

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE MEDICINA**

**Isadora Braga Seganfredo**

Versão original

**Estudo clínico prospectivo randomizado comparativo do efeito  
do tratamento da síndrome geniturinária da menopausa com  
promestrieno vaginal, laser de CO2 fracionado e  
radiofrequência fracionada microablativa**

**São Paulo**

**2023**

**Isadora Braga Seganfredo**

**Estudo clínico prospectivo randomizado comparativo do efeito do tratamento da síndrome geniturinária da menopausa com promestrieno vaginal, laser de CO2 fracionado e radiofrequência fracionada microablativa**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. José Maria Soares Júnior

Coorientador: Dr. Ricardo dos Santos Simões

São Paulo

2023

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Seganfredo, Isadora Braga

Estudo clínico prospectivo randomizado comparativo do efeito do tratamento da síndrome geniturinária da menopausa com promestrieno vaginal, laser de CO2 fracionado e radiofrequência fracionada microablativa / Isadora Braga Seganfredo. -- São Paulo, 2023.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientador: José Maria Soares Júnior.

Coorientador: Ricardo dos Santos Simões.

Descritores: 1.Vaginite atrofica 2.Qualidade de vida 3.Sexualidade 4.Promestrieno 5.Laser de CO2 fracionado 6.Terapia por radiofrequência

USP/FM/DBD-144/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## Dedicatória

Aos meus pais, **Gláucia** e **Marcus**, que estão sempre ao meu lado, me incentivando a ir atrás de novas conquistas e me apoiando durante todo o seu percurso. Meus maiores exemplos de dedicação e profissionalismo.

Ao meu marido, **André**, que está comigo em todos os momentos, sempre me ouvindo e me fazendo olhar para a frente, me mostrando o lado positivo de tudo. Você é o melhor companheiro que eu poderia ter.

À minha filha, **Beatriz**, que chegou e me fez mudar a maneira como enxergo a vida, me mostrou que cada passo do caminho é importante e que tudo acontece ao seu tempo.

À minha irmã, **Fernanda**, também minha inspiração, por sua dedicação e empenho em tudo que faz. Tenho muito orgulho de ser tua irmã.

À minha família, meu irmão **Bernardo**, meus **avós**, **primos**, **tios**, **afilhados**, **sobrinhos**, obrigada por estarem sempre presentes na minha vida, serem minha inspiração e minha base, com quem me sinto em casa.

## Agradecimentos

Ao Prof. Dr. **José Maria Soares Junior**, meu orientador, que me guiou durante todo o desenvolvimento desse trabalho, compartilhando seus conhecimentos e me orientando nos momentos de dificuldades.

À Dra. **Cristina Bianchi**, que compartilhou comigo seu interesse pelo tratamento da síndrome geniturinária da menopausa através de novas tecnologias e esteve junto comigo durante todo o processo das coletas de dados e aplicação dos tratamentos.

Ao Prof. Dr. **Edmund Chada Baracat**, Chefe da Divisão de Ginecologia do Hospital das Clínicas e Professor Titular da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por me receber em seu serviço e permitir a realização desta tese.

À Dra. **Maricy Tacla**, que esteve presente em várias fases do trabalho, incentivando e cedendo seu espaço do ambulatório para que a pesquisa pudesse seguir.

Aos meus queridos amigos, Dr. **Lucas Telles**, Dra. **Erika Mendonça**, Dra. **Vanessa Heinrich** e Dra. **Giovanna Mafazzioli**, que sempre fizeram meus dias mais leves e me incentivaram a dar andamento à pesquisa, mesmo com suas dificuldades.

Às minhas **pacientes**, que sempre mostraram compromisso com essa pesquisa, sem vocês esse trabalho não existiria. Muito obrigada!

## Epígrafe

“Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino”.

(Leonardo da Vinci)

# Sumário

Lista de Abreviaturas, Símbolos e Siglas  
Lista de Tabelas  
Lista de Figuras  
Resumo  
Abstract

<b>1</b>	<b>Introdução</b> .....	1
<b>2</b>	<b>Objetivos</b>	
	2.1 Geral.....	18
	2.2 Específicos.....	18
<b>3</b>	<b>Métodos</b>	
	3.1 Pacientes	
	3.1.1 Local de estudo.....	19
	3.1.2 Critérios de Elegibilidade	
	3.1.2.1 Critérios de inclusão.....	19
	3.1.2.2 Critérios de exclusão.....	20
	3.2 Grupos de intervenção.....	20
	3.3 Métodos e visitas.....	21
	3.4 Obtenção de amostras	
	3.4.1. Citologia.....	24
	3.5 Análise estatística.....	24
<b>4</b>	<b>Resultados</b>	
	5.1 Casuística.....	26
	5.2 Parâmetros quantitativos ou semi-quantitativos.....	28
	5.3 Parâmetros qualitativos.....	34
<b>5</b>	<b>Discussão</b> .....	40
<b>6</b>	<b>Conclusões</b> .....	47
<b>7</b>	<b>Anexos</b> .....	48
<b>8</b>	<b>Referências</b> .....	63

## Lista de Abreviaturas, Símbolos e Siglas

CO2	Dióxido de Carbono
DOT	<i>Dermal Optical Thermolysis</i>
DP	Desvio-padrão
RFFMA	Radiofrequência Fracionada Microablative
FSH	Hormônio folículo estimulante
GEE	<i>Generalized Estimating Equations</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
ICIQ-SF	Questionário para Avaliação de Incontinência
IFSF	Índice de Função Sexual Feminina
<i>LASER</i>	<i>Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation</i>
MHz	Megahertz
PRP	Plasma rico em plaquetas
RF	Radiofrequência
RTE	Efeito Relativo do Tratamento
SF 36	Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida SF-36
SGM	Síndrome Genitourinária da Menopausa
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
T0	Tempo inicial
T1	Tempo final
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TH	Terapia Hormonal
VHI	<i>Vaginal Health Index</i>
VIVA	<i>Vaginal Health: Insights, Views e Attitudes</i>
VIVA-LATAM	<i>(Vaginal Health: Insights, Views &amp; Attitudes - Latin-America)</i>



## Lista de Figuras

Figura 1	Imagem ilustrativa dos feixes fracionados de luz penetrando no tecido.....	7
Figura 2	Cortes histológicos da mucosa vaginal.....	8
Figura 3	Modo de aplicação do Laser de CO2 fracionado vaginal...	9
Figura 4	Aparelho Megapulse HF FRAXX 6000 - Acessório Wavetronic – Loktal.....	14
Figura 5	Caneta vaginal com 64 micro-agulhas – eletrodo Linly.....	14
Figura 6	Método de aplicação da radiofrequência fracionada microablativa na vagina.....	15
Figura 7	Distribuição das pacientes de acordo com o grupo de intervenção.....	21
Figura 8	Distribuição das pacientes de acordo com o grupo de intervenção.....	26
Figura 9	Gráfico dos efeitos relativos do tratamento para o pH, o VHI e o questionário de qualidade de vida (SF-36).....	31
Figura 10	Gráfico dos efeitos relativos do tratamento para a avaliação da incontinência urinaria e para o escore de sintomas vaginais.....	31
Figura 11	Efeito relativo do tratamento (RTE) para o IFSF entre T0 e T1 de acordo com os grupos de intervenção.....	33
Figura 12	Efeito relativo do tratamento (RTE) para os domínios do IFSF entre T0 e T1 de acordo com os grupos de intervenção.....	34
Figura 13	Distribuição da escala de melhora de acordo com os grupos de intervenção.....	39

## Lista de Tabelas

Tabela 1	Características sociodemográficas e de paridade das mulheres avaliadas no estudo incluindo média, desvio padrão, mediana, intervalo interquartil e frequência absoluta, relativa e intervalo de confiança de 95% (IC 95%)	27
Tabela 2	Estimativas do efeito relativo do tratamento incluindo intervalo de confiança de 95% (IC95%) e mediana entre T0 e T1 de acordo com os grupos de intervenção.....	30
Tabela 3	Resultados do tratamento em relação ao IFSF e domínios com mediana e intervalo interquartil (IIQ) em T0 e T1 de acordo com os grupos de intervenção.....	32
Tabela 4	Descrição dos indivíduos avaliados no estudo incluindo frequência absoluta, relativa e intervalo de confiança de 95% (IC 95%).....	36
Tabela 5	Descrição do score de dor após os tratamentos com energias, recomendação do tratamento e preenchimento do diário de sintomas.....	37
Tabela 6	Estatísticas descritivas do diário de sintomas incluindo média, desvio padrão (DP), mediana, percentis 25 (P25) e 75 (P75), mínimo (Mín.) e máximo (Máx.).....	38

## RESUMO

Seganfredo IR. Estudo clínico prospectivo randomizado comparativo do efeito do tratamento da síndrome geniturinária da menopausa com promestrieno vaginal, laser de CO2 fracionado e radiofrequência fracionada microablativa [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

**Introdução:** A Síndrome Geniturinária da Menopausa é uma condição que afeta a sexualidade e a qualidade de vida da mulher. Como o tratamento com estrogênio tópico, considerado o padrão ouro, tem longa duração, é frequentemente interrompido devido à baixa adesão. As terapias com energias, como o laser de CO2 fracionado e a radiofrequência fracionada microablativa (RFFMA) surgem como opções, necessitando de menos de aplicações e, por consequência, menor tempo de tratamento. No entanto, os resultados comparando essas opções com o padrão-ouro são ainda escassos. **Objetivo:** Comparar os efeitos do laser de CO2 fracionado e da RFFMA com os do estrogênio tópico no tratamento da SGM e dos distúrbios sexuais. **Casística e métodos:** Trata-se de estudo clínico prospectivo, randomizado e aberto, conduzido com 75 mulheres, as quais foram randomizadas em três grupos de intervenção: a) promestrieno tópico por via vaginal, durante 90 dias; b) aplicação vaginal do laser de CO2 fracionado; e c) aplicação vaginal da radiofrequência fracionada microablativa. Os dois últimos grupos foram submetidos a três sessões de tratamento. Foi realizado exame ginecológico com avaliação de pH e do índice de saúde vaginal (VHI). A função sexual foi analisada por meio do questionário Índice de Função Sexual Feminina. Todas as avaliações foram realizadas no início e no final do estudo. **Resultados:** Todos os três tratamentos produziram efeitos semelhantes nos seguintes parâmetros: redução do pH vaginal e dos sintomas vaginais totais, com consequente melhora do VHI. A melhora foi significativa em comparação com os escores basais ( $p < 0,01$ ). A pontuação do índice de função sexual feminina dos três grupos melhorou significativamente no final do estudo em comparação com os dados iniciais. Os efeitos colaterais após os tratamentos com Laser de CO2 fracionado e com a RFFMA foram leves. **Conclusão:** Nosso estudo sugere que o tratamento da Síndrome Genitourinária da Menopausa com energias, como o laser de CO2 fracionado e a radiofrequência fracionada microablativa, são eficazes e melhoram os sintomas geniturinários e sexuais da pós menopausa de forma semelhante ao estrogênio tópico.

**Palavras-chave:** Vaginite atrófica. Qualidade de vida. Sexualidade. Promestrieno. Laser de CO2 fracionado. Terapia por radiofrequência.

## ABSTRACT

Seganfredo IR. Clinical trial comparing vaginal promestriene treatment with CO2 laser and radiofrequency in the genitourinary syndrome of menopause: prospective and randomized study [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

**Background:** The genitourinary syndrome of menopause (GSM) is a disorder that affects women's sexuality and quality of life. As treatment with topical estrogen, considered the gold standard, has a long duration, it is frequently discontinued due to low adherence. Energy therapies, such as fractional CO2 laser and microablative fractional radiofrequency (MAFRF) are emerging as options with long intervals between applications and short treatment duration. However, data comparing these options to the gold standard are scarce.

**Objective:** To compare the effects of fractional CO2 laser and MAFRF with those of topical estrogen when treating GSM and sexual disorders. **Study design:** This is a prospective randomized open-label clinical trial conducted with 75 women randomized into three intervention groups: a) topical vaginal promestriene for 90 days; b) vaginal fractional CO2 laser; and c) vaginal microablative fractional radiofrequency. The latter two groups underwent three sessions of treatment each. A gynecological examination was performed with evaluation of pH and Vaginal Health Index (VHI). Sexual function was analyzed through the Female Sexual Function Index questionnaire. All estimates were performed at baseline and at the study end. **Results:** All three treatments produced similar effects on the following parameters: reduction in vaginal pH and total vaginal symptoms, with consequent improvement in VHI. Improvement was significant compared to baseline data ( $p < 0.01$ ). The sexual function index scores of the three groups were significantly improved at study end compared with baseline data. Side effects after fractional CO laser and MAFRF were mild. **Conclusion:** Our study suggests that the treatment of the Genitourinary Syndrome of Menopause with energies, such as fractional CO2 Laser and fractional microablative radiofrequency are effective and improve postmenopausal genitourinary and sexual symptoms similarly to topical estrogen.

**Keywords:** Atrophic vaginitis. Quality of life. Sexuality. Promestriene. Fractional CO2 laser. Radiofrequency therapy.

## 1. Introdução

O envelhecimento da população no Brasil e no mundo é uma realidade. De acordo com o IBGE, a expectativa de vida para as mulheres em 2021 era de 80,5 anos<sup>1</sup>. A média de idade do início da menopausa natural em mulheres brasileiras é de 51,2 anos. Sendo assim, pelo menos um terço da vida das mulheres será no período de pós-menopausa<sup>2</sup>.

A menopausa é definida como a ausência de menstruação por um período de doze meses, não associada a causas patológicas. É um diagnóstico retrospectivo que resulta da redução progressiva na secreção dos hormônios ovarianos, estrogênio e progesterona, que ocorre quando o estoque finito de folículos ovarianos se esgota<sup>3</sup>. Os sintomas mais comuns associados a menopausa são os vasomotores (fogachos), a secura vaginal, os suores noturnos, os distúrbios do sono, além das queixas urinárias e das alterações de humor<sup>3</sup>.

Por possuir grande número de receptores para estrogênio, o epitélio vaginal é sensível à atividade desse hormônio. Histologicamente, a parede vaginal é dividida em três camadas: mucosa, muscular e adventícia. A mucosa é composta de epitélio pavimentoso estratificado, composto por células superficiais, intermediárias e basais, além da lâmina própria de tecido conjuntivo e vasos sanguíneos. A colonização vaginal por *Lactobacillus* e a metabolização do glicogênio pelas células epiteliais vaginais intermediárias são os determinantes para a manutenção de um pH normal, que é ácido, < 4,5<sup>4</sup>. O pH mais baixo protege a vagina da colonização por bactérias patológicas<sup>5</sup>. Com a queda estrogênica no período de perimenopausa, o pH vaginal tende a ficar mais alcalino, tornando a vagina mais propensa a infecções<sup>6</sup>.

Além de atuar na manutenção do pH vaginal adequado, o estrogênio também mantém o epitélio vaginal mais espesso, com superfície rugosa e aumenta a vascularização e a lubrificação vaginais. Com a queda dos níveis estrogênicos na corrente sanguínea, o epitélio vaginal se torna pálido, fino,

menos elástico e progressivamente mais plano. Também ocorre diminuição do colágeno e da elastina, perda da função das células musculares, aumento da densidade dos tecidos conectivos e diminuição da vascularização<sup>7</sup>.

Em consequência dessas alterações, a vagina pode se encurtar e se estreitar. Também pode haver alteração da anatomia dos lábios internos e constrição do intróito vaginal. A circulação sanguínea e as secreções vaginais se tornam mais escassas e a flexibilidade e a elasticidade da parede vaginal diminuem, tornando o tecido mais friável. Por derivarem da mesma origem embriológica, as estruturas do trato urinário também possuem receptores de estrogênio e, portanto, também são afetadas pela queda desse hormônio, assim como a musculatura pélvica e a fáscia endopélvica<sup>7</sup>.

Durante anos, vários termos distintos foram utilizados para se referirem aos sintomas genitais e urinários relacionados à menopausa, como atrofia vulvovaginal. Em 2013, foi definido na Conferência de Terminologia da Sociedade Americana de Menopausa junto à Sociedade Internacional para Estudos da Saúde Sexual Feminina que o termo mais adequado para a descrição das alterações encontradas seria Síndrome Geniturinária da Menopausa (SGM)<sup>8; 9</sup>.

A SGM é uma condição crônica e progressiva que envolve vários sinais e sintomas do trato genital inferior feminino associados à diminuição do nível de estrogênio sérico circulante<sup>8; 9</sup>.

Entre as mudanças físicas encontradas na SGM temos alterações nos lábios externos e internos, clitóris, vestíbulo e intróito vaginal, vagina, uretra e bexiga. Os sintomas relatados são secura, queimação, prurido e irritação vaginal, além de sintomas sexuais como falta de lubrificação, desconforto ou dor e os sintomas urinários como urgência miccional, disúria e infecções urinárias recorrentes<sup>8; 9; 10; 11; 12</sup>.

A incidência da SGM tem ampla variação e é encontrada em 27% a 84% das mulheres que se encontram na transição menopausal ou menopausadas. As principais queixas são dispareunia (40%-77%); secura vaginal (27-55%) e sintomas urinários (6-36%). Essa incidência pode chegar a 70% nas pacientes que trataram câncer de mama, devido a insuficiência gonadal mais brusca

causada pelos tratamentos realizados como quimioterapia, ooforectomia profilática e terapia hormonal<sup>13; 14</sup>.

É importante lembrar que alguns diagnósticos diferenciais devem ser investigados. Entre eles condições alérgicas e inflamatórias como líquen escleroso, dermatite de contato, candidíase, corpos estranhos ou vulvodínea, além de doenças sistêmicas como a *diabetes mellitus*, o lúpus eritematoso sistêmico e as desordens psicológicas<sup>8</sup>.

A SGM gera grande impacto na saúde da mulher, com importante perda de qualidade de vida, diminuição da saúde sexual e bem estar, e aparecimento de sintomas psicológicos<sup>13</sup>.

Avaliando-se a saúde sexual, estudos mostram que mulheres na pós-menopausa se mantêm sexualmente ativas. Em uma análise com 94.000 mulheres menopausadas com idade entre 50-79 anos, mais da metade (52%) relatou ter tido relações sexuais no último ano. Em outro estudo, com mulheres casadas entre 70 a 79 anos, 22% mantinham atividade sexual<sup>15</sup>.

No estudo VIVA (*Vaginal Health: Insights, Views e Attitudes*) publicado em 2012, com 3.520 mulheres na pós menopausa entre 55 e 65 anos de idade de vários países, os autores encontraram que 45% tinham sintomas vaginais e 32% nunca procuraram um ginecologista<sup>16</sup>. A maioria das mulheres relatou que a atrofia vaginal impactou negativamente suas vidas, especialmente a intimidade sexual (64%), as relações sexuais com o parceiro (32%), a qualidade de vida geral (32%), a sensação de estar saudável (21%) e de se sentir atraente (21%).

Mais recentemente, foi publicado o VIVA-LATAM (*Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes - Latin-America*), que avaliou através de questionário online 2.509 mulheres de cinco países: Brasil, Argentina, Chile, Colômbia e México<sup>17</sup>. Com o início da menopausa, 57% das mulheres reportaram desconforto vaginal, entre eles secura vaginal (80%), dor durante a relação sexual (43%), prurido (35%), perda urinária involuntária (28%), queimação (26%) e dor (7%) ao tocar na vagina. Apenas 35% consideraram os sintomas leves, 58% consideraram moderados e 7% os consideraram severos. Para a maioria, o desconforto vaginal pode ter efeitos negativos em vários aspectos da sua vida, com impacto nos seus relacionamentos íntimos.

