



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

Tratamento a LASER na Síndrome Genito-Urinária da Menopausa

Revisão da Literatura

Nuno David Dias Pardal

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. José Alberto Fonseca Moutinho

Covilhã, junho de 2019

Dedicatória

Aos meus pais, por todo o esforço.

Agradecimentos

Ao Dr. José Fonseca Moutinho, pela sua disponibilidade, pela oportunidade de desenvolver este tema e por me permitir beneficiar dos seus conselhos.

Aos meus pais, a quem dedico este trabalho, por todo o esforço, investimento e ensinamentos.

À Sílvia, por toda a companhia, paciência e apoio.

A todos os meus amigos, porque sem eles o percurso não teria sido possível.

À Tuna-MUs, por me ter permitido desfrutar destes 6 anos ao máximo.

À FCS-UBI, por me ter permitido crescer enquanto aluno desta casa.

A todos, o meu mais sincero obrigado.

Prefácio

“Primum non nocere”

Thomas Sydenham

Resumo

Introdução

A Síndrome Genito-Urinária da Menopausa é o nome dado ao conjunto de sinais e sintomas da vulva, vagina e trato urinário decorrentes das alterações hormonais comuns na pós-menopausa e que, quando não tratados, podem progredir e afetar de forma negativa a qualidade de vida e a função sexual das mulheres. De entre as alternativas terapêuticas para esses sintomas destaca-se a terapia com *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation* (LASER), que tem mostrado relevância crescente como tratamento não hormonal nestas situações. Este é normalmente bem tolerado e pode aliviar os sintomas mais comuns da síndrome, embora a segurança da exposição repetida e a duração dos seus efeitos terapêuticos ainda não seja clara.

Objetivos

Com esta dissertação procurou-se compreender e contextualizar a síndrome genito-urinária da menopausa e avaliar a evidência científica e as recomendações internacionais sobre a eficácia e a segurança do uso do *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation* (LASER) para o tratamento desta síndrome.

Metodologia

Para a elaboração desta revisão bibliográfica foi realizada, no período de setembro de 2018 a maio de 2019, uma análise sistemática de um conjunto de artigos científicos e de revisão publicados na plataforma online *PubMed*, utilizando os termos de pesquisa “Síndrome Genito-Urinária da Menopausa”, “Atrofia Vulvovaginal”, “Sintomas pós-menopausa”, “Tratamento LASER” e “LASER CO2”. Adicionalmente, foram consultados comunicados, pareceres e recomendações nacionais e internacionais de entidades de relevo na área.

Conclusão

De acordo com a evidência científica disponível, o uso de terapias com *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation* (LASER) na síndrome genito-urinária da menopausa apresenta-se como uma alternativa terapêutica viável, em especial nos casos de sintomatologia moderada a severa, refratária a quaisquer outras opções de tratamento ou de difícil alívio com as medidas de alteração de estilo de vida, hidratantes e terapias tópicas. No entanto, e por todas as suas limitações, o nível de evidência ainda não é considerado robusto o suficiente para permitir recomendações definitivas para o seu uso na prática clínica corrente; são necessários estudos controlados e randomizados adicionais para confirmar e evidenciar de forma sólida a sua eficácia e segurança a longo prazo.

Palavras-Chave

Síndrome Genito-Urinária da Menopausa; Atrofia Vulvovaginal; Sintomas pós-menopausa; Tratamento LASER; LASER CO2

Abstract

Introduction

Genitourinary Syndrome of Menopause is the given name to the set of signs and symptoms of the vulva, vagina and urinary tract resulting from the common postmenopausal hormonal changes which, when left untreated, can progress and negatively affect the quality of life and the sexual function of women. Among the therapeutic alternatives for these symptoms, it is worth mentioning the therapy with Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation (LASER), which has shown increasing relevance as a non-hormonal treatment in these situations. It is usually well tolerated and may relieve the most common symptoms of the syndrome, although the safety of repeated exposure and the duration of its therapeutic effects is not clear yet.

Goals

This dissertation aimed to understand and contextualize genitourinary syndrome of menopause and to evaluate the scientific evidence and international recommendations on the efficacy and safety of the use of LASER for the treatment of this syndrome.

Methods

In this review, a systematic analysis of scientific and review articles published in the online PubMed platform was carried out from September 2018 to May 2019 using the terms “Genitourinary Syndrome of Menopause”, “Vulvovaginal Atrophy”, “Postmenopausal Symptoms”, “LASER Treatment” and “CO2 LASER”. Additionally, communications, warnings and recommendations from leading societies in their fields were consulted.

Conclusion

According to the available scientific evidence, the use of LASER therapies in the Genitourinary Syndrome of Menopause is a viable therapeutic alternative, especially in the cases of moderate to severe symptomatology, refractory to any other treatment options or difficult relief with lifestyle modification measures, moisturizers and local therapies. However, because of all its limitations, the level of evidence is still not considered strong enough to allow definitive recommendations for its use in current clinical practice; additional controlled and randomized studies are required to confirm and solidly demonstrate long-term efficacy and safety.

Keywords

“Genitourinary Syndrome of Menopause”, “Vulvovaginal Atrophy”, “Postmenopausal Symptoms”, “LASER Treatment” and “CO2 LASER”.

Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos	v
Prefácio.....	vii
Resumo	ix
Introdução.....	ix
Objetivos	ix
Metodologia	ix
Conclusão	ix
Palavras-Chave	x
Abstract.....	xi
Introduction.....	xi
Goals	xi
Methods.....	xi
Conclusion.....	xi
Keywords	xi
Índice	xiii
Lista de Figuras.....	xv
Lista de Acrónimos.....	xvii
1. Introdução	1
1.1 Contextualização da Síndrome Genito-Urinária da Menopausa.....	1
1.1.1 Definição	1
1.1.2 Epidemiologia e Impacto na qualidade de vida	1
1.1.3 Etiologia e Fisiopatologia	2
1.1.4 Apresentação Clínica.....	4
1.1.5 Diagnóstico	5
1.1.6 Diagnóstico Diferencial	6
1.2 Abordagem Terapêutica da Síndrome Genito-Urinária da Menopausa	6
1.2.1 Hormonal.....	6
1.2.2 Não-Hormonal	8

1.2.3	Algoritmo de tratamento da SGUM.....	10
1.3	LASER no Tratamento da Síndrome Genito-Urinária da Menopausa	11
1.3.1	Contextualização	11
1.3.2	LASER de CO2 fracionado	12
1.3.3	LASER Erbium:YAG	12
1.3.4	Dispositivos e Procedimento.....	12
1.3.5	Efeitos do LASER sobre o epitélio vaginal	13
1.3.6	Vantagens	15
1.3.7	Efeitos adversos e complicações.....	15
2.	Objetivos da Dissertação	17
3.	Metodologia.....	17
4.	Resultados	19
4.1	Métodos de Avaliação de Eficácia e Satisfação	19
4.2	Evidência Científica	20
4.3	Resultados em Portugal	31
4.4	Estudos em Curso.....	31
4.5	Recomendações de Organizações Científicas Internacionais	32
5.	Discussão	35
6.	Perspetivas Futuras	37
7.	Conclusão	39
8.	Bibliografia	41

Lista de Figuras

Figura 1 - Abordagem terapêutica proposta por Palacios et al (adaptado) para as pacientes com SGUM. (16).	10
Figura 2 - Exemplos de sondas e dispositivos utilizados em tratamentos à base de energia. A) Dispositivos LCO2F; B) Dispositivos YAG; C) Dispositivo híbrido; D) Dispositivo RF. Adaptado de (2) e (25)	13
Figura 3 - Peças histológicas de mucosa vaginal pós-menopáusia (a) antes e (b) 1 mês após o tratamento com LCO2F, coradas com ácido periódico-Schiff e ampliadas 200X. Em (b) observa-se o espessamento do epitélio e a reestruturação de colunas de células epiteliais ricas em glicogénio (coradas a vermelho) (28).	14
Figura 4 - Amostras da mucosa vaginal coradas com vermelho Picrossirius e Hematoxilina e ampliadas 200X, a) antes e b) 1 hora após a aplicação do LASER. Em a) o epitélio não apresenta descamação superficial, mantendo a sua superfície basal aparentemente lisa; em b) verifica-se o aumento da espessura do epitélio.	14
Figura 5 - Aparência da a) vagina e da b) vulva imediatamente após o tratamento com LCO2F (21)	15
Figura 6 - Escala de Likert de 5 pontos. Escala visual utilizada para avaliação da satisfação das pacientes com o tratamento a LASER. Adaptado de (27).....	20
Figura 7 - Exemplo de cúpula vaginal de paciente na colposcopia, antes e após o tratamento. A) Antes do tratamento; B) Após a 2ª sessão; C) Após a 3ª sessão. Adaptado de Simões et al (25).	31

Lista de Acrónimos

ACOG	<i>The American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
AOGP	<i>Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FSFI	<i>Female Sexual Function Index</i>
FSH	Hormona Folículo Estimulante
GnRH	Hormona libertadora de gonadotrofinas
ICIQ-SF	<i>International Consultation on Incontinence Questionnaire - Short Form</i>
ICS	<i>International Continence Society</i>
ICS1HPT	<i>International Continence Society 1-H Pad Test</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
ISSVD	<i>The International Society for the Study of Vulvovaginal Diseases</i>
ISSWSH	<i>International Society for the Study of Women's Sexual Health</i>
ITU	Infeção do Trato Urinário
IUS	Incontinência Urinária de Stress
LASER	<i>Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation</i>
LCO2F	LASER de CO2 Fracionado
LH	Hormona Luteinizante
NAMS	<i>North American Menopause Society</i>
POP-Q	<i>Pelvic Organ Prolapse Quantification</i>
RF	Radiofrequência
SGUM	Síndrome Genito-urinária da Menopausa
VAS	<i>Visual Analog Scale</i>
VHI	<i>Vaginal Health Index Score</i>
Vs	<i>Versus</i>
YAG	<i>LASER Erbium:YAG</i>

1. Introdução

1.1 Contextualização da Síndrome Genito-Urinária da Menopausa

1.1.1 Definição

Anteriormente referido globalmente como atrofia vulvovaginal ou vaginite atrófica, foi sugerida em conferência da *The International Society for the Study of Vulvovaginal Diseases* (ISSWSH) e *North American Menopause Society* (NAMS) em maio de 2013 a alteração da designação do conjunto de todos os sintomas genitais e do trato urinário relacionados com a menopausa para uma expressão mais consensual, precisa, cientificamente correta e socialmente aceite (1).

Procurou-se esta mudança por vários motivos há muito discutidos, de entre os quais se destacam tanto a não abrangência das designações anteriores a todo o espectro de sintomas associados às mudanças físicas do aparelho genital e urinário feminino decorrentes do défice de estrogénios como a não aceitação pelas mulheres e pela sociedade da conotação negativa inerente aos termos “atrofia” e “vagina”, causando problemas de intimidade em discurso público e da comunicação entre as utentes e os profissionais de saúde (1).

Assim, após sugestão e posterior discussão pela *ISSWSH* e *NAMS*, o termo Síndrome Genito-Urinária da Menopausa (SGUM) foi adotado no início do ano de 2014 para designar de forma mais correta e abrangente todo o conjunto de sinais e sintomas da vulva, vagina e trato urinário decorrentes das alterações hormonais decorrentes da pós-menopausa (1) e que, quando não tratados, podem progredir e afetar de forma negativa a qualidade de vida e a função sexual das mulheres (2).

1.1.2 Epidemiologia e Impacto na qualidade de vida

Muitas mulheres experienciam alguns dos sintomas englobados na SGUM várias vezes durante a sua vida, mas, ao contrário da síndrome, não estão relacionados com a menopausa e por isso não devem ser considerados neste contexto (3,4).

A determinação da prevalência da SGUM é difícil, não só pela complexidade do seu quadro como pela sua subvalorização: verifica-se em grande escala a dificuldade de associação deste tipo de sintomatologia com a menopausa (apenas 4% das mulheres afetadas reconhece o quadro como decorrente das alterações hormonais), e que por isso protelam o contacto com os seus médicos e os tratamentos disponíveis (1). Um indicador do subdiagnóstico e das falhas de comunicação e informação médico-utente é que apenas cerca de metade das mulheres pós-menopáusicas que experienciam dispareunia, por exemplo, procuram o contacto com o seu médico para alívio dos sintomas. Isto apesar de quase três quartos das mulheres norte-americanas reportarem impacto negativo significativo do desconforto vaginal na sua vida sexual, e de mais de metade destas assumir a duração deste desconforto como presente há mais de 3 anos (5).

