; GALLI, M. **MonaLisa Touch™. The latest frontier in the treatment of vaginal atrophy.** [s.l.] DEKA ed., 2012. v. 2

ROWILSON CUNHA, P. et al. Intravaginal Co₂ laser as an emergent treatment of genitourinary syndrome. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 33, n. 4, abr. 2019.

ROY, S. et al. Vaginal pH is similar to follicle-stimulating hormone for menopause diagnosis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 190, n. 5, p. 1272–1277, maio 2004.

SALVATORE, S. et al. A 12-week treatment with fractional CO₂ laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. **Climacteric: The Journal of the International Menopause Society**, v. 17, n. 4, p. 363–369, ago. 2014.

SALVATORE, S. et al. Sexual function after fractional microablative CO₂ laser in women with vulvovaginal atrophy. **Climacteric: The Journal of the International Menopause Society**, v. 18, n. 2, p. 219–225, abr. 2015.

SALVATORE, S. et al. Sexual Function in Women Suffering From Genitourinary Syndrome of Menopause Treated With Fractionated CO₂ Laser. **Sexual Medicine Reviews**, v. 5, n. 4, p. 486–494, out. 2017.

SHIFREN, J. L.; GASS, M. L. S. The North American Menopause Society Recommendations for Clinical Care of Midlife Women: **Menopause**, v. 21, n. 10, p. 1038–1062, out. 2014.

SINGH, A. et al. Laser vaginal rejuvenation: not ready for prime time. **International Urogynecology Journal**, v. 26, n. 2, p. 163–164, fev. 2015.

SINGH, P.; CHONG, C. Y. L.; HAN, H. C. Effects of Vulvovaginal Laser Therapy on Postmenopausal Vaginal Atrophy: A Prospective Study. **Journal of Gynecologic Surgery**, v. 35, n. 2, p. 99–104, abr. 2019a.

SINGH, P.; CHONG, C. Y. L.; HAN, H. C. Effects of Vulvovaginal Laser Therapy on Postmenopausal Vaginal Atrophy: A Prospective Study. **Journal of Gynecologic Surgery**, v. 35, n. 2, p. 99–104, abr. 2019b.

SOKOL, E. R.; KARRAM, M. M. Use of a novel fractional CO₂ laser for the treatment of genitourinary syndrome of menopause: 1-year outcomes. **Menopause (New York, N.Y.)**, fev. 2017.

SUCKLING, J.; LETHABY, A.; KENNEDY, R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, p. CD001500, 18 out. 2006.

TADIR, Y. et al. Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: Consensus and controversies. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 49, n. 2, p. 137–159, fev. 2017.

TAKACS, P. et al. The Effect of Vaginal Microablative Fractional CO₂ Laser Treatment on Vaginal Cytology. **Lasers in Surgery and Medicine**, p. Ism.23211, 9 jan. 2020.

TAMANINI, J. T. N. et al. Validation of the “International Consultation on Incontinence Questionnaire - Short Form” (ICIQ-SF) for Portuguese. **Revista de Saúde Pública**, v. 38, n. 3, p. 438–444, jun. 2004.

TOVAR-HUAMANI, J. et al. Efficacy of fractional CO₂ laser in the treatment of genitourinary syndrome of menopause in Latin-American Population: First Peruvian experience. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 51, n. 6, p. 509–515, ago. 2019.

ULRICH, L. The role of local vaginal estrogen treatment in urogenital atrophy. **Expert Review of Obstetrics & Gynecology**, v. 7, n. 6, p. 545–556, nov. 2012.

WEBER, M. A.; LIMPENS, J.; ROOVERS, J. P. W. R. Assessment of vaginal atrophy: a review. **International Urogynecology Journal**, v. 26, n. 1, p. 15–28, jan. 2015.

WENDER, M. C. O. et al. Climatério. In: **Rotinas em Ginecologia**. 11^a ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2017. p. 495–515.

WENDER, M. C. O.; POMPEI, L. DE M.; FERNANDES, C. E. Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal na Menopausa. **Consensos e Diretrizes SOBRAC**, 2014.

WIKIPÉDIA. **Laser de dióxido de carbono**, 1 mar. 2020. (Nota técnica).

ZERBINATI, N. et al. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. **Lasers in Medical Science**, v. 30, n. 1, p. 429–436, jan. 2015.

ARTIGO EM INGLÊS

The Effectiveness of Vaginal Pixel CO₂ Laser treatment of Genitourinary Syndrome of Menopause compared to the topical use of Promestriene: a clinical controlled study

Running Title: Pixel CO₂ laser versus promestriene for GSM

Kátia S. Beckhauser, MD, PhD¹, Lúcia M Kliemann, MD, PhD², Maria Celeste O. Wender, MD, PhD¹

¹*From the Department of Obstetrics and Gynecology of the Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.*

²*From the Department of Pathology of the Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.*

Funding/support: None.

Financial disclosure/conflicts of interest: None reported.

Clinical Trial Registration: The study protocol was catalogued in the Brazil Platform and was approved by the Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP-HCPA) under number CAAE: 85227417.3.0000.5327. Address for Correspondence: Kátia S Beckhauser, MD, PhD, Department of Obstetrics and Gynecology of the Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS) Brazil. E-mail: katiabeckhauser@hotmail.com

Abstract

Objective: To verify the effectiveness of the pixel CO₂ laser in treating Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM), in comparison to the use of promestriene vaginal.

Methods: A clinical and controlled trial, consisting of 24 patients who received 3 sessions of vaginal CO₂ laser (group L) and 24, who used promestriene vaginal cream for 14 days and twice a week for 3 months (group P). Both groups were evaluated before and after the treatment, using a visual analog scale (VAS), female sexual function (FSFI-6) and urinary incontinence (ICIQ-SF) questionnaires, Vaginal Health Index Score (VHI), and biopsy of the vaginal wall.

Results: Of the 48 patients, 22 from the laser group and 21 from the promestriene group completed the study. Both groups showed improved symptoms of GSM by the VAS in all domains ($p < 0.001$). The FSFI-6 showed a statistically significant increase in sexual function in all scores of group L ($P < 0.001$), However, the group P showed a significantly increase just in lubrication, desire and total score, compared to the group P. The ICIQ-SF showed reduced urinary incontinence symptoms in both groups ($p < 0.01$). The VHI scores showed a significant increase in both groups ($p < 0.001$). Biopsies of the vagina revealed an increase in the thickness of the epithelium, in collagen fibers, in the amount of glycogen, an improvement in the vascularization and a decrease in the number of neutrophils ($p < 0.01$). Neither treatment was superior.

Conclusions: The vaginal pixel CO₂ laser has proven efficacy in the treatment of GSM comparable to treatment with vaginal promestriene.

Keywords: CO₂ laser - Promestriene cream - Vulvovaginal atrophy - Genitourinary Syndrome of Menopause

INTRODUCTION

By 2025, approximately one billion women will be in menopause, according to the World Health Organization (WHO) and up to 50% may suffer from symptoms related to Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM). Symptoms include vaginal and vulvar dryness, burning, irritation, sex-related complaints (lack of lubrication and dyspareunia) and urinary symptoms (urinary urgency, dysuria and recurring urinary infections) (HEITMANN, 2014; SHIFREN; GASS, 2014). All these symptoms can affect patients' sexual function and their quality of life.

Current treatments include systemic or topical hormone therapy, Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs) and lubricating gel, depending on the clinical indications or wishes of the woman.(FALK; BOBER, 2016; SHIFREN; GASS, 2014) These treatments which require regular use can often be discontinued by patients and the symptoms quickly return. (PORTMAN; GASS; PANEL, 2014) In addition, not all women are candidates for hormone therapy, and have no other option than to live with the symptoms, use symptomatic treatments, often ineffective, and deprive themselves of a better quality of life.

In this context, the vaginal laser appears as a non-hormonal treatment option, applied directly in the tissues, increasing the temperature, stimulating angiogenesis, production and contraction of collagen/elastin and, thus restoring lubrication and vascularization of the vaginal mucosa, reducing the symptoms of GSM.(FILIPPINI et al., 2017; GASPAR et al., 2017; ZERBINATI et al., 2015)

Several studies have been published with the aim of confirming the effectiveness of this method. However, many of these studies required better defined protocols, a control group and an adequate sample.(SINGH et al., 2015) In addition, few studies use histopathology, through biopsy of the vagina, as a parameter to evaluate the effectiveness of the laser, which could definitively prove its effects.

The aim of this study is to verify the effectiveness of the vaginal pixel CO₂ laser in the treatment of GSM compared to the use of promestriene vaginal cream, through

five variables: Visual Analogue Scale (VAS), Questionnaire of Sexual Functioning and Quality of Life (FSFI-6), Questionnaire for the Evaluation of Urinary Incontinence (International Consultation on Incontinence Questionnaire - Short Form - ICIQ-SF), Vaginal Health Index Score (VHI) and histopathology of vaginal mucosa biopsy.

METHODS

A controlled and open clinical trial was conducted between the months of October 2018 and March 2020, at the out-patient clinic of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) - RS, Brazil. The study enrolled 48 patients, 24 underwent vaginal laser treatment and 24 used promestriene vaginal cream. For logistical reasons, it was decided to treat all patients of the laser group and then all of the promestriene group. The project was referred to the Human Research Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP-HCPA), reference number CAAE 85227417.3.0000.5327, and was found to be in accordance with international standards regulating human research.