Devido ao caráter crônico dos sintomas de hipoestrogenismo, o tratamento a longo prazo pode ser necessário para mantê-los controlados. O principal objetivo do tratamento é o alívio dos sintomas e, para isso, várias opções terapêuticas estão disponíveis, entre elas tratamentos hormonais e não hormonais. A decisão por qual tratamento utilizar varia de acordo com sua eficácia e segurança, assim como com a severidade dos sintomas e preferência de cada paciente<sup>10; 13; 18</sup>.

Para os sintomas mais brandos está indicado uso de lubrificantes e hidratantes vaginais. Os lubrificantes usados via vaginal oferecem alívio temporário e seu uso está indicado durante as relações sexuais. Eles diminuem o desconforto gerado pela fricção da relação sexual e o uso regular tem sido associado a aumento do prazer e da facilidade em se atingir o orgasmo. Os hidratantes vaginais podem ter um efeito mais duradouro, especialmente em mulheres que mantêm relações sexuais frequentes. São produtos bioadesivos que objetivam reduzir os sintomas diários da SGM e facilitar a relação sexual. Devem ser aplicados de duas a três vezes por semana, independente da frequência sexual<sup>8</sup>.

A administração de estrogênio tópico via vaginal é atualmente considerada o padrão ouro de tratamento dos sintomas da SGM, e oferece melhora a longo prazo com a manutenção do seu uso. O uso tópico possibilita pouca absorção sistêmica e melhora clínica significativa dos sintomas<sup>19; 20</sup>. Entre as opções de estrogênio tópico estão o estriol, o promestrieno e o estrogênio equino conjugado.

Algumas mulheres, todavia, não desejam ou não se adaptam a repetidas aplicações de cremes ou óvulos vaginais e outras tem contraindicações<sup>10; 11; 18</sup>. A média de aderência à medicação é bem variável, de 52% nas usuárias de cremes vaginais a 74% nas usuárias de óvulos vaginais<sup>21</sup>. Entre os efeitos adversos mais comuns estão corrimento vaginal, candidíase vulvovaginal, sangramento vaginal e dor mamária<sup>8</sup>.

A terapia hormonal sistêmica é indicada quando há sintomas vasomotores e/ou perda de massa óssea e pode melhorar os sintomas genitourinários. Entretanto, 10% a 20% das mulheres mantêm os sintomas relacionados à SGM,



necessitando de tratamento adicional que pode ser com o estrogênio tópico associado ao uso oral<sup>11</sup>.

Devido ao grande impacto da SGM na saúde da mulher, outros tratamentos vêm sendo estudados e aplicados. As terapias baseadas em energias estão sob investigação, entre elas o Laser de CO<sub>2</sub> fracionado, que já demonstrou segurança e efetividade no tratamento da pele, no rosto e pescoço, e Laser não ablativo como o *Erbium:YAG-laser*. Os dispositivos de radiofrequência também estão em estudo para aplicação nos sintomas da SGM<sup>22; 23</sup>.

O *laser* é um dispositivo que funciona baseado no fenômeno inversão de população, ou seja, absorção de energia para que a maior parte dos átomos se excitam (elétrons "saltem" para camadas mais distantes do núcleo atômico). Após a inversão de população, deve haver um regresso ao estado fundamental com liberação de fótons gêmeos (luz coerente)<sup>24</sup>.

Todo equipamento *laser* possui três elementos essenciais: (1) o meio *laser*, que pode ser de dióxido de carbono; (2) a fonte de excitação, que pode ser uma lâmpada de *flash* ou um arco elétrico, que elevará as moléculas ou átomos do meio de irradiação *laser* do estado de repouso até um estado de excitação, cujo retorno ao estado de repouso gera a emissão espontânea de um fóton; e, por fim, (3) dois espelhos, situados nas extremidades de uma câmara ressonante, que refletem a luz emitida de volta às moléculas ou átomos do meio *laser*. Dessa maneira, o funcionamento desses três elementos gera uma emissão de luz que, ao incidir sobre outras moléculas ou átomos do meio, acaba por elevar ao estado de excitação novos elétrons que estavam em órbitas menores, os quais, por sua vez, ao retornarem ao estado de repouso, liberam novos fótons, ou seja, novas ondas de luz, que incidirão sobre outros átomos em repouso, formando uma reação em cadeia<sup>24</sup>.

Apresenta efeitos benéficos para os tecidos irradiados, como ativação da microcirculação, produção de novos capilares, efeitos anti-inflamatórios e analgésicos, além de estímulo ao crescimento e à regeneração celular<sup>24</sup>. O entendimento da interação entre os *lasers* e os tecidos baseia-se principalmente

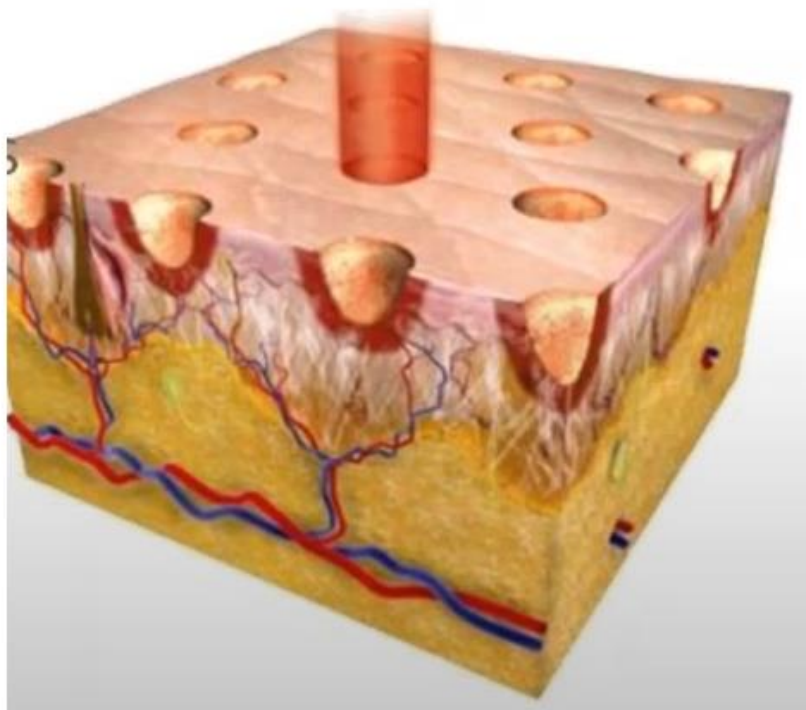
no entendimento das reações que podem ser induzidas nesses tecidos pela luz *laser*.

Cada tipo de *laser* resulta em luz de comprimento de onda específico e cada comprimento de onda reage de uma maneira diferente com cada tecido. Outro fator importante é a densidade de energia, que é a quantidade de energia por unidade de área entregue aos tecidos. Temos também que considerar os fatores temporais, tais como: a forma de emissão de luz (contínua ou pulsátil), a taxa de repetição e a largura do pulso, para *lasers* de emissão pulsátil<sup>24</sup>.

A radiação *laser* interage com a matéria viva por meio dos processos ópticos de reflexão, transmissão, espalhamento e absorção. Ao incidir no tecido biológico, parte da luz não penetra, sendo refletida. A porção de luz que penetra no tecido será dividida em uma parte que será absorvida, outra parte que será espalhada e ainda outra que será transmitida. Quando a luz é absorvida, a energia entregue irá provocar efeitos: fotoquímicos, térmicos, por fotoablação, por ablação induzida por plasma e ainda por fotodisrupção<sup>24</sup>. Para que haja efeito clínico é necessário que a luz seja absorvida pelo tecido. 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<sup>24</sup>.

O Laser de CO<sub>2</sub> fracionado atua emitindo luz a 10.600nm e tem alta afinidade pela água, maior constituinte da mucosa dos tecidos (Figura 1). Os feixes fracionados de luz penetram áreas do tecido, são absorvidos e transformados em calor e conduzidos aos tecidos adjacentes. Assim, geram pequenas lesões no epitélio e na lâmina própria que em resposta estimulam a remodelação do colágeno, a regeneração tecidual e angiogênese<sup>25</sup>.

**Figura 1** - Imagem ilustrativa dos feixes fracionados de luz penetrando no tecido



(Imagem de <https://locatolasers.com.br/equipamentos/monalisa-touch/>)

Em 2011, Gaspar *et al.* demonstraram pela primeira vez que o Laser de CO<sub>2</sub> fracionado gera melhora clínica e histológica na atrofia vaginal<sup>10; 14</sup>. Realizaram um estudo prospectivo entre dezembro de 2009 e dezembro de 2010 que incluiu mulheres na transição menopausal e pós-menopausa com sinais e sintomas de hipotrofia e atrofia vaginal leve a moderada. As pacientes foram divididas em dois grupos: um que fez uso de plasma rico em plaquetas (PRP), exercícios pélvicos e Laser de CO<sub>2</sub> fracionado e outro, chamado de grupo controle, que recebeu PRP e exercícios pélvicos. Os sintomas seca vaginal, dispareunia, queimação e irritação local foram analisados. Todas as pacientes foram submetidas a biópsia vaginal e responderam a questionários de saúde sexual. Foram realizadas três sessões de Laser de CO<sub>2</sub>, três aplicações de PRP e exercícios pélvicos por quatro meses<sup>14</sup>.

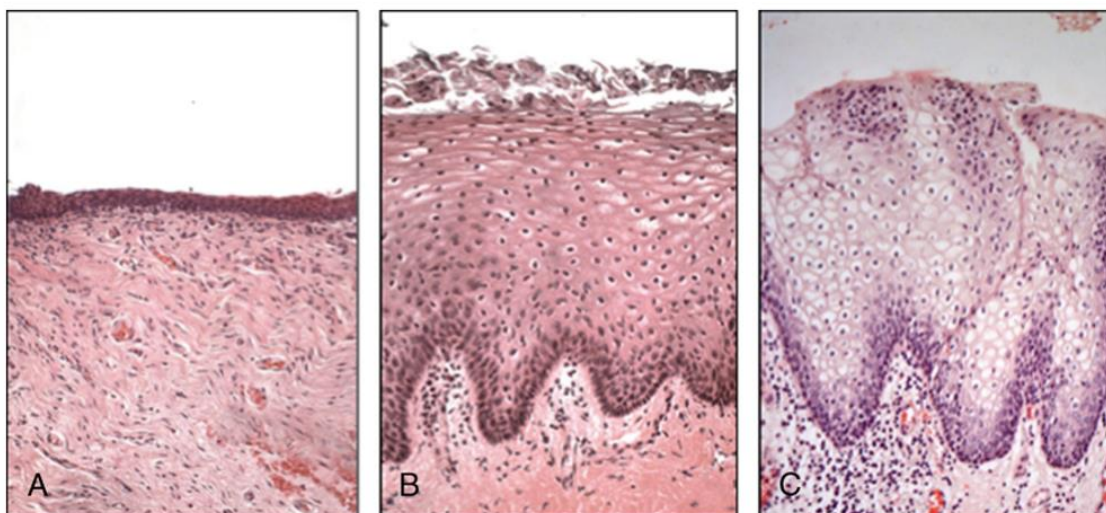
Para as três sessões de Laser de CO<sub>2</sub>, foi utilizado equipamento italiano da DEKA com scanner transvaginal especial, com capacidade de fracionar a luz

do laser e reduzir o pulso inicial (D-pulse), além de minimizar a vaporização enquanto mantinha o efeito termal que estimula a produção de colágeno, angiogênese e celularidade da mucosa das paredes vaginais<sup>14</sup>.

Após o tratamento, observou-se melhora da secura vaginal em 67,5% dos casos, melhora da dispareunia em 62,5% dos casos e melhora de 50% dos sintomas de irritação local e queimação. No grupo controle, observou-se melhora da secura vaginal em 23% dos casos, melhora da dispareunia em 15,4% dos casos e melhora de 19,2% da irritação local<sup>14</sup>.

Na análise histológica, foi observado aumento significativo do componente da matriz extracelular e da atividade dos fibroblastos, além de neoangiogênese no grupo de estudo. O aumento da espessura do epitélio vaginal e do glicogênio foi significativamente maior no grupo de estudo do que no grupo controle<sup>14</sup> (Figura 2).

**Figura 2** - Cortes histológicos da mucosa vaginal



Legenda: A – Mucosa vaginal atrófica sem tratamento . B – Mucosa vaginal da mesma pessoa 2 meses após o tratamento com laser de CO2 fracionado. C- Mucosa vaginal normal na idade reprodutiva (menacme)

Fonte: Salvatore *et al*, 2015<sup>26</sup>.

Subsequentemente, Salvatore *et al.* em 2014 reportaram um estudo piloto prospectivo, que incluiu mulheres menopausadas com sintomas compatíveis

com SGM. Foram realizadas três sessões de Laser de CO<sub>2</sub> (SmartXide<sup>2</sup>V<sup>2</sup>LR, Monalisa Touch, DEKA) a intervalos mensais com os seguintes parâmetros para aplicação vaginal: *Dot power* 30W, *Dwell time* 1000µs, *Dot spacing* 1.000µm e parâmetro *SmartStack* de 1 a 3. Para região do vestíbulo, o *Dot Power* foi reduzido para 20W<sup>18</sup>.

Em uma amostra de 49 pacientes, 86% relataram secura no início do tratamento, 90% relataram queimação, 80% relataram prurido, 74% relataram disúria e 100% das sexualmente ativas relataram dispareunia. Ao final, cada um desses sintomas obteve melhora significativa após as três sessões de laser realizadas. Esse estudo demonstrou que o Laser de CO<sub>2</sub> fracionado microablativo é efetivo. Os efeitos positivos foram percebidos na primeira sessão, com melhora progressiva tanto dos parâmetros físicos quanto psicológicos nas sessões seguintes<sup>10: 18</sup> (Figura 3).

**Figura 3** - Modo de aplicação do Laser de CO<sub>2</sub> fracionado vaginal



(Imagem de [https://www.youtube.com/watch?v=iPMKtNxH03k&ab\\_channel=OrangeCoastWomen%27sMedicalGroup](https://www.youtube.com/watch?v=iPMKtNxH03k&ab_channel=OrangeCoastWomen%27sMedicalGroup))

S. Athanasiou *et al.* em Atenas, 2017, analisaram se o aumento no número de sessões de Laser de CO<sub>2</sub> de três para quatro ou cinco na SGM moderada a severa poderia melhorar a eficácia e os resultados do tratamento em relação a função sexual feminina<sup>27</sup>. Nesse estudo, após três sessões, todos

os resultados apresentaram melhora significativa. Após a quarta sessão, uma melhora maior foi notada, sem aumento na frequência das relações sexuais; e após a quinta sessão, houve ainda melhora de vários desfechos, porém quatro resultados não apresentaram diferença: desejo, excitação, orgasmo e satisfação sexual.

Esse estudo sugere que a dispareunia e a secura vaginal na pós-menopausa reduzem em intensidade e frequência progressivamente com a realização de três a cinco sessões de Laser de CO<sub>2</sub>. Ainda, mostra que a função sexual feminina melhora significativamente, atingindo níveis de normalidade em 40 a 84% das pacientes, dependendo do número de sessões realizadas. Entretanto, ainda não é possível distinguir quais mulheres necessitarão da quarta ou quinta sessões apenas com base nas características pré-tratamento<sup>27</sup>.

Quanto aos efeitos colaterais do uso de Laser de CO<sub>2</sub>, a maioria das pacientes relata desconforto leve ou ausente durante o procedimento. Depois de um a dois dias, algumas relatam sensação de queimação e prurido e, raramente, vermelhidão, sensação de tremor e dormência<sup>11; 12; 18</sup>. Em alguns relatos de casos, houve descrição de sangramento discreto, lacerações de canal vaginal após retorno da atividade sexual, dispareunia persistente após o tratamento e fibrose de parede vaginal<sup>11; 28</sup>.

São contraindicações ao Laser de CO<sub>2</sub> as infecções genitais ativas, gestação, prolapso que ultrapassam o hímen, história de cirurgia pélvica reconstrutiva com tela e histórico de dificuldade de cicatrização<sup>25</sup>.

Um estudo publicado na revista *Menopause* em 2017 comparou o tratamento dos sintomas da SGM em um estudo duplo cego placebo controlado e randomizado, com três grupos: estriol vaginal três vezes por semana durante 20 semanas; Duas sessões de Laser de CO<sub>2</sub> com intervalo de quatro semanas; Estriol tópico três vezes por semanas por 20 semanas associado a Laser de CO<sub>2</sub> duas sessões com intervalo de quatro semanas. Para análise, avaliaram o *Vaginal Health Index* (VHI), escala de sintomas como dispareunia, secura e queimação, índice de função sexual feminina (IFSF) e secreção vaginal. Esse estudo foi o primeiro a comparar os efeitos do tratamento estrogênio tópico e

Laser de CO2 fracionado. Todos os grupos resultaram em melhora dos parâmetros avaliados, sem diferenças significativas<sup>29</sup>.

Politano *et al.*, 2019, publicaram na Revista *Menopause* um estudo que comparou o uso do Laser de CO2 fracionado com uso de promestrieno tópico e lubrificantes para tratamento da SGM. Eles observaram melhora importante da elasticidade e da secreção vaginal, além de melhora no pH nos grupos promestrieno e Laser de CO2. Houve melhora mais significativa da maturação celular vaginal com redução das células basais e proliferação das células superficiais no grupo do Laser de CO2<sup>30</sup>.

Em revisão sistemática e metanálise publicada na revista *Maturitas* em 2017, Pitsouni *et al.* avaliaram quatorze estudos, envolvendo 542 mulheres, sendo dez estudos envolvendo Laser de CO2 fracionado e quatro com Laser não ablativo fototermal Erbium:YAG-laser. Dois estudos eram prospectivos e usaram estriol como grupo controle, ambos comparados com o Erbium:YAG-laser. Todos os protocolos de tratamento utilizaram três sessões de tratamento. Em todos os estudos foram avaliados os seguintes sintomas: dispareunia, secura, prurido, queimação e disúria, em escalas que variaram de 0-3 e de 0-10. Sintomas urinários e sexuais foram analisados através de questionários específicos. Todos os desfechos primários tiveram melhora importante, com pontuações bem distintas no início e no término do tratamento. Porém, o nível de evidência foi considerado baixo para secura, dispareunia e incontinência urinária e muito baixo para prurido, queimação e disúria<sup>31</sup>.

No geral, a incontinência urinária diminuiu significativamente um mês após o término do tratamento, mantendo-se estável por até 6 meses de acompanhamento. Quanto aos desfechos secundários, os resultados do Índice de Função Sexual Feminina (IFSF - Anexo 5) teve melhora importante, ainda que com nível de evidência baixo. A satisfação sexual das participantes e o *VHI* (Anexo 6) também melhoraram em todos os estudos analisados<sup>31</sup>.

Entre as mudanças histopatológicas, foi observado aumento da espessura do epitélio vaginal, assim como melhora da vascularização e angiogênese. O número de fibroblastos e a síntese de componentes da matriz extracelular aumentou. Os estudos envolvendo Laser de CO2 também

reportaram altos níveis de glicogênio armazenados nas células epiteliais. Obtiveram aumento da flora vaginal normal, com aumento dos lactobacilos e diminuição de bactérias patogênicas, além da redução significativa do pH vaginal<sup>31</sup>.

O Vaginal Health Index (VHI) (ANEXO F) é uma ferramenta clínica que permite a avaliação do grau da atrofia genital pela avaliação de cinco parâmetros clínicos, sendo eles: elasticidade vaginal, secreção vaginal, pH, integridade da mucosa vaginal e lubrificação. Esse escore varia de 5 a 25 pontos e quanto mais baixa é a sua pontuação, pior é o grau da atrofia<sup>32</sup>.

O Índice de Função Sexual Feminina (IFSF) (ANEXO C) é um questionário que tem seis categorias de análise: desejo, excitação, lubrificação, orgasmo, satisfação e dor (dispareunia). Ao final, as pontuações são corrigidas e somadas, gerando um escore final. Escores mais altos se correlacionam a melhor função sexual<sup>33</sup>.