No entanto, a SGUM tem emergido como um problema crescente, especialmente nos países desenvolvidos, em boa parte devido ao tendencial aumento da esperança média de vida e ao desenvolvimento dos meios de diagnóstico no acompanhamento ginecológico (6).

Estima-se que os sintomas relacionados com a menopausa e englobados pela SGUM afetem cerca de 47% das mulheres pós-menopáusicas (4), na maior parte dos casos de forma crónica e progressiva (1,7). Estes números podem ser bastante superiores nalguns grupos de risco, como em pacientes tratadas para cancro da mama: entre 23.4% pré-menopausa até 61.5% pós-menopausa (4). É importante ter em conta que podem ser encontrados sintomas em comum com a síndrome (isolados ou não) em cerca de 4% de todas as mulheres pré-menopáusicas, sendo importante nestes casos distinguir a sua etiologia da SGUM e diferenciar a abordagem (4).

Portugal

Também já em Portugal foi feita por *Tavares et al* em 2016 uma avaliação retrospectiva dos processos de 200 mulheres referenciadas para a consulta de patologia vulvar por identificação de vários sinais e sintomas de SGUM. Nesta, verificou-se que o número médio de sintomas era de $3,9 \pm 1,92$. A percentagem de mulheres com cinco ou mais sinais/sintomas foi de 37,5% e com 4 ou mais foi de 54,5% (8).

1.1.3 Etiologia e Fisiopatologia

A menopausa, definida pela cessação da menstruação por pelo menos 12 meses consecutivos, ocorre nas mulheres como uma resposta às alterações fisiológicas normais do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. É geralmente precedida por um período pré-menopáusicos com duração de 2 a 8 anos, podendo ser influenciada por alguns fatores (9). Entre eles destacam-se a paridade, idade da menarca, Índice de Massa Corporal (IMC), fatores genéticos, uso de contraceção oral, tabagismo (as fumadoras apresentam menopausa cerca de um ano e meio mais cedo comparadas com não fumadoras), demografia e etnia (6).

Pela relação direta com os níveis de estrogénio circulante, as alterações fisiológicas e anatómicas da SGUM ocorrem carateristicamente nas mulheres de forma natural com o avançar da idade, mas também podem ocorrer em fases mais precoces da sua vida devido a causas iatrogénicas (1,2): por efeitos secundários de alguns fármacos, como consequência de quimioterapia/radioterapia (em especial dirigida ao cancro da mama) ou como decorrência de cirurgias ginecológicas (com destaque para as que envolvem ooforectomia) (4).

Durante o processo natural, os folículos ovários tornam-se progressivamente menos responsivos às hormonas folículo estimulante (FSH) e hormona luteinizante (LH), libertadas pela hipófise anterior, e consequentemente menos produtores de estradiol, progesterona e androgénios. O efeito de feedback negativo destas hormonas na produção de hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) pelo hipotálamo é perdido, e a produção de FSH e LH pela hipófise continua indefinidamente (6).

A produção folicular acaba por cessar, não permitindo a elevação dos níveis de estrogénio e progesterona, a FSH e LH mantêm-se em valores altos e a menstruação cessa. Esta cessação dá-se, regra geral, por volta dos 48-55 anos, mas a idade individual de início é difícil de prever; ainda assim pode-se relacionar com a da mãe e irmãs (6). As alterações do ciclo menstrual com períodos progressivamente maiores de amenorreia são indicativos de aproximação da menopausa (6). No caso de etiologia iatrogénica, é geralmente abrupta e os sintomas são frequentemente súbitos e intensos (6).

O período pós-menopáusico refere-se aos anos seguintes, em que as flutuações hormonais continuam a ocorrer (6).

Grande parte do trato genital e urinário (como o vestíbulo vulvar, a parte superior da vagina, a uretra e o trígono vesical) apresenta uma origem embriológica comum cujo desenvolvimento depende do estrogénio. Pela alta concentração de recetores, onde a hormona atua modulando a proliferação e maturação celular, estas áreas apresentam-se como extremamente sensíveis aos seus níveis circulantes. Existem também recetores androgénicos amplamente distribuídos pelo vestíbulo vulvar e nas várias glândulas, tornando praticamente todos os tecidos urogenitais responsivos não apenas ao estrogénio como também aos androgénios (1).

A vagina é uma estrutura tubular musculomembranácea de grande elasticidade que se estende desde o colo do útero superiormente, circundando-o, até ao óstio da vagina inferiormente. Esta abertura, juntamente com o óstio externo da uretra e os ductos das glândulas vestibulares, abre-se no vestíbulo da vagina entre os lábios menores onde comunica com o exterior (10).

Histologicamente, a sua parede caracteriza-se por três camadas: a mucosa, composta por epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado disposto sobre uma lâmina própria de tecido conjuntivo rico em colagénio, fibras elásticas e vasos sanguíneos; a muscular, composta por músculo liso disposto em camadas circulares internamente e longitudinais externamente; e a adventícia, que se funde com a da bexiga anteriormente e a da reto posteriormente. A lubrificação da vagina é feita pelo muco cervical, pelo transudato da rede vascular rica da lâmina própria e por muco das glândulas de *Bartholin* (também dependentes dos estrogénios, situadas de cada lado do vestíbulo da vagina) durante a estimulação sexual. A lâmina própria e o músculo liso permitem que a vagina se distenda, principalmente durante o parto (11).

As células do epitélio vaginal sofrem alterações por ação dos estrogénios durante o ciclo menstrual, produzindo glicogénio que posteriormente é libertado e metabolizado em ácido láctico no lúmen pelos lactobacilos da flora comensal bacteriana. Este processo acidifica os fluidos vaginais, mantendo o pH vaginal adequado e permitindo assim inibir a proliferação de microorganismos patogénicos (2).

O colagénio e a elastina presentes na lâmina própria são de grande relevância no controlo das propriedades biomecânicas dos tecidos: as suas características de suporte e elasticidade, respetivamente, permitem a manutenção de um equilíbrio na estrutura e resistência mecânica da parede da vagina. Os vários subtipos de colagénio presentes, tal como a proporção de cada um, influenciam a força e arquitetura destes mesmos tecidos: tipicamente os mais comuns nesta lâmina são o subtipo I, que forma fibras maiores e mais fortes, o III e o V, que formam fibras mais pequenas e de menor tensão (2).

Com a menopausa, todas estas estruturas refletem as alterações dos níveis hormonais, passando por fenómenos fisiológicos inerentes como a diminuição do colagénio, da elastina, da vascularização e da espessura do epitélio, alterações da integridade do músculo liso com aumento da densidade do tecido conjuntivo, entre outras, podendo tudo isso convergir num decréscimo pronunciado da elasticidade e flexibilidade e em alterações anatómicas como o adelgaçamento dos pequenos lábios, retração do introito, proeminência do meato uretral e diminuição da textura vaginal com aumento da friabilidade (2).

Clinicamente estas alterações podem-se traduzir em episódios de dispareunia (por vezes com coitorragia pelo aumento da friabilidade), trauma e irritação das áreas afetadas. Associadamente, as alterações do microbioma e pH vaginal predis põem também a infeções em 5 a 17% das mulheres, requerendo vários ciclos de antibioterapia e desencadeando assim múltiplas resistências (1,4).

1.1.4 Apresentação Clínica

O espectro da severidade dos sintomas pode variar desde ligeiro ou quase impercetível até muito debilitante, sendo os mais referidos em consulta a secura vaginal (desde 4% nas utentes pré-menopausa até 47% aos três anos após a menopausa), a dispareunia, a coitorragia, o desconforto e irritação na zona vulvovaginal (12), a sensação de pressão e a ocorrência de corrimento amarelado (13).

Pela estreita correlação dos sintomas genito-urinários com toda a dimensão biopsicossocial da sexualidade, o seu impacto pode-se traduzir num risco até quatro vezes superior no surgimento de disfunções sexuais de qualquer tipo: dispareunia, diminuição da libido (64%), evicção de intimidade com resposta negativa a estímulos sexuais (58%) e diminuição da auto-estima (5).

Os sintomas urinários associados como a poliaquiúria e urgência urinária são também bastante comuns, sendo que a incontinência ocorre em 15-35% das mulheres com mais de 60 anos. As mulheres com este tipo de quadro têm um risco de desenvolvimento de dispareunia até 7 vezes superior ao de mulheres que não o apresentam (1,14).

1.1.5 Diagnóstico

História e exame objetivo

Dada a sobreposição da história clínica da SGUM com a da menopausa pelas alterações inerentes já referidas, o diagnóstico da síndrome deve ser sempre considerado em qualquer mulher pós-menopáusia.

Assim, de forma individualizada a cada paciente e com vista à melhor identificação de SGUM, devem ser recolhidas as seguintes informações para a caracterização do quadro:

- Severidade e duração dos sintomas;
- Impacto na qualidade vida e nos relacionamentos da paciente;
- Características da menopausa;
- História médica e cirúrgica;
- Sintomas urinários;
- Fatores predisponentes;
- Visão da paciente sobre a doença e respetivos tratamentos;
- Possibilidade de compreensão e adesão aos tratamentos, tendo em atenção a mobilidade e destreza reduzidas e a capacidade cognitiva (4).

Geralmente são encontrados achados típicos não específicos da SGUM:

- Inspeção - diminuição da pilosidade púbica; fusão dos pequenos lábios; estenose ligeira do introito; prolapso uterino, dermatose vulvar.
- Palpação - diminuição da gordura dos grandes lábios e diminuição da tonicidade e elasticidade vaginal (13).

Para além destes achados inespecíficos podem ser encontrados alguns sinais característicos que apontam mais especificamente para o diagnóstico de SGUM:

- Inspeção - atrofia significativa dos pequenos e grandes lábios e do introito; palidez e secura da mucosa vaginal, que pode também apresentar-se eritematosa ou com petéquias; posicionamento anormal do cérvix; presença de corrimento vaginal amarelado fino e aquoso; procidência da uretra em relação ao vestíbulo, com óstio inflamado e friável (4).
- Palpação - diminuição da rugosidade/textura da parede vaginal; estreitamento do canal vaginal com alterações pronunciadas da elasticidade (4).

Métodos Complementares de Diagnóstico

Pela relação e dependência de características bioquímicas e fisiológicas da menopausa com a SGUM, pode-se iniciar a abordagem diagnóstica laboratorial com a medição dos níveis de estrogénios, que passam de uma oscilação de 10 a 800 pg/mL na pré-menopausa (dependendo da fase do ciclo em que são medidos) para valores persistentemente abaixo de 30 pg/mL (4).

O diagnóstico da SGUM é essencialmente clínico, embora possam ser usados alguns testes para o apoiar:

- Medição do pH vaginal: é feita através de uma tira-teste de secreção da parede lateral da vagina. Na ausência de sinais de infeção vaginal ou outra patologia, um pH acima de 4.6 é um forte indicador de atrofia vulvovaginal (em mulheres pré-menopáusicas saudáveis os valores são geralmente abaixo de 4.5) (4).
- *Frost Maturity Index (FMI)*: este teste mede a proporção relativa dos vários tipos celulares do epitélio vaginal (superficiais, intermédias e parabasais) para avaliar o estado hormonal da paciente, sendo consideradas normais quantidades de células superficiais acima de 15%. Na SGUM a proporção típica destas é abaixo de 5% (15).

A biópsia cutânea ou das mucosas pode ser útil no diagnóstico diferencial de alguns casos particulares, como nas lesões dermatológicas da vulva que suscitem dúvidas quanto à etiologia ou malignidade (4).

1.1.6 Diagnóstico Diferencial

Como diagnóstico diferencial para a SGUM podem ser consideradas todas as condições potencialmente causadoras de dor, prurido, irritação, eritema, ulceração e outros sintomas vulvovaginais crónicos:

- Infeções vaginais, principalmente por *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis* e vaginose bacterianas;
- Alergias/ dermatites de contacto, como as causadas por perfumes, lubrificantes, cremes e outros produtos de higiene;
- Dermatoses, como líquen escleroso e plano;
- Neoplasias e lesões pré-neoplásicas da vulva;
- Doença de *Paget* extramamária (4).

1.2 Abordagem Terapêutica da Síndrome Genito-Urinária da Menopausa

Dependendo da preferência das pacientes, das características e da severidade do quadro clínico, atualmente existem algumas estratégias terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas disponíveis para o tratamento da SGUM (2), cujo principal objetivo é o alívio dos sintomas através da reposição da normal fisiologia urogenital. Qualquer que seja a opção delineada, deve ser iniciada o mais cedo possível, preferencialmente antes que as alterações se tornem irreversíveis (16).