The criteria for inclusion were women in menopause (at least 12 months after their last menstruation, or bilateral oophorectomy or hysterectomy with follicle-stimulating hormones > 40 U / l and estradiol <25 pg / ml) and a negative Pap smear, who wanted relief from the symptoms of GSM and accepted to participate of the study.

The criteria for exclusion were recent vaginal lesions (<15 days), use of hormonal replacement within the last 3 months, untreated infections of the genitourinary tract, abnormal uterine bleeding, a history of photosensitivity disorder or the use of photosensitizing drugs, second or third degree genital prolapse according to the *Pelvic Organ Prolapse Quantification System* (POP-Q), bacterial or viral vaginal infection, immunosuppression, chronic use of corticosteroids, scleroderma, previous extensive radiotherapy, burns in the area, collagen diseases, genital neoplasia, anticoagulant therapy, patients with a sling/mesh or uncontrolled diabetes.

At the first evaluation, the patient's eligibility was verified, and they read and sign the informed consent form (ICF). Sociodemographic and clinical information was

taken, and the women answered the FSFI-6 and the ICIQ-SF questionnaires. They also provided ratings on the VAS for the three main symptoms of GSM (vaginal dryness, burning / irritation and dyspareunia) on a scale from 0 to 10, where 0 was no symptoms or discomfort and 10, the highest level of discomfort. The information was collected by the researcher and a hospital gynecologist who were blind to the group that the patient belonged to.

Next, the researcher and the gynecologist, carried out a speculum examination to evaluate the vaginal mucosa using the VHI, determining elasticity, amount of secretion, integrity of the epithelium, moisture and pH using an Ecocare Comfort™ brand strip, assigning a score of 1 to 5 for each item. After, a local anesthetic of 2% lidocaine without a vasoconstrictor was applied and a punch biopsy (3mm) was performed on the middle third of the right lateral wall of the vagina. The specimens were stained for hematoxylin and eosin (HE) and the interpretation based on the average thickness of the epithelium, the appearance of the stroma and the quantity of collagen fibers, the presence of glycogen in the cells, the vascularization of the tissue and the fine cytological characteristics of the cells of the connective tissue, including the number of fibroblasts and neutrophils. The pathologist was blinded, and the order of the slides was random. The authors created a histological score to evaluate the degree of vaginal atrophy (VTHS), to make it easier to demonstrate the findings, see Table 1.

The study group (group L) underwent 3 sessions of vaginal CO₂ pixel laser treatment (FemiLift, Alma Lasers, Israel) with an interval of 30 days. The CO₂ laser device was programmed for 80mJ, 9x9 pixels, on medium power. After removing the excess secretion from the vagina, the probe into a disposable cover lubricated with mineral oil was inserted to the end of the vagina. Then, the device was activated at angles corresponding to 2, 4, 8 and 10 o'clock, pulling and rotating for every 1cm until the black ring of the applicator emerged from the vaginal opening. Next, it was reprogrammed for 100J, 9x9 pixels, on medium power and applied to the odd angles (1, 3, 5, 7, 9 and 11 o'clock). At the end, patients received written after-laser care

instructions and scheduled for 30 days' time. This group was evaluated before (day 1) and 30 days after the end of the treatment (day 90).

The control group (group P) was treated with 1g of promestriene cream (Eurofarma S.A, Brazil), for 14 days and then twice a week for 3 months. At the first consultation, they received a prescription and a promestriene cream sufficient for 30 days and return every month to check up on their use of the medication and to receive more cream for the following month. This group was evaluated before (day 1) and 7 days after end of treatment (day 90).

Statistical Analysis

The data were entered into the SPSS program, version 21.0 [SPSS Inc. Released 2009. PASW Statistics for Windows, Version 21.0. Chicago: SPSS Inc.]. Descriptive statistics were obtained using measures of central tendency and dispersion for continuous variables (mean \pm standard deviation or median and interquartile range) and absolute (n) and relative (n%) frequencies for categorized variables, with prior assessment of the distributions found. The Shapiro-Wilk normality test was applied to continuous variables. Bivariate comparisons between groups were conducted using the Student's t-test for independent samples or the Mann-Whitney test, for quantitative variables, where applicable. Pearson's chi-square or Fisher's exact tests were used to compare proportions. The Generalized Estimating Equations (GEE) model was used to simultaneously compare between and within groups, complemented by the Least Significant Difference (LSD) test. The linear (continuous quantitative), Poisson (discrete quantitative) or binary (dichotomous categorical) models were applied according to the type of variable studied. To compare the ordinal parameters between the two moments in each group, the Wilcoxon test was used. For all the analysis, the level of significance was set at 5%.

RESULTS

Forty-eight women were included in the study, but 43 patients completed the treatment, 22 from the group L and 21 patients from the group P. There was no

statistically significant difference regarding the socio-demographic and clinical variables between the two groups at baseline. The average age was 54 years old; most had had two pregnancies and the average menopause age was 47.9 for both groups. The median length of menopause in group L was 5 years and, in group P, 4 years. Thirteen percent of patients in group L had tried some type of hormone replacement before, and 33%, of group P. Ninety percent of patients in both groups were sexually active and the majority, 16 (72.7%) in group L and 18 (85.7%) in group P, lived with a partner. Of the 43 women in the study, 5 in group L and 2 in group P had a history of breast cancer. Fourteen patients in group L (63.6%) and eight in group P (38.1%) used medication that could affect their libido (Table 2).

The Visual Analogue Scale (VAS) for symptoms of genitourinary syndrome of menopause (GSM) showed a statistically significant reduction for the scores of each item in both groups ($P < 0.001$). The degree to which they complained of vaginal dryness decreased from 8.1 to 3.3 in group L, reduced by 4.8 points between the initial and the final evaluation. In group P, the degree to which they complained of vaginal dryness decreased from 7.5 to 3.5, reduced by 3.95 points ($P < 0.001$). The sense of vaginal burning decreased from 5.2 to 1.9 in group L (reduced by 3.36 points between the initial and final evaluation) and from 3.95 to 1.95 in group P (reduced by 2 points). In relation to dyspareunia, this decreased from 6.96 to 3.46 points in group L (reduced by 3.5 points between the initial and final evaluation) and 5.76 to 2.57 points in group P (-3.19 points). The sum of the total VAS score for the symptoms of genitourinary syndrome was 20.4 at the initial evaluation and 3.46 points at the final evaluation of group L (-11.7 difference between the scores). In group P, the sum was 17.2 and 8.09 (-9.14 difference between the initial and final evaluation). In the comparison between the groups, there was not statistically difference, indicating equivalence between the two types of treatment. (Table 3)

The Vaginal Health Index Score (VHI) showed a statistically significant increase ($P < 0.001$) in all scores for both groups (Table 3). The overall VHI score in group L increased from 12 to 18.5 (an increase of 6.41 points after treatment). The score for Group P also increased from 13.9 to 19.7 (an increase of 5.76 points after treatment). The elasticity of the vaginal epithelium in group P had a higher initial score, compared

to group L, and the improvement in elasticity after treatment was less evident. The difference between the initial and final elasticity of group L was 1.64 and, in group P, 0.8. (Table 4)

The vaginal pH in the laser group was 1.91 initially (pH > 6.1) and then, 2.77 (pH between 5.1 and 6) with an increase of 0.86 points between the evaluations. Group P had an initial pH score of 2.86 (pH between 5.1 and 6) and a final pH score of 3.81 (pH between 4.7 and 5), an improvement of 0.95 points over the period.

As for FSFI-6, there was a statistically significant increase in all scores in both groups in relation to the questions about desire, lubrication and the total score. When comparing the groups, group L showed a significantly higher increase in the scores for lubrication, orgasm/satisfaction and the total score, than group P. It is also important to note that the participants in group P had significantly higher scores for satisfaction and for their total scores, than those in group L, for the initial questionnaires (Table 5).

There was a statistically significant reduction of all scores for the ICIQ-SF for both groups. The differences between the groups were not statistically significant (Table 6). Nine of the 22 patients in group L stated that they suffered from urinary incontinence, while 16 of the 21 patients in group P reported the same. All patients answered the questionnaire and a score of zero represented the absence of any incontinence in the initial and final scores. No patient developed urinary incontinence after treatment in either group. Eight of the 9 patients in group L who stated that they suffered from urinary incontinence, reported that the frequency and amount of leakage decreased. They also stated that there had been an improvement in how much the leakage interfered with their daily life and the total score of all items evaluated, decreased from 3.32 to 0.82, reducing by 2.5 points on average ($P < 0.026$), statistically significant, even with a small number of patients. Fifteen of the 16 patients in group P reported that the frequency and amount of leakage decreased. The improvement in how much the leakage interfered with their daily life and the total score reduced from 5.1 to 2.81 ($p < 0.001$).

The Histological evaluation using VTHS was carried out on 22 patients in group L and 20 patients in group P. One of the samples in group P was discarded because

the histological slice of the vaginal epithelium was not sufficiently suitable for evaluation.