Como outra opção para o tratamento da SGM surgiu a Radiofrequência Fracionada Microablativa (RFFMA).

A eletrocirurgia de alta frequência teve seu início em 1978 quando foi definida a frequência ideal para corte e coagulação de uma corrente alternada, ou seja, que alterna sua polaridade em 4.000.000 ciclos/segundo. Essa frequência está na faixa de rádio FM, passando por isso a ser chamada de radiofrequência. Correntes alternadas de alta frequência geram campo magnético que é liberado na ponta do eletrodo acoplado ao aparelho, de tal maneira que a ação do sistema será obtida por ondas eletromagnéticas e não por corrente elétrica, o que explica efeito muito semelhante ao laser de CO<sub>2</sub>. Trata-se, portanto, de um processo de corte e/ou coagulação, dependendo do tipo de corrente selecionada<sup>34</sup>.

A alta frequência faz com que cargas negativas e positivas oscilem dentro das células elevando a temperatura rapidamente a 100 graus e acarretando sua vaporização. O tipo de ponteira usada vai determinar a concentração de energia num ponto; então, quanto menor a área de contato (ponta do eletrodo), maior o poder de ablação ou evaporação. Existem três modos de aplicação: Cut (20%



de coagulação e 80% corte), Low Blend (50% de coagulação e 50% corte) e High Blend (80% coagulação e 20% corte).

A radiofrequência é radiação entre 30KHz e 300MHz no espectro eletromagnético que gera calor. Esse tipo de calor alcança os tecidos mais profundos, criando energia e forte calor sobre as camadas mais profundas da pele, mantendo a superfície resfriada e protegida, ocasionando a contração das fibras colágenas existentes e estimulando a formação de novas fibras, tornando-as mais eficientes na sustentação da pele<sup>34</sup>.

Os efeitos térmicos da radiofrequência provocam a desnaturação do colágeno, promovendo imediata e efetiva contração de suas fibras, ativando fibroblastos e levando à neocolagênese, à reorganização das fibras colágenas e ao subsequente remodelamento do tecido. A RFFMA é procedimento novo que utiliza sistema de fracionamento energético randômico que respeita o tempo de relaxamento térmico tecidual de maneira semelhante ao laser de CO2 fracionado, porém empregando fonte energética distinta<sup>34</sup>.

O fracionamento energético consiste na distribuição de energia em pontos equidistantes, produzindo colunas microscópicas de lesões térmicas na epiderme e na derme superior, que resultam em colunas microscópicas de tecido tratado, intercaladas com áreas não tratadas, permitindo uma reepitelização mais rápida<sup>34</sup>.

O aquecimento dos tecidos ativa a micro-remodelação, através da ativação da cascata das heat Shock proteínas, estimulando fibroblastos e conseqüentemente, iniciando a neocolanogênese e elastogênese<sup>35</sup>.

No Brasil, o primeiro relato do uso dessa tecnologia para sintomas vaginais, previamente utilizada para tratamentos na dermatologia, foi publicado em 2017 por Kamilos & Borelli, em um estudo piloto com 14 mulheres, onde obtiveram melhora significativa dos sintomas relacionados à SGM<sup>36</sup>.

No estudo de Kamilos & Boreli, foi utilizado um eletrodo vaginal acoplado ao acessório FRAXX do aparelho *Wavetronic* 6000 que foi desenvolvido para aplicações vulvovaginais. (Figuras 4 a 6)

**Figura 4** - Aparelho Megapulse HF FRAXX 6000 - Acessório Wavetronic – Loktal



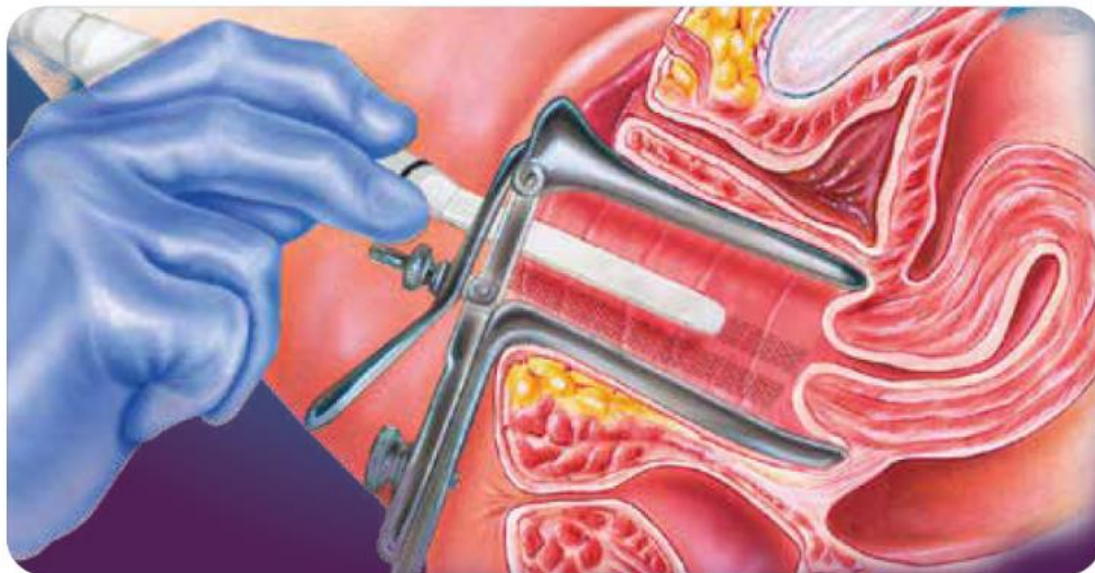
(Imagem de <https://www.loktal.com/wavetronic-6000-touch>)

**Figura 5** - Caneta vaginal com 64 microagulhas – eletrodo Linly



(Imagem de <https://www.bleymed.com.br/eletrodo-linly-para-fraxx---loktal/p>)

**Figura 6** - Método de aplicação da radiofrequência fracionada microablativa na vagina



(Imagem de <https://www.loktal.com/conjunto-wavetronic-6000-touch-megapulse-hf-fraxx-wavevac-dual>)

Após três aplicações, houve melhora dos parâmetros de qualidade de vida (geral, saúde, física, psicológico e relações sociais). Em relação aos índices analisados da função sexual pelo IFSF (Anexo 5), houve melhora significativa geral e em relação a desejo, lubrificação, satisfação e dor, sem melhora nos quesitos excitação e orgasmo. Quanto à satisfação ao tratamento, observou-se que a maioria se sentia curada ou muito melhor (29% e 64%, respectivamente; total de 92,6%) e estava muito satisfeita ou satisfeita (43% e 57%, respectivamente; total de 100%).

Após essa publicação, *Sarmiento et al.* publicaram em 2020 um estudo que realizou aplicação de 3 sessões de RFFMA em 55 pacientes com queixas relacionadas à SGM. Após o tratamento, foi observado aumento na porcentagem de *Lactobacillus* spp, com consequente diminuição do pH vaginal. Em relação à maturação celular, houve redução das células parabasais e aumento das células superficiais vaginais. Também foi observado aumento do *VHI*, que passou de uma média de pontuação de 13,2 no início do tratamento para 22,5 ao término do tratamento. Essas alterações possibilitaram um epitélio vaginal menos propenso a infecções e inflamações<sup>31; 32</sup>.

Em estudo de revisão do uso de terapias baseadas em energias para SGM observou-se que o uso de laser Erbium, Laser de CO2 ou da RFFMA melhoraram os sintomas relacionados a incontinência urinaria de esforços, com a constrição de 30% da área subureteral da vagina, associada com neocolanogênese, elastogênese e angiogênese<sup>33</sup>.

Outra aplicação possível para a radiofrequência na ginecologia é no tratamento do líquen escleroso vulvar. Após 2 a 3 sessões, grande parte das pacientes relataram terem ficado assintomáticas, e aproximadamente 40% delas, referiram remissão completa dos sintomas, com intervalo de 7 a 16 meses<sup>34</sup>.

Em revisão sistemática publicada em 2021 por Sarmento et al, 49 estudos sobre o tratamento da SGM com as tecnologias de Laser de CO2 fracionado, Laser Erbium e RFFMA foram avaliados e chegou-se à conclusão de que essas são terapias promissoras e seguras, tanto no aspecto clínico quanto nas mudanças patofisiológicas<sup>35</sup>.

Em geral, os principais benefícios do uso de energias no tratamento da SGM são o espessamento do epitélio não queratinizado, o aumento da angiogênese local, a melhora da lubrificação, a normalização do microbioma genital, o declínio no pH vaginal, o desenvolvimento de novas fibras de colágeno e a restauração da arquitetura vaginal, melhorando a elasticidade e diminuindo a frequência de microtraumas<sup>37</sup>.

Muitas mulheres não toleram o uso frequente dos cremes de estrogênio e existem poucos trabalhos comparando diretamente o uso de diferentes energias com o estrogênio local. Por isso, são necessárias mais investigações que comparem esses benefícios, além de avaliarem a adesão aos tratamentos e as suas complicações.

Diante do exposto, os vários sinais e sintomas da SGM são comuns, causam diminuição na qualidade de vida das mulheres na pós-menopausa e prejuízos à função sexual. Por isso, a pesquisa de novas opções terapêuticas para essa patologia continua se desenvolvendo. Torna-se importante a comparação da eficácia do tratamento considerado padrão ouro (estrogênio tópico) com novos tratamentos disponíveis, como as energias, entre elas o Laser

de CO2 fracionado e a RFFMA, que tem mecanismo de ação semelhante e menor custo.

Esse trabalho tem como hipótese principal que a eficácia do uso de energias para o tratamento da SGM, seja com Laser de CO2 ou com RFFMA, não é inferior a terapia tópica medicamentosa com promestrieno vaginal, considerada atualmente como terapia medicamentosa padrão. Portanto, teríamos opções como o Laser de CO2 ou a RFFMA. Contudo, há antes a necessidade de comparar as três terapias.

## **2. Objetivos**

### **2.1 Geral**

Avaliar e comparar os efeitos do uso do estrogênio tópico (Promestrieno) com uso do Laser de CO2 fracionado e da Radiofrequência Fracionada Microablativa no tratamento dos sintomas da Síndrome Geniturinária da Menopausa.

### **2.2 Específicos**

1. Avaliar e comparar a melhora dos sintomas da SGM após os três tratamentos realizados;
2. Avaliar e comparar a melhora da qualidade de vida das participantes após os tratamentos realizados;
3. Analisar a melhora da função sexual das participantes;
4. Comparar os efeitos adversos relacionados aos tipos de energias usadas no tratamento da SGM.

### **3. Métodos**

#### **3.1 Pacientes**

##### **3.1.1 Local de estudo**

O estudo foi realizado nos Ambulatórios de Climatério e Patologia do Trato Genital Inferior da Divisão de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em 23/10/2017, sob o número 2.395.796 (Anexo A).

Para selecionar as participantes, foram divulgados comunicados pelo Centro de Comunicação Institucional do Hospital Clínicas, no período de agosto e setembro de 2019, através de divulgação interna aos funcionários do Hospital das Clínicas e de divulgação em rádio. As interessadas entraram em contato com as pesquisadoras pelos números de celular disponibilizados ou presencialmente, no ambulatório de ginecologia, para agendar uma avaliação. Ao todo, 95 mulheres interessadas se apresentaram para primeira consulta presencial entre setembro de 2018 a outubro de 2019. Dessas, 20 não se enquadraram nos critérios de inclusão ou tinham critérios para exclusão, entre eles alterações na colpocitologia oncótica, idade fora dos critérios de inclusão, comorbidades sem controle clínico, uso vigente de terapia hormonal e mulheres não menopausadas.

##### **3.1.2 Critérios de Elegibilidade**

###### **3.1.2.1 Critérios de inclusão**

- ✓ Idade igual ou superior a 40 anos e menor que 65 anos
- ✓ Menopausa clínica - última menstruação há pelo menos 1 ano da data de recrutamento

- ✓ Medida de FSH > 25 UI/ml e estradiol < 20 pg/mL
- ✓ Sinais e sintomas da SGM
- ✓ Ausência de tratamento hormonal há pelo menos 3 meses

### 3.1.2.2 Critérios de exclusão

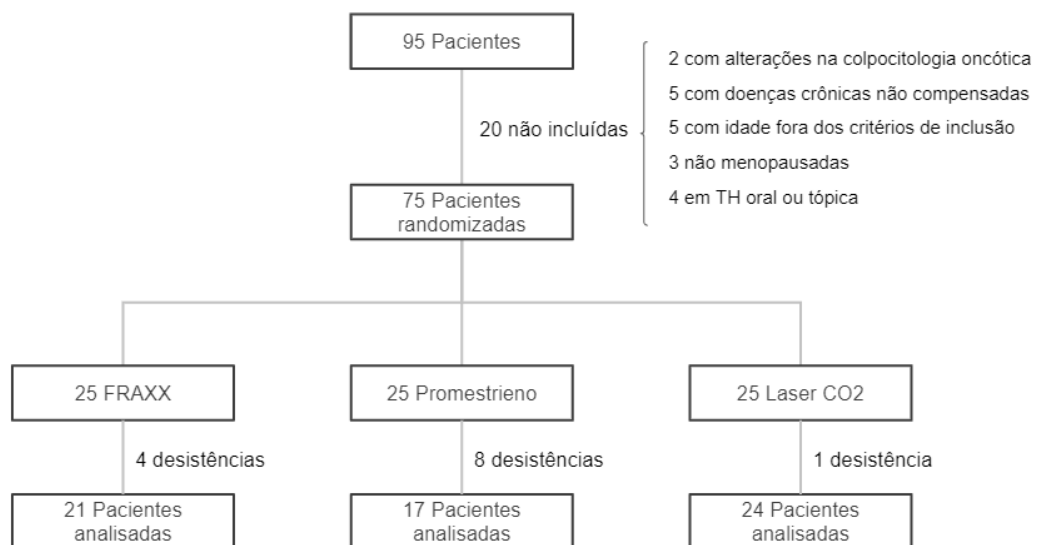
- ✓ Hímen íntegro
- ✓ Colpocitologia oncótica alterada de colo e/ou vagina
- ✓ Infecções vaginais
- ✓ Doenças do tecido conjuntivo
- ✓ Imunossupressão
- ✓ Alteração de coagulação
- ✓ Diabetes mellitus descompensado
- ✓ Tireoidopatias descompensadas
- ✓ Uso de hormônios femininos sistêmicos ou locais atuais ou há menos de 3 meses
- ✓ Uso de outras substâncias com propriedades estrogênicas atuais ou há menos de três meses

Após se encaixarem nos critérios de elegibilidade, as pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE – Anexo B).

### 3.2 Grupos de intervenção

O presente estudo foi aberto e randomizado. As pacientes foram randomizadas e alocadas em três grupos, sendo eles: Promestrieno, Laser de CO2 fracionado e Radiofrequência Fracionada Microablativa. A partir do momento da inclusão no protocolo, as pacientes foram randomizadas por ordem de chegada nos três grupos a partir de um plano de randomização gerado pelo software *Randomization Plan* criado em 19/09/2018, no site [www.randomization.com](http://www.randomization.com) (Figura 7).



**Figura 7** - Distribuição das pacientes de acordo com o grupo de intervenção

### 3.3 Métodos e visitas

Na primeira visita, todas as participantes preencheram questionário de identificação com os seguintes dados: nome completo, idade em anos, estado civil, escolaridade, profissão, raça, idade da menopausa, antecedentes obstétricos, comorbidades, vida sexual e tabagismo.

Todas as pacientes responderam ao questionário Índice de Função Sexual Feminina (Anexo C), ao Questionário de Avaliação de Incontinência Urinária (Anexo D) e ao Questionário de Qualidade de Vida Versão Brasileira (Anexo E).

Foram submetidas a exame ginecológico para avaliação de pH vaginal através do papel indicador especial 0-14' fabricado pela *Merck*, e para análise do *Vaginal Health Index - VHI* (Anexo F), além da coleta de citologia cervicovaginal.

Também relataram a intensidade para os sintomas coceira, queimação, secura e dor na relação (ausente - 0; leve - 1; moderada - 2; intensa - 3) (Anexo G).

Após os resultados dos exames e possíveis tratamentos necessários, as pacientes foram encaminhadas para realização dos tratamentos propostos de acordo com seu grupo de randomização.

As pacientes que fizeram tratamento com Laser de CO<sub>2</sub> e com RFFMA receberam um diário de sintomas (Anexos H e I) com orientação de preenchê-lo nos sete dias seguintes às três aplicações realizadas. Nesse diário, relataram a presença, intensidade e duração dos seguintes sintomas: ardência vaginal, hiperemia (vermelhidão), dor, prurido, desconforto, corrimento ou outros.

A orientação para o uso do estrogênio vaginal foi o uso do promestrieno, Promim®, produzido pela Supera, na concentração de 10mg/g. Foi orientada aplicação durante quinze dias seguidos via vaginal e, após esse período, aplicação a cada três dias, até completar três meses de tratamento. Optamos pelo uso do promestrieno devido a sua absorção desprezível por via vaginal, sem efeitos sistêmicos significantes e sua boa tolerabilidade clínica. Além disso, estudos revelam sua eficácia no tratamento das manifestações atróficas vaginais, melhora da maturação celular no esfregaço vaginal e acidificação do pH vaginal<sup>38</sup>.

A aplicação do Laser de CO<sub>2</sub> fracionado foi realizada com o aparelho *Monalisa Touch-DekA*. A paciente ficava em posição ginecológica. Aplicava-se o anestésico lidocaína *spray* 10% no vestíbulo. Após dois a três minutos, colocava-se o espéculo vaginal para limpeza das secreções das paredes vaginais. Após retirada do espéculo, era introduzido aplicador cilíndrico 360° até o fundo da vagina. Após correto posicionamento, disparava-se o laser por toda extensão da vagina com movimentos rotacionais e de retirada do aplicador, garantindo que toda extensão vaginal fosse tratada. Posteriormente, o Laser era aplicado na região do vestíbulo.

Os parâmetros utilizados foram fixos em todas as sessões: Vagina – potência 40 Watts, *Dwell time* 1000  $\mu$ s, *Dermal Optical Thermolysis* (DOT) *spacing* 800  $\mu$ m e *SmartStack function* 2; Vestíbulo – potência 30 Watts, *Dwell time* 700  $\mu$ s, *Dermal Optical Thermolysis* (DOT) *spacing* 600  $\mu$ g e *SmartStack function* 1.

O tratamento com Laser de CO2 foi realizado em três sessões com intervalos de no mínimo quatro semanas. As recomendações após o procedimento foram abstinência sexual por sete dias, uso de cremes calmantes no vestíbulo por dois a três dias e compressa fria local. Caso a paciente tivesse histórico de herpes genital, recebia prescrição de aciclovir profilático por sete dias.

A RFFMA foi aplicada com o aparelho *mega pulse* modo FRAXX 6000, Loktal com eletrodo Linly, selecionado o modo FRAXX em baixa (*low*) energia (*soft treatment*). A paciente ficava em posição ginecológica. Aplicava-se o anestésico lidocaína *spray* 10% no vestíbulo. Após dois a três minutos, colocava-se o espéculo vaginal, seguido de antissepsia vaginal com clorexidina aquosa. Após, umedecia-se as paredes vaginais com soro fisiológico a 0,9% e aplicava-se a RFFMA com a ponteira específica paralelamente à superfície da mucosa, com leve pressão. A RF era disparada através de um pedal por toda a parede vaginal (superior, inferior, laterais e diagonais) e depois na região de vestíbulo.