1.2.1 Hormonal

Consideradas ainda a primeira linha de tratamento dos sintomas vasomotores e vulvovaginais moderados a severos, as terapêuticas hormonais são os métodos mais eficazes e conhecidos ao dispor da medicina. Podem ser divididas em sistémicas e locais, e devem ser prescritas

com especial precaução na presença de história de patologia maligna sensível a estrogénios e de risco cardiovascular elevado, pelo perigo de eventos tromboembólicos (17).

Sistémica

Com o objetivo principal de melhorar a qualidade de vida através do alívio dos sintomas, a administração exógena de estrogénio tem como finalidade a reposição dos seus níveis sistémicos, não só para a resolução dos sintomas vasomotores como também dos fenómenos vulvovaginais característicos da SGUM: a sua ação reestabelece a espessura e vascularização do epitélio, a lubrificação e o pH normal. Apresenta assim melhorias na sintomatologia de secura vaginal, irritação, prurido e dispareunia, para além de diminuir a incidência de infeções do trato urinário inferior (16).

Cerca de 74% das mulheres referem melhorias sintomáticas após um ano de uso de terapia hormonal sistémica com estrogénios, embora o insucesso numa elevada percentagem seja motivo claro de recomendação de combinação terapêutica com outros tratamentos locais logo à partida (16).

Local

Mesmo com os bons resultados e segurança apresentados pela terapêutica hormonal sistémica, em casos de sintomatologia leve a moderada deve-se tentar em primeira linha o tratamento hormonal localizado, não só por este apresentar bons resultados especialmente no tratamento dos sintomas urogenitais da SGUM mais localizados, como por evitar a maior parte dos possíveis efeitos secundários sistémicos. Em casos de quadros clínicos mais exuberantes ou refratários à terapêutica, é possível a associação de terapêutica local e sistémica com segurança e eficácia (18).

Estão disponíveis em diversas preparações (estradiol, estriol, estrona ou estrogénios equinos) e doses, com vários métodos de administração - óvulos vaginais, cremes, pomadas, géis e anéis vaginais - tendo já sido realizados vários estudos a demonstrar a sua eficácia e segurança (16). A escolha do método deve depender essencialmente da sua viabilidade e da preferência da paciente, já que a sua eficácia e segurança são sobreponíveis (18).

A administração de desidroepiandrosterona (um precursor esteroide) intravaginal em esquema diário tem sido também demonstrada como bem-sucedida no alívio dos sintomas de dispareunia e disfunção sexual moderados a severos, bem como do prurido e secura vaginais (18).

Com a recente exploração do papel da testosterona na função sexual feminina, a administração exógena desta hormona tem também revelado resultados promissores na reposição do epitélio e pH vaginais (18).

1.2.2 Não-Hormonal

Alteração de estilo de vida

Podem ser tomadas algumas medidas simples para contrariar a evolução dos sintomas, como a prática de exercício físico regular e a cessação tabágica. Se possível, também se podem cessar os fármacos que possam estar na base do hipoestrogenismo (16).

A atividade sexual e a masturbação/uso de vibradores podem ajudar a aumentar a elasticidade, lubrificação e vascularização vaginais através do estímulo mecânico e fisiológico repetido (16). Os dilatadores vaginais também podem ser uma opção, ajudando no relaxamento muscular de forma ajustável (19).

Hidratantes vaginais e lubrificantes

Embora não sendo verdadeiros modificadores da condição patológica, o objetivo destes métodos é essencialmente o alívio sintomático. Desempenhando um papel relevante principalmente no alívio da secura vaginal, o uso regular de hidratantes promove a acumulação/retenção de água na zona genital e o alívio da inflamação local (16).

O uso de lubrificantes durante as relações sexuais pode ajudar a reduzir a irritação e o trauma mecânico causado pela fricção dos tecidos (16).

Ospemifeno

Atualmente a única opção terapêutica não hormonal sistémica (oral) para a SGUM aprovada pela FDA é o ospemifeno, que atua como modulador seletivo dos recetores do estrogénio (16,20). Este fármaco (em dose de 60mg) demonstrou ser eficaz e seguro, repondo o pH vaginal e reduzindo de forma significativa e mantida os sintomas de dispareunia e secura vaginal. Embora tenha apresentado alguns efeitos secundários endometriais e sistémicos, como afrontamentos, estes não se demonstraram suficientemente relevantes para a sua contra-indicação (16,20).

Tratamentos alternativos

Muitas mulheres recorrem ainda a várias alternativas pouco estudadas. Entre elas destaca-se a homeopatia, extratos de certas plantas (como aloé vera, calêndula, dong quai, soja) e a suplementação oral com fitoestrogénio, mas todas apresentam resultados controversos entre a comunidade científica (16,20).

Radiofrequência

Os procedimentos à base de radiofrequência (RF) têm surgido na Ginecologia sob diversas formas, sendo a mais popular a RF monopolar transcutânea. Funciona com base em dois elétrodos: um passivo, em contacto com o paciente, e um segundo que emite RF para o primeiro através do corpo. O objetivo é promover o aquecimento do epitélio vaginal até aproximadamente 40-45°C durante 3-5 minutos por área de aplicação, num total de 25-30 minutos por sessão. Estas podem ser repetidas em intervalos de 4 a 6 semanas. Histologicamente, isto leva a uma regeneração progressiva das várias funções do epitélio

como a secreção, absorção, lubrificação e integridade estrutural, bem como da sua espessura (13).

Assim, a evidência científica sugere este método como seguro, bem-tolerado e eficaz no tratamento de alguns sintomas de SGUM e de outras condições em que a integridade estrutural dos tecidos esteja comprometida (como na regeneração da elasticidade vaginal pós-parto, em que se verifica diminuição da laxidão e da função sexual aos 6 meses após o procedimento) (13).

LASER

Com provas dadas no tratamento de lesões dermatológicas (21), os procedimentos à base de tecnologia LASER estão também recentemente a ser introduzidos e estudados como opção terapêutica não-hormonal da SGUM. Estes métodos funcionam por ablação do epitélio vaginal, estimulando os mecanismos fisiológicos do próprio corpo a regenerar os tecidos (7).

De entre as alternativas ao dispor da prática clínica surgem em destaque os procedimentos intravaginais à base de tecnologias LASER, como o LASER de CO2 fraccionado (LCO2F) e o LASER Erbium:YAG (YAG).

1.2.3 Algoritmo de tratamento da SGUM

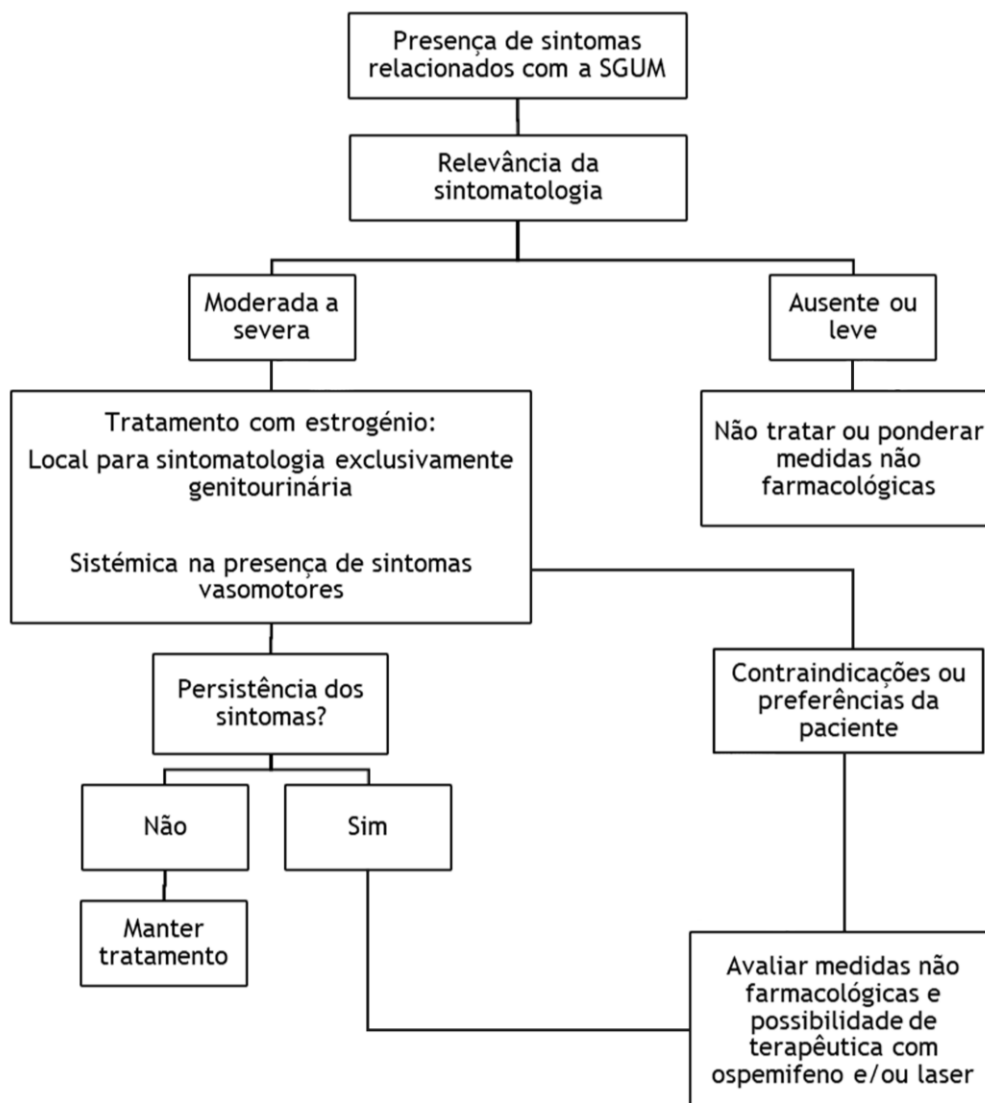


Figura 1 - Abordagem terapêutica proposta por Palacios et al (adaptado) para as pacientes com SGUM. (16).

1.3 LASER no Tratamento da Síndrome Genito-Urinária da Menopausa

1.3.1 Contextualização

Acrônimo de “*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*”, o LASER é explorado na Ginecologia pela sua grande aplicabilidade e polivalência desde há quase 50 anos. Testado e experienciado desde então em procedimentos como laparoscopias, histeroscopias, apoio à reprodução assistida, terapias fotodinâmicas e “rejuvenescimentos” dermatológicos estéticos, o seu valor terapêutico minimamente invasivo tem vindo a ser reconhecido e desenvolvido cada vez mais como uma das ferramentas mais versáteis e de maior potencial ao dispor da clínica (2).

Este tipo de radiação opera nas regiões ultravioleta, visível e infravermelha (dos 157 a mais de 30.000 nm) do espectro eletromagnético, sendo que cada comprimento de onda é absorvido de diferentes formas pelos componentes dos vários tecidos (como a água, melanina, hemoglobina e tecido conjuntivo) resultando em diferentes efeitos nos mesmos. A destruição termomecânica (ou ablação) consequente ocorre a partir dos 45°C e geralmente não excede os 300 µm de profundidade, sendo imediatamente seguida pela retração dos tecidos adjacentes e por processo inflamatórios inerentes à agressão (2).

Podem ser utilizados em modos contínuos ou intermitentes (também conhecidos como pulsáteis ou fracionados, causando menor dano aos tecidos adjacentes), e são aplicados consoante as suas propriedades (comprimento de onda, potência, meio ativo, absorção de água e penetrabilidade) e as dos tecidos em que o procedimento é executado (2).

Os dois tipos atualmente mais utilizados e investigados para o tratamento da SGUM são o LCO2F e o YAG, que embora difiram nas suas propriedades e métodos de execução apresentam como resultado comum a remodelação do colagénio dos tecidos, o que leva à sua reestruturação e reparação (2).

Os resultados obtidos com este tipo de técnicas têm-se revelado promissores na redução da severidade dos sintomas e na melhoria da qualidade de vida, embora as evidências que demonstrem o seu impacto e suas consequências a longo prazo ainda não sejam suficientemente relevantes para a sua recomendação segura na prática clínica corrente (22).

Assim, foi emitido em 30 de julho de 2018 um comunicado da *Food and Drug Administration* (FDA) apoiado pela *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), pela *International Society for the Study of Vulvovaginal Diseases* (ISSVD) e pela *International Continence Society* (ICS), entidades de grande relevância neste campo, a alertar para a falta de segurança e efetividade deste tipo de tratamentos (23).