The histological samples were classified as adequate or not, according to the quality of the staining, the cut and the amount of tissue included. Eighty-one-point eight percent of the samples in group L were considered adequate, both the initial biopsy and the final one. The quality of the slides in group P, however, was 70% for the initial biopsies and 75% for the final ones. This difference in quality between the groups was not statistically significant and did not impair the data analysis (Table 7).

The appearance of the stroma considered the amount of collagen fibers and was classified as inadequate, when these were absent or scarce, and adequate, when in moderate numbers or abundant. There was an increase in the number of collagen fibers in both treatment groups between the initial and the final evaluation, but it was only statistically significant ($p > 0.005$) in Group L. This finding could be linked to the results of the elasticity evaluation of the vaginal epithelium using VHI, which was at a higher level in group P before treatment, compared to patients in group L.

The average epithelial thickness in group L was 184.6 μm before treatment and 245 μm after. In group P, the mean epithelial thickness was 150.7 μm before and 265.3 μm after treatment. A significant increase in epithelial thickness was observed for both group L ($p < 0.02$) and group P ($p < 0.03$).

The amount of glycogen in the cells of the epithelium after treatment also increased and was statistically significant for both group L ($p < 0.01$) and group P ($p < 0.001$).

There was no significant change in the number of lymphocytes under the microscope before and after treatment in both groups. However, there was a noticeable decrease in the number of neutrophils, indicating that there was less inflammatory atrophy in both groups, a statistically significant reduction between the initial and final evaluations of group L ($p < 0.001$) and group P ($p < 0.002$).

The vascularization of the epithelium, assessed by means of the number of blood vessels present under the microscope, also demonstrated a significant increase for both groups ($p < 0.001$).

Regarding the histological score, there was a statistically significant increase in the parameters of epithelium thickness, glycogen, neutrophils and vascularization for both groups. The initial score of group L was 9.95 and increased to 13.3. Group P initial score was similar to group L at 9.9 and increased to 12.9. Group L score improved by 3.32 points group P score by 3 points, both statistically significant ($p < 0.001$). There was no significant difference between the positive results of either treatment, which proved to be equivalent (Table 7).

DISCUSSION

The positive results of using CO₂ laser treatment seen in this study are similar to those featured in another research. (ATHANASIOU et al., 2019; BECORPI et al., 2018; BEHNIA-WILLISON et al., 2017b; CRUZ et al., 2019a; EDER, 2019; FILIPPINI et al., 2020; FLINT et al., 2019a; GAMBACCIANI et al., 2018a; GASPAR et al., 2017; PAGANO et al., 2017; PARAISO et al., 2020; POLITANO et al., 2019; SALVATORE et al., 2017; SINGH; CHONG; HAN, 2019b; ZERBINATI et al., 2015) Although most of the articles published feature the CO₂ scanner type laser (Monalisa Touch, DEKA laser, Florence, Italy) and not the pixel design (FemiLift, Alma Lasers, Buffalo Grove, IL, USA) which features in this study, the results from the literature are comparable. Tadir et al. published a review article in 2017 on the three most commonly used types of laser and some of the radiofrequency devices and concluded that each method produced a thickening of the vaginal epithelium, an increase in glycogen, remodeling of the collagen, new vascularization, an increase in the amount of lactobacillus with reduced pH, decreased vaginal wall diameter and improved urination with minimal risk of complications in either the short and long term. (TADIR et al., 2017)

Most of the studies used, as subjective methods of assessing the effectiveness of the laser, the visual analogue scale (VAS) for symptoms such as vaginal burning, dyspareunia and dryness, sexual functioning questionnaires such as FSFI and urinary incontinence questionnaires such as UCIQ-SF. The results from the VAS were

comparable in most authors.(FILIPPINI et al., 2017) Similarly, the sexual function questionnaire (FSFI-6) and the urinary incontinence questionnaire showed statistical significance in symptom improvement comparable to other studies.(BECORPI et al., 2018; PAGANO et al., 2017; PERINO et al., 2016; SALVATORE et al., 2017; SINGH; CHONG; HAN, 2019a)

The most used objective methods for evaluating CO₂ laser effectiveness are VHI, vaginal cytology and pH measurement. And there was a demonstrable improvement in the indices relating to vaginal epithelium for all of these parameters, which confirms the existing data.(ATHANASIOU et al., 2016; BECORPI et al., 2018; BEHNIA-WILLISON et al., 2017a; TAKACS et al., 2020)

Since 2018, prospective controlled articles began to be published, with longer follow-up time, greater number of patients and well-defined inclusion and exclusion criteria. Some of these authors compared the use of topical vaginal creams (estriol or promestriene) and vaginal laser (CO₂ or Erbium), in a design similar to this study, also demonstrating improvement in vaginal trophism both in the laser group and in the vaginal estrogen group.(BECORPI et al., 2018; CRUZ et al., 2018b; FLINT et al., 2019a; GAMBACCIANI et al., 2018a; GASPAR et al., 2017; PARAISO et al., 2020; PEARSON et al., 2019; PERINO et al., 2015; PIERALLI et al., 2016; PITSOUNI et al., 2017; TOVAR-HUAMANI et al., 2019)

However, prospective controlled studies using histopathology of vaginal tissue before and after treatments were not found in the literature. Zerbini et al. (2015), described the improvement to the vaginal mucosa in 5 patients, through a histopathological evaluation before and after 2 months of using the CO₂ laser, which demonstrated an increase in the thickness of the epithelium, the presence of fibroblasts, and an increase in collagen and elastin.(ZERBINATI et al., 2015)

Gaspar and colleagues (2017) studied 25 patients treated with topical estriol for 8 weeks, and 25 treated with topical estriol for 15 days prior to the application of a non-ablative erbium laser. Biopsies and histological evaluation of 6 patients in each group were performed before the start of treatment and 1, 3, 6 and 12 months after. The results showed improvement in mucosal trophism, angiogenesis, congestion and

restructuring of the lamina propria most pronounced in the laser group. The cell maturation index and the decrease in vaginal pH were also higher in the laser ($p < 0.05$). (GASPAR et al., 2017)

Pagano et al (2017) described 33 post-menopausal and oncological patients underwent pixel CO₂ laser (Femilift, Alma Lasers) without control group. They were evaluated using VHI, VAS, ICIQ-SF and vaginal biopsy samples. The pixel CO₂ laser induced neo-collagenogenesis, increased epithelial papillae thickness and a significant enhancement of type III collagen production in the lamina propria after treatment. (PAGANO et al., 2017)

This study demonstrated a positive effect on vaginal atrophy through a histopathological examination of 42 patients, which identified an increase to the thickness of the vaginal wall, an improvement in tissue vascularization, an increase in the amount of cellular glycogen and a decrease in neutrophils, both for the laser group and the promestriene group. In addition, the pixel CO₂ laser group showed an increase in the number of collagen fibers, confirming the histological improvement of the vaginal wall.

The difficulty of a SHAM group for the laser, the still restricted access to this technology in countries like Brazil, the difficulty of subjectively and objectively evaluating the effect of these treatments and the long-term follow-up of these women continue to be the major cause of difficulties in research. Most studies focus on satisfaction with the treatment and sexual function of the patient, which are subjective and multifactorial variables. Subjective evaluations are not always in line with objective results. The most used objective variables are pH, VHI and vaginal cytology. The collection of cytology at menopause can be hampered by the scarcity of material for analysis by the pathologist. The VHI also describes parameters that may vary, depending on the evaluator. Histological examination is an objective, visual and reliable parameter of vaginal trophism. And although it is simple to perform, vagina biopsy is still infrequent in larger studies, failing to collaborate in the objective comparison of efficacy between treatments for genitourinary syndrome.

CONCLUSION

The vaginal CO₂ pixel laser is an effective treatment option for GSM. Its effect can be proven statistically through VAS, FSFI-6, UCIQ-SF, VHI and histopathological of the vagina. The effect of CO₂ laser is equivalent to the use of vaginal promestriene in all parameters evaluated in this study. Histological assessment of the mucosa seems to be the most reliable and objective method for proving the effects of laser on vaginal trophism. The popularization and availability of these new technologies in university gynecology outpatient clinics can be facilitators for larger long-term studies with adequate randomization and blinding.

REFERENCES

ATHANASIOU, S. et al. The effect of microablative fractional CO2 laser on vaginal flora of postmenopausal women. **Climacteric: The Journal of the International Menopause Society**, v. 19, n. 5, p. 512–518, out. 2016.

ATHANASIOU, S. et al. CO 2 -laser for the genitourinary syndrome of menopause. How many laser sessions? **Maturitas**, v. 104, p. 24–28, out. 2017.

ATHANASIOU, S. et al. Microablative fractional CO2 laser for the genitourinary syndrome of menopause: up to 12-month results. **Menopause**, v. 26, n. 3, p. 248–255, mar. 2019.

ATHANASIOU, S. et al. A study protocol of vaginal laser therapy in gynecological cancer survivors. **Climacteric**, v. 23, n. 1, p. 53–58, 2 jan. 2020.

BACHMANN, G. A. Long term non-hormonal treatment for vaginal dryness. **Clinical Practice in sexuality**, v. 8, 1992.

BATESON, D. J.; WEISBERG, E. An open-label randomized trial to determine the most effective regimen of vaginal estrogen to reduce the prevalence of atrophic changes reported in postmenopausal cervical smears: **Menopause**, v. 16, n. 4, p. 765–769, jul. 2009.