As recomendações após o procedimento foram abstinência sexual por sete dias, uso de cremes calmantes no vestíbulo por dois a três dias e compressa fria local. As três aplicações foram feitas com intervalo mínimo de quatro semanas. Caso a paciente tivesse histórico de herpes genital, recebia prescrição de aciclovir profilático por sete dias.

As pacientes dos três grupos retornaram quatro semanas após a terceira sessão de Laser de CO2 ou da RFFMA e com o mesmo período de uso do promestrieno tópico vaginal, quando responderam novamente ao questionário de qualidade de vida (SF-36), ao questionário sexual feminino (IFSF) e ao questionário de incontinência urinária. Foram submetidas a exame especular para avaliação clínica da atrofia genital com análise do *VHI* e nova avaliação do pH vaginal. As pacientes do grupo de Laser de CO2 e do grupo RFFMA entregaram o diário de sintomas após o tratamento.

### 3.4 Obtenção de amostras

#### 3.4.1. Citologia

Foi realizada coleta de citologia oncótica cervical através de esfregaço em lâmina com fixador.

### 3.5 Análise estatística

O processo de análise de dados da presente pesquisa iniciou-se com uma exploração descritiva resultando em tabelas de frequência para variáveis qualitativas. Estatísticas descritivas incluindo média, desvio padrão, mediana e intervalo interquartil foram calculadas para resumir as variáveis quantitativas contínuas e discretas. O teste *Kolmogorov-Smirnov* foi utilizado para avaliar a distribuição de probabilidade dos atributos quantitativos. Quando necessárias, as variáveis quantitativas foram categorizadas para ampliação das possibilidades analíticas.

Para estudar a distribuição das variáveis qualitativas de acordo com o grupo, foi empregado o teste exato de Fischer. O teste de *Kruskal Wallis* foi usado para testar a hipótese nula de que todas os grupos possuem funções de distribuição iguais contra a hipótese alternativa de que ao menos duas das populações possuem funções de distribuição diferentes. Por ser um método não paramétrico, o teste de *Kruskal-Wallis* não assume uma distribuição normal dos resíduos, diferentemente da análoga análise de variância de um fator.<sup>39</sup>

Para testar a hipótese de não modificação dos diferentes atributos quantitativos entre as diferentes intervenções no tempo, um modelo de ANOVA de medidas repetidas não paramétrica foi utilizado<sup>40</sup>. Alternativamente, um modelo de GEE (*Generalized Estimating Equations*)<sup>41</sup> foi proposto com o mesmo objetivo, contudo considerando os atributos qualitativos.

Em estudos com estrutura de medidas repetidas, onde a suposição de normalidade não é atendida ou é questionável, técnicas não-paramétricas baseadas no conceito de efeito relativo de tratamentos, proposto por Brunner et al. em 1999, podem ser aplicadas. Os resultados obtidos através desta metodologia são análogos aos resultados obtidos por técnicas paramétricas

como, por exemplo, a análise de variância. Ainda na abordagem baseada no conceito de efeito relativo de tratamentos, há a produção de análises descritivas como gráficos de perfis individuais e de médias, bem como uma tabela com estimativas dos efeitos relativos de tratamentos e limites inferiores e superiores para os intervalos de confiança (95%)<sup>42</sup>.

Há possibilidade de obter-se uma tabela com resultados de testes de contrastes especificados pelo usuário além de um gráfico com efeitos relativos de tratamentos com os respectivos intervalos de confiança, permitindo a visualização do comportamento dos tratamentos, aumentando a flexibilidade e o potencial de uso do método<sup>42</sup>.

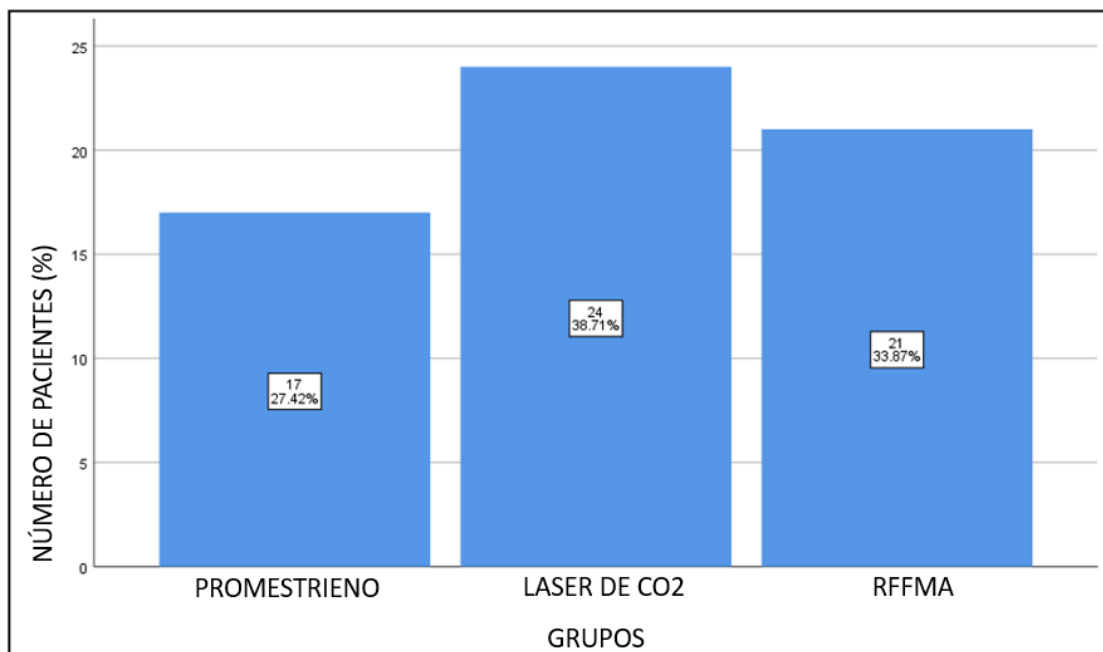
Todos os testes levaram em consideração um  $\alpha$  bidirecional de 0.05 e um intervalo de confiança (IC) de 95% e, foram realizados com apoio computacional dos softwares R (<https://www.r-project.org/>) pacote nparLD, IBM SPSS 25 (*Statistical Package for the Social Sciences*) e Excel 2016 ® (*Microsoft Office*).

## 4.Resultados

### 4.1 Casuística

Neste estudo foram avaliadas 62 mulheres, 17 (27,4%) participantes do grupo Promestrieno, 24 (38,7%) participantes do grupo Laser de CO2 fracionado e 21 (33,9%) participantes do grupo RFFMA (Figura 8). A média de idade para todos os grupos foi de 56 anos com desvio padrão variado entre 3 a 5 anos. A idade da menopausa foi de 47,0 anos ( $\pm 6,0$  anos) no grupo Promestrieno, 49,0 anos ( $\pm 5,0$  anos) no grupo Laser de CO2 e 46,0 anos ( $\pm 11,0$  anos) no grupo RFFMA.

**Figura 8** - Distribuição das pacientes de acordo com o grupo de intervenção



Proporção semelhante de mulheres brancas, de estado civil casadas, não tabagistas e com vida sexual ativa foi observada. A Tabela 1 descreve outras

características sociodemográficas e de paridade de acordo com os grupos de intervenção sem diferenças com significância estatística para nenhum deles.

**Tabela 1** - Características sociodemográficas e de paridade das mulheres avaliadas no estudo incluindo média, desvio padrão, mediana, intervalo interquartil e frequência absoluta, relativa e intervalo de confiança de 95% (IC 95%)

	Promestrieno		CO2 Laser		RFFMA		p-valor*
	Media (±DP)	Mediana(P25-P75)	Media (±DP)	Mediana(P25-P75)	Media (±DP)	Mediana(P25-P75)	
Idade	56,0(±5,0)	56,0(53,0-60,0)	56,0(±4,0)	57,0(54,0-59,0)	56,0(±3,0)	56,0(55,0-58,0)	0,908
Menopausa***	49,0(±5,0)	50,0(47,0-52,0)	47,0(±6,0)	48,0(42,0-52,0)	46,0(±11,0)	49,0(45,0-50,0)	0,692
Gestações	3,0(±1,0)	3,0(2,0-4,0)	2,0(±1,0)	2,0(2,0-3,0)	3,0(±3,0)	3,0(2,0-4,0)	0,279
Partos vaginais	2,0(±2,0)	1,0(0,0-2,0)	1,0(±1,0)	0,0(0,0-1,0)	1,0(±1,0)	1,0(0,0-2,0)	0,371
Partos cesáreas	2,0(±3,0)	1,0(0,0-3,0)	1,0(±1,0)	1,0(0,0-2,0)	1,0(±1,0)	1,0(0,0-2,0)	0,878
	Promestrieno		CO2 Laser		RFFMA		p-valor*
	N	%(IC95%)	N	%(IC95%)	N	%(IC95%)	
<b>Raça</b>							
<i>Branca</i>	11	68,8%(44,4%-86,9%)	17	70,8%(51,1%-85,9%)	12	60,0%(38,4%-78,9%)	0,534
<i>Parda</i>	3	18,8%(5,6%-42,1%)	3	12,5%(3,6%-29,7%)	7	35,0%(17,2%-56,8%)	
<i>Preta</i>	2	12,5%(2,7%-34,4%)	3	12,5%(3,6%-29,7%)	1	5,0%(0,5%-21,1%)	
<i>Indígena</i>	0	0,0%	1	4,2%(0,5%-17,9%)	0	0,0%	
<b>Estado civil</b>							
<i>Solteira</i>	3	20,0%(6,0%-44,4%)	0	0,0%	0	0,0%	0,281
<i>Casada</i>	10	66,7%(41,6%-86,0%)	20	83,3%(65,1%-94,1%)	16	84,2%(63,6%-95,3%)	
<i>Divorciada</i>	1	6,7%(0,7%-27,2%)	2	8,3%(1,8%-24,1%)	2	10,5%(2,3%-29,7%)	
<i>Viúva</i>	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
<i>União estável</i>	1	6,7%(0,7%-27,2%)	2	8,3%(1,8%-24,1%)	1	5,3%(0,6%-22,1%)	
<b>Tabagismo</b>							
<i>Não</i>	15	88,2%(67,3%-97,5%)	21	87,5%(70,3%-96,4%)	21	100,0%	0,249
<i>Sim</i>	2	11,8%(2,5%-32,7%)	3	12,5%(3,6%-29,7%)	0	0,0%	
<b>Comorbidades</b>							
<i>Não</i>	13	76,5%(53,3%-91,5%)	14	58,3%(38,6%-76,2%)	13	61,9%(40,7%-80,1%)	0,503
<i>Sim</i>	4	23,5%(8,5%-46,7%)	10	41,7%(23,8%-61,4%)	8	38,1%(19,9%-59,3%)	
<b>Uso de medicação</b>							
<i>Não</i>	13	76,5%(53,3%-91,5%)	14	58,3%(38,6%-76,2%)	13	61,9%(40,7%-80,1%)	0,503
<i>Sim</i>	4	23,5%(8,5%-46,7%)	10	41,7%(23,8%-61,4%)	8	38,1%(19,9%-59,3%)	
<b>Vida sexual ativa</b>							
<i>Não</i>	1	5,9%(0,6%-24,4%)	2	8,3%(1,8%-24,1%)	4	19,0%(6,8%-39,2%)	0,410
<i>Sim</i>	16	94,1%(75,6%-99,4%)	22	91,7%(75,9%-98,2%)	17	81,0%(60,8%-93,2%)	

\*Kruskal Wallis; \*\*Teste exato de Fischer; \*\*\* idade da menopausa.

Em relação às comorbidades, as mais prevalentes no grupo do promestrieno foram o hipotireoidismo (11,7%), a hipertensão arterial (23,5%), a

hipercolesterolemia (5,8%) e a depressão (5,8%). No grupo da RFFMA, a hipertensão arterial (23,8%), a diabetes mellitus (9,5%), o hipotireoidismo (9,5%), a hipercolesterolemia (4,7%) e a depressão (4,7%). No grupo do Laser de CO<sub>2</sub>, a hipertensão arterial (20,8%), a diabetes mellitus (8,3%), a depressão (8,3%) a psoríase (4,1%) e a enxaqueca (4,1%). Entre as medicações utilizadas estavam a levotiroxina, a losartana, a hidroclorotiazida, a metformina, a insulina, a fluoxetina, o excitalopram e o topiramato.

#### 4.2 Parâmetros quantitativos ou semi-quantitativos

Os parâmetros quantitativos ou semi-quantitativos foram avaliados de acordo com sua evolução no tempo bem como a interação entre tempos e grupos. Devido ao caráter não paramétrico das medidas em estudo, um modelo para testar o impacto das diferentes intervenções foi utilizado considerando o efeito relativo do tratamento (RTE).

Na Tabela 2, é possível verificar que entre as medidas avaliadas, nenhuma mostrou diferença entre os grupos, ou seja, apenas variação entre as avaliações em T0 (Tempo zero - início do tratamento) e T1 (Tempo um - término do tratamento) foram estatisticamente significantes ( $p < 0,05$ ), para os seguintes parâmetros:

- ✓ pH – os RTEs estimados entre 0,550 e 0,580 em T0 decrescem para 0,350 e 0,450. As medianas entre os grupos tiveram diminuição tênue. Embora o grupo Promestrieno tenha mais diferença de RTE, a interação grupo\*tempo não foi significativa ( $p = 0,164$ );
- ✓ VHI – os RTEs foram maiores na segunda avaliação em todos os grupos em média de 0,350. As medianas também foram maiores entre 5,5 e 6,5 unidades na segunda medida em todos os grupos. Nenhum grupo chama atenção na evolução ( $p = 0,101$ );
- ✓ Escore total de sintomas – a diminuição dos valores em RTE ou em mediana são consistentes nos três tempos posteriores ao T0 nos três grupos de procedimentos. Em geral, as medianas saem de 6 para 2 enquanto o RTE diminui, em média, 0,5 unidades.



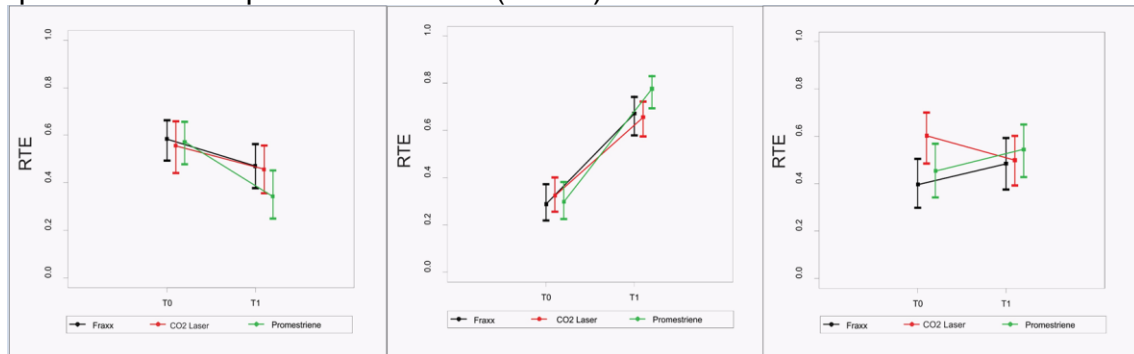
Os gráficos apresentados entre as Figuras 9 e 10 mostram as estimativas de RTE incluindo os intervalos de confiança de 95% (IC95%). Os valores dos gráficos podem ser mais bem compreendidos se analisados juntamente com os dados apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2** - Estimativas do efeito relativo do tratamento incluindo intervalo de confiança de 95% (IC95%) e mediana entre T0 e T1 de acordo com os grupos de intervenção

	Promestrieno				Laser de CO2				RFFMA				p-valor G	p-valor T	p-valor G*T
	Med	RTE			Med	RTE			Med	RTE					
		Est	IC95%Inf	IC95%Sup		Est	IC95%Inf	IC95%Sup		Est	IC95%Inf	IC95%Sup			
pH T0	6,0	0,572	0,480	0,659	7,0	0,556	0,443	0,660	6,0	0,584	0,496	0,665	0,566	<0,001	0,164
pH T1	5,0	0,343	0,251	0,455	6,0	0,457	0,359	0,560	6,0	0,471	0,380	0,565			
VHI T0	15,0	0,299	0,229	0,385	14,5	0,324	0,259	0,404	13,5	0,289	0,221	0,375	0,524	<0,001	0,101
VHI T1	21,0	0,777	0,698	0,833	20,0	0,657	0,578	0,724	20,0	0,672	0,582	0,746			
SF36 T0	99,0	0,455	0,345	0,571	103,0	0,603	0,488	0,703	97,0	0,397	0,301	0,506	0,223	0,573	0,140
SF36 T1	101,0	0,545	0,431	0,653	100,0	0,500	0,395	0,604	100,0	0,485	0,378	0,595			
Incont T0	0,0	0,443	0,333	0,561	4,0	0,552	0,467	0,633	0,0	0,447	0,342	0,560	0,203	0,446	0,567
Incont T1	0,0	0,423	0,318	0,537	5,0	0,586	0,486	0,675	3,0	0,505	0,406	0,604			
SCORE T0	5,0	0,718	0,599	0,809	6,0	0,823	0,759	0,869	6,0	0,820	0,764	0,862	0,398	<0,001	0,124
SCORE T1	-	0,546	0,486	0,605	3,0	0,519	0,436	0,601	3,0	0,508	0,421	0,594			
SCORE T2	-	0,319	0,267	0,376	1,0	0,331	0,255	0,421	2,0	0,419	0,311	0,537			
SCORE T3	1,0	0,291	0,173	0,457	2,0	0,305	0,239	0,383	2,0	0,381	0,312	0,456			

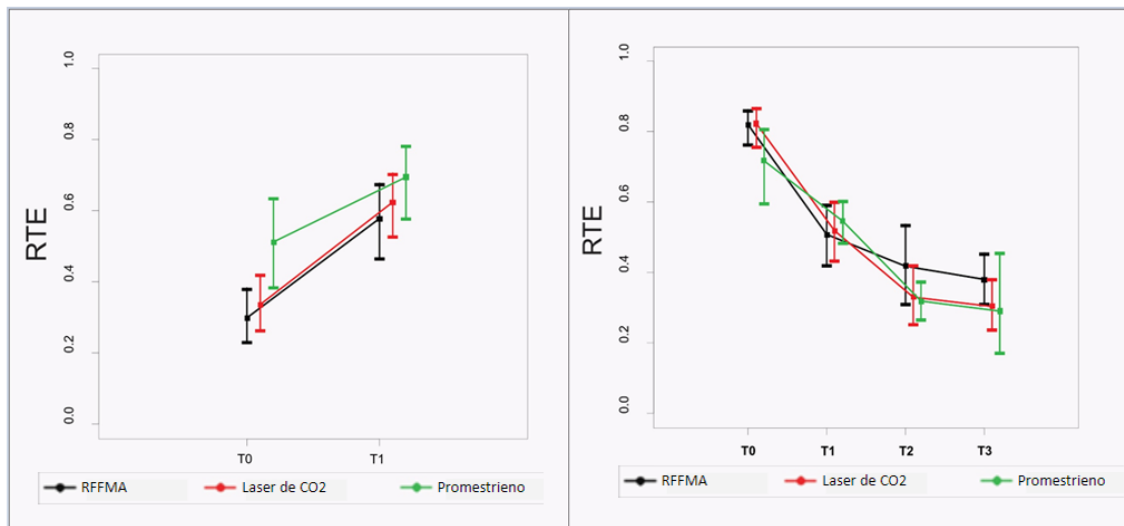
Med = Mediana e Est = estimativa

**Figura 9** – Gráfico dos efeitos relativos do tratamento para o pH, o VHI e o questionário de qualidade de vida (SF-36)



Legenda: 1 - Efeito relativo do tratamento (RTE) para pH entre T0 e T1 de acordo com os grupos de intervenção, com diferença estatística para todos os grupos ( $p < 0,001$ ); 2 - Efeito relativo do tratamento (RTE) para VHI entre T0 e T1 de acordo com os grupos de intervenção, com diferença estatística para todos os grupos ( $p < 0,001$ ); 3 - Efeito relativo do tratamento (RTE) para SF-36 entre T0 e T1 de acordo com os grupos de intervenção, sem diferença estatística para todos os grupos ( $P 0,573$ )

**Figura 10** - Gráfico dos efeitos relativos do tratamento para a avaliação da incontinência urinária e para o escore de sintomas vaginais



Legenda: 1 - Efeito relativo do tratamento (RTE) para incontinência urinária entre T0 e T1 de acordo com os grupos de intervenção, sem diferença estatística para todos os grupos ( $P 0,446$ ); 2 - Efeito relativo do tratamento (RTE) para escore de sintomas vaginais entre T0 e T1 de acordo com os grupos de intervenção, com diferença estatística para todos os grupos ( $p < 0,001$ )

Na Tabela 3, estão apresentados os resultados relativos à avaliação sexual das pacientes, através do questionário IFSF (Anexo C). Apenas as pacientes com vida sexual ativa tiveram os resultados dos seus questionários avaliados. A pontuação máxima para cada item desse questionário é de 6 pontos, com valor total de até 36 pontos.