1.3.2 LASER de CO2 fracionado

Já indicado como *gold-standard* na dermatologia em múltiplas lesões de mucosas e da pele (21) e comumente aplicado na Ginecologia na ablação de lesões do colo do útero (como verrugas), esta técnica emite raios de luz em comprimento de onda de 10.600 nm a partir de um meio gasoso de dióxido de carbono, fortemente absorvidos pela água, e que assim penetram nos tecidos essencialmente consoante a sua composição hídrica e a intensidade por unidade de tempo do pulso aplicado: a densidade de energia aplicada está diretamente relacionada com a profundidade da ablação, sendo que em menos de 1 milissegundo consegue penetrar cerca de 20 a 30 μm num diâmetro bem limitado, poupando assim efeitos indesejáveis na área adjacente (24). Com a vaporização conseguida pelo pequeno diâmetro do raio, a temperatura da pele em que incide rapidamente atinge os 120°-200°C, pelo que é necessária a mobilização rápida do feixe pela superfície da mucosa para evitar dissecação, carbonização, difusão de energia térmica e outras consequências que comprometam o sucesso da operação (24).

Esta técnica é assim tipicamente aplicada de forma intermitente, permitindo cobrir rapidamente e de forma controlada grandes áreas em reduzidos períodos de tempo, mantendo altos picos de energia (2).

1.3.3 LASER Erbium:YAG

Este procedimento, historicamente relacionado com o tratamento de lesões dermatológicas e dentárias, utiliza um meio sólido para emissão de raios contínuos com comprimento de onda perto do pico absorptivo da água - 2940 nm, Apresenta elevada afinidade pelos tecidos ricos em moléculas de água (cerca de 16 vezes superior ao LASER de CO2) e uma penetração limitada entre 1 a 3 μm , o que permite uma capacidade de ablação muito mais precisa com danos térmicos adjacentes mínimos. Este método não tem as propriedades de coagulação do anterior, pelo que a probabilidade de sangramento durante a sua utilização é maior. No entanto, está associado a recuperações mais rápidas e com menos desconforto, eritema e edema. Recentemente este método tem sido testado também de forma não ablativa em sequências rápidas de pulsos menos intensos e intermitentes, levando a aumentos mais discretos da temperatura da mucosa e evitando assim a ablação excessiva (2,25).

1.3.4 Dispositivos e Procedimento

A maioria dos dispositivos disponíveis são operados manualmente em ângulos de 90° (em quatro direções, movido circunferencialmente até toda a parede vaginal ser coberta), enquanto que alguns já oferecem exposição circular completa de 360°. Existem também sistemas totalmente automatizados e controlados por computador robótico (2,25). De forma a guiar o procedimento, algumas sondas a LASER integram tecnologias de estampagem fracionada, enquanto que outras são orientadas por *scanning* de tecidos (2).

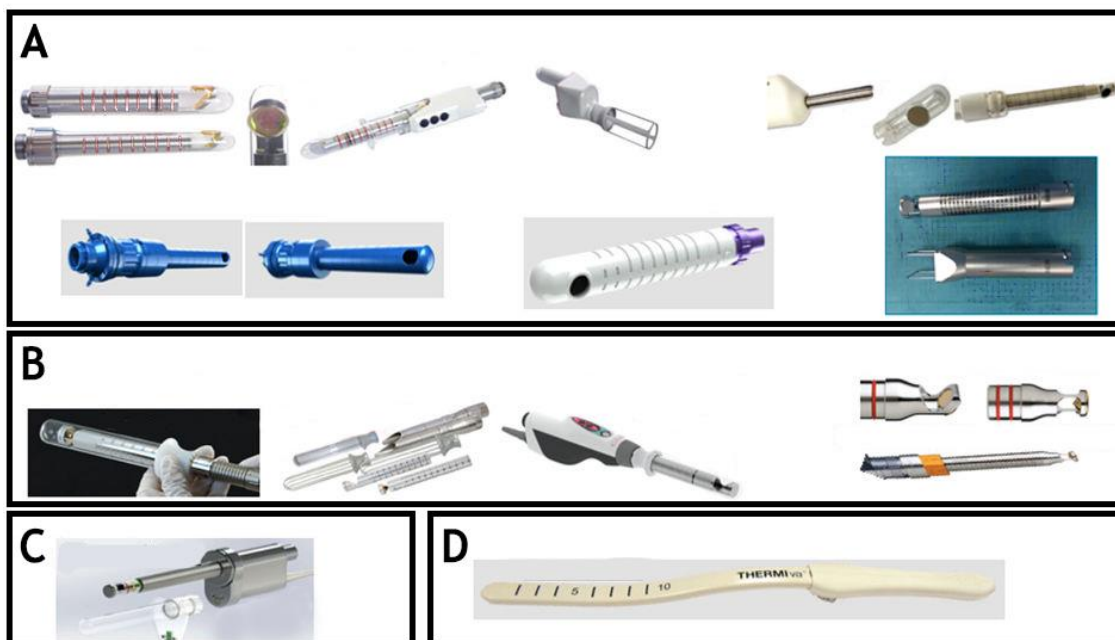


Figura 2 - Exemplos de sondas e dispositivos utilizados em tratamentos à base de energia. A) Dispositivos LCO2F; B) Dispositivos YAG; C) Dispositivo híbrido; D) Dispositivo RF. Adaptado de (2) e (26)

As sondas dos diversos dispositivos utilizados nesta tecnologia são esterilizadas (geralmente com componentes descartáveis) e de dimensões adequadas às características físicas de cada paciente, variando entre os 19 e os 38 milímetros (2).

Em ambos os procedimentos o tratamento classicamente consiste em três intervenções com a duração de 5 a 10 minutos, separadas por 4 a 6 semanas, e que não necessitam de anestesia (25). É recomendada a não colocação de cremes vaginais durante a semana antecedente e a abstinência sexual durante pelo menos 5 dias após o procedimento (26).

1.3.5 Efeitos do LASER sobre o epitélio vaginal

Os efeitos dos procedimentos são dependentes tanto das características dos diversos aparelhos como dos tecidos-alvo, pelo que é compreensível que o processo, o tempo de regeneração e os resultados finais apresentem elevada variabilidade entre cada indivíduo sujeito a eles (27).

O processo de regeneração inicia-se com o desenvolvimento de tecido de granulação 1 a 3 dias após as intervenções, seguido de remodelação dos tecidos com neocolagénese continuada ao longo das 6 a 12 semanas seguintes (28).

Os efeitos positivos são demonstrados na análise histológica microscópica das superfícies tratadas, em que se verifica a presença de atividade fibroblástica, aumento dos níveis celulares e da síntese e armazenamento de glicogénio na mucosa, bem como da espessura e diferenciação do epitélio. A reorganização e proliferação da matriz extracelular (colagénio) da lâmina própria com génese de novas papilas e vasos capilares penetrantes permite a

hidratação, permeabilidade e suporte metabólico adequados dos tecidos na sua globalidade. Verifica-se também um aumento da atividade dos lactobacilos com conseqüente reposição dos níveis de pH pré-menopáusicos (2).

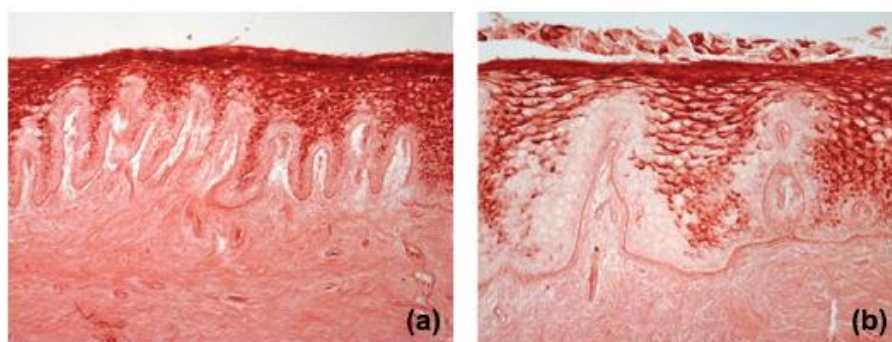


Figura 3 - Peças histológicas de mucosa vaginal pós-menopáusia (a) antes e (b) 1 mês após o tratamento com LCO2F, coradas com ácido periódico-Schiff e ampliadas 200X. Em (b) observa-se o espessamento do epitélio e a reestruturação de colunas de células epiteliais ricas em glicogênio (coradas a vermelho) (29).

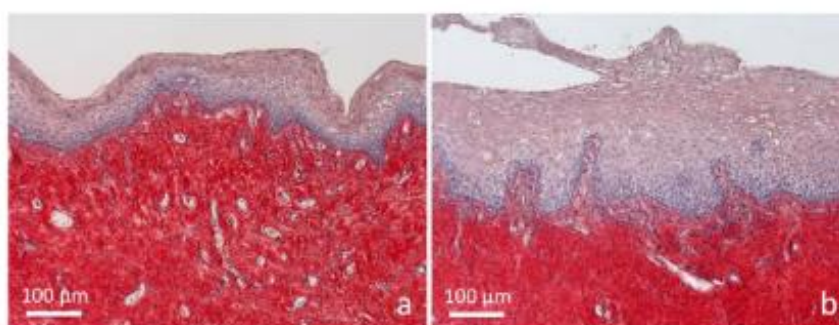


Figura 4 - Amostras da mucosa vaginal coradas com vermelho Picrosirius e Hematoxilina e ampliadas 200X, a) antes e b) 1 hora após a aplicação do LASER. Em a) o epitélio não apresenta descamação superficial, mantendo a sua superfície basal aparentemente lisa; em b) verifica-se o aumento da espessura do epitélio.

Outros métodos que permitem avaliar o impacto destas terapêuticas nos tecidos humanos são a *Polymerase Chain Reaction* e a imunohistoquímica, que demonstram aumentos significativos dos níveis de mRNA de procolagênio, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), citocinas profibróticas, metaloproteinases e fatores de crescimento. Estes achados, sobreponíveis aos da microscopia, indicam a presença de atividade de regeneração tecidual, demonstrando assim a eficácia dos tratamentos com LASER (2).

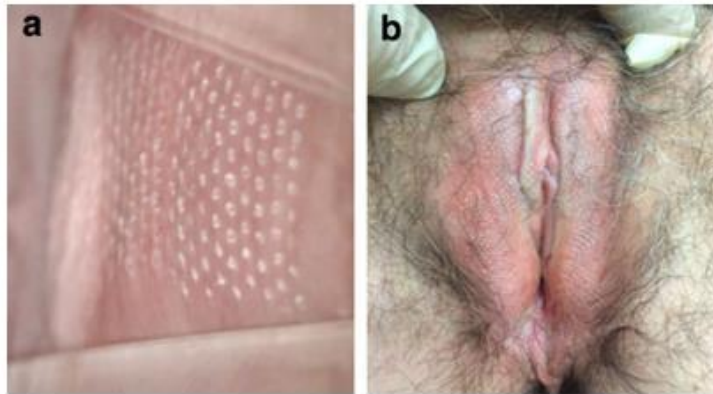


Figura 5 - Aparência da a) vagina e da b) vulva imediatamente após o tratamento com LCO2F (21)

1.3.6 Vantagens

Este tipo de opção terapêutica apresenta já de forma comprovada vários efeitos positivos, tais como a eficácia praticamente imediata com melhoria evidente da sintomatologia (como a dispareunia e a secura vaginal), da função sexual e da qualidade de vida (30). Para além disso, as reduzidas complicações registadas (tanto imediatas como a médio/longo prazo) e a ausência de efeitos sistémicos (verificada nas opções terapêuticas hormonais) tornam esta uma alternativa viável em casos refratários ou que não possam cumprir outros tipos de tratamento (16).

Todos estes resultados são refletidos pelo impacto positivo que geram na função sexual das pacientes em toda a sua dimensão biopsicossocial (30).

1.3.7 Efeitos adversos e complicações

Entre os vários estudos realizados parece haver algum consenso perante a quase ausência de efeitos adversos de importante relevância clínica, encontrando-se referências essencialmente aos efeitos *minor* resultantes do trauma mecânico causado pela inserção da sonda ou pela ablação térmica (31,32). De forma relativamente comum podem ocorrer imediatamente após cada sessão ou a curto prazo hemorragias vaginais ligeiras, desconforto leve, corrimentos inespecíficos, ardor e dor local, que na maioria dos casos resolvem de forma rápida e espontânea; de forma mais grave mas bastante rara, há registo de lacerações da parede vaginal e hemorragias graves. A médio/longo prazo, ainda que muito baixo, há risco de dano tecidual permanente com formação de bridas, alterações da sensibilidade, dispareunia ou infeções recorrentes. Considera-se que todos estes sejam causados iatrogenicamente pela ablação tecidual decorrente do procedimento (31,32).