BECORPI, A. et al. Fractional CO2 laser for genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: clinical, immunological, and microbiological aspects. **Lasers in Medical Science**, v. 33, n. 5, p. 1047–1054, jul. 2018.

BEHNIA-WILLISON, F. et al. Safety and long-term efficacy of fractional CO 2 laser treatment in women suffering from genitourinary syndrome of menopause. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 213, p. 39–44, jun. 2017a.

BEHNIA-WILLISON, F. et al. Safety and long-term efficacy of fractional CO 2 laser treatment in women suffering from genitourinary syndrome of menopause. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 213, p. 39–44, jun. 2017b.

CAVALCANTI, T. M. et al. Knowledge of the physical properties and interaction of laser with biological tissue in dentistry. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 5, p. 955–960, out. 2011.

CODY, JD. **Oestrogens for urinary incontinence in women | Cochrane**. Disponível em: </CD001405/INCONT_oestrogens-for-urinary-incontinence-in-women>. Acesso em: 6 ago. 2017.

CONSTANTINE, G. D. et al. Incidence of genitourinary conditions in women with a diagnosis of vulvar/vaginal atrophy. **Current Medical Research and Opinion**, v. 30, n. 1, p. 143–148, jan. 2014.

CONSTANTINE, G. D.; GOLDSTEIN, S. R.; ARCHER, D. F. Endometrial safety of ospemifene: results of the phase 2/3 clinical development program. **Menopause (New York, N.Y.)**, v. 22, n. 1, p. 36–43, jan. 2015.

CRANDALL, C. J. et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. **Menopause**, v. 25, n. 1, 2018.

CROTHERS, B. A. et al. Atrophic Vaginitis: Concordance and Interpretation of Slides in the College of American Pathologists Cervicovaginal Interlaboratory Comparison Program in Gynecologic Cytopathology. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 136, n. 11, p. 1332–1338, nov. 2012.

CRUZ, V. et al. Vaginal CO2 Laser Versus Topical Estriol Treatment for Vaginal Atrophy in Postmenopausal Women: 1-Year Follow-up [20P]. **Obstetrics & Gynecology**, v. 133, p. 175–176, maio 2019a.

CRUZ, V. L. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: **Menopause**, v. 25, n. 1, p. 21–28, jan. 2018a.

DALL'AGNO, M. et al. Validation of the Six-item Female Sexual Function Index in Middle-Aged Brazilian Women. v. 41, n. 07, p. 432–439, 2019.

DE LANDSHEERE, L. et al. Histology of the vaginal wall in women with pelvic organ prolapse: a literature review. **International urogynecology journal**, v. 24, n. 12, p. 2011–2020, dez. 2013.

DEL PUP, L.; POSTRUZNIK, D.; CORONA, G. Effect of one-month treatment with vaginal promestriene on serum estrone sulfate levels in cancer patients: A pilot study. **Maturitas**, v. 72, n. 1, p. 93–94, maio 2012.

DESSEL, H. V.; LEEUWEN, J. V.; MCGEE, E. A. P-552 Histology of the vaginal epithelium, influence of menopause and estrogen use. **Human Reproduction**, v. 26, n. suppl_1, 2011.

DOMONEY, C. et al. The CLOSER survey: impact of postmenopausal vaginal discomfort on women and male partners in the UK. **Menopause International**, v. 19, n. 2, p. 69–76, jun. 2013.

EDER, S. E. Early effect of fractional CO₂ laser treatment in Post-menopausal women with vaginal atrophy. **LASER THERAPY**, v. 27, n. 1, p. 41–47, 2018.

EDER, S. E. Long-Term Safety and Efficacy of Fractional CO₂ Laser Treatment in Post-Menopausal Women with Vaginal Atrophy: Fractional CO₂ laser in Vaginal atrophy 18m FU. **LASER THERAPY**, v. 28, n. 2, p. 103–109, 2019.

FALK, S. J.; BOBER, S. Vaginal Health During Breast Cancer Treatment. **Current Oncology Reports**, v. 18, n. 5, maio 2016.

FILIPPINI, M. et al. Fractional CO₂ Laser: From Skin Rejuvenation to Vulvo-Vaginal Reshaping. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 35, n. 3, p. 171–175, mar. 2017.

FILIPPINI, M. et al. Efficacy of fractional CO₂ laser treatment in postmenopausal women with genitourinary syndrome: a multicenter study. **Menopause**, v. 27, n. 1, p. 43–49, jan. 2020.

FLINT, R. et al. Rationale and design for fractional microablative CO₂ laser versus photothermal non-ablative erbium:YAG laser for the management of genitourinary syndrome of menopause: a non-inferiority, single-blind randomized controlled trial. **Climacteric**, v. 22, n. 3, p. 307–311, 4 maio 2019a.

GAMBACCIANI, M. et al. Rationale and design for the Vaginal Erbium Laser Academy Study (VELAS): an international multicenter observational study on genitourinary syndrome of menopause and stress urinary incontinence. **Climacteric: The Journal of the International Menopause Society**, v. 18 Suppl 1, p. 43–48, 2015.

GAMBACCIANI, M. et al. Long-term effects of vaginal erbium laser in the treatment of genitourinary syndrome of menopause. **Climacteric**, v. 21, n. 2, p. 148–152, 4 mar. 2018a.

GAMBACCIANI, M.; LEVANCINI, M.; CERVIGNI, M. Vaginal erbium laser: the second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause. **Climacteric**, v. 18, n. 5, p. 757–763, 2015.

GAMBACCIANI, M.; PALACIOS, S. Laser therapy for the restoration of vaginal function. **Maturitas**, v. 99, p. 10–15, maio 2017.

GASPAR, A. et al. Efficacy of Erbium:YAG laser treatment compared to topical estriol treatment for symptoms of genitourinary syndrome of menopause. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 49, n. 2, p. 160–168, fev. 2017.

GITTENS, P.; MULLEN, G. The effects of fractional microablative CO₂ laser therapy on sexual function in postmenopausal women and women with a history of breast cancer treated with endocrine therapy. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 21, n. 3, p. 127–131, 3 abr. 2019.

GOMES, E. DE F. **Histologia e Citologia do Aparelho Genital Feminino**. Disponível em: <<https://pt.scribd.com/doc/109218652/3-Histologia-e-Citologia-do-Aparelho-Genital-Feminino>>. Acesso em: 13 set. 2017.

HEITMANN, R. J. Anatomia do Sistema Genital Feminino. In: **CURRENT Diagnóstico e Tratamento em Ginecologia e Obstetrícia**. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. p. 36–37.

HENSTSCHEL, H. et al. Validação do Female Sexual Function Index (FSFI) para uso na língua portuguesa. **Revista do HCPA**, v. 2007;27(1) 12, 2007.

HUSKISSON, E. C. MEASUREMENT OF PAIN. **The Lancet**, v. 304, n. 7889, p. 1127–1131, nov. 1974.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. v. 1

LANG PATRICK et al. Fractional CO₂ laser of the vagina for genitourinary syndrome of menopause: Is the out-of-pocket cost worth the outcome of treatment? **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 49, n. 10, p. 882–885, 7 set. 2017.

LAPII, G. A.; YAKOVLEVA, A. YU.; NEIMARK, A. I. Structural Reorganization of the Vaginal Mucosa in Stress Urinary Incontinence under Conditions of Er:YAG Laser Treatment. **Bulletin of Experimental Biology and Medicine**, v. 162, n. 4, p. 510–514, fev. 2017.

LINDAU, S. T. et al. A Study of Sexuality and Health among Older Adults in the United States. **The New England journal of medicine**, v. 357, n. 8, p. 762–774, 23 ago. 2007.

LIRA NETO, J. B. **Atlas Citológico - Trofismo, ação dos hormônios sobre o epitélio vaginal e índices citológicos**. Disponível em: <<http://www.pro-celula.com.br/home/atlascitologico/atlas/texto/trofismo.htm>>. Acesso em: 16 set. 2017.

MARTINEZ, J. E.; GRASSI, D. C.; MARQUES, L. G. Análise da aplicabilidade de três instrumentos de avaliação de dor em distintas unidades de atendimento: ambulatório, enfermaria e urgência. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, n. 4, p. 304–308, ago. 2011.

NAMS, T. N. A. M. S. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. **Menopause (New York, N.Y.)**, v. 20, n. 9, p. 888–902; quiz 903–904, set. 2013.

NAMS, T. N. A. M. S. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. **Menopause**, v. 27, n. 9, p. 976–992, set. 2020.

OLIVEIRA, E. et al. Evaluation of factors related to the occurrence of female urinary incontinence. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 6, p. 688–690, 2010.

PAGANO, I. et al. Evaluation of the CO₂ Laser Therapy on Vulvo-Vaginal Atrophy (VVA) in Oncological Patients: Preliminary Results. **Journal of Cancer Therapy**, v. 08, p. 452, 2017.

PAGANO, T. et al. Fractional microablative CO₂ laser for vulvovaginal atrophy in women treated with chemotherapy and/or hormonal therapy for breast cancer: a retrospective study. **Menopause (New York, N.Y.)**, v. 23, n. 10, p. 1108–1113, out. 2016.