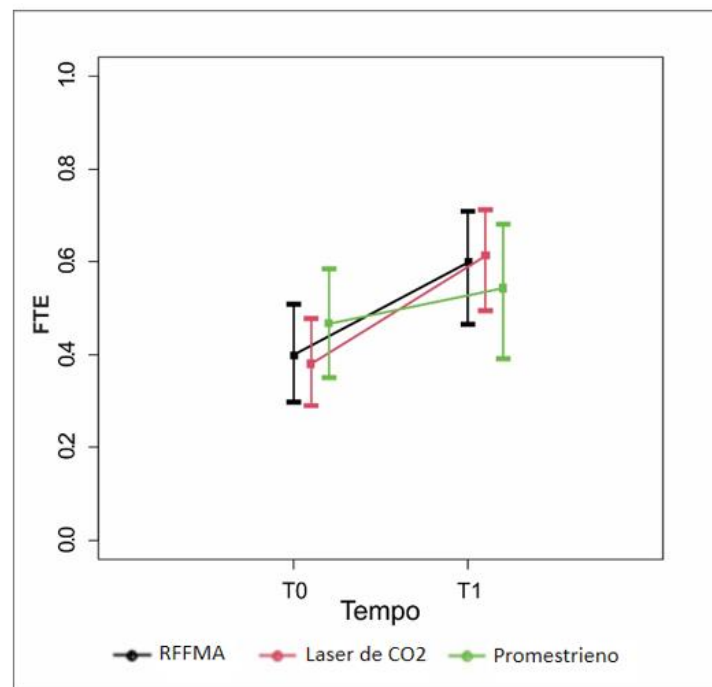
Além do escore de IFSF total, a mediana dos domínios Desejo, Excitação, Lubrificação e dor mostraram-se evoluir no tempo de forma semelhante entre os 3 grupos estudados ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 3** - Resultados do tratamento em relação ao IFSF e domínios com mediana e intervalo interquartil (IIQ) em T0 e T1 de acordo com os grupos de intervenção

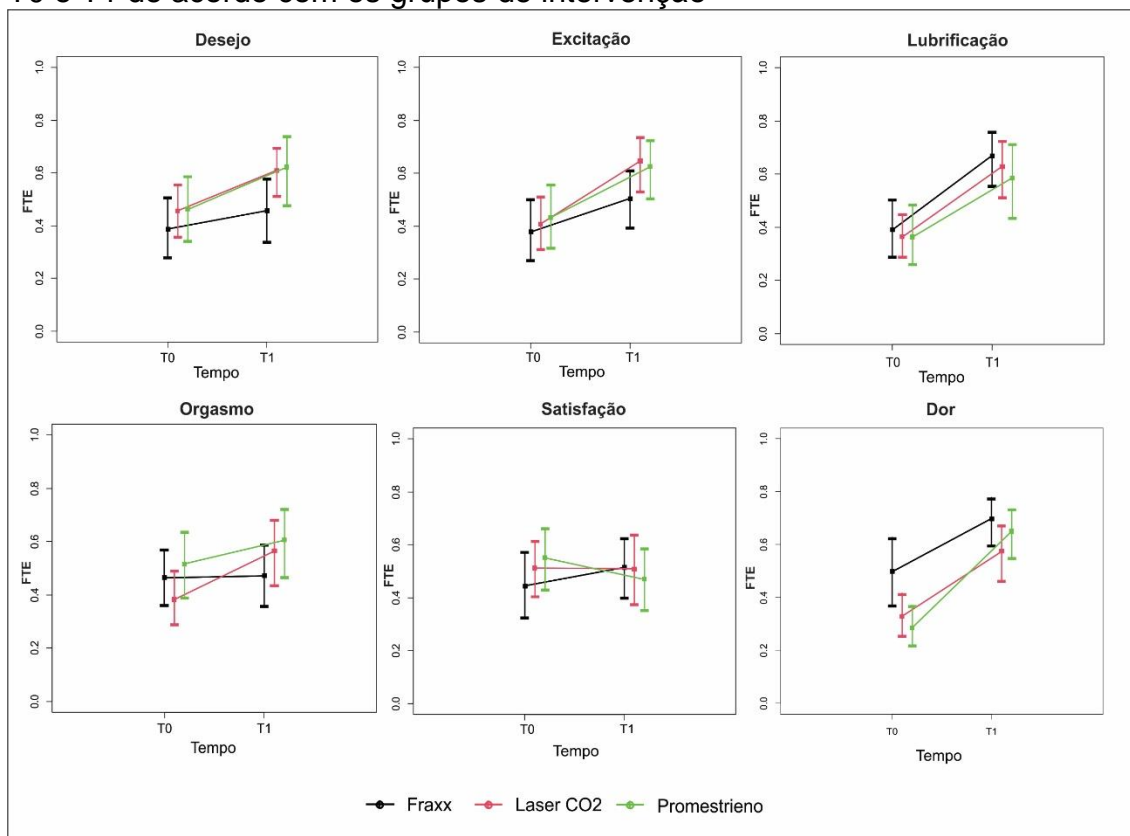
	Promestrieno		Laser CO2		RFFMA		p-valor		
	Mediana (IIQ)		Mediana (IIQ)		Mediana (IIQ)		Grupo	Tempo	Grupo X Tempo
	T0	T1	T0	T1	T0	T1			
IFSF	20,3 (12,5-24,4)	25,4 (3,1-28,4)	18,1 (13,1-21,4)	27,4 (16,1-28,6)	16,8 (11,2-21,5)	24,9 (18,1-29,3)	0,993	<0,001	0,399
Desejo	2,4 (1,2-3,6)	4,2 (2,4-4,8)	2,4 (2,4-3,6)	3,6 (2,4-4,2)	1,8 (1,2-3,6)	3,6 (1,2-3,6)	0,284	<0,001	0,578
Excitação	3,3 (2,1-4,8)	4,5 (3,6-4,8)	2,7 (2,4-3,9)	4,5 (3,3-5,1)	2,7 (2,1-3,6)	3,3 (2,4-4,5)	0,492	<0,001	0,393
Lubrificação	2,4 (1,5-3,6)	4,2 (2,1-4,8)	2,4 (2,1-3,3)	4,2 (2,7-4,8)	2,7 (1,8-3,3)	4,2 (3,6-4,8)	0,723	<0,001	0,841
Orgasmo	3,6 (1,6-4,4)	4,4 (1,6-5,2)	1,6 (0,4-3,6)	3,6 (0,6-5,2)	2,8 (1,2-4,4)	3,2 (0,6-4,4)	0,396	0,051	0,267
Satisfação	4,4 (2,4-4,8)	4,4 (0,6-4,8)	3,6 (2,4-4,8)	3,6 (0,6-5,2)	2,4 (1,2-4,8)	3,8 (1,2-4,8)	0,906	0,920	0,353
Dor	3,6 (2,4-5,6)	4,8 (4,4-6,0)	2,8 (1,6-3,6)	4,8 (2,8-5,2)	2,4 (2,0-2,8)	4,8 (4,0-5,6)	0,145	<0,001	0,086

As Figuras 11 e 12 apresentam os valores de efeito relativo do tratamento antes e depois do tratamento em forma gráfica para melhor entendimento da evolução dos escores apresentados na Tabela 3.

**Figura 11** - Efeito relativo do tratamento (RTE) para o IFSF entre T0 e T1 de acordo com os grupos de intervenção, com diferença estatística para todos os grupos ( $p < 0,001$ )



**Figura 12** - Efeito relativo do tratamento (RTE) para os domínios do IFSF entre T0 e T1 de acordo com os grupos de intervenção



### 4.3 Parâmetros qualitativos

O sintoma prurido mostrou distribuição diferente entre os grupos no intervalo entre a primeira e a segunda medida (Tabela 4). A categoria ausente no grupo Promestrieno que era composta por 50,0% (IC95% 27,2%-72,8%) das mulheres do grupo em T0 foi para 88,2% (IC95% 67,3%-97,5%) em T1; a RFFMA em T0 que detinha 47,6% (IC95% 27,7%-68,1%) do grupo, quase dobrou no segundo momento com 85,0% (IC95% 65,1%-95,6%), enquanto no Laser CO2, o percentual na categoria ausente foi de 75,0% (IC95% 55,5%-88,8%) para 82,6% (IC95% 63,8%-93,8%). Neste caso, uma avaliação com modelo de estimativas generalizadas mostrou significância estatística na interação grupo\*tempo ( $p < 0,001$ ).

Observou-se melhora do prurido em todos os grupos após os tratamentos realizados. No grupo promestrieno, das oito mulheres que relataram

a presença desse sintoma em diferentes intensidades no início do tratamento, apenas duas mantiveram a queixa após o uso da medicação. No grupo RFFMA, das onze mulheres com queixa de prurido antes do tratamento, apenas três mantiveram a queixa, e em intensidade considerada leve.

No caso da queimação (Tabela 4), as diferenças entre os tempos são mais semelhantes entre os grupos, com exceção da RFFMA que sai de 71,4% (IC95% 50,3%-87,1%) na categoria ausente para 90,0% (IC95% 71,6%-97,9%), o que representou acréscimo de cerca de 18% na categoria (diminuição do nível do sintoma), quanto nos outros grupos o acréscimo foi próximo de 30%. Significância estatística também foi observada na interação grupo\*tempo ( $p < 0,001$ ). Entretanto, o grupo RFFMA tinha inicialmente menos mulheres com essa queixa. Ao final de todos os tratamentos, a maioria das mulheres teve melhora do sintoma queimação, em todos os grupos avaliados.

A secura vaginal também apresentou diferenças relevantes sobre a óptica estatística e com elevada intensidade para os grupos Laser CO2 e RFFMA. Em T0, a intensidade dos sintomas desses grupos era de 79,2% (IC95% 60,2%-91,6%) e 71,4% (IC95% 50,3%-87,1%), respectivamente. Já em T1 nenhuma mulher esteve presente nesta categoria de sintomas. No caso do grupo Promestrieno, embora a secura intensa tenha sido relatada por 37,5% (IC95% 17,4%-61,7%) das mulheres em T0, em T1 ainda persistia 5,9% (IC95% 0,6%-24,4%) nesta categoria (Tabela 4). Significância estatística na interação grupo\*tempo ( $p < 0,001$ ) também esteve presente nesta comparação. Observa-se que o sintoma secura vaginal estava presente em todas as pacientes ao início dos tratamentos, e mesmo após os tratamentos, de 23,5% e 55% das pacientes, dependendo do grupo em análise, mantiveram esse sintoma na intensidade leve ao final do tratamento.

**Tabela 4** - Descrição dos indivíduos avaliados no estudo incluindo frequência absoluta, relativa e intervalo de confiança de 95% (IC 95%)

	Promestrieno		Laser CO2		RFFMA	
	N	%(IC95%)	N	%(IC95%)	N	%(IC95%)
<b>Prurido T0</b>						
<i>Ausente</i>	8	50,0%(27,2%-72,8%)	18	75,0%(55,5%-88,8%)	10	47,6%(27,7%-68,1%)
<i>Leve</i>	5	31,3%(13,1%-55,6%)	4	16,7%(5,9%-34,9%)	3	14,3%(4,2%-33,4%)
<i>Moderada</i>	1	6,3%(0,7%-25,7%)	2	8,3%(1,8%-24,1%)	7	33,3%(16,3%-54,6%)
<i>Intensa</i>	2	12,5%(2,7%-34,4%)	0	0,0%	1	4,8%(0,5%-20,2%)
<b>Prurido T1</b>						
<i>Ausente</i>	15	88,2%(67,3%-97,5%)	19	82,6%(63,8%-93,8%)	17	85,0%(65,1%-95,6%)
<i>Leve</i>	1	5,9%(0,6%-24,4%)	4	17,4%(6,2%-36,2%)	3	15,0%(4,4%-34,9%)
<i>Moderada</i>	1	5,9%(0,6%-24,4%)	0	0,0%	0	0,0%
<i>Intensa</i>	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
<b>Queimação T0</b>						
<i>Ausente</i>	8	50,0%(27,2%-72,8%)	14	58,3%(38,6%-76,2%)	15	71,4%(50,3%-87,1%)
<i>Leve</i>	1	6,3%(0,7%-25,7%)	3	12,5%(3,6%-29,7%)	3	14,3%(4,2%-33,4%)
<i>Moderada</i>	4	25,0%(9,1%-49,1%)	6	25,0%(11,2%-44,5%)	3	14,3%(4,2%-33,4%)
<i>Intensa</i>	3	18,8%(5,6%-42,1%)	1	4,2%(0,5%-17,9%)	0	0,0%
<b>Queimação T1</b>						
<i>Ausente</i>	14	82,4%(60,0%-94,8%)	21	91,3%(74,9%-98,1%)	18	90,0%(71,6%-97,9%)
<i>Leve</i>	1	5,9%(0,6%-24,4%)	2	8,7%(1,9%-25,1%)	2	10,0%(2,1%-28,4%)
<i>Moderada</i>	1	5,9%(0,6%-24,4%)	0	0,0%	0	0,0%
<i>Intensa</i>	1	5,9%(0,6%-24,4%)	0	0,0%	0	0,0%
<b>Secura T0</b>						
<i>Ausente</i>	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
<i>Leve</i>	2	12,5%(2,7%-34,4%)	1	4,2%(0,5%-17,9%)	2	9,5%(2,0%-27,2%)
<i>Moderada</i>	8	50,0%(27,2%-72,8%)	4	16,7%(5,9%-34,9%)	4	19,0%(6,8%-39,2%)
<i>Intensa</i>	6	37,5%(17,4%-61,7%)	19	79,2%(60,2%-91,6%)	15	71,4%(50,3%-87,1%)
<b>Secura T1</b>						
<i>Ausente</i>	7	41,2%(20,7%-64,4%)	12	52,2%(32,5%-71,3%)	6	30,0%(13,6%-51,7%)
<i>Leve</i>	4	23,5%(8,5%-46,7%)	9	39,1%(21,4%-59,4%)	11	55,0%(33,8%-74,9%)
<i>Moderada</i>	5	29,4%(12,2%-53,0%)	2	8,7%(1,9%-25,1%)	3	15,0%(4,4%-34,9%)
<i>Intensa</i>	1	5,9%(0,6%-24,4%)	0	0,0%	0	0,0%
<b>Dispareunia T0</b>						
<i>Ausente</i>	6	37,5%(17,4%-61,7%)	1	4,2%(0,5%-17,9%)	2	9,5%(2,0%-27,2%)
<i>Leve</i>	4	25,0%(9,1%-49,1%)	3	12,5%(3,6%-29,7%)	4	19,0%(6,8%-39,2%)
<i>Moderada</i>	1	6,3%(0,7%-25,7%)	5	20,8%(8,4%-39,8%)	5	23,8%(9,7%-44,6%)
<i>Intensa</i>	5	31,3%(13,1%-55,6%)	15	62,5%(42,6%-79,6%)	10	47,6%(27,7%-68,1%)
<b>Dispareunia T1</b>						
<i>Ausente</i>	12	70,6%(47,0%-87,8%)	9	39,1%(21,4%-59,4%)	5	25,0%(10,2%-46,4%)
<i>Leve</i>	3	17,6%(5,2%-40,0%)	9	39,1%(21,4%-59,4%)	9	45,0%(25,1%-66,2%)
<i>Moderada</i>	1	5,9%(0,6%-24,4%)	2	8,7%(1,9%-25,1%)	3	15,0%(4,4%-34,9%)
<i>Intensa</i>	1	5,9%(0,6%-24,4%)	3	13,0%(3,8%-30,9%)	3	15,0%(4,4%-34,9%)

Todas as comparações entre T0 e T1 apresentaram interação grupo\*tempo com  $p < 0,001$ .

O último parâmetro avaliado foi a Dispareunia. O Laser de CO2 que categorizou 62,5% (IC95%42,6%-79,6%) das mulheres na categoria intensa em T0 e 4,2% (IC95%0,5%-17,9%) na categoria *ausente*, em T1 diminuiu para 13,0% (IC95%3,8%-30,9%) na *intensa* e aumentou para 39,1% (IC95%21,4%-59,4%) na *ausente* (Tabela 4). Significância estatística também foi observada na interação grupo\*tempo ( $p < 0,001$ ).

Na Tabela 5, o escore de dor relacionado ao tratamento realizado (Laser de CO2 ou RFFMA) na primeira e na terceira sessões foram avaliados. Uma



distribuição diferente entre as categorias pôde ser evidenciada. Enquanto o grupo Laser de CO2 sai de T0 (dor na primeira sessão) com 31,8% (IC95%15,5%-52,6%) na categoria nenhuma dor, chega em T1 (dor na terceira sessão) com quase o dobro: 76,2% (IC95%55,4%-90,3%). O grupo da RFFMA, por sua vez, concentrou quase a totalidade de mulheres na categoria *um pouco de dor* 95,2% (IC95%79,8%-99,5%).

**Tabela 5** - Descrição do score de dor após os tratamentos com energias, recomendação do tratamento e preenchimento do diário de sintomas.

	Promestrieno		Laser CO2		RFFMA	
	N	%(IC95%)	N	%(IC95%)	N	%(IC95%)
Score dor após 1ª sessão						
<i>Nenhuma dor</i>			7	31,8%(15,5%-52,6%)	1	4,8%(0,5%-20,2%)
<i>Um pouco de dor</i>			13	59,1%(38,5%-77,5%)	11	52,4%(31,9%-72,3%)
<i>Um pouco mais de dor</i>			1	4,5%(0,5%-19,3%)	6	28,6%(12,9%-49,7%)
<i>Tem ainda mais dor</i>			1	4,5%(0,5%-19,3%)	1	4,8%(0,5%-20,2%)
<i>Tem muita dor</i>			0	0,0%	1	4,8%(0,5%-20,2%)
<i>Tem dor máxima</i>			0	0,0%	1	4,8%(0,5%-20,2%)
Score dor após 3ª sessão						
<i>Nenhuma dor</i>			16	76,2%(55,4%-90,3%)	0	0,0%
<i>Um pouco de dor</i>			4	19,0%(6,8%-39,2%)	20	95,2%(79,8%-99,5%)
<i>Um pouco mais de dor</i>			1	4,8%(0,5%-20,2%)	1	4,8%(0,5%-20,2%)
<i>Tem ainda mais dor</i>			0	0,0%	0	0,0%
<i>Tem muita dor</i>			0	0,0%	0	0,0%
<i>Tem dor máxima</i>			0	0,0%	0	0,0%
Recomendaria						
<i>Não</i>	1	6,7%(0,7%-27,2%)	0	0,0%	0	0,0%
<i>Sim</i>	14	93,3%(72,8%-99,3%)	22	100,0%	17	100,0%
Diário de sintomas						
<i>Não</i>			5	22,7%(9,2%-42,9%)	4	19,0%(6,8%-39,2%)
<i>Sim</i>			17	77,3%(57,1%-90,8%)	17	81,0%(60,8%-93,2%)

Quando perguntadas se recomendariam o tratamento a que foram submetidas a outras mulheres com as mesmas queixas, apenas uma mulher do grupo Promestrieno 6,7%(IC95%0,7%-27,2%) relatou que não o indicaria (Tabela 5).