2. Objetivos da Dissertação

Os objetivos desta dissertação são:

- Compreender e contextualizar a síndrome genito-urinária da menopausa, identificando o seu impacto na população
- Avaliar a evidência científica sobre a eficácia, a segurança e os efeitos adversos do uso do LASER para o tratamento da SGUM
- Compreender os métodos de avaliação da eficácia do uso do LASER para o tratamento da SGUM
- Perceber a experiência da terapêutica LASER no tratamento da SGUM em Portugal
- Identificar os estudos em curso sobre a terapêutica LASER para o tratamento da SGUM
- Analisar as recomendações de Sociedades Científicas Internacionais sobre o uso do LASER para o tratamento da SGUM

3. Metodologia

Para a elaboração desta revisão bibliográfica foi realizada, no período de setembro de 2018 a maio de 2019, uma análise sistemática de um conjunto de artigos científicos e de revisão publicados na plataforma online PubMed, utilizando os termos de pesquisa “Síndrome Genito-Urinária da Menopausa”, “Atrofia Vulvovaginal”, “Sintomas pós-menopausa”, “Tratamento LASER” e “LASER CO2”. Adicionalmente, foram consultados os comunicados, pareceres e recomendações da *American Congress of Obstetricians and Gynecologists*, da *U.S. Food and Drug Administration*, da *The International Society for the Study of Vulvovaginal Diseases*, da *International Continence Society*, da *The International Urogynecological Association* e da *Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa*.

Da informação obtida foi construída uma revisão descritiva, apoiada ainda pela pesquisa manual de bibliografia da especialidade. Quanto à linguagem, foi imposta a limitação para as línguas portuguesa e inglesa.

As publicações foram selecionadas de acordo com a relevância do seu conteúdo e a sua atualidade, abrangendo estudos de 2004 a 2019.

4. Resultados

4.1 Métodos de Avaliação de Eficácia e Satisfação

Nos estudos existentes são usados vários métodos de avaliação da eficácia do tratamento, destacando-se os seguintes:

- *Visual Analogue Scale (VAS)*: a própria paciente mede a intensidade dos parâmetros em análise por avaliação de forma subjetiva através de uma escala visual, geralmente de 0 a 10 em que 0 representa a ausência de sintomas e 10 o máximo da sua intensidade. A dor vaginal, o ardor, o prurido, a secura, a dispareunia e a disúria são os parâmetros mais frequentemente avaliados neste contexto (33).
- *Female Sexual Function Index (FSFI)*: através de 6 parâmetros (desejo, excitação, lubrificação, orgasmo, satisfação e dor) avaliados em 19 perguntas, permite uma auto-avaliação rápida e multidimensional da função sexual em mulheres diagnosticadas com SGUM; fornece valores entre 2 e 36, sendo que para *scores* mais altos é considerada melhor função sexual - o limiar para disfunção sexual é 26 (33).
- *Vaginal Health Index Score (VHI)*: avalia a elasticidade, volume de fluidos, pH e integridade do epitélio vaginais de forma objetiva. A soma dos 5 componentes com uma pontuação de 1 a 5 para cada parâmetro fornece um *score* entre 5 a 25; valores iguais ou inferiores a 15 definem a presença de atrofia da mucosa vaginal (17).
- Avaliação citológica por *Vaginal Maturation Index (VMV)*: é obtido um esfregaço vaginal da parede vaginal com uma espátula, e depois corado com técnica de *Papanicolaou* (34). Fornece valores mensuráveis de maturação vaginal pela avaliação da percentagem de células epiteliais superficiais, intermédias e parabasais; os valores relativos iguais ou inferiores a 40% definem atrofia (13).
- *International Consultation on Incontinence Questionnaire - Short Form (ICIQ-SF)*: consiste em três questões simples, pontuadas e somadas, com o objetivo de avaliar de forma rápida a incontinência urinária; abrange a frequência das perdas de urina, o seu volume e o impacto que tem na qualidade de vida do indivíduo (35).
- *International Continence Society 1-H Pad Test (ICS1HPT)*: é o teste recomendado pela ICS para quantificação das perdas de urina. Consiste no uso durante uma hora de pensos higiénicos previamente pesados, durante a qual as mulheres são instruídas a beber 500 mL de água (nos primeiros 15 minutos), caminhar normalmente (nos 30 minutos seguintes) e realizar exercícios de provocação (nos últimos 15 minutos). Ao fim deste período, o penso é novamente pesado para calcular o volume da perda (36).
- Escala de *Likert*: mede o nível de concordância a um questionário, geralmente através de cinco respostas possíveis a cada pergunta: “discordo totalmente”, “discordo parcialmente”, “indiferente”, “concordo parcialmente” e “concordo totalmente”. Neste contexto pode ser usada para avaliação de satisfação com os procedimentos (22).



Figura 6 - Escala de Likert de 5 pontos. Escala visual utilizada para avaliação da satisfação das pacientes com o tratamento a LASER. Adaptado de (28)

4.2 Evidência Científica

Pela primeira vez em 2014, foi conduzido por *Salvatore et al, 2014* um estudo de 12 meses para avaliar a eficácia e segurança do tratamento com LCO2F na SGUM em mulheres pós-menopáusicas. Foram incluídas 50 pacientes pós-menopáusicas sintomáticas (com secura vaginal e/ou dispareunia avaliada como moderada a severa) de idade superior a 50 anos e insatisfeitas ou sem resposta positiva a terapias prévias com estrogénios. Excluíram-se as mulheres tratadas com qualquer terapia de substituição hormonal nos 6 meses precedentes, as utilizadoras de hidratantes e lubrificantes nos 30 dias prévios, as que apresentavam alterações estruturais impeditivas, como prolapso de estadios igual ou superior a 2 no *Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q)*, e antecedentes de cirurgias pélvicas reconstrutivas) e todas as que apresentavam qualquer tipo de infeções genito-urinárias (agudas ou recorrentes (29).

O protocolo de tratamento foi definido em três sessões intervaladas por 4 semanas, avaliando os resultados no início e após todas elas de forma subjetiva pela mensuração sintomática por VAS e objetivamente pelo VHI. No final deste ciclo de estudo, à 12ª semana de *follow-up* (4 semanas após a última sessão), verificou-se melhoria estatística bastante significativa em comparação com a avaliação inicial das pacientes (VHI de 13 ± 2.1 para 23.1 ± 1.9), e que os procedimentos foram bem tolerados sem registo de efeitos adversos (29).

No final da 12ª semana, 84% das mulheres revelaram estar satisfeitas ou muito satisfeitas com o procedimento, enquanto que 14% estavam ainda incertas. Apenas uma (2%) transmitiu insatisfação (29).

Em 2015 *Perino et al* replicaram o estudo levado a cabo por *Salvatore et al* com 48 pacientes, utilizando os mesmos métodos e critérios. Neste estudo verificou-se também um aumento marcado no score VHI (10.5 para 21.5), sem ocorrência de efeitos adversos (37).

Em 2015, *Salvatore et al, 2015* investigaram os efeitos do LCO2F na função sexual, satisfação global e qualidade de vida das mulheres pós-menopáusicas sujeitas ao procedimento por sintomatologia de SGUM (38).

Foram incluídas 77 pacientes pós-menopáusicas sintomáticas (com secura vaginal e/ou dispareunia avaliada como moderada a severa) de idade superior a 50 anos e insatisfeitas ou sem resposta positiva a terapias prévias com estrogénios. Excluíram-se as mulheres tratadas com qualquer terapia de substituição hormonal nos 6 meses precedentes, as utilizadoras de

hidratantes e lubrificantes nos 30 dias prévios, as que apresentavam alterações estruturais impeditivas (como prolapso de estadio igual ou superior a 2 no POP-Q) e antecedentes de cirurgias pélvicas reconstrutivas) e todas as que apresentavam qualquer tipo de infeções genito-urinárias agudas ou recorrentes (38).

Foram tratadas em três sessões com 30 dias de intervalo, às quais foi aplicado o *FSFI* antes do procedimento e no *follow-up* 4 semanas após a última sessão. Verificou-se um aumento significativo na pontuação atribuída pelas mulheres relativamente à avaliação inicial, e 17 das 20 mulheres sexualmente inativas devido à sintomatologia incluídas no estudo retomaram a atividade sexual (38).

O estudo de *Gaspar et al*, em 2016, integrou 50 mulheres pós-menopáusicas de 55±6.7 anos com sintomas de SGUM, com o objetivo de estabelecer a eficácia e segurança do tratamento com YAG na síndrome, comparando-o com tratamentos tópicos com estriol (39).

Os critérios de inclusão foram o nível de estradiol sanguíneo ≤ 20 pg/ml, IMC entre 24 e 28 e a presença de pelo menos um dos sintomas seguintes: dispareunia, secura vaginal, ardor vaginal e leucorreia crónica. Como critérios de exclusão foram considerados a presença de prolapso de estadio igual ou superior a 1 no POP-Q, cirurgia vaginal prévia, tabagismo, tratamentos de substituição hormonal nos 6 meses precedentes e leucorreia de etiologia infecciosa (39).

As pacientes foram divididas em dois grupos: um sujeito a terapêutica apenas com óvulos de estriol a 0.5mg durante 8 semanas (diariamente nas primeiras duas semanas, três vezes por semana da segunda à quarta e duas vezes por semana nas quatro semanas seguintes); outro sujeito a três sessões com YAG separadas por três semanas, após tratamento de 2 semanas com óvulos de estriol a 0.5mg três vezes por semana para hidratação prévia da mucosa. Os procedimentos com LASER realizaram-se sem recurso a qualquer analgesia ou anestesia tópica e com recomendação de evicção de atividade sexual (e outras atividades que aumentassem a pressão intra-abdominal) nos 7 dias seguintes ao procedimento. Foi monitorizado o desconforto das pacientes, a tolerabilidade e o surgimento de efeitos adversos durante todo o processo (39).

Foram realizadas biópsias previamente ao tratamento e aos 1, 3, 6, e 12 meses após o mesmo, tal como o inquérito *FMI*. O pH vaginal foi monitorizado aos 3 e 12 meses, enquanto que a *VAS* foi registada aos 1, 3, 6, 12 e 18 meses de seguimento em valores de 0 a 3 para a dispareunia, secura vaginal, ardor vaginal e leucorreia crónica (39).

Verifica-se relevância estatística significativa na redução dos sintomas avaliados por *VAS* em ambos os grupos aos 6 meses de seguimento, mas com alívio mais proeminente dos mesmos em todos os *follow-ups* do grupo tratado com YAG. É destacado pelos autores a notória manutenção dos efeitos do LASER aos 12 e 18 meses após o procedimento, ao contrário dos do estriol que em alguns casos até pioraram em relação ao nível inicial (39).

Também nos parâmetros objetivos se verificaram melhores resultados aos 12 meses nas pacientes tratadas com YAG, tais como a melhoria significativa do VMV, uma descida marcada do pH e alterações histológicas positivas da mucosa vaginal com angiogênese e reestruturação da lâmina própria (39).

Foram registados alguns efeitos adversos ligeiros após o procedimento YAG, tais como sensação de calor com dor ligeira a moderada (em 4% dos pacientes), edema transitório e *spotting*. No grupo tratado com estriol ocorreu *spotting* em 8% dos pacientes, mastodinia em 4% e dor abdominal em 12%. No geral, todos foram considerados mínimos e transitórios (39).

No estudo de *Filippini et al*, que decorreu entre janeiro de 2013 e janeiro de 2015, foram envolvidas 386 pacientes pós-menopáusicas entre os 48 e os 56 anos com sintomas relacionados com SGUM, sem histórico de terapia hormonal prévia e sem patologia infecciosa presente. Foram tratadas com LCO2F em três sessões e sujeitas a questionário por VAS para quantificação subjetiva da sintomatologia, tanto no início do estudo previamente à primeira sessão como após a segunda e terceira consultas (21).

Muitas pacientes revelaram melhorias significativas da sintomatologia logo após a primeira sessão, especialmente as que não apresentavam dispareunia. No final das três sessões foram registadas alterações positivas dos sintomas (na ordem dos 59,94% para a secura, 56,26% para o ardor, 48,75% para a dispareunia e 56,37% para o prurido), com reposição da lubrificação para características pré-menopáusicas e consequente melhoria da satisfação sexual. Muitas mulheres referiram também melhorias dos sintomas urinários, com diminuição da urgência, disúria e incontinência, embora estes não tenham sido registados em análise estatística. Foram reportados efeitos adversos ligeiros, como desconforto durante o procedimento com a inserção da sonda, ardor moderado nas horas seguintes e secreções serohemáticas nos 1-2 dias subsequentes (21).