PAGANO, T. et al. Fractional microablative CO2 laser in breast cancer survivors affected by iatrogenic vulvovaginal atrophy after failure of nonestrogenic local treatments: a retrospective study. **Menopause**, v. 25, n. 6, p. 657–662, jun. 2018.

PARAISO, M. F. R. et al. A randomized clinical trial comparing vaginal laser therapy to vaginal estrogen therapy in women with genitourinary syndrome of menopause: The VeLVET Trial. **Menopause**, v. 27, n. 1, p. 50–56, jan. 2020.

PEARSON, A. et al. Vaginal CO 2 laser for the treatment of vulvovaginal atrophy in women with breast cancer: LAAVA pilot study. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 178, n. 1, p. 135–140, 2019.

PERINO, A. et al. Vulvo-vaginal atrophy: a new treatment modality using thermo-ablative fractional CO2 laser. **Maturitas**, v. 80, n. 3, p. 296–301, mar. 2015.

PERINO, A. et al. Is vaginal fractional CO2 laser treatment effective in improving overactive bladder symptoms in post-menopausal patients? Preliminary results. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 20, n. 12, p. 2491–2497, jun. 2016.

PIERALLI, A. et al. Fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy (VVA) dyspareunia relief in breast cancer survivors. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 294, n. 4, p. 841–846, out. 2016.

PITSOUNI, E. et al. Microablative fractional CO2-laser therapy and the genitourinary syndrome of menopause: An observational study. **Maturitas**, v. 94, p. 131–136, dez. 2016.

PITSOUNI, E. et al. CO2-laser therapy in women with severe symptoms of vaginal atrophy: a pilot histopathological study. **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, v. 211, p. 201, 1 abr. 2017.

POLITANO, C. A. et al. Fractional CO2 laser versus promestriene and lubricant in genitourinary syndrome of menopause: a randomized clinical trial. **Menopause (New York, N.Y.)**, v. 26, n. 8, p. 833–840, 2019.

POMPEI, L. DE M.; FERNANDES, C. E.; MELO, N. R. DE. Promestrieno no tratamento da atrofia vulvovaginal: revisão sistemática. **Femina**, v. 38, n. 7, jul. 2010.

PORTAL BRASIL, P. **IBGE 2015**. Notícia. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/governo/2016/12/expectativa-de-vida-no-brasil-sobe-para-75-5-anos-em-2015>>. Acesso em: 22 maio. 2017.

PORTMAN, D. J. et al. Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. **Menopause**, v. 20, n. 6, p. 623–630, jun. 2013.

PORTMAN, D. J.; GASS, M. L. S.; PANEL, V. A. T. C. C. 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. **Menopause (New York, N.Y.)**, v. 21, n. 10, p. 1063–1068, out. 2014.

QUICK, A. M. et al. Fractional CO₂ laser therapy for genitourinary syndrome of menopause for breast cancer survivors. **Supportive Care in Cancer**, 6 dez. 2019.

ROMANINI, C.; PAPARATTI, L.; FINELLI, FG. Romanini C, Paparatti L, Finelli FG. Activités estrogéniques locales et systémiques de deux topiques vaginaux utilisés dans le traitement des atrophies ménopausiques. *Méd et Hyg.* 1986;44:1562-8. **Méd et Hyg.**, v. 44, p. 1562–8, 1986.

RONCONI, L.; GALLI, M. **MonaLisa Touch™. The latest frontier in the treatment of vaginal atrophy.** [s.l.] DEKA ed., 2012. v. 2

ROWILSON CUNHA, P. et al. Intravaginal Co₂ laser as an emergent treatment of genitourinary syndrome. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 33, n. 4, abr. 2019.

ROY, S. et al. Vaginal pH is similar to follicle-stimulating hormone for menopause diagnosis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 190, n. 5, p. 1272–1277, maio 2004.

SALVATORE, S. et al. A 12-week treatment with fractional CO₂ laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. **Climacteric: The Journal of the International Menopause Society**, v. 17, n. 4, p. 363–369, ago. 2014.

SALVATORE, S. et al. Sexual function after fractional microablative CO₂ laser in women with vulvovaginal atrophy. **Climacteric: The Journal of the International Menopause Society**, v. 18, n. 2, p. 219–225, abr. 2015.

SALVATORE, S. et al. Sexual Function in Women Suffering From Genitourinary Syndrome of Menopause Treated With Fractionated CO₂ Laser. **Sexual Medicine Reviews**, v. 5, n. 4, p. 486–494, out. 2017.

SHIFREN, J. L.; GASS, M. L. S. The North American Menopause Society Recommendations for Clinical Care of Midlife Women: **Menopause**, v. 21, n. 10, p. 1038–1062, out. 2014.

SINGH, A. et al. Laser vaginal rejuvenation: not ready for prime time. **International Urogynecology Journal**, v. 26, n. 2, p. 163–164, fev. 2015.

SINGH, P.; CHONG, C. Y. L.; HAN, H. C. Effects of Vulvovaginal Laser Therapy on Postmenopausal Vaginal Atrophy: A Prospective Study. **Journal of Gynecologic Surgery**, v. 35, n. 2, p. 99–104, abr. 2019a.

SOKOL, E. R.; KARRAM, M. M. Use of a novel fractional CO₂ laser for the treatment of genitourinary syndrome of menopause: 1-year outcomes. **Menopause (New York, N.Y.)**, fev. 2017.

SUCKLING, J.; LETHABY, A.; KENNEDY, R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, p. CD001500, 18 out. 2006.

TADIR, Y. et al. Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: Consensus and controversies. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 49, n. 2, p. 137–159, fev. 2017.

TAKACS, P. et al. The Effect of Vaginal Microablative Fractional CO₂ Laser Treatment on Vaginal Cytology. **Lasers in Surgery and Medicine**, p. Ism.23211, 9 jan. 2020.

TAMANINI, J. T. N. et al. Validation of the “International Consultation on Incontinence Questionnaire - Short Form” (ICIQ-SF) for Portuguese. **Revista de Saúde Pública**, v. 38, n. 3, p. 438–444, jun. 2004.

TOVAR-HUAMANI, J. et al. Efficacy of fractional CO₂ laser in the treatment of genitourinary syndrome of menopause in Latin-American Population: First Peruvian experience. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 51, n. 6, p. 509–515, ago. 2019.

ULRICH, L. The role of local vaginal estrogen treatment in urogenital atrophy. **Expert Review of Obstetrics & Gynecology**, v. 7, n. 6, p. 545–556, nov. 2012.

WEBER, M. A.; LIMPENS, J.; ROOVERS, J. P. W. R. Assessment of vaginal atrophy: a review. **International Urogynecology Journal**, v. 26, n. 1, p. 15–28, jan. 2015.

WENDER, M. C. O. et al. Climatério. In: **Rotinas em Ginecologia**. 11^a ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2017. p. 495–515.

WENDER, M. C. O.; POMPEI, L. DE M.; FERNANDES, C. E. Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal na Menopausa. **Consensos e Diretrizes SOBRAC**, 2014.

WIKIPÉDIA. **Laser de dióxido de carbono**, 1 mar. 2020. (Nota técnica).

ZERBINATI, N. et al. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. **Lasers in Medical Science**, v. 30, n. 1, p. 429–436, jan. 2015.