O número de mulheres que preencheu o diário de sintomas durante 7 dias após cada sessão de Laser de CO2 e de RFFMA foi semelhante. A Tabela 6 apresenta os dados do diário de sintomas resumido em estatísticas descritivas, pois nenhum teste de hipótese é viavelmente aplicado para as condições de distribuição estatística existente nestas variáveis.

No grupo que realizou Laser de CO<sub>2</sub>, o sintoma ardência durou em média um dia após a primeira sessão, e manteve-se nessa média após a segunda e a terceira sessões. Quanto à hiperemia e dor, a média em todas as sessões foi de zero dias. O prurido e o desconforto estavam presentes em média por um dia após a primeira sessão, chegando à média de zero dias após a terceira sessão. O sintoma que mais perdurou foi o corrimento vaginal, que teve sua média em um dia após todas as sessões, mas foi relatado por até seis dias após a primeira sessão e até três dias após a última sessão.

**Tabela 6** - Estatísticas descritivas do diário de sintomas incluindo média, desvio padrão (DP), mediana, percentis 25 (P25) e 75 (P75), mínimo (Mín.) e máximo (Máx.)

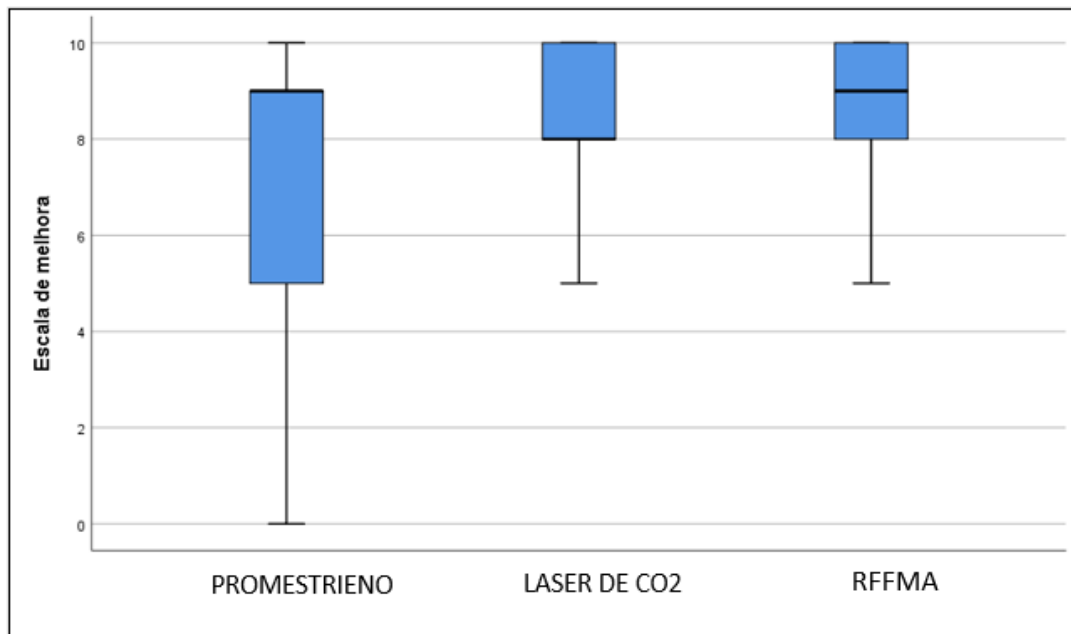
	Laser CO <sub>2</sub>			RFFMA		
	Média (±DP)	Mediana(P25-P75)	(Mín-Máx)	Média (±DP)	Mediana(P25-P75)	(Mín-Máx)
1ª sessão - ardência vaginal (dias)	1,0(±1,0)	1,0(1,0-2,0)	(0,0-3,0)	2,0(±1,0)	1,0(1,0-2,0)	(0,0-5,0)
1ª sessão - hiperemia (dias)	0,0(±0,0)	0,0(0,0-0,0)	(0,0-1,0)	1,0(±1,0)	0,0(0,0-1,0)	(0,0-4,0)
1ª sessão - dor (dias)	0,0(±0,0)	0,0(0,0-0,0)	(0,0-1,0)	1,0(±1,0)	1,0(0,0-1,0)	(0,0-3,0)
1ª sessão - prurido (dias)	1,0(±1,0)	0,0(0,0-1,0)	(0,0-3,0)	1,0(±2,0)	0,0(0,0-2,0)	(0,0-5,0)
1ª sessão - desconforto (dias)	1,0(±1,0)	1,0(0,0-1,0)	(0,0-3,0)	2,0(±2,0)	1,0(1,0-3,0)	(0,0-5,0)
1ª sessão - corrimento (dias)	1,0(±2,0)	1,0(0,0-2,0)	(0,0-6,0)	2,0(±2,0)	3,0(0,0-3,0)	(0,0-7,0)
2ª sessão - ardência vaginal (dias)	1,0(±1,0)	1,0(1,0-1,0)	(0,0-4,0)	1,0(±2,0)	1,0(0,0-2,0)	(0,0-6,0)
2ª sessão - hiperemia (dias)	0,0(±1,0)	0,0(0,0-0,0)	(0,0-2,0)	1,0(±1,0)	0,0(0,0-1,0)	(0,0-3,0)
2ª sessão - dor (dias)	0,0(±1,0)	0,0(0,0-0,0)	(0,0-2,0)	1,0(±2,0)	0,0(0,0-1,0)	(0,0-6,0)
2ª sessão - prurido (dias)	0,0(±1,0)	0,0(0,0-1,0)	(0,0-2,0)	1,0(±2,0)	0,0(0,0-2,0)	(0,0-6,0)
2ª sessão - desconforto (dias)	1,0(±1,0)	1,0(0,0-1,0)	(0,0-2,0)	2,0(±2,0)	1,0(1,0-3,0)	(0,0-6,0)
2ª sessão - corrimento (dias)	1,0(±1,0)	1,0(0,0-1,0)	(0,0-5,0)	2,0(±2,0)	1,0(0,0-3,0)	(0,0-7,0)
3ª sessão - ardência vaginal (dias)	1,0(±1,0)	1,0(0,0-1,0)	(0,0-2,0)	1,0(±1,0)	1,0(0,0-1,0)	(0,0-5,0)
3ª sessão - hiperemia (dias)	0,0(±0,0)	0,0(0,0-0,0)	(0,0-1,0)	1,0(±1,0)	0,0(0,0-1,0)	(0,0-3,0)
3ª sessão - dor (dias)	0,0(±1,0)	0,0(0,0-0,0)	(0,0-4,0)	1,0(±1,0)	0,0(0,0-1,0)	(0,0-5,0)
3ª sessão - prurido (dias)	0,0(±1,0)	0,0(0,0-0,0)	(0,0-2,0)	1,0(±1,0)	0,0(0,0-1,0)	(0,0-5,0)
3ª sessão - desconforto (dias)	0,0(±0,0)	0,0(0,0-1,0)	(0,0-1,0)	1,0(±1,0)	1,0(0,0-2,0)	(0,0-5,0)
3ª sessão - corrimento (dias)	1,0(±1,0)	0,0(0,0-1,0)	(0,0-3,0)	1,0(±2,0)	0,0(0,0-1,0)	(0,0-5,0)

No grupo que realizou a RFFMA, o sintoma ardência durou em média um dia após todas as sessões, porém foi relatado por até cinco dias após todas as sessões. Quanto à hiperemia, a média em todas as sessões foi de um dia. O prurido foi relatado em média por um dia, porém esteve presente até o quinto dia após a primeira e a última sessões e até o sexto dia após a segunda sessão. A média de desconforto foi de dois dias após a primeira e a segunda sessões, e de um dia após a terceira sessão. O corrimento vaginal manteve média de dois dias nas duas primeiras sessões e de um dia após a terceira sessão, e foi

relatado por até sete dias nas primeiras duas sessões e até cinco dias na terceira sessão.

Na consulta final, todas as pacientes responderam com nota de zero a dez (sendo zero a ausência de qualquer sinal de melhora e dez a melhora de todos os sintomas em nível considerado máximo) como avaliavam o tratamento. A Figura 13 mostra a distribuição dessa escala de acordo com os grupos de intervenção. Mesmo considerando a distribuição menos dispersa da escala para o Laser CO2 e a RFFMA quando comparados ao Promestrieno, nenhuma diferença estatística foi evidenciada ( $p=0,754$ ).

**Figura 13** - Distribuição da escala de melhora de acordo com os grupos de intervenção



Kruskal-Wallis (KW) p-valor: 0,754

## 5. Discussão

O tratamento da SGM ainda é um desafio, pois o método clássico com o uso de estrogênio tópico deve ser utilizado por períodos prolongados, o que dificulta sua aderência com o tempo<sup>21</sup>. Por esta razão, comparamos dois métodos de energia com a terapia tópica estrínica. Encontramos resultados positivos e semelhantes entre os grupos, o que mostra a eficácia desses novos métodos, tornando-os opções interessante na prática clínica.

Nesse estudo, houve melhora do VHI (Vaginal Health Index), diminuição do pH vaginal e aumento do escore de sintomas vaginais totais, significando benefícios com o tratamento<sup>43</sup>. Esse resultado tem relevância clínica, pois possibilita que após a apresentação dos diferentes métodos às pacientes, elas possam optar pelo que mais as agrada, sem prejudicar o tratamento adequado da condição.

O VHI é uma ferramenta clínica proposta por Bachmann et al em 1992<sup>32</sup>, que permite obtenção de um escore do grau da atrofia genital pela avaliação de cinco parâmetros clínicos. Esse escore varia de 5 a 25 pontos e quanto mais baixa é a pontuação, pior é o grau da atrofia<sup>44</sup>. Os parâmetros avaliados são elasticidade vaginal, volume de secreção vaginal, pH, integridade da mucosa vaginal e lubrificação. Embora alguns autores considerem como diagnóstico de atrofia um VHI abaixo de 15, Bachmann não descreve valores de referência e pontua que o mais importante nessa avaliação é a comparação entre o pré e o pós-tratamento, realizado pelo mesmo observador.

Desde as primeiras publicações referentes ao tratamento da SGM com o Laser de CO<sub>2</sub> fracionado, o VHI vem sendo utilizado como parâmetro de avaliação e acompanhamento. Em uma revisão sistemática realizada por Sarmiento et al. em 2021<sup>43</sup>, Salvatore (2014), Perino (2016), Pieralli (2016), Sokol (2016), Athanasiou (2017), Arroyo (2017), Pitsouni(2017), Siliquini (2017), Sokol (2017), Becorpi (2018), Eder (2018), Samules (2018), Bence (2019), Tovar-Huamani (2019) e Alexiades (2020) evidenciaram melhora estatisticamente

significativa do VHI após três sessões de tratamento com Laser de CO<sub>2</sub> fracionado. Cruz (2017) evidenciou melhora significativa após apenas duas sessões de tratamento.

Arroyo (2017) e Samuels (2018) em avaliação de seguimento, evidenciaram que a melhora se manteve significativa após 6-8 meses e 6-12 meses, respectivamente, após o término do tratamento<sup>45</sup>.

Apesar de existirem poucos trabalhos relativos à RFFMA, Sarmiento<sup>46</sup> demonstrou, após três aplicações de RFFMA, um aumento do VHI de 13,2 para 22,5, resultado semelhante ao encontrado no nosso estudo, onde o VHI variou de 13,5 para 20 nesse mesmo grupo.

Além disso, obtivemos aumento na pontuação do VHI no grupo do promestrieno de 15 em T0 para 21 em T1 e de 14,5 em T0 para 20 em T1 no grupo do Laser de CO<sub>2</sub> fracionado, o que resulta em uma melhora estatisticamente significativa em todos os grupos ( $p < 0,001$ ). Portanto, nossos resultados são compatíveis aos encontrados na literatura.

A avaliação do pH vaginal nos tratamentos da SGM tem grande importância clínica, pois o pH vaginal que fica abaixo de 4,5 durante a menacme, na pós menopausa tende a aumentar para 5 a 7,5<sup>4, 8</sup> devido ao hipoestrogenismo. O estrogênio atua proliferando o epitélio vaginal e estimulando a produção de glicogênio. A partir dos *Lactobacillos* que colonizam a superfície da mucosa vaginal, há a metabolização do glicogênio com produção de ácido láctico, resultando na acidificação do ambiente vaginal. O ácido láctico junto com o peróxido de hidrogênio e as bacteriocinas produzidas por algumas espécies, aumentam a resistência à colonização por microorganismos patogênicos. Portanto, a redução do pH diminui o risco de infecções bacterianas oportunistas e, inclusive, de algumas doenças sexualmente transmissíveis<sup>47</sup>.

No nosso estudo, observamos uma evolução favorável dos valores do pH, que também são utilizados para o cálculo do VHI. O pH teve redução estatisticamente significativa em todos os grupos comparando T0 com T1.

Em relação ao escore de sintomas totais, nos quais estão incluídos prurido, queimação, secura e dispareunia, no nosso estudo obtivemos melhora

significativa em todos os grupos quando comparados T0 e T1. Também tivemos melhora nos resultados de cada sintoma separadamente, ainda que com algumas diferenças estatísticas entre os grupos devido a distribuição diferente desses sintomas em cada grupo estudado. Na SGM, enquanto algumas mulheres se queixam mais de prurido, outras sentem mais queimação ou secura.

Para avaliação dos 4 sintomas específicos (prurido, queimação, secura e dispareunia) utilizamos uma classificação de 0-3 pontos, sendo o mínimo de 0 (sem nenhum sintoma) até o máximo de 12 (todos os sintomas em intensidade máxima). Na literatura, a pontuação desses sintomas varia entre os trabalhos que fazem classificações utilizando a escala visual analógica variando de 0-3, 0-5 e 0-10 para cada sintoma<sup>43</sup>.

A melhora observada em cada sintoma é compatível com o encontrado no estudo piloto de Salvatore et al. em 2014<sup>18</sup>, assim como por Perino<sup>48</sup>,<sup>49</sup>. Pieralli encontrou melhora significativa na dispareunia<sup>50</sup> em seu estudo com mulheres que tiveram câncer de mama. Pitsouni encontrou melhora significativa em todas as queixas do escore de sintomas e também nas queixas urinárias como disúria, urgência miccional e urgeincontinência<sup>51</sup>

No nosso estudo, logo após a primeira sessão de laser de CO2 e RFFMA, já foi possível notar os efeitos positivos do tratamento, dado semelhante ao demonstrado por Salvatore et al<sup>18</sup>.

Athanasίου<sup>27</sup> observou regressão completa da dispareunia após 3, 4 e 5 sessões de laser de CO2 respectivamente em 27%, 58% e 81%. No nosso estudo, a regressão completa da dispareunia foi de 34,8% nesse mesmo grupo após 3 sessões. Esse autor sugere a realização de mais sessões de tratamento em caso de mulheres que mantenham sintomas após as três primeiras aplicações, principalmente nos quesitos dispareunia e secura vaginal<sup>27</sup>.

Cruz evidenciou melhora significativa da secura, da dispareunia e da queimação após o tratamento realizado nos grupos do laser de CO2 e no grupo do Laser de CO2 associado ao estriol, porém no grupo que utilizou apenas estriol, apenas a secura obteve melhora significativa<sup>29</sup>.

Algumas mulheres ainda mantiveram sintomas classificados com intensos para a dispareunia. A dispareunia pode ter outras causas e, quando presente, a história clínica e o exame físico minuciosos já devem ser feitos na primeira consulta. A orientação de outros tratamentos já pode ser indicada em conjunto com o tratamento dos sintomas da SGM.

Sabe-se que, apesar de ser considerado padrão ouro de tratamento, o uso de estrogênio tópico vaginal tem baixa adesão a longo prazo<sup>21</sup>. Interessante observar que no nosso estudo, o grupo promestrieno teve mais desistências do que os outros dois. Uma das possíveis explicações para isso ter acontecido pode ser a frequência com que a medicação tem que ser aplicada, além de seu uso contínuo. Muitas mulheres se sentem desconfortáveis com aplicações vaginais repetidas. Além disso, existe a preocupação da paciente com efeitos colaterais e câncer<sup>52</sup>, muito vinculado a utilização hormonal nas mulheres na pós-menopausa.

A pesquisa sobre os novos tratamentos disponíveis no mercado, como o laser de CO2 fracionado e a RFFMA, é interessante e deve ser aprofundada, pois são duas técnicas pouco invasivas, que possibilitam tratar os sintomas da SGM com aplicações rápidas e praticamente indolores.

Nos últimos 40 anos, o laser de CO2 se tornou o padrão ouro em cirurgia dermatológica para o tratamento de várias lesões de pele e mucosa. Considerando as crescentes demandas em relação aos tratamentos estéticos, a tecnologia a laser tem sido usada para tratar cicatrizes de acne e os efeitos de foto e cronoenvelhecimento na face. A introdução da tecnologia microablativa fracionada representou uma integração à técnica ablativa, reduzindo tempo de recuperação e efeitos colaterais. Devido aos efeitos no rejuvenescimento dos tecidos, muitos estudos têm sido realizados desde 2008 sobre a aplicação de CO2 para tratamento a laser no tecido vaginal<sup>53</sup>.

A aplicação do laser vaginal é um procedimento minimamente invasivo, rápido e indolor, que estimula os tecidos internos do trato genital inferior feminino a regenerar a mucosa, melhorando o trofismo tecidual e restaurando a funcionalidade correta. Os feixes fracionados de luz emitidos pelo laser penetram áreas do tecido, são absorvidos e transformados em calor e conduzidos aos

tecidos adjacentes. Assim, geram pequenas lesões no epitélio e na lâmina própria que em resposta estimulam a remodelação do colágeno, a regeneração tecidual e angiogênese<sup>25</sup>.

Na RFFMA, a ação se dá por vaporização, através de corte e/ou coagulação de tecidos biológicos, por meio de corrente alternada de alta frequência, que instantaneamente eleva a temperatura celular até 100°C, levando à expansão e à ruptura da membrana celular. O fracionamento energético consiste na distribuição de energia em pontos equidistantes, produzindo colunas microscópicas de lesões térmicas na epiderme e na derme superior, que resultam em colunas microscópicas de tecido tratado intercaladas com áreas de pele não tratada<sup>36</sup>.

Sabemos que com o aumento da expectativa de vida, os anos vividos na pós menopausa podem corresponder a um terço ou mais da vida das mulheres. Atualmente, as mulheres com mais de 50 anos se mantêm muito ativas em vários aspectos de suas vidas, entre eles, nas suas relações afetivas. A temática sexualidade e seus tabus vem sendo discutida abertamente na sociedade, inclusive pelas mulheres menopausadas, que desejam manter relações sexuais saudáveis e prazerosas. Por isso, é extremamente importante que os sintomas da SGM sejam valorizados e tratados.

É um desafio medir o grau de satisfação sexual das mulheres, pois são diversas as variáveis que interagem entre si, como biológicas, psicológicas, fisiológicas e padrões culturais. Todas essas variáveis podem influenciar o grau de satisfação final.