O estudo de *Athanasiou et al* teve como objetivo a avaliação da eficácia do LCO2F no tratamento da SGUM, investigando o benefício da realização de uma quarta ou quinta sessão extra em vez das três usualmente realizadas (33).

Foram incluídas 55 pacientes pós-menopáusicas sintomáticas (com dispareunia avaliada como moderada a severa) e com desejo de retomar a sua vida sexual. Excluíram-se as mulheres tratadas com qualquer terapia de substituição hormonal nos 6 meses precedentes, as utilizadoras de hidratantes e lubrificantes nos 30 dias prévios, as que apresentavam alterações estruturais impeditivas (como prolapsos de estadio igual ou superior a 2 no POP-Q e antecedentes de cirurgias pélvicas reconstrutivas) e todas as que apresentavam qualquer tipo de infeções genito-urinárias ativas (33).

As 55 mulheres foram submetidas a três sessões, sendo que 53 destas realizaram uma quarta intervenção e 22 uma quinta. De forma subjetiva os resultados foram obtidos pela aplicação da VAS e FSFI, e de forma objetiva através do VHI e VMV (33).

De acordo com a terceira, quarta e quinta sessões, respetivamente, a dispareunia regrediu de forma completa em 27%, 58% e 81% das pacientes, a secura vaginal em 36%, 66% e 86% e a normal função sexual foi restaurada em 41%, 69% e 84%. A avaliação citológica revelou o restabelecimento para valores não atroficos em 53%, 69% e 84% e o *VHI* em 80%, 96% e 100% das intervenientes (33).

Não foram reportados efeitos adversos relevantes por nenhuma paciente, apenas descrevendo desconforto ligeiro do introito durante ou imediatamente após o procedimento e que resolveu espontaneamente (33).

O estudo conduzido por *Sokol & Karram*, em 2017, integrou 30 mulheres pós-menopáusicas de 58.6 ± 8.6 anos, não fumadoras e com sintomas de SGUM tratadas com LCO2F, avaliando a eficácia e segurança com 1 ano de *follow-up* após o tratamento. Os critérios de exclusão foram a presença de alterações estruturais (como prolapso de estadio igual ou superior a 2 no *POP-Q*, antecedentes de cirurgias pélvicas reconstrutiva), história de infeção aguda, tromboflebites ou insuficiência cardíaca, o uso de terapia anticoagulante, antiagregante, trombolítica ou anti-inflamatória nas duas semanas prévias ao início do tratamento, uso concomitante de vitamina E ou medicações potenciadoras de fotossensibilidade, aplicação tópica de hidratantes, lubrificantes ou outras preparações nos 3 meses prévios, e a presença de qualquer outra doença ou condição que pudesse interferir com a *compliance* do estudo (40).

As pacientes foram submetidas a três sessões com 6 ± 1 semanas de intervalo, sem recurso a qualquer analgesia ou anestesia tópica e com recomendação de evicção de atividade sexual nos 3 dias seguintes ao procedimento (40).

Foram avaliados inicialmente e a cada consulta de follow-up (aos três meses e a um ano): seis sintomas (dor vaginal, ardor, prurido, secura, dispareunia e disúria) associados à SGUM com recurso à VAS; a elasticidade vaginal com recurso a dilatadores; a função sexual com recurso ao *FSFI*; a evolução dos indicadores de atrofia da mucosa com recurso ao *VHI*; e ainda a satisfação geral para com os procedimentos e a qualidade de vida com recurso a vários questionários multidimensionais (40).

Foram registados alguns efeitos adversos ligeiros após o procedimento, tais como dor local (que resolveu em 2 a 3 dias em todos os casos) e hemorragias vestigiais (de duração inferior a um dia). Das 30 pacientes incluídas três abandonaram o seguimento aos 3 meses e seis a um ano, embora nenhuma tenha sido devido a efeitos adversos (40).

Pela avaliação por VAS verificou-se uma melhoria significativa de todos os sintomas considerados aos 3 meses e a um ano de *follow-up*, com exceção da disúria. No entanto, as diferenças entre os dados das duas consultas não foram consideradas relevantes estatisticamente. A dor melhorou 1.9 ± 3.4 em relação ao valor basal, o ardor 1.9 ± 3.1 , o prurido 1.4 ± 1.9 , a secura 5.9 ± 2.8 , dispareunia 4.9 ± 3.3 e a disúria 0.9 ± 3.1 (40).

Comparativamente aos *scores* iniciais, o *VHI* e o *FSFI* demonstraram ser também estatisticamente significativos. Das 19 mulheres presentes no estudo após os 12 meses, 18 sentiram-se confortáveis com o exame físico por dilatador do mesmo tamanho ou superior. Quanto à percepção de resultados e satisfação geral com o procedimento, 92% das mulheres inquiridas consideraram-se satisfeitas ou extremamente satisfeitas após um ano (40).

Este estudo sugere assim altos níveis de segurança, satisfação, tolerabilidade e eficácia do tratamento com LCO2F, tanto 3 meses como um ano após o final do ciclo de procedimentos (40).

Pagano et al conduziram em 2017 uma investigação com o objetivo de avaliar a eficácia do tratamento com LCO2F na sintomatologia de SGUM leve a moderada em pacientes com menopausa fisiológica ou induzida iatrogenicamente (41).

Foram incluídas 33 mulheres compreendidas entre os 33 e os 71 anos que apresentavam atrofia vaginal, sintomas de incontinência urinária de *stress* e teste de esfregaço cervical recente negativo. Um total de 45.4% das mulheres apresentavam histórico de neoplasias ginecológicas, com uma distribuição de 20% ováricas, 27% cervicais, 7% da mama e 46% do endométrio. Os critérios de exclusão utilizados foram a presença de neoplasias ou infecções genito-urinárias ativas, incontinência de esforço ou mista, prolapsos de estadios superiores a 2 no *POP-Q* e história de reação adversa a intervenções com energia LASER (41).

As pacientes foram submetidas a três sessões de tratamento com LCO2F intervaladas por um mês. Os sintomas vaginais e a satisfação global foram avaliados com recurso a *VHI* e *VAS* e o impacto da incontinência urinária na qualidade de vida com o *ICIQ-SF*, tanto previamente ao início do tratamento, como após cada sessão e aos três meses após a última sessão. Também nessas ocasiões foi realizada biópsia da mucosa vaginal sob anestesia local (41).

Ao longo deste estudo verificou-se uma redução média de 2.6 pontos no *ICIQ-SF*, bem como aumentos significativos (cerca de 6.0) do *VHI*. Pela *VAS* verificou-se diminuição significativa da sintomatologia, com destaque para a dispareunia que reduziu progressivamente para um *score* de 4.3 na última consulta de seguimento. Destaca-se a melhoria superior dos parâmetros subjetivos e dos sinais clínicos das pacientes com menopausa induzida iatrogenicamente por cirurgia, quando comparadas com as que passaram por menopausa fisiológica (41).

Não foram registados efeitos adversos durante o período de estudo (41).

Pieralli et al desenvolveram um estudo no período de junho de 2013 a setembro de 2016 em Florença, Itália, que teve como objetivo avaliar os efeitos a longo prazo do tratamento com LCO2F nos sintomas de SGUM. Foram incluídas inicialmente 262 pacientes no estudo, tendo 12 abandonado por insatisfação com o tratamento e 66 sido excluídas por indisponibilidade de seguimento a longo prazo. Assim, acabaram por ser consideradas 184 mulheres: 128 destas apresentaram menopausa fisiológica espontânea e 56 menopausa induzida por antecedentes

oncológicos; 117 eram nulíparas e 36 tinham sido sujeitas a histerectomia prévia. Foram abrangidas idades entre os 38 e 72 anos (média de 56), com uma média de aparecimento de menopausa há 8 anos (28).

Os critérios de inclusão consistiram em estado de pós-menopausa (espontânea ou iatrogénica por quimioterapia ou cirurgia decorrentes de processos oncológicos), presença de um ou mais sintomas de SGUM (prurido, ardor, diminuição da lubrificação, coitorragia e dispareunia) e teste de *Papanicolaou* negativo recente (realizado há menos de um ano) ou teste de Vírus do Papiloma Humano negativo (realizado há menos de 5 anos). Como critérios de exclusão foram considerados o uso de hidratantes ou lubrificantes vaginais nos 30 dias prévios à inclusão no estudo, a presença de infeção genital ativa, prolapso de estadios igual ou superior a 2 no POP-Q e antecedentes de cirurgias pélvicas reconstrutivas, radioterapia, ou neoplasias vulvares, vaginais ou cervicais (28).

As intervenientes foram divididas em dois grupos consoante a etiologia da menopausa: um para a espontânea e outro para a decorrente de processos oncológicos. Cada paciente foi submetida a três sessões de LCO2F intervaladas por 4 semanas, sem necessidade de anestesia ou preparação pré-operatória. Não foram recomendadas restrições de atividade sexual ou de outro tipo, tanto antes como após o procedimento (28).

A satisfação geral com o tratamento foi avaliada pela escala de *Likert* às 4 semanas e aos 6, 12, 18 e 24 meses após a última sessão; respetivamente, a percentagem de mulheres satisfeitas e muito satisfeitas foi de 95.4%, 92%, 72%, 63% e 25%, verificando-se o maior declínio entre as últimas duas consultas. A percentagem de pacientes muito insatisfeitas com o tratamento foi 4.6%, considerando-se assim falha terapêutica nestes casos. Em todas estas foi verificada a presença de condições crónicas envolvendo o epitélio por dano autoimune (28).

É demonstrado também pelos dados obtidos que o tempo decorrido desde o aparecimento da menopausa é um fator determinante para a satisfação do grupo com história oncológica (28).

Em 2017 *Behnia-Willison et al* conduziram um estudo para avaliação da segurança e eficácia a longo prazo do tratamento com LCO2F para redução dos sintomas de SGUM em 102 mulheres pós-menopáusicas de idades compreendidas entre os 51 e os 86 anos e refratárias/incapazes de cumprir as modalidades terapêuticas de primeira linha (24).

As pacientes incluídas apresentavam pelo menos um sintoma de entre dispareunia ou secura vaginal, sendo excluídas as que apresentavam sangramentos de causa inexplicada, exames citológicos anormais, qualquer tipo de neoplasias ou infeções genito-urinárias ativas e as que estivessem a cumprir outros tratamentos (24).

Cada paciente foi submetida a três sessões de LCO2F intervaladas por seis ou mais semanas, com respetivo seguimento aos 12 meses após o início do ciclo. O procedimento foi realizado por um ginecologista, sem necessidade de analgesia ou anestesia. Nenhuma medicação foi

prescrita após as sessões, sendo apenas recomendada a evicção de atividade sexual vaginal e banho por 5 dias após cada sessão. (24).

Para análise dos resultados foi comparada a intensidade dos sintomas (secura vaginal, dispareunia, prolapso, função vesical e incontinência de *stress/urgência*) e função sexual com recurso ao *Australian Pelvic Floor Questionnaire*, medido previamente ao início do ciclo, entre os 2 e os 4 meses e entre os 12 a 24 meses após o começo deste. Foi também realizada colposcopia para mensuração da elasticidade, volume de fluido e integridade do epitélio (24).

Verificou-se melhoria progressiva significativa na sintomatologia de SGUM em 84% das pacientes entre o pré-tratamento e o *follow-up* aos 24 meses, que consideraram passar de um quadro moderado a severo para ligeiro a nulo (24).

Foram observadas complicações num pequeno número de pacientes durante o período de tratamento: três apresentaram infeções do trato urinário pós-coitais e duas apresentaram corrimento/infeção vaginal, sendo que todas foram tratadas com antibioterapia. Para além destas, três referiram dor pélvica presente durante dois a três dias (que resolveu com analgesia simples, à base de ibuprofeno), uma desenvolveu herpes genital (já apresentava história desta patologia, que não referiu) e duas referiram sangramentos inespecíficos auto-limitados (24).

Gonzalez Isaza et al conduziram em 2018 na Colômbia uma investigação para avaliar os efeitos a longo prazo do LCO2F como tratamento alternativo dos estadios precoces de incontinência urinária de *stress* em contexto de SGUM (42).

Foram incluídas 161 mulheres pós-menopáusicas compreendidas entre os 45 e os 65 anos e avaliadas pelo *ICIQ-SF*. Todas foram submetidas a quatro sessões, intervaladas por 30 a 45 dias e seguidas de três sessões aos 12, 24 e 36 meses (42).