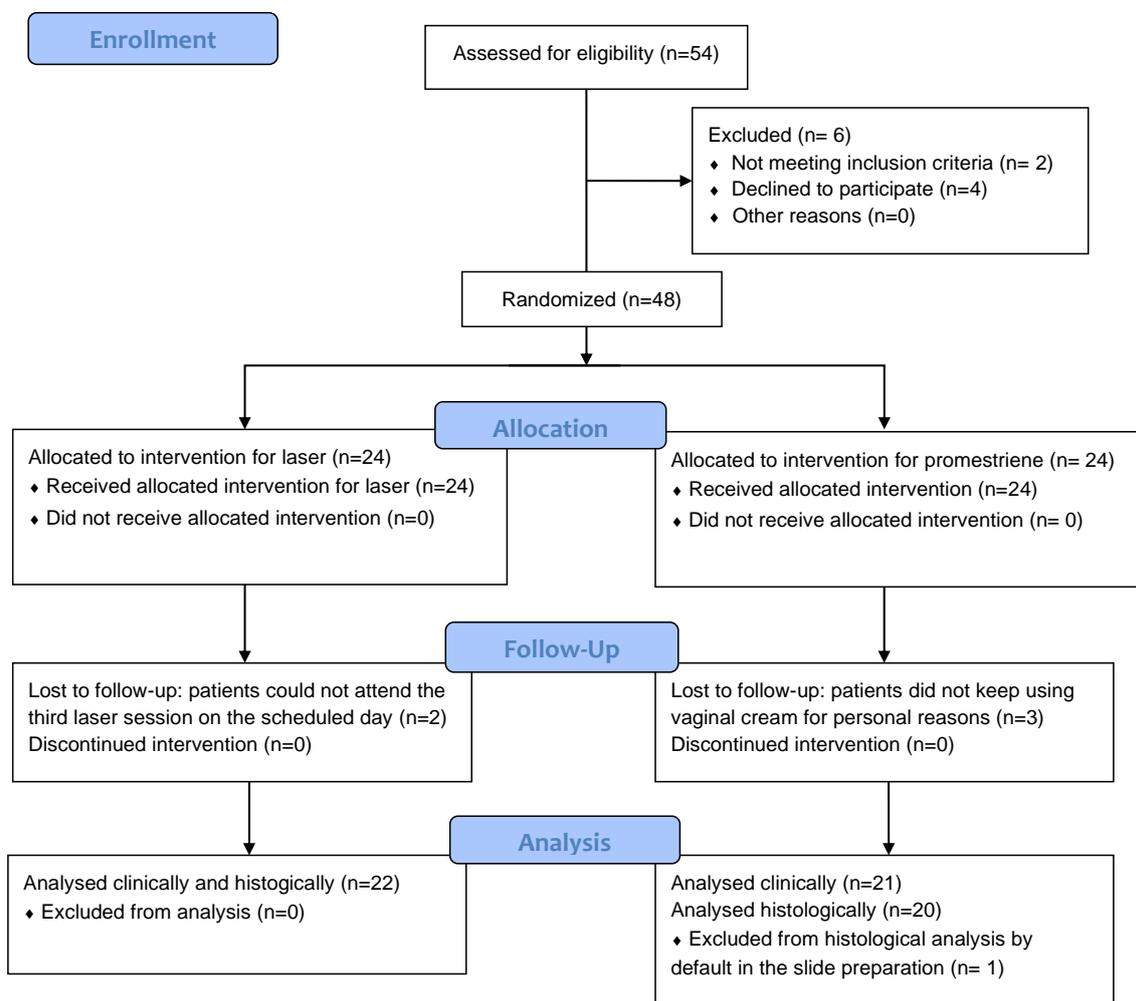


Figure 1. CONSORT Flow diagram

Table 1. The Histological Score of Vaginal Trophism (VTHS)

Parameters	0	1	2	3	Total Score
Average epithelial thickness (100x)	None or incomplete	Atrophy <150µm	Hypertrophy >150µm		
Stroma (collagen fibers)	None	Scarce	Moderate	Plenty	
Presence of glycogen	None	<20%	20-50%	>50%	
Presence of lymphocytes	None	<10	10-30	>30	
Presence of neutrophils	>10	5-10	<5	None	
Vascularization (No. of vessels)	None	<3	3 - 5	>5	
Quality of the slice	Inadequate		Adequate		

* This score was developed by the authors to standardize and quantify the parameters. Histological assessments of vaginal atrophy, hematoxylin and eosin (HE) staining.

Table 2 - Characteristics of the Sample Group

Variables	Vaginal Laser Group (n=22)	Control Group (n=21)	p
Age (years) - average±SD	54.8 ± 6.8	54.9 ± 9.1	0.973
Sexually active - n (%)	20 (90.9)	19 (90.5)	1.000
Married / partner - n (%)	16 (72.7)	18 (85.7)	0.457
Number of Pregnancies - md (P25-P75)	2 (1 – 3)	2 (1.5 – 3.5)	0.353
Number of Caesarian Sections - md (P25-P75)	0 (0 – 1.3)	0 (0 – 0.5)	0.228
Number of Births - md (P25-P75)	0 (0 – 1.3)	2 (0 – 3)	0.075
Number of Abortions - md (P25-P75)	0 (0 – 1)	0 (0 – 0)	0.131
Age of menopause (years) - average±SD	47.9 ± 5.1	47.9 ± 5.1	0.979
Length of menopause (years) – md (P25-P75)	5 (2 – 9)	4 (3 – 8.5)	0.903
Previous Hormonal Therapy - n (%)	3 (13.6)	7 (33.3)	0.162
Length of Previous Hormonal Therapy (years) - md (P25-P75)	1 (1 – 3)	3 (1 – 12)	0.267
Previous History of Neoplasm - n (%)	5 (22.7)	2 (9.5)	0.412
Medication that affects libido - n (%)	14 (63.6)	8 (38.1)	0.171

Table 3 - Comparison of the Visual analog scale for GSM symptoms (VAS) over time

Variables	Vaginal Laser Group (n=22)	Control Group (n=21)	p
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Vaginal Dryness			
Initial	8.14 ± 2.77	7.52 ± 3.01	0.477
End	3.32 ± 3.33	3.57 ± 2.89	0.786
Difference (IC 95%)	-4.82 (-6.02 a -3.61)	-3.95 (-5.19 a -2.72)	0.518
p	<0.001	<0.001	
Vaginal Burning			
Initial	5.27 ± 4.41	3.95 ± 4.18	0.302
End	1.91 ± 2.99	1.95 ± 3.12	0.962
Difference (IC 95%)	-3.36 (-4.82 a -1.91)	-2.00 (-3.19 a -0.8)	0.376
p	<0.001	0.001	
Dyspareunia			
Initial	6.96 ± 3.61	5.76 ± 4.31	0.315
End	3.46 ± 3.79	2.57 ± 3.52	0.417
Difference (IC 95%)	-3.50 (-4.94 a -2.06)	-3.19 (-4.57 a -1.80)	0.761
p	<0.001	<0.001	
Total			
Initial	20.4 ± 9.20	17.2 ± 8.94	0.247
End	8.68 ± 8.89	8.09 ± 7.92	0.814
Difference (IC 95%)	-11.7 (-14.9 a -8.44)	-9.14 (-11.8 a -6.53)	0.671
p	<0.001	<0.001	

Table 4 – Comparison of the Vaginal Health Index Score (VHI) over time

Variables	Vaginal Laser Group (n=22)	Control Group (n=21)	p
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Elasticity			
Initial	2.50 ± 0.60	2.91 ± 0.70	0.037
End	3.68 ± 0.72	3.76 ± 0.44	0.649
Difference (IC 95%)	1.18 (0.94 a 1.42)	0.86 (0.62 a 1.10)	0.061
P	<0.001	<0.001	
Amount of Secretion			
Initial	2.05 ± 0.84	2.38 ± 0.92	0.203
End	3.68 ± 1.04	3.67 ± 0.91	0.959
Difference (IC 95%)	1.64 (1.27 a 2.01)	1.29 (0.89 a 1.69)	0.206
P	<0.001	<0.001	
Vaginal pH			
Initial	1.91 ± 0.97	2.86 ± 1.24	0.004
End	2.77 ± 1.23	3.81 ± 1.17	0.004
Difference (IC 95%)	0.86 (0.44 a 1.29)	0.95 (0.45 a 1.46)	0.791
P	<0.001	<0.001	
Integrity of the Epithelium			
Initial	3.27 ± 1.20	3.19 ± 1.36	0.830
End	4.41 ± 0.80	4.52 ± 0.51	0.563
Difference (IC 95%)	1.14 (0.68 a 1.60)	1.33 (0.78 a 1.88)	0.590
P	<0.001	<0.001	
Moisture			
Initial	2.32 ± 0.89	2.57 ± 1.03	0.378
End	3.91 ± 1.07	3.91 ± 1.04	0.989
Difference (IC 95%)	1.59 (1.18 a 2.00)	1.33 (0.91 a 1.76)	0.393
P	<0.001	<0.001	
Total			
Initial	12.0 ± 3.50	13.9 ± 4.00	0.097
End	18.5 ± 4.32	19.7 ± 3.32	0.289
Difference (IC 95%)	6.41 (5.05 a 7.77)	5.76 (4.41 a 7.11)	0.508
P	<0.001	<0.001	

Table 5 – Comparison of the *Female Sexual Function Index (FSFI)* over time

Variables	Vaginal Laser Group (n=22)	Control Group (n=21)	P
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Desire			
Initial	1.41 ± 0.67	1.67 ± 1.06	0.333
End	2.32 ± 1.04	2.24 ± 1.30	0.820
Difference (IC 95%)	0.91 (0.60 a 1.22)	0.57 (0.23 a 0.91)	0.076
P	<0.001	0.001	
Excitation			
Initial	1.64 ± 1.00	2.24 ± 1.34	0.088
End	2.41 ± 1.10	2.62 ± 1.60	0.606
Difference (IC 95%)	0.77 (0.38 a 1.17)	0.38 (-0.05 a 0.81)	0.096
P	<0.001	0.079	
Lubrication			
Initial	1.32 ± 0.84	1.95 ± 1.56	0.092
End	3.23 ± 1.69	2.91 ± 1.76	0.531
Difference (IC 95%)	1.91 (1.38 a 2.44)	0.95 (0.32 a 2.22)	0.005
P	<0.001	0.003	
Orgasm			
Initial	1.77 ± 1.51	2.48 ± 1.76	0.149
End	2.91 ± 1.72	2.52 ± 2.04	0.493
Difference (IC 95%)	1.14 (0.60 a 1.68)	0.05 (-0.34 a 0.43)	0.001
P	<0.001	0.808	
Satisfaction			
Initial	1.82 ± 1.14	2.76 ± 1.48	0.017
End	3.09 ± 1.51	3.33 ± 1.56	0.596
Difference (IC 95%)	1.27 (0.71 a 1.84)	0.57 (-0.04 a 1.18)	0.032
P	<0.001	0.068	
Pain			
Initial	1.59 ± 1.33	2.24 ± 1.76	0.165
End	3.27 ± 1.91	3.00 ± 2.10	0.648
Difference (IC 95%)	1.68 (0.95 a 2.41)	0.76 (-0.18 a 1.70)	0.130
P	<0.001	0.113	
Total			
Initial	9.55 ± 5.23	13.3 ± 7.47	0.049
End	17.2 ± 7.24	16.6 ± 9.23	0.806
Difference (IC 95%)	7.68 (5.44 a 9.92)	3.29 (0.40 a 6.17)	0.004
P	<0.001	0.026	