No que se refere a função sexual, a maioria dos estudos publicados sobre SGM utilizam para essa avaliação o índice de função sexual feminina (Female Sexual Function Index). O IFSF é um questionário que tem seis categorias e uma soma de escores que mede o grau de desejo, excitação, lubrificação, orgasmo, satisfação e dor (dispareunia). Os escores das categorias são corrigidos e somados, originando um escore final, que pode variar de 2 a 36 pontos. Escores mais altos indicam um melhor grau de função sexual. O IFSF foi traduzido e validado para uso em português em 2007<sup>33</sup>.



No nosso estudo, obtivemos resultados estatisticamente significativos para o IFSF na sua pontuação total, que variou de 20,3 para 25,4 no grupo promestrieno; de 18,1 para 27,4 no grupo do Laser de CO<sub>2</sub> fracionado e de 16,8 para 24,9 no grupo da RFFMA ( $p < 0,001$ ). As categorias desejo, excitação, lubrificação e dor evoluíram de forma semelhante nos três grupos, com melhora também considerada significativa.

No trabalho de Kamilos e Borelli<sup>36</sup> com RFFMA, eles obtiveram melhora significativa na pontuação total e nos quesitos desejo, lubrificação, satisfação e dor, e não obtiveram melhora significativa para excitação e orgasmo, resultado pouco diferente do que encontramos nesse estudo. O pequeno número de pacientes alocadas nos dois trabalhos pode justificar essa diferença.

Quanto ao laser de CO<sub>2</sub>, Lou<sup>54</sup> identificou melhora na lubrificação e na satisfação sexual, enquanto Salvatore<sup>55</sup> encontrou melhora no escore total e em cada domínio avaliado separadamente pelo IFSF após seguimento de 12 semanas. Além disso, 85% das mulheres que não tinham vida sexual ativa devido aos sintomas vaginais da SGM, retomaram as relações sexuais após o tratamento. No nosso trabalho, tivemos melhora em todos os domínios após tratamento com laser de CO<sub>2</sub>, exceto na satisfação, para o período avaliado.

Em relação aos efeitos colaterais com o uso das novas tecnologias estudadas, observamos que a maioria das pacientes relatou menos sintomas na sessão seguinte (Tabela 5); portanto, os efeitos colaterais relativos às aplicações, diminuíram ao longo do tratamento. Uma possível justificativa para isso é a maior tensão existente na primeira sessão, frente a uma experiência nova de tratamento. Outra possibilidade é que a primeira sessão tenha gerado uma melhora nos sintomas da SGM e a sessão subsequente foi menos desconfortável.

A investigação dos efeitos colaterais após o uso de Laser de CO<sub>2</sub> também vem sendo avaliada desde as primeiras publicações sobre o tema. Salvatore<sup>18</sup>, Perino<sup>49</sup> e Pieralli<sup>56</sup> não relataram efeitos adversos nas 148 pacientes que se submeteram às três sessões de laser realizadas. Pitsouni<sup>51</sup> relatou que as 53 mulheres que completaram o tratamento, não apresentaram efeitos adversos sérios, apenas irritação leve no intróito vaginal, que se iniciou logo após a

aplicação do laser e se resolveu espontaneamente. Arroyo<sup>11</sup> não teve complicações no tratamento, porém teve uma participante com diagnóstico de infecção urinária, que melhorou após antibioticoterapia. Nosso estudo é compatível com essas publicações, pois tivemos efeitos colaterais semelhantes, sintomas leves e suportáveis.

Além disso, tivemos a oportunidade de comparar os efeitos colaterais o laser de CO<sub>2</sub> com os apresentados pela RFFMA. O grupo da RFFMA teve algumas queixas a mais, principalmente relacionadas a corrimento e desconforto vaginal. A administração, que requer a introdução de um espéculo vaginal em uma vagina atrófica, pode estar relacionada a esse maior desconforto referido.

Entre as limitações deste estudo, pode-se citar o pequeno número de participantes alocados em cada grupo, a disparidade de desistência entre os grupos e o fato de não ter sido realizada a análise histológica do epitélio vaginal. Além disso, podemos citar a falta de seguimento a longo prazo das pacientes, ou seja, avaliação dos sintomas após um ano do tratamento.

Entre os pontos positivos, podemos realçar a comparação de três tratamentos, sendo um deles o padrão-ouro já consagrado na literatura médica e amplamente utilizado, e os outros dois que são técnicas mais modernas e que vem sendo estudadas mundialmente. Também identificamos a segurança das aplicações, que apresentaram efeitos colaterais leves.

Por fim, um relevante diferencial desse estudo foi a possibilidade de se comparar dois dispositivos diferentes baseados em energia por via vaginal ao estrogênio tópico vaginal.

## 6. Conclusões

Nossos dados nos permitem concluir:

- 1) Todos os tratamentos melhoraram os sintomas da Síndrome Geniturinária da Menopausa e os escores do VHI. Não foi possível identificar significativa melhora da qualidade de vida das participantes;
- 2) Todos os tratamentos melhoraram a pontuação total do Índice de Função Sexual Feminina, principalmente os domínios desejo, excitação e lubrificação;
- 3) Quanto aos efeitos adversos, não foram encontrados eventos graves, apenas sintomas leves e com curto período de duração; a duração foi mais prolongada no grupo da Radiofrequência Fracionada Microablativa quando comparada ao Laser de CO2 fracionado;
- 4) Nosso estudo mostrou que tanto o tratamento com a Radiofrequência Fracionada Microablativa quanto com o Laser de CO2 fracionado são eficientes e produzem resultados semelhantes ao tratamento com estrogênio tópico na melhora dos sintomas geniturinários e sexuais na pós-menopausa.

## 7. ANEXOS

### Anexo A – Aprovação do CEP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	
<b>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</b>	
<b>Título da Pesquisa:</b> Estudo comparativo do efeito do uso de estrogênio tópico vaginal, do LASER de CO2 fracionado e da Radiofrequência Fracionada no tratamento da atrofia vaginal: estudo clínico, histológico, imunoistoquímico e por biologia molecular.	
<b>Pesquisador:</b> José Maria Soares Junior	
<b>Área Temática:</b>	
<b>Versão:</b> 2	
<b>CAAE:</b> 77121417.0.0000.0068	
<b>Instituição Proponente:</b> Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	
<b>Patrocinador Principal:</b> FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO	
<b>DADOS DO PARECER</b>	
<b>Número do Parecer:</b> 2.395.796	
<b>Apresentação do Projeto:</b>	
Revisão de projeto que compara 3 tipos de tratamento para atrofia da mucosa vaginal.	
<b>Objetivo da Pesquisa:</b>	
Comparar o efeito do tratamento da atrofia vaginal com LASER de CO2, radiofrequência fracionada e o uso de estrogênio tópico na atrofia genital	
<b>Avaliação dos Riscos e Benefícios:</b>	
Os riscos são baixos, e o tratamento pode trazer benefícios aos pacientes.	
<b>Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:</b>	
Os pesquisadores encaminham pequenas modificações do projeto e readequação do termo de consentimento.	
<b>Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:</b>	
O TCLE foi readequado.	
<b>Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:</b>	
Alterações aprovadas.	
<b>Endereço:</b> Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar	
<b>Bairro:</b> Cerqueira Cesar	<b>CEP:</b> 05.403-010
<b>UF:</b> SP	<b>Município:</b> SÃO PAULO
<b>Telefone:</b> (11)2661-7585	<b>Fax:</b> (11)2661-7585
<b>E-mail:</b> cappesq.adm@hc.fm.usp.br	

**Anexo B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)  
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP TERMO DE CONSENTIMENTO  
LIVRE E ESCLARECIDO**

---

Título da pesquisa –Estudo comparativo do efeito do uso de estrogênio tópico vaginal, do LASER de CO<sub>2</sub> fracionado e da Radiofrequência Fracionada Microablativa no tratamento da atrofia vaginal: estudo clínico, histológico, imunoistoquímico e por biologia molecular.

Pesquisador principal – Cristina Pereira Bianchi

Departamento/Instituto – Departamento de Ginecologia

Convidamos a Senhora a participar desta pesquisa que vai comparar os efeitos do uso de hormônio feminino na vagina (estrogênio tópico vaginal) com duas novas tecnologias - Laser de CO<sub>2</sub> e radiofrequência fracionada microablativa - para o tratamento dos sintomas vaginais da menopausa, como secura, ardência, dor na relação sexual e coceira.

Esse estudo será realizado porque após a menopausa quase metade das mulheres apresentam esses sintomas, porém algumas mulheres não podem usar o creme com hormônio feminino. Com esse estudo, pretendemos avaliar se o tratamento com essas novas tecnologias - Laser de CO<sub>2</sub> e com radiofrequência fracionada microablativa - também apresenta melhora da secura vaginal e dos outros sintomas e se poderiam aumentar a qualidade de vida das mulheres na pós-menopausa.

O laser de CO<sub>2</sub> e a radiofrequência fracionada microablativa são tratamentos que funcionam através de aparelhos que, quando aplicados na vagina estimulam a região e melhoram a funcionalidade da área tratada promovendo melhora dos sintomas. São métodos seguros e pouco invasivos. Durante a aplicação, podem causar leve ardência local.

As aplicações do laser de CO<sub>2</sub> e da radiofrequência fracionada microablativa acontecerão no Hospital das Clínicas de São Paulo no ambulatório de ginecologia e serão um total de 3 sessões, com intervalo de 4 semanas entre elas.

Como precisamos comparar os tratamentos, existirão 3 grupos. O grupo 1 usará creme vaginal com promestrieno. O grupo 2 receberá aplicação do laser de CO<sub>2</sub>. O grupo 3 receberá o tratamento com radiofrequência fracionada microablativa.

A senhora será colocada em um dos 3 grupos, através de sorteio. Ao final do estudo, iremos oferecer o melhor tratamento constatado pela pesquisa para todas as pacientes envolvidas neste trabalho.

Na primeira visita, a senhora será submetida a uma entrevista e será examinada por um ginecologista. Será coletado exame preventivo Papanicolaou e realizada uma biópsia – retirada de um pequeno fragmento, após anestesia

local – da sua vagina. A senhora responderá a questionários sobre a sua saúde e será solicitada uma coleta de exame de sangue.

A primeira aplicação do laser de CO<sub>2</sub>, da radiofrequência fracionada microablativa e o início do uso do promestrieno vaginal acontecerão após análise desses primeiros exames, provavelmente após 30 dias.

Na segunda visita, checaremos os resultados dos exames e então iniciaremos o tratamento. Se a senhora for do grupo que receberá aplicação de laser de CO<sub>2</sub> ou a radiofrequência fracionada microablativa, a senhora permanecerá na maca ginecológica na mesma posição que fica para a coleta do Papanicolaou. Será introduzido um espécuro para limpeza da vagina e após será colocado um líquido anestésico na região externa da vagina – nessa hora a senhora pode sentir um pouco de ardência – e, logo após a retirada do espécuro, introduziremos o aparelho do laser ou da radiofrequência fracionada microablativa até o fundo da vagina. O aparelho será retirado lentamente, enquanto vai sendo aplicado o laser ou a radiofrequência fracionada. Durante esse processo a senhora sentirá um leve tremor do aparelho e uma pequena sensação de calor.

Logo após a aplicação do laser de CO<sub>2</sub> ou da radiofrequência fracionada microablativa, será aplicado um creme com propriedade calmante na área externa. A senhora pode sentir sensação de ardência na vagina até 2 dias após a aplicação e essa ardência pode piorar quando a senhora urinar. Forneceremos um creme calmante para ser usado nesse período. Não será possível ter relação sexual por um período de 7 dias após a aplicação do laser.

Após 4 semanas, na terceira visita, a senhora responderá a novos questionários e será submetida a segunda sessão de aplicação do laser ou da radiofrequência fracionada microablativa, da mesma maneira que foi aplicado na consulta anterior.

Após 4 semanas, na quarta visita, a senhora responderá a novos questionários e será submetida a terceira sessão, semelhante às anteriores.

Após 4 semanas, na quinta visita, a senhora será examinada por um ginecologista e nova coleta de exames e biópsia da vagina serão realizados.

Três meses após, na sexta visita, a senhora será novamente examinada por um ginecologista, novos questionários serão aplicados e a última biópsia de vagina será realizada. Os resultados esperados com o tratamento são: diminuição da dor na relação sexual, aumento da lubrificação da vagina, melhora da elasticidade vaginal, melhora da sensação de prazer na relação sexual, diminuição de coceira e outros desconfortos relacionados com a secura da vagina que ocorre após a menopausa.

O material biológico, fragmento retirado nas 3 biópsias, será encaminhado ao laboratório de pesquisa, onde serão feitas as análises pré-estabelecidas na pesquisa.

Em qualquer momento da pesquisa e 6 meses após o encerramento dela, se ocorrer algum desconforto, dor, coceira, ardência, sangramento ou qualquer outro sintoma vaginal relacionado com o tratamento realizado na pesquisa, a

equipe de pesquisadores estará totalmente à disposição para resolver o possível problema, no ambulatório de ginecologia do Hospital das Clínicas.

Todo e qualquer despesa, de qualquer natureza, que a senhora tiver relacionada com esta pesquisa será ressarcida, não tendo a senhora nenhum custo em participar dela.

Durante todo o processo do estudo, as informações bem como a sua identidade serão mantidas em total sigilo. A senhora poderá desistir de participar dessa pesquisa em qualquer momento, sem nenhum tipo de penalização.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é a Dra. Cristina Pereira Bianchi que pode ser encontrada no ambulatório de ginecologia do Hospital das Clínicas, no quinto andar, bloco 1, Telefone 2661-7585. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “.....”. Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Cristina Pereira Bianchi) ou pessoa (s) por ele delegada (s) (Isadora Seganfredo) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

---

Assinatura do participante /representante legal e Data

---

Assinatura do responsável pelo estudo E Data

## Anexo C - Índice de Função Sexual Feminina (IFSF)

### Índice de Função Sexual Feminina (Ifsf)

#### PARA CADA ITEM, MARQUE APENAS UMA RESPOSTA

O desejo ou interesse sexual é um sentimento que abrange a vontade de ter uma experiência sexual, a receptividade às iniciativas sexuais do parceiro, e pensamentos ou fantasias sobre o ato sexual.

<b>1. Durante as últimas 4 semanas, com que <u>freqüência</u> você sentiu desejo ou interesse sexual?</b>			
Sempre ou quase sempre	Muitas vezes (mais da metade do tempo)	Às vezes (aproximadamente a metade do tempo)	Poucas vezes (menos do que a metade do tempo)
Nunca ou quase nunca			

<b>2. Durante as últimas 4 semanas, como você classificaria seu <u>nível (grau)</u> de desejo ou interesse sexual?</b>				
Muito alto	Alto	Moderado	Baixo	Muito baixo ou nenhum

A excitação sexual é uma sensação com aspectos físicos e mentais. Pode aparecer uma sensação de calor ou de vibração na genitália, lubrificação (umidade), ou contrações musculares.

<b>3. Durante as últimas 4 semanas, com que <u>freqüência</u> você se sentiu excitada durante o ato ou atividade sexual?</b>			
Sem atividade sexual	Sempre ou quase sempre	Muitas vezes (mais da metade do tempo)	Nunca ou quase nunca
Algumas vezes (metade das vezes)	Poucas vezes (menos da metade do tempo)		

<b>4. Durante as últimas 4 semanas, como você classificaria seu <u>nível (grau)</u> de excitação sexual durante a atividade sexual?</b>					
Sem atividade sexual	Muito alto	Alto	Moderado	Baixo	Muito baixo ou nenhum

<b>5. Durante as últimas 4 semanas, qual foi seu <u>grau</u> de confiança sobre sentir-se excitada durante a atividade sexual?</b>			
Sem atividade sexual	Altíssima confiança	Alta confiança	Baixíssima ou nenhuma confiança
Moderada confiança	Baixa confiança		

<b>6. Durante as últimas 4 semanas, com que <u>freqüência</u> você ficou satisfeita com seu <u>nível (grau)</u> de excitação durante a atividade sexual?</b>			
Sem atividade sexual	Sempre ou quase sempre	Muitas vezes (mais da metade do tempo)	Nunca ou quase nunca
Algumas vezes (aproximadamente a metade do tempo)	Poucas vezes (menos da metade do tempo)		

<b>7. Durante as últimas 4 semanas, com que <u>freqüência</u> você ficou lubrificada ("molhada") durante a atividade sexual?</b>			
Sem atividade sexual	Sempre ou quase sempre	Muitas vezes (mais da metade do tempo)	Nunca ou quase nunca
Algumas vezes (aproximadamente a metade do tempo)	Poucas vezes (menos da metade do tempo)		

<b>8. Durante as últimas 4 semanas, qual foi o <u>grau</u> de dificuldade para ficar lubrificada ("molhada") durante a atividade sexual?</b>			
Sem atividade sexual	Extremamente difícil ou impossível	Muito difícil	Nada difícil
Difícil	Pouco difícil		

<b>9. Durante as últimas 4 semanas, com que <u>freqüência</u> você manteve sua lubrificação até o final da atividade sexual?</b>			
Sem atividade sexual	Sempre ou quase sempre	Muitas vezes (mais da metade do tempo)	Nunca ou quase nunca
Algumas vezes (aproximadamente a metade do tempo)	Poucas vezes (menos da metade do tempo)		



<b>10. Durante as últimas 4 semanas, qual foi o grau de dificuldade para manter sua lubrificação até terminar a atividade sexual?</b>			
Sem atividade sexual	Extremamente difícil ou impossível	Muito difícil	
Difícil	Pouco Difícil	Nada Difícil	
<b>11. Durante as últimas 4 semanas, na atividade sexual ou quando sexualmente estimulada, com que frequência você atingiu o orgasmo (clímax)?</b>			
Sem atividade sexual	Sempre ou quase sempre	Muitas vezes (mais da metade do tempo)	
Algumas vezes (aproximadamente a metade do tempo)	Poucas vezes (menos da metade do tempo)	Nunca ou quase nunca	
<b>12. Durante as últimas 4 semanas, , na atividade sexual ou quando sexualmente estimulada, qual foi o grau de dificuldade para atingir o orgasmo (clímax)?</b>			
Sem atividade sexual	Extremamente difícil ou impossível	Muito difícil	
Difícil	Pouco Difícil	Nada Difícil	
<b>13. Durante as últimas 4 semanas, qual foi o grau de satisfação com sua habilidade de chegar ao orgasmo (clímax) durante a atividade sexual?</b>			
Sem atividade sexual	Muito satisfeita	Moderadamente satisfeita	
Indiferente	Moderadamente insatisfeita	Muito insatisfeita	
<b>14. Durante as últimas 4 semanas, qual foi o grau de satisfação com a quantidade de envolvimento emocional entre você e seu parceiro durante a atividade sexual?</b>			
Sem atividade sexual	Muito satisfeita	Moderadamente satisfeita	
Indiferente	Moderadamente insatisfeita	Muito insatisfeita	
<b>15. Durante as últimas 4 semanas, qual foi o grau de satisfação na relação sexual com seu parceiro?</b>			
Sem atividade sexual	Muito satisfeita	Moderadamente satisfeita	
Indiferente	Moderadamente insatisfeita	Muito insatisfeita	
<b>16. Durante as últimas 4 semanas, de forma geral, qual foi o grau de satisfação com sua vida sexual?</b>			
Sem atividade sexual	Muito satisfeita	Moderadamente satisfeita	
Indiferente	Moderadamente insatisfeita	Muito insatisfeita	
<b>17. Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você sentiu desconforto ou dor durante a penetração vaginal?</b>			
Não houve tentativa de penetração	Sempre ou quase sempre	Muitas vezes (mais da metade do tempo)	
Algumas vezes (aproximadamente a metade do tempo)	Poucas vezes (menos da metade do tempo)	Nunca ou quase nunca	
<b>18. Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você sentiu desconforto ou dor após a penetração vaginal?</b>			
Não houve tentativa de penetração	Sempre ou quase sempre	Muitas vezes (mais da metade do tempo)	
Algumas vezes (aproximadamente a metade do tempo)	Poucas vezes (menos da metade do tempo)	Nunca ou quase nunca	
<b>19. Durante as últimas 4 semanas, como você classificaria seu grau (nível) de desconforto ou dor durante ou após a penetração vaginal?</b>			
Não houve tentativa de penetração	Altíssimo	Alto	
Moderado	Baixo	Baixíssimo ou nenhum	