Como critérios de exclusão foram considerados os prolapso de estadio superior a 1 no POP-Q, antecedentes de cirurgias pélvicas, IMC superior a 35 kg/m² e infeções recorrentes do trato urinário inferior (42).

Foram obtidas biópsias da junção uretrovesical e aplicados os questionários *ICIQ-SF* e *ICS1HPT* previamente e após o ciclo de tratamento, enquanto que o seguimento anual foi assegurado aos 12, 24 e 36 meses (42).

Pelo *ICIQ-SF* obtiveram-se pontuações de 7.09 ± 1.1 , 7.49 ± 0.94 e 6.76 ± 0.82 aos 12, 24 e 36 meses, respetivamente, comparando com o valor inicial de 14.34 ± 2.65 . O *ICS1HPT* revelou valores de 3.52 ± 1.89 g, 3.55 ± 1.88 g e 3.72 ± 2.05 g aos 12, 24 e 36 meses, respetivamente, comparado com o valor basal de 9.89 ± 0.57 g. O exame histológico revelou espessamento do epitélio e proliferação do tecido conjuntivo. Assim, verificaram-se melhorias significativas após o procedimento que se mantiveram durante os 36 meses da observação (42).

Todos os procedimentos foram bem tolerados, não sendo observados efeitos adversos ou complicações durante o período de estudo (42).

Cruz et al conduziu no Brasil, no período de janeiro de 2015 a maio de 2015, um estudo com o objetivo de avaliar a eficácia do LCO2F no tratamento de SGUM, e comparando-a diretamente pela primeira vez em ensaio com a terapia local à base de estrogénio e com a combinação de ambos. Reuniu para isso 45 pacientes pós-menopáusicas entre os 45 e os 70 anos num ensaio clínico duplamente cego controlado por placebo, dividindo-as aleatoriamente em três grupos de 15: grupo 1: LCO2F/creme vaginal placebo; grupo 2: creme vaginal com estriol/LASER placebo; grupo 3: creme vaginal placebo /LCO2F (43).

A investigação incorporou pacientes que apresentassem amenorreia há mais de 24 meses e pelo menos um sintoma vaginal de SGUM (de entre dispareunia, secura ou ardor), avaliado por VAS. Excluíram-se as mulheres com IMC superior a 35 kg/m², doença renal ou hepática crónica, menopausa induzida por fármacos, história de qualquer tipo de neoplasia ou intervenção com radioterapia, esfregaço vaginal com presença de células escamosas atípicas de etiologia desconhecida, lesões intra-epiteliais nos 12 meses prévios, uso de lubrificantes ou hidratantes vaginais à data da seleção, diagnóstico de vulvovaginites nos últimos 30 dias e uso de esteroides anabólicos, ospemifeno ou qualquer tipo de terapia com estrogénio nos 6 meses prévios (43).

O grupo 1 foi submetido a duas sessões de LCO2F intervaladas por 4 semanas combinado com 1mg de placebo vaginal 3 vezes por semana durante 20 semanas, o grupo 2 realizou duas sessões de LASER placebo intervaladas por 4 semanas combinado com 1mg de creme vaginal com estriol 3 vezes por semana durante 20 semanas e o grupo 3 foi submetido a duas sessões de LCO2F intervaladas por 4 semanas combinado com 1mg de creme vaginal com estriol 3 vezes por semana durante 20 semanas. Em nenhum dos grupos foi registada dor durante o procedimento ou outro tipo de efeitos adversos do LCO2F (43).

O acompanhamento consistiu em 5 consultas: a de seleção e às semanas 0, 4, 8 e 20, tendo sido aplicadas a *VHI*, a *VAS* e a *FSFI* às semanas 0, 8 e 20. Também nestas datas foram obtidas amostras de esfregaço vaginal (43).

Em todos os grupos se verificou melhoria estatisticamente significativa do *VHI* na semana 8, reforçando a ideia da boa eficácia e impacto na mucosa a curto prazo de todos os métodos testados. A menor pontuação demonstrada pela *VHI* às 20 semanas pertenceu ao grupo 1, o que talvez possa ser explicado pela não manutenção dos efeitos do LASER devido ao reduzido número de sessões; ainda pelos resultados deste *score*, a melhoria mais evidente entre a semana 8 e 20 foi verificado no grupo 3, reforçando a superioridade da terapêutica combinada com estrogénio e LASER (43).

Os grupos 1 e 3 mostraram melhorias bastante significativas pela *VAS* da dispareunia, ardor e secura vaginal, enquanto que no grupo 2 isso apenas se verificou de forma relevante para os

sintomas de *secura*. Os resultados obtidos para a *dispareunia* pelo *FSFI* foram contraditórios com os da *VAS*, o que os autores admitem ser atípico e discordante da literatura (43).

É referido o plano de acompanhamento deste grupo de estudo durante um ano para melhor avaliação dos efeitos a longo prazo (43).

O objetivo do estudo de *Mothes et al* foi avaliar a aplicação de LASER YAG no tratamento de sintomas genito-urinários, não só em mulheres pós-menopáusicas como também em pré-menopáusicas. Envolveu 84 pacientes no tratamento mas apenas 71 foram avaliadas em todo o seguimento, sendo que 21% se apresentavam como pré-menopáusicas e 79% como pós-menopáusicas. Do total, 27% apresentava um sintoma isolado, enquanto que 35% se queixava de três ou mais sintomas combinados. Assim, foram incluídas pacientes com baixo grau de IUS, sintomas de urgência urinária sem causa anatômica evidente, grau I de prolapso/ laxidão vaginal, sintomas isolados de atrofia vaginal (prurido, *secura*, ardor, desconforto, disfunção sexual) e/ou diagnóstico de SGUM. Como fatores de exclusão foram consideradas teste de *Papanicolau* ou exame ginecológico anormais, feridas ou infecções vaginais ativas, ITU, gravidez, menstruação, uso recente de fármacos fotossensibilizantes ou terapias tópicas com estrogénio e história prévia de doença sistémica ou pélvica maligna (44).

O procedimento foi realizado em sessão única, separado em duas fases com duração e intervalos de pulsos e fluência ajustados individualmente, e o seguimento foi realizado em intervalos de 6 semanas; neste seguimento, foram avaliadas as expectativas das pacientes, a sua satisfação, o pH vaginal e o *VHI* (44).

O *VHI* e o pH após o tratamento, por comparação com os valores basais, alteraram substancialmente: 15.3 ± 4.5 (valor basal) vs 19.9 ± 2.8 e 5.2 ± 0.6 (valor basal) vs 4.8 ± 0.4 respetivamente. 82% das mulheres referiu satisfação positiva com o tratamento, apresentando média de idades de 58 ± 12 anos, sendo que os 18% de insatisfeitas apresentava média de idades de 60 ± 13 anos. Considerando de outra perspetiva, 73% das mulheres pré-menopáusicas e 84% das pós-menopáusicas ficaram satisfeitas com o tratamento (44).

Foram registados como efeitos adversos: desconforto abdominal inferior temporário com *spotting* de duração de 2 dias numa paciente; necessidade de toma de analgésicos nos primeiros dias após o procedimento (que resolveu) em duas pacientes; uma intervenção médica por ITU, tratada com antibioterapia. Não se observaram feridas ou outras infecções decorrentes do procedimento, tendo todas as restantes mulheres retomado imediatamente e de forma normal as suas atividades de vida diárias (44).

O estudo de *Gambacciani et al* pretendeu avaliar a eficácia a longo prazo do YAG como tratamento da SGUM em 205 mulheres (45).

Para inclusão na investigação foram recrutadas apenas mulheres diagnosticadas com SGUM, níveis sanguíneos pós-menopáusicos de gonadotrofinas e estradiol ($FSH > 40$ U/l; estradiol < 25 pg/ml) e teste de *Papanicolau* negativo. Como critérios de exclusão foram considerados: uso

de terapias farmacológicas para alívio dos sintomas da menopausa nos 3 meses prévios; o uso de lubrificantes ou outras preparações tópicas vaginais; hemorragias uterinas anormais; lesões, cicatrizes ou infeções genito-urinárias ativas ou recentes (nos últimos 30 dias); história de fotossensibilidade ou de uso de fármacos fotossensibilizantes; prolapsos de estadio igual ou superior a 2 no POP-Q; doenças severas ou crónicas passíveis de interferir com o estudo (45).

Todas foram submetidas a três sessões de YAG intervaladas por 30 dias e sem recurso a preparação específica, anestesia ou medicação. Foi mantido um grupo de controlo por 3 meses, tratado de forma tópica com estriol (50mg duas por semana), preparações à base de ácido hialurónico ou outros hidratantes e lubrificantes (45).

A avaliação dos sintomas foi feita previamente e aos 1, 3, 6, 12 18 e 24 meses a partir da última sessão, com recurso ao VAS e VHI. Também o ICIQ-SF foi aplicado nas pacientes que apresentavam IUS (45).

Os resultados deste estudo demonstram a rapidez na obtenção de alterações da sintomatologia da SGUM, tanto genital como urinária, destacando a sua manutenção até aos 12 meses; no entanto, a partir desta altura os efeitos começam a desvanecer em muitos dos casos. Completaram o estudo 205 mulheres, sendo que 11 pacientes foram forçadas a abandoná-lo por motivos pessoais, 13 devido a outras intervenções (cirúrgicas ou farmacológicas) não relacionadas e uma por queixas de desconforto após a primeira sessão. Não foram registadas complicações durante o período de investigação (45).

Assim, é reforçada pelos autores a viabilidade deste tipo de tratamento, principalmente nas mulheres inelegíveis para opções hormonais ou que não tolerem terapêuticas não-hormonais a longo prazo (45).

No período de junho de 2014 a maio de 2017 *Tovar-Huamani et al* conduziram no Perú um estudo da eficácia e impacto do LCO2F na sintomatologia, pH, índice de maturação celular e qualidade de vida de 60 mulheres pós-menopáusicas compreendida entre os 49 e os 69 anos (15).

As pacientes incluídas apresentavam sintomatologia de SGUM, no mínimo 1 ano de amenorreia e alterações da mucosa relacionadas com o hipoestrogenismo confirmadas pela clínica. Excluíram-se as mulheres tratadas previamente com qualquer terapia de substituição hormonal, as fumadoras, as que apresentavam alterações estruturais como prolapsos graves e/ou antecedentes de cirurgias pélvicas reconstrutivas, todas as que apresentavam qualquer tipo de infeções genito-urinárias ativas e as que apresentavam IMC inferior de 26 kg/m² (15).

Todas receberam três sessões com 30 dias de intervalo, precedidas de anestesia tópica. Nenhuma medicação foi prescrita após as sessões, sendo apenas recomendada a restrição de exercício físico e atividade sexual por uma semana (15).

Foi aplicada a VAS previamente ao tratamento, no final do primeiro mês de tratamento e ao quarto mês após a última sessão, de forma a avaliar os sintomas mais relevantes (secura vaginal, prurido, ardor, dispareunia, corrimento, disúria, frequência urinária, urgência e nictúria). Foram ainda aplicados o FSFI (previamente à intervenção e após a o ciclo de tratamentos) e vários questionários de satisfação multidimensional e relativos ao procedimento. Os efeitos histopatológicos foram avaliados com recurso ao VHI, comparando-se com os níveis prévios ao ciclo de tratamentos (15).

Este estudo evidencia pela VAS a melhoria da sintomatologia logo após o primeiro mês de tratamentos em mais de 60%, atingindo quase 100% ao fim do ciclo analisado, e as avaliações por VHI demonstram o aumento do score de um valor médio de 13 previamente ao procedimento para valores de cerca de 21 ao quarto mês de controlo. O FSFI médio atingiu o valor de 30 no final do estudo (do máximo possível de 36), tendo iniciado em cerca de 5. Apenas uma paciente apresentou efeitos adversos (disúria e poliaquiúria) durante todo o período em análise, que resolveram sem outras complicações (15).

Já em 2019, *Gordon, Gonzales e Krychman* analisaram quatro casos de pacientes referenciadas a cuidados de saúde continuados por complicações relacionadas com tratamentos a LASER na SGUM, todas após completar um ciclo de três sessões (46).

O caso 1 do estudo refere-se a uma paciente de 65 anos com estenose vaginal moderada que referiu duas lacerações da parede vaginal ao retomar a atividade sexual; o caso 2 a uma paciente de 61 anos com dispareunia persistente de início após o término do ciclo de tratamento; o caso 3 diz respeito a uma mulher de 68 anos que referiu agravamento da dispareunia ao longo do processo terapêutico, e que ao exame físico apresentava bandas fibrosas no canal vaginal. O caso 4 acompanha uma paciente de 55 anos também com queixas de dispareunia de novo após o tratamento (46).