Table 6 – Comparison of the *International Consultation on Incontinence Questionnaire – Short Form (ICIQ-SF)* over time

Variables	Vaginal Laser Group (n=22)	Control Group (n=21)	p
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Frequency of urinary incontinence			
Initial	0.96 ± 1.65	1.19 ± 1.57	0.624
End	0.23 ± 0.87	0.76 ± 1.37	0.121
Difference (IC 95%)	-0.73 (-1.32 a -0.13)	-0.43 (-0.68 a -0.18)	0.362
P	0.016	0.001	
Amount of leakage			
Initial	1.00 ± 1.72	1.52 ± 1.89	0.331
End	0.27 ± 0.94	0.76 ± 1.48	0.187
Difference (IC 95%)	-0.73 (-1.37 a -0.08)	-0.76 (-1.38 a -0.14)	0.939
P	0.027	0.016	
Overall impact of urinary incontinence			
Initial	1.36 ± 2.80	2.43 ± 3.63	0.272
End	0.32 ± 1.49	1.29 ± 2.61	0.129
Difference (IC 95%)	-1.04 (-2.07 a -0.02)	-1.14 (-1.90 a -0.38)	0.881
P	0.046	0.003	
Total Score			
Initial	3.32 ± 5.99	5.14 ± 6.51	0.329
End	0.82 ± 3.23	2.81 ± 5.09	0.118
Difference (IC 95%)	-2.50 (-4.70 a -0.29)	-2.33 (-3.70 a -0.97)	0.297
P	0.026	0.001	

Table 7 – Comparison of the Histological Score over time

Variables	Vaginal Laser Group	Control Group	p
	(n=22)	(n=20)	
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Stroma			
Initial	2.14 ± 1.21	2.30 ± 1.13	0.642
End	2.77 ± 0.53	2.65 ± 0.75	0.532
Difference (IC 95%)	0.63 (0.19 a 1.08)	0.35 (-0.30 a 1.00)	0.497
p	0.005	0.294	
Epithelial Thickness			
Initial	1.00 ± 0.87	0.90 ± 0.85	0.700
End	1.59 ± 0.79	1.50 ± 0.83	0.711
Difference (IC 95%)	0.59 (0.09 a 1.09)	0.60 (0.06 a 1.14)	0.889
p	0.020	0.031	
Glycogen			
Initial	1.14 ± 0.71	1.00 ± 0.86	0.567
End	1.64 ± 0.73	1.85 ± 1.09	0.448
Difference (IC 95%)	0.50 (0.09 a 0.91)	0.85 (0.33 a 1.37)	0.329
p	0.018	0.001	
Lymphocytes			
Initial	0.73 ± 0.63	0.95 ± 0.51	0.196
End	0.91 ± 0.29	1.00 ± 0.00	0.138
Difference (IC 95%)	0.18 (-0.09 a 0.45)	0.05 (-0.17 a 0.27)	0.433
p	0.189	0.653	
Neutrophils			
Initial	2.36 ± 0.73	2.45 ± 0.51	0.646
End	2.91 ± 0.29	2.85 ± 0.37	0.557
Difference (IC 95%)	0.55 (0.22 a 0.87)	0.40 (0.14 a 0.66)	0.479
p	0.001	0.002	
Vascularization			
Initial	0.96 ± 0.79	0.90 ± 0.45	0.775
End	1.82 ± 0.50	1.55 ± 0.69	0.141
Difference (IC 95%)	0.86 (0.46 a 1.27)	0.65 (0.36 a 0.94)	0.649
P	<0.001	<0.001	
Sufficient quality of the slice			
Initial	18 (81.8%)	14 (70.0%)	0.368
End	18 (81.8%)	15 (75.0%)	0.591
Difference (IC 95%)	0.00% (-25.2% to 25.2%)	5.00% (-20.8% to 30.8%)	0.818
P	1.000	0.704	
Total Score			
Initial	9.95 ± 2.79	9.90 ± 2.38	0.944
End	13.3 ± 2.16	12.9 ± 2.47	0.595
Difference (IC 95%)	3.32 (1.79 a 4.84)	3.00 (1.40 a 4.60)	0.778
P	<0.001	<0.001	

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A realização deste trabalho foi extremamente peculiar e gratificante. Dificuldades são sempre esperadas, mas raramente são as projetadas. A demora na chegada do aparelho de laser para início do experimento e o tempo restrito que ficaria no Serviço foram responsáveis pela impossibilidade de aleatorização programada pelas autoras para o estudo. A diminuição do número de novas pacientes do ambulatório de climatério, que se adequassem aos critérios de inclusão, também foi outro fator de atraso no projeto. E por fim, uma pandemia, autora de inseguranças, incertezas e quebra de paradigmas, que por um lado otimizou os processos não presenciais, mas por outro, dificultou processos básicos inerentes ao estudo como a confecção e avaliação das lâminas e viagens da pesquisadora ao centro de pesquisa (HCPA). Ainda assim, ver os resultados e análises estatísticas comprovando a hipótese da pesquisa, contribuindo com mais dados sobre o efeito do laser vaginal em pacientes com sintomas de síndrome geniturinária compensaram esforços e percalços deste período.

PERSPECTIVAS

A expectativa em relação a este estudo, é que seja o começo de uma parceria. Ampliar o número de pacientes do experimento, reavaliar as pacientes com tempo maior de acompanhamento e tornar o serviço de Ginecologia e Obstetrícia da FURB (Blumenau, Santa Catarina), um centro de pesquisa colaborador ao HCPA para ampliação dos estudos em laser vaginal e metanálises da população do Sul do país. Além disso, mais dois artigos estão em processo de finalização, a revisão sistematizada sobre métodos utilizados para avaliação da eficácia do laser e a sistematização do escore histológico idealizado pelas autoras e utilizado na pesquisa. E ainda, um trabalho, que aproveitará os blocos das biópsias de vagina, está em análise para confecção de imuno-histoquímica e complementação da técnica de HE utilizada neste estudo.

ANEXOS

Anexo A - Consentimento Informado Livre e Esclarecido

Nº do projeto GPPG ou CAAE: 85227417.3.0000.5327

Título do Projeto: **SÍNDROME GENITOURINÁRIA DA MENOPAUSA EM PACIENTES TRATADAS COM LASER CO₂ VAGINAL: ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa cujo objetivo é verificar a eficácia do laser vaginal CO₂ – **Femilift** no tratamento de mulheres pós-menopáusicas que sofrem com sintomas de secura vaginal, atrofia, dor na atividade sexual e/ou perda de urina. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Ginecologia e Obstetrícia no Ambulatório de Climatério do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: (1) realizar entrevista médica e exame ginecológico; (2) realizar coleta de material vaginal para citologia com espátula (semelhante ao exame de preventivo de câncer) e (3) realizar biópsia da parede vaginal (retirada de fragmento de 1mm de pele, que é equivalente ao tamanho de uma cabeça de alfinete, dentro da vagina com uso de anestesia local) . Estes exames serão realizados duas vezes, uma antes de iniciar o tratamento proposto no estudo e outra após o término do tratamento, que ocorrerá em 90 dias (3 meses). Você também será convidada a responder um questionário sobre melhora dos sintomas e o índice de satisfação com o tratamento proposto. O tempo de resposta aos questionários, que também serão aplicados no início e final do tratamento é de aproximadamente 30 minutos.

Poderá haver algum desconforto ou constrangimento ao responder aos questionários, porque envolvem questões íntimas.

Os riscos decorrentes da coleta de material para citologia são apenas desconforto na colocação do espéculo, pois a espátula usada para coleta apenas encosta na mucosa vaginal, que é indolor. O espéculo e a espátula são os mesmos materiais utilizados no exame preventivo de câncer, realizada na rotina do atendimento ginecológico, portanto, o desconforto esperado é o mesmo de uma consulta habitual onde é feito o exame. Os riscos da biópsia também são mínimos e incluem sangramento discreto. Ambos os procedimentos são coletados da parede superior lateral da vagina, que não tem terminação nervosa para dor, ainda assim, será utilizado anestésico local. Como o fragmento retirado para biópsia é muito pequeno e superficial, não há necessidade de dar pontos.

No final da primeira entrevista médica de avaliação, você será sorteada para participar de um dos dois grupos de tratamento: (1) utilização de creme vaginal à base de hormônios (Promestrieno) ou (2) realização de 3 sessões de laser vaginal CO₂ - **Femilift**. Ressaltamos que não é possível escolher de qual grupo você irá participar, bem como o pesquisador médico também não poderá realizar nenhuma troca de grupo.

Após a consulta inicial, serão 4 visitas ao todo para os dois grupos, sendo necessário retornar para acompanhamento a cada 30 dias e reavaliação após 30 dias do término do estudo no Ambulatório de Climatério do HCPA.