## Anexo D – Questionário para Avaliação de Incontinência

### Questionário para Avaliação de Incontinência INTERNATIONAL CONSULTATION ON INCONTINENCE SHORT-FORM

**NOME:** \_\_\_\_\_

**DATA:** \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

(1) Data de nascimento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

(2) Sexo:      Masculino      Feminino

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 as seguintes perguntas, pensando em como você tem passado, em média, nas **ÚLTIMAS QUATRO SEMANAS**

**(3)** Com que frequência você perde urina?

- |                  |                        |                          |
|------------------|------------------------|--------------------------|
| (0) nunca        | (1) 1 vez por semana   | (2) 2 ou 3 vezes/ semana |
| (3) 1 vez ao dia | (4) diversas vezes/dia | (5) O tempo todo         |

**(4)** Gostaríamos de saber quanta urina você pensa que perde. Quanta urina você normalmente perde?(se você usa proteção ou não). Assinale uma resposta:

- |                             |                            |
|-----------------------------|----------------------------|
| (0) nenhuma                 | (2) Uma pequena quantidade |
| (4) Uma moderada quantidade | (6) Uma grande quantidade  |

**(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) |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|

**ESCORE ICIQ – Short Form (3+4+5) =**

**Anexo E - Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida SF-36**

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5

b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

**Anexo F - VHI – Vaginal Health Index**

PONTUAÇÃO	1	2	3	4	5
Elasticidade	Nenhuma	Pobre	Razoável	Boa	Excelente
Secreção	Nenhuma	Pouca quantidade	Quantidade superficial	Moderada	Normal
pH	Maior ou igual 6,1	5,6 - 6,0	5,1 - 5,5	4,7 - 5,5	Menos que 4,6
Integridade	Petéquias observadas antes do contato	Sangra com leve contato	Sangra com fricção - friável	Não friável - epitélio fino	Normal
Lubrificação	Nenhuma, superfície inflamada	Nenhuma, superfície não inflamada	Mínimo	Moderada	Normal

**Anexo G - Escala De Sintomas Atrofia**

Nome:

Data: Primeira sessão LASER FRAXX RF

SCORE	0	1	2	3
Coceira	Nenhuma	Pouca	Moderada	Severa
Queimação	Nenhuma	Pouca	Moderada	Severa
Secura	Nenhuma	Pouca	Moderada	Severa
Dor na relação	Nenhuma	Pouca	Moderada	Severa

Data Segunda sessão

SCORE	0	1	2	3
Coceira	Nenhuma	Pouca	Moderada	Severa
Queimação	Nenhuma	Pouca	Moderada	Severa
Secura	Nenhuma	Pouca	Moderada	Severa
Dor na relação	Nenhuma	Pouca	Moderada	Severa

Data Terceira sessão

SCORE	0	1	2	3
Coceira	Nenhuma	Pouca	Moderada	Severa
Queimação	Nenhuma	Pouca	Moderada	Severa
Secura	Nenhuma	Pouca	Moderada	Severa
Dor na relação	Nenhuma	Pouca	Moderada	Severa

Data 40 dias após a terceira

SCORE	0	1	2	3
Coceira	Nenhuma	Pouca	Moderada	Severa
Queimação	Nenhuma	Pouca	Moderada	Severa
Secura	Nenhuma	Pouca	Moderada	Severa
Dor na relação	Nenhuma	Pouca	Moderada	Severa

### Anexo H - Escala Visual De Dor

Nome:

Tratamento:

Data: Primeira Sessão

					
0	1	2	3	4	5
Nenhuma dor	Um pouco de dor	Um pouco mais de dor	Tem ainda mais dor	Tem muita dor	Tem dor máxima

Data: Segunda Sessão

					
0	1	2	3	4	5
Nenhuma dor	Um pouco de dor	Um pouco mais de dor	Tem ainda mais dor	Tem muita dor	Tem dor máxima

Data: Terceira Sessão

					
0	1	2	3	4	5
Nenhuma dor	Um pouco de dor	Um pouco mais de dor	Tem ainda mais dor	Tem muita dor	Tem dor máxima



## Anexo I - Diário de Sintomas após aplicação da Radiofrequência microfracionada - FRAXX

Assinale com um X se houver a presença desse sintoma:

### Primeira sessão do FRAXX

	1º dia - dia da aplicação	2º dia	3º dia	4º dia	5º dia	6º dia	7º dia
Ardência vaginal							
Hiperemia (vermelhidão)							
Dor							
Coceira							
Desconforto							
Corrimento							
Outros sintomas							

### Segunda sessão do FRAXX

	1º dia - dia da aplicação	2º dia	3º dia	4º dia	5º dia	6º dia	7º dia
Ardência vaginal							
Hiperemia (vermelhidão)							
Dor							
Coceira							
Desconforto							
Corrimento							
Outros sintomas							

### Terceira sessão do FRAXX

	1º dia - dia da aplicação	2º dia	3º dia	4º dia	5º dia	6º dia	7º dia
Ardência vaginal							
Hiperemia (vermelhidão)							
Dor							
Coceira							
Desconforto							
Corrimento							
Outros sintomas							

**Anexo J - Diário de Sintomas após aplicação do Laser de CO2 Fracionado**

Assinale com um X se houver a presença desse

sintoma:

## Primeira sessão de Laser de CO2

	1º dia - dia da aplicação	2º dia	3º dia	4º dia	5º dia	6º dia	7º dia
Ardência vaginal							
Hiperemia (vermelhidão)							
Dor							
Coceira							
Desconforto							
Corrimento							
Outros sintomas							

## Segunda sessão de Laser de CO2

	1º dia - dia da aplicação	2º dia	3º dia	4º dia	5º dia	6º dia	7º dia
Ardência vaginal							
Hiperemia (vermelhidão)							
Dor							
Coceira							
Desconforto							
Corrimento							
Outros sintomas							

## Terceira sessão de Laser de CO2

	1º dia - dia da aplicação	2º dia	3º dia	4º dia	5º dia	6º dia	7º dia
Ardência vaginal							
Hiperemia (vermelhidão)							
Dor							
Coceira							
Desconforto							
Corrimento							
Outros sintomas							

## 8. Referências

- 1 <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?edicao=35598&t=resultados>. (Acessado em 10/01/2023).
- 2 PEDRO, A. O. et al. Idade de ocorrência da menopausa natural em mulheres brasileiras: resultados de um inquérito populacional domiciliar. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, p. 07-25, 2003. ISSN 0102-311X. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2003000100003&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2003000100003&nrm=iso) >.
- 3 NELSON HD. Menopause. *Lancet*. 2008 Mar 1;371(9614):760-70. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60346-3. PMID: 18313505. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18313505/>>.
- 4 TUCKER, K. M. et al. Vaginal pH: a simple assessment highly correlated with vaginal morphology and symptoms in postmenopausal women. **Menopause**, v. 25, n. 7, p. 762-766, 07 2018. ISSN 1530-0374. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29509598> >.
- 5 PANDA, S. et al. Vaginal pH: A marker for menopause. **J Midlife Health**, v. 5, n. 1, p. 34-7, Jan 2014. ISSN 0976-7800. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24672204> >.
- 6 CALLEJA-AGIUS, J.; BRINCAT, M. P. The urogenital system and the menopause. **Climacteric**, v. 18 Suppl 1, p. 18-22, 2015. ISSN 1473-0804. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26366796> >.
- 7 LEV-SAGIE, A. Vulvar and Vaginal Atrophy: Physiology, Clinical Presentation, and Treatment Considerations. **Clin Obstet Gynecol**, v. 58, n. 3, p. 476-91, Sep 2015. ISSN 1532-5520. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26125962> >.
- 8 (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, 09 2020. ISSN 1530-0374. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32852449> >.
- 9 PORTMAN, D. J.; GASS, M. L.; 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. **Maturitas**, v. 79, n. 3, p. 349-54, Nov

2014. ISSN 1873-4111. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25179577> >.
- 10 GAMBACCIANI, M.; PALACIOS, S. Laser therapy for the restoration of vaginal function. **Maturitas**, v. 99, p. 10-15, 2017/05/01/ 2017. ISSN 0378-5122. Disponível em: <  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378512216302663> >.
- 11 ARROYO, C. Fractional CO. **Int J Womens Health**, v. 9, p. 591-595, 2017. ISSN 1179-1411. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28894392> >.
- 12 ARUNKALAIVANAN, A.; KAUR, H.; ONUMA, O. Laser therapy as a treatment modality for genitourinary syndrome of menopause: a critical appraisal of evidence. **Int Urogynecol J**, v. 28, n. 5, p. 681-685, May 2017. ISSN 1433-3023. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28154914> >.
- 13 TRANOULIS, A.; GEORGIU, D.; MICHALA, L. Laser treatment for the management of genitourinary syndrome of menopause after breast cancer. Hope or hype? **Int Urogynecol J**, v. 30, n. 11, p. 1879-1886, 11 2019. ISSN 1433-3023. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31321465> >.
- 14 GASPAR, A.; ADDAMO, G.; BRANDI, H. Vaginal Fractional CO2 Laser: A Minimally Invasive Option for Vaginal Rejuvenation. **The American Journal of Cosmetic Surgery**, v. 28, n. 3, p. 156-162, 2011. Disponível em: <  
<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/074880681102800309> >.
- 15 MCCALL-HOSENFIELD, J. S. et al. Correlates of sexual satisfaction among sexually active postmenopausal women in the Women's Health Initiative-Observational Study. **J Gen Intern Med**, v. 23, n. 12, p. 2000-9, Dec 2008. ISSN 1525-1497. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18839256> >.
- 16 NAPPI, R. E.; KOKOT-KIEREPA, M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) - results from an international survey. **Climacteric**, v. 15, n. 1, p. 36-44, Feb 2012. ISSN 1473-0804. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22168244> >.
- 17 NAPPI, R. E. et al. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA-LATAM): results from a survey in Latin America. **Climacteric**, v. 21, n. 4, p. 397-403, 08 2018. ISSN 1473-0804. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29741110> >.
- 18 SALVATORE, S. et al. A 12-week treatment with fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. **Climacteric**, v. 17, n. 4, p. 363-9, Aug 2014. ISSN 1473-0804. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24605832> >.

- 19 LETHABY, A.; AYELEKE, R. O.; ROBERTS, H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 8, p. CD001500, Aug 2016. ISSN 1469-493X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27577677> >.
- 20 ARCHER, D. F. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. **Menopause**, v. 17, n. 1, p. 194-203, 2010 Jan-Feb 2010. ISSN 1530-0374. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19602990> >.
- 21 SHULMAN, L. P. et al. A retrospective managed care claims data analysis of medication adherence to vaginal estrogen therapy: implications for clinical practice. **J Womens Health (Larchmt)**, v. 17, n. 4, p. 569-78, May 2008. ISSN 1540-9996. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18429700> >.
- 22 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, 01 2020. ISSN 1530-0374. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31794500> >.
- 23 JARDIN, I. et al. Place du LASER au CO2 pour le traitement des symptômes vaginaux du syndrome génito-urinaire de la ménopause. **Gynécologie, obstétrique, fertilité & sénologie**, v. 46, 09/01 2018. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468718918302423> >.
- 24 CAVALCANTI, T. M. et al. Conhecimento das propriedades físicas e da interação do laser com os tecidos biológicos na odontologia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, 2011. ISSN 0365-0596. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/abd/a/KH8WDHL5Cv9Q3s5DBxgYJGR/?lang=pt> >.
- 25 STREICHER, L. F. Vulvar and vaginal fractional CO2 laser treatments for genitourinary syndrome of menopause. **Menopause**, v. 25, n. 5, p. 571-573, 05 2018. ISSN 1530-0374. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29406425> >.
- 26 SALVATORE, S. et al. Histological study on the effects of microablative fractional CO2 laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study. **Menopause**, v. 22, n. 8, p. 845-9, Aug 2015. ISSN 1530-0374. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25608269> >.
- 27 ATHANASIOU, S. et al. CO<sub>2</sub>-laser for the genitourinary syndrome of menopause. How many laser sessions? **Maturitas**, v. 104, p. 24-28, 2017. ISSN 0378-5122. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.07.007> >. Acesso em: 2020/02/27.

- 28 GORDON, C.; GONZALES, S.; KRYCHMAN, M. L. Rethinking the techno vagina: a case series of patient complications following vaginal laser treatment for atrophy. **Menopause**, v. 26, n. 4, p. 423-427, 04 2019. ISSN 1530-0374. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30640806> >.
- 29 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 2018. ISSN 1530-0374. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28763401> >.
- 30 POLITANO, C. A. et al. Fractional CO2 laser versus promestriene and lubricant in genitourinary syndrome of menopause: a randomized clinical trial. **Menopause**, v. 26, n. 8, p. 833-840, 08 2019. ISSN 1530-0374. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31246661> >.
- 31 PITSOUNI, E. et al. Laser therapy for the genitourinary syndrome of menopause. A systematic review and meta-analysis. **Maturitas**, v. 103, p. 78-88, Sep 2017. ISSN 1873-4111. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28778337> >.
- 32 BACHMANN, G.A.; NOTELOVITZ, M.; KELLY, S.J.; OWENS, A.; THOMPSON, C. Long-term nonhormonal treatment of vaginal dryness. **Clin. Pract. Sex** 1992, 8 , 3-8
- 33 HENTSCHEL, H. et al. Validação do Female Sexual Function Index (FSFI) para uso em português. **Clinical and Biomedical Research**, v. 27, n. 1, 06/05 2007. Disponível em: < <https://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/471> >. Acesso em: 2023/02/06.
- 34 CASABONA, G. et al. Fractional ablative radiofrequency: A pilot study of twenty cases involving rejuvenation of the lower eyelid. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, v. 6, p. 50-55, 01/01 2014.
- 35 STACHOWICZ, A. M.; HOOVER, M. L.; KARRAM, M. M. Clinical utility of radiofrequency energy for female genitourinary dysfunction: past, present, and future. **Int Urogynecol J**, v. 32, n. 6, p. 1345-1350, Jun 2021. ISSN 1433-3023. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33661319> >.
- 36 KAMILOS, M. F.; BORRELLI, C. L. New therapeutic option in genitourinary syndrome of menopause: pilot study using microablative fractional radiofrequency. **Einstein (Sao Paulo)**, v. 15, n. 4, p. 445-451, 2017 Oct-Dec 2017. ISSN 2317-6385. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29364367> >.
- 37 SOARES-JÚNIOR, J. M. et al. Energy-based devices in gynecology: the new frontier for the treatment of genitourinary syndrome of

- postmenopause? **Clinics (Sao Paulo)**, v. 76, p. e3066, 2021. ISSN 1980-5322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34190856> >.
- 38 POMPEI, L. M., FERNANDES, C.E. AND MELO, N.R. Promestrieno no tratamento da atrofia vulvovaginal: revisao sistemática. **FEMINA**, 38, 359-365, 2010.
- 39 NOGUCHI, K. et al. nparLD: An R Software Package for the Nonparametric Analysis of Longitudinal Data in Factorial Experiments. **Journal of Statistical Software**, v. 50, n. 12, p. 1-23, 2012-09-18.
- 40 BRUNNER, E.; DOMHOF, S.; LANGER, F. Nonparametric analysis of longitudinal data in factorial experiments. New York, NY: J. Wiley, 2002. xvii, 261 p. ISBN 047144166X (cloth alk. paper). Disponível em: < Contributor biographical information <http://www.loc.gov/catdir/bios/wiley043/2001046729.html> >. Disponível em: < Publisher description <http://www.loc.gov/catdir/description/wiley035/2001046729.html> >. Disponível em: < Table of contents <http://www.loc.gov/catdir/toc/wiley021/2001046729.html> >.
- 41 WANG, M. Generalized Estimating Equations in Longitudinal Data Analysis: A Review and Recent Developments. **Advances in Statistics**, v. 2014, p. 1-11, 12/01 2014.
- 42 BRUNNER, E.; MUNZEL, U.; PURI, M. L. Rank-Score Tests in Factorial Designs with Repeated Measures. **Journal of Multivariate Analysis**, v. 70, n. 2, p. 286-317, 1999. Disponível em: < <https://EconPapers.repec.org/RePEc:eee:jmvana:v:70:y:1999:i:2:p:286-317> >.
- 43 SARMENTO, A. C. A. et al. Physical methods for the treatment of genitourinary syndrome of menopause: A systematic review. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 153, n. 2, p. 200-219, May 2021. ISSN 1879-3479. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33354773> >.
- 44 WEBER, M. A.; LIMPENS, J.; ROOVERS, J. P. Assessment of vaginal atrophy: a review. **Int Urogynecol J**, v. 26, n. 1, p. 15-28, Jan 2015. ISSN 1433-3023. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25047897> >.
- 45 KAMILOS, M. F. et al. Microablative Fractional Radiofrequency as a Therapeutical Option for Genitourinary Syndrome of Menopause: Perspectives. **Front Reprod Health**, v. 3, p. 779421, 2021. ISSN 2673-3153. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36303987> >.
- 46 SARMENTO, A. C. et al. Impact of microablative fractional radiofrequency on the vaginal health, microbiota, and cellularity of postmenopausal

- women. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 75, p. e1750, 2020. ISSN 1980-5322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32756817> >.
- 47 HICKEY, R. J. et al. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective. **Transl Res**, v. 160, n. 4, p. 267-82, Oct 2012. ISSN 1878-1810. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22683415> >.
- 48 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. ISSN 1873-4111. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25596815> >.
- 49 PERINO, A et al. Is vaginal fractional CO2 laser treatment effective in improving overactive bladder symptoms in post-menopausal patients? Preliminary results. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 20, n. 12, p. 2491-7, 06 2016. ISSN 2284-0729. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27383297> >.
- 50 PIERALLI, A. et al. Fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy (VVA) dyspareunia relief in breast cancer survivors. **Arch Gynecol Obstet**, v. 294, n. 4, p. 841-6, 10 2016. ISSN 1432-0711. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27170261> >.
- 51 PITSOUNI, E. et al. Microablative fractional CO. **Maturitas**, v. 94, p. 131-136, Dec 2016. ISSN 1873-4111. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27823733> >.
- 52 FLORENCIO-SILVA, R. et al. Tratamento da atrofia vaginal da mulher na pós-menopausa. **Reprodução & Climatério**, v. 32, n. 1, p. 43-47, 2017/01/01/ 2017. ISSN 1413-2087. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413208716300371> >.
- 53 FILIPPINI, M. et al. Fractional CO. **Photomed Laser Surg**, v. 35, n. 3, p. 171-175, Mar 2017. ISSN 1557-8550. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28056209> >.
- 54 LOU, W. et al. A randomized controlled study of vaginal fractional CO. **Lasers Med Sci**, v. 37, n. 1, p. 359-367, Feb 2022. ISSN 1435-604X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33723687> >.
- 55 SALVATORE, S. et al. Sexual function after fractional microablative CO2 laser in women with vulvovaginal atrophy. **Climacteric**, v. 18, n. 2, p. 219-225, 2015/03/04 2015. ISSN 1369-7137. Disponível em: < <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.975197> >.
- 56 PIERALLI, A. et al. Long-term reliability of fractioned CO. **Arch Gynecol Obstet**, v. 296, n. 5, p. 973-978, Nov 2017. ISSN 1432-0711. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28866727> >.