Este trabalho conclui e chama a atenção de que, embora na grande maioria dos casos a terapia LASER na SGUM apresente bons resultados sem efeitos adversos de relevo, as possíveis complicações documentadas (como fibrose, desenvolvimento de cicatrizes e dispareunia) podem ser graves e reduzir a qualidade de vida das pacientes (46).

Gordon, Bell, Hauser e Krychman analisaram dois casos de pacientes referenciadas a cuidados de saúde continuados por complicações relacionadas com tratamentos a LASER na SGUM, ambas após completar um ciclo de três sessões (47).

O caso 1 do estudo é referente a uma paciente de 62 anos que recorreu ao hospital por coitorragia grave logo ao retomar a atividade sexual após o tratamento. Ao exame físico verificaram-se duas lacerações da parede vaginal, que foram corrigidas, e manteve como complicação fibrose vaginal moderada e incapacidade de manter relações sexuais sem recurso a terapêutica complexa dirigida (47).

O caso 2 demonstra uma paciente de 63 anos com queixas de dispareunia imediatamente após a primeira sessão, que piorou progressivamente ao longo das duas sessões seguintes; refere um declínio muito acentuado na sua vida sexual por este motivo e foi encaminhada para reabilitação do pavimento pélvico (47).

Assim, este trabalho chama também a atenção dos possíveis efeitos adversos complexos e permanentes decorrentes deste tipo de intervenções e do seu potencial impacto na qualidade de vida das pacientes (47).

4.3 Resultados em Portugal

Em Portugal este tipo de técnica também já foi introduzido, e embora ainda esteja apenas disponível no setor privado já começaram a surgir alguns estudos.

Simões et al realizaram no Hospital *CUF Descobertas* um estudo com 27 pacientes ($57,7 \pm 4,5$ anos) com sintomas graves de SGUM, refratários a outros tratamentos, durante o período de novembro de 2015 a outubro de 2016. Nesse trabalho é demonstrada uma melhoria significativa dos sintomas vulvovaginais quer após 2 sessões quer após 3 sessões com LCO2F. As intervenções foram realizadas de forma endovaginal e externamente na vulva (26).

As melhorias da sintomatologia mais relevantes para o elevado grau de satisfação ($4,0 \pm 0,92$) por parte das mulheres intervencionadas, avaliadas por escala de *Likert*, foram a diminuição da secura vaginal, do ardor e da dispareunia, enquanto que a melhoria dos sintomas urinários não foi estatisticamente significativa. O tratamento foi considerado indolor por todas as pacientes, sem necessidade de recorrer a anestesia e registando complicações em apenas uma paciente (vulvodinia persistente) (26).

Embora a duração do efeito terapêutico não tenha sido definida e avaliada estatisticamente é referida pelos autores a perceção de que este se mantenha por pelo menos 6 meses de seguimento, por ausência dos sinais de atrofia na colposcopia (26).

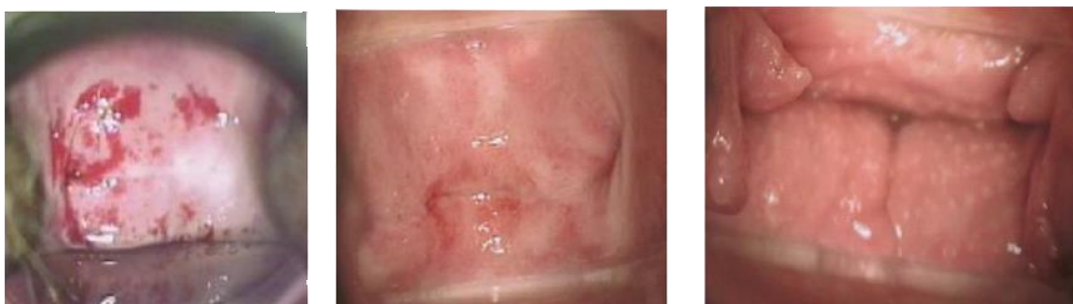


Figura 7 - Exemplo de cúpula vaginal de paciente na colposcopia, antes e após o tratamento. A) Antes do tratamento; B) Após a 2ª sessão; C) Após a 3ª sessão. Adaptado de *Simões et al* (26).

4.4 Estudos em Curso

Flint et al propõem analisar em 2019 88 mulheres pós-menopáusicas com sintomas de SGUM, tendo como objetivo comparar a eficácia do tratamento a LCO2F com a do YAG. O estudo

será desenvolvido em dois centros (Londres e Atenas) de forma randomizada, envolvendo dois grupos de pacientes que reúnam simultaneamente as seguintes condições: seca vaginal e dispareunia de intensidade moderada a severa; *VHI* igual ou inferior a 15; ausência de menstruação há pelo menos 12 meses e teste de esfregaço cervical recente negativo (34).

Os critérios de exclusão incluem a incapacidade de abstinência sexual por 1 semana após cada sessão, uso de qualquer terapia de substituição hormonal nos 6 meses prévios à inclusão no estudo, infecções agudas do trato urinário, diagnóstico de bexiga hiperativa pré-existente não controlada ou com menos de 1 mês de terapia, tratamento com toxina botulínica A para bexiga hiperativa nos últimos 6 meses, história de fístula genital, septo retovaginal frágil ou laceração grave, doenças sexualmente transmissíveis ativas, prolapso de estádio igual ou superior a 2 no *POP-Q*, história de radioterapia dirigida a neoplasias do cérvix ou útero, presença de qualquer doença ou condição que possa interferir com a *compliance* do estudo e história de neoplasia da mama positiva para receptores de estrogênio sob terapêutica com moduladores dos receptores ou inibidores da aromatase (34).

No tratamento do grupo A será utilizado LCO2F, enquanto que para o grupo B será utilizado o YAG. Ambos devem ser realizados em três sessões intervaladas por 30 dias (34).

As intervenções serão avaliadas primariamente com recurso a *VAS*, a *FSFI*, a quantificação da frequência de atividade sexual e a um diário de efeitos adversos, propondo-se a realizar *follow-up* a 1, 6 e 12 meses após o tratamento com ambos os tipos de LASER. Secundariamente, ter-se-á em conta a medição do pH vaginal, *VHI*, *VMV* e a satisfação geral para com os procedimentos e a qualidade de vida com recurso a vários questionários multidimensionais. Este estudo prevê fornecer dados importantes e robustos a longo prazo que permitam a elaboração de uma opinião informada e segura sobre a eficácia e segurança o uso de terapias a LASER na SGUM (34).

4.5 Recomendações de Organizações Científicas Internacionais

Com base nos estudos já realizados e na evidência científica disponível, várias entidades de relevo e regulamentadoras na área da Ginecologia têm demonstrado o seu parecer acerca da aplicabilidade, viabilidade, eficácia e segurança deste tipo de procedimentos.

A *Food and Drug Administration*, agência federal norte-americana responsável pela proteção e promoção da saúde pública através do controlo e supervisão da segurança dos produtos biológicos e cosméticos, alimentação, fármacos dirigidos a humanos ou animais, produtos que emitam radiação e dispositivos médicos (48), emitiu em julho de 2018 uma das recomendações mais relevantes até a presente data sobre a aplicação de tecnologia LASER em procedimentos ginecológicos (23).

O documento foi dirigido a todos os pacientes e prestadores de cuidados de saúde, alertando para os possíveis efeitos adversos e complicações da aplicação de técnicas à base de energia

em procedimentos de "rejuvenescimento vaginal", cosméticos, e como tratamento de sintomas relacionados com a menopausa, incontinência urinária e função sexual (23).

A agência deixa no comunicado algumas recomendações tanto para pacientes como para os profissionais de saúde: é deixado o alerta de que os efeitos dos dispositivos utilizados neste tipo de procedimentos não estão clarificados ou aprovados para o tratamento de sintomas ou condições relacionadas com a menopausa, incontinência urinária e função sexual, e que a sua aplicação pode levar a eventos adversos graves como queimaduras, cicatrizes, dispareunia e dor crónica, não sendo por isso nenhum dispositivo aprovado para o tratamento de sintomas do foro genito-urinário. Por isso, a agência aconselha a discussão dos riscos e benefícios de todas as possibilidades terapêuticas para este tipo de condições envolvendo as pacientes e os profissionais de saúde em todo o processo, encorajando ainda a reportar os efeitos adversos dos procedimentos com LASER através de relatório oficial (23).

É referido que a agência tem tomado conhecimento de estratégias de *marketing* inapropriadas por parte de algumas empresas fabricantes dos dispositivos em questão, apesar de não terem o seu uso regulamentado; confirmam também o contacto com essas mesmas empresas para comunicar estas preocupações e monitorizar os produtos, comprometendo-se a manter a população informada e atualizada (23).

A *ISSVD* e *ICS*, como referências líder nas suas áreas, comunicam em agosto de 2018 o seu apoio ao alerta lançado pela FDA acerca do uso de dispositivos à base de energia (RF e LASER), tanto para "rejuvenescimento" vaginal e procedimentos cosméticos como para o tratamento de sintomas relacionados com a menopausa, incontinência urinária ou função sexual (49).

As entidades deixam ainda o alerta para a responsabilidade ética dos médicos que realizam este tipo de procedimentos, que devem fornecer às pacientes toda a informação atualizada e explicitar as limitações da evidência científica sobre a eficácia e segurança desta prática inovadora, sem influências de *marketing* ou de interesses económicos (49).

A *International Urogynecological Association* comunicou também o seu apoio ao comunicado da FDA em setembro de 2018, chamando a atenção para a necessidade do desenvolvimento e análise de mais casos de estudo devidamente que investiguem não só os potenciais efeitos benéficos e eficácia como também os efeitos negativos e complicações a longo prazo dos tratamentos LASER em contexto de SGUM (50).

Para além disso, o comité alerta para o facto de que legalmente, nos Estados Unidos da América, qualquer médico com cédula profissional ou enfermeiro da sua equipa pode realizar este tipo de procedimentos. Referem assim a incapacidade de estabelecer protocolos e recomendações baseadas no treino e especialização dos profissionais de saúde pela falta de estudos que avaliem os resultados do tratamento com LASER em função dessas variáveis (50).

5. Discussão

As terapias com LASER têm demonstrado efeitos positivos múltiplos na fisiologia e anatomia femininas quando direcionados ao tratamento da SGUM. A evidência científica disponível recolhe, de forma crescente, vários dados de estudos que suportam o seu uso como alternativa às atuais opções terapêuticas disponíveis.

Como formas de comprovar a sua viabilidade, surgem vários métodos de análise: alguns trabalhos abordam comparações com outras opções terapêuticas já conhecidas (como preparações de estriol tópico) (39,43), com grupos placebo (43) ou, na sua maioria, com a evolução de sintomas e de parâmetros quantificáveis das próprias amostras em (15,21,41,42,44,45,24,28-30,33,34,37,40). *Flint et al* propõe pela primeira vez o estudo da comparação entre as duas técnicas LASER mais difundidas e aceites, LCO2F e YAG (34).

Os artigos analisados seguem, regra geral, alguns métodos uniformizados e recomendados como *standard* para avaliação da eficácia dos tratamentos e da satisfação das mulheres. Entre eles, objetivos e subjetivos, destacam-se a VAS, FSFI, VHI, VMV, ICIQ-SF, ICS1HPT e Escala de *Likert* (25,29,33)

Por análise da VAS de forma transversal aos estudos analisados, verifica-se uma diminuição muito marcada da sintomatologia da SGUM ao longo dos ciclos de tratamentos com ambos os tipos de LASER considerados. O maior destaque é obtido para a dispareunia e secura vaginal, que atingem melhorias de até quase 90% da sua intensidade (40) - de salientar que estes são caracteristicamente os sintomas mais comuns e incomodativos, independentemente do país ou etnia (41). *Athnasiou et al* evidenciam que o impacto do tratamento na sintomatologia pode ser produzido de forma dose-dependente e que uma quarta ou quinta sessão podem adicionar eficácia acrescida aos efeitos obtidos, particularmente nos casos mais severos e com função sexual muito comprometida (33).

Os dados evidenciados pela análise do FSFI são consistentes em quase todos os estudos apresentados, demonstrando melhorias evidentes na função sexual das mulheres submetidas ao procedimento; apenas *Cruz et al* apresentam resultados que os próprios autores reconhecem como discordantes entre o FSFI e a VAS (43). *Tovar-Huamani et al* demonstram evoluções de *scores* de 5 para 30 (de um máximo possível de 36) aos 4 meses após