Caso seja sorteada para uso do creme (Promestrieno creme vaginal), você receberá uma receita explicativa e ganhará a quantidade de creme suficiente para 90 dias. Se você tiver boa resposta com o creme e assim desejar, poderá manter seu uso após o término do estudo, pois é um tratamento padrão oferecido no Ambulatório de Climatério do HCPA. Os riscos do uso do creme são mínimos, poucas pacientes podem ter alergia, mas os benefícios do uso em casos de vagina seca, dor na relação sexual, melhora da lubrificação, entre outros, estão plenamente comprovados na medicina.

Se for sorteada para aplicação de laser vaginal CO₂ – **Femilift**, você precisará comparecer ao ambulatório em quatro datas com intervalo de 30 dias. O tempo de aplicação do laser é de 15 minutos. O protocolo de uso do laser vaginal prevê 3 sessões com intervalo de 30 dias. Não há

indicação médica de aumento do número de sessões para melhorar o resultado, bem como a aplicação de apenas uma ou duas sessões não apresenta o resultado esperado. Todas as participantes receberão orientação e acompanhamento da equipe médica. Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes do uso do laser vaginal são sangramento discreto tipo borra de café ou leve inchaço por até 10 dias, e mais raramente: febre, secreção amarelada e com odor ruim, sangramento aumentado, coceira ou dor para os quais você receberá orientação por escrito e atendimento, caso necessário.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são possibilidade de melhora dos sintomas associados à menopausa como a atrofia vaginal e incontinência urinária. Além disso, você poderá ajudar futuros pacientes que se beneficiarão do tratamento, caso confirme a efetividade.

O tratamento não melhorará sintomas de menopausa relacionados a calores, alterações ósseas, humor etc.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos, porém, poderá ser ressarcido por despesas decorrentes de sua participação como transporte, cujos custos serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Kátia Sylvana Beckhauser Ferreira da Silva, pelo telefone (47) 996130339 com a pesquisadora Maria Celeste Wender pelo telefone (51) 33598117 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

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

Nome do participante da pesquisa:

Assinatura:

Nome do pesquisador que aplicou o termo:

Assinatura:

Porto Alegre, ____ de _____ de _____.

Anexo B - Questionário validado de satisfação sexual (FSFI-6)

FSFI-6 Nas últimas 4 semanas:						
1. Como você qualificaria o seu nível (grau) de desejo ou interesse sexual?	Muito alto (5)	Alto (4)	Moderado (3)	Baixo (2)	Muito baixo ou nenhum (1)	
2. Como você qualificaria o seu nível (grau) de excitação sexual durante a relação sexual ou penetração vaginal?	Não tive atividade sexual nas últimas 4 semanas (0)	Muito alto (5)	Alto (4)	Moderado (3)	Baixo (2)	Muito baixo ou nenhum (1)
3. Com que frequência você se sentiu lubrificada (notou mais secreção genital) durante a atividade sexual ou penetração vaginal?	Não tive atividade sexual nas últimas 4 semanas (0)	Sempre ou quase sempre (5)	Na maioria das vezes (4)	Às vezes (3)	Poucas vezes (2)	Quase nunca ou nunca (1)
4. Com que frequência você alcançou o orgasmo quando teve estimulação sexual ou penetração vaginal?	Não tive atividade sexual nas últimas 4 semanas (0)	Sempre ou quase sempre (5)	Na maioria das vezes (4)	Às vezes (3)	Poucas vezes (2)	Quase nunca ou nunca (1)
5. Quão satisfeita você tem se sentido com a sua atividade sexual?	Muito satisfeita (5)	Moderadamente satisfeita (4)	Nem satisfeita, nem insatisfeita (3)	Moderadamente insatisfeita (2)	Muito insatisfeita (1)	
6. Com que frequência você sente incômodo ou dor vaginal na penetração?	Não tive penetração vaginal nas últimas 4 semanas (0)	Quase nunca ou nunca (5)	Poucas vezes (4)	Às vezes (3)	Na maioria das vezes (2)	Quase sempre ou sempre (1)

FSFI	Escore inicial: (data)	Escore final: (data)	Observação
1. Desejo			
2. Excitação			
3. Lubrificação			
4. Orgasmo			
5. Satisfação			
6. Dor			

Anexo C - Vaginal Health Index

Tabela Vaginal Health Index	1	2	3	4	5	Escore inicial	Escore final
Elasticidade	Nenhuma	Pobre	Discreta	Boa	Excelente		
Volume de secreção	Nenhum	Escasso	Superficial	Moderado	Normal		
pH	6,1 ou mais	5,6 - 6,0	5,1 - 5,5	4,7 - 5,0	4,6 ou menos		
Integridade do epitélio	Petéquias notadas antes do contato	Sangramento com contato leve	Sangramento com raspagem	Epitélio fino não friável	Normal		
Umidade (revestimento)	Nenhuma, superfície inflamada	Nenhuma, superfície não inflamada	Mínima	Moderada	Normal		
Observação (Se houver)						Soma	soma

Circundar à caneta cada resultado do item avaliado e calcular o escore total

Anexo D - Escore histológico (VTHS)

	0	1	2	3	Escore total
Espessura média do epitélio(100x)	Ausente ou incompleto	<150 µm	>150 µm		
Estroma	Ausente	Escasso (Raras fibras colágenas)	Moderado	Abundante	
Presença de glicogênio	Ausente	<20%	20-50%	>50%	
Presença de linfócitos	Ausente	<10	10-30	>30	
Presença de neutrófilos	>10	5-10	<5	Ausente	
Vascularização	Ausente	<3	3 – 5	>5	
Qualidade da lâmina	Não adequada		Adequada		

Tabela 1. Escore criado pelas autoras para avaliação das lâminas de histopatológico

Legenda:

ESPESSURA MÉDIA DO EPITÉLIO

- 0. Ausente ou incompleto: Fragmento inadequado para medida
- 1. Epitélio atrófico: menos de 150 µm
- 2. Epitélio eutrófico: mais de 150 µm

ESTROMA:

- 0 e 1: Ausente e escasso: Inadequado, raras fibras colágenas
- 2 e 3: Moderado/Abundante: Adequado

PRESENÇA DE GLICOGÊNIO

- 0: ausência
- 1: Raras células superficiais com glicogênio <20%
- 2: Pelo menos 20-50%
- 3: Maturação completa >50%

PRESENÇA DE LINFÓCITOS

- 0: Ausência
- 1: Até 10 linfócitos
- 2: 10-30
- 3: >30

PRESENÇA DE NEUTRÓFILOS

- 0: >10
- 1: 5-10
- 2: até 5
- 3: ausência

PRESENÇA DE VASOS SANGUÍNEOS

- 0: ausência
- 1: até 2
- 2: 3 a 5
- 3: > 5

QUALIDADE DA LÂMINA

- 0: Inadequada
- 2: Adequada

Anexo E – Questionário de incontinência urinária (ICIQ-SF)

ICIQ - SF	
Nome do Paciente: _____ Data de Hoje: ____/____/____	
<p>Muitas pessoas perdem urina alguma vez. Estamos tentando descobrir quantas pessoas perdem urina e o quanto isso as aborrece. Ficaríamos agradecidos se você pudesse nos responder às seguintes perguntas, pensando em como você tem passado, em média nas ÚLTIMAS QUATRO SEMANAS.</p>	
1. Data de Nascimento: ____/____/____ (dd/mm/aaaa)	
2. Sexo: Feminino <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/>	
3. Com que frequência você perde urina? (assinale uma resposta)	
Nunca	<input type="checkbox"/> 0
Uma vez por semana	<input type="checkbox"/> 1
Duas ou três vezes por semana	<input type="checkbox"/> 2
Uma vez ao dia	<input type="checkbox"/> 3
Diversas vezes ao dia	<input type="checkbox"/> 4
O tempo todo	<input type="checkbox"/> 5
4. Gostaríamos de saber a quantidade de urina que você pensa que perde (assinale uma resposta)	
Nenhuma	<input type="checkbox"/> 0
Uma pequena quantidade	<input type="checkbox"/> 2
Uma moderada quantidade	<input type="checkbox"/> 4
Uma grande quantidade	<input type="checkbox"/> 6
5. Em geral quanto que perder urina interfere em sua vida diária? Por favor, circule um número entre 0 (não interfere) e 10 (interfere muito)	
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Não interfere	Interfere muito
ICIQ Score: soma dos resultados 3 + 4 + 5 = _____	
6. Quando você perde urina? (Por favor assinale todas as alternativas que se aplicam a você)	
Nunca	<input type="checkbox"/>
Perco antes de chegar ao banheiro	<input type="checkbox"/>
Perco quando tusso ou espirro	<input type="checkbox"/>
Perco quando estou dormindo	<input type="checkbox"/>
Perco quando estou fazendo atividades físicas	<input type="checkbox"/>
Perco quando terminei de urinar e estou me vestindo	<input type="checkbox"/>
Perco sem razão óbvia	<input type="checkbox"/>
Perco o tempo todo	<input type="checkbox"/>

Data/ ESCORES	3	4	5	ICIQ score	6	obs.
Inicial: / / 20....						
Final: / / 20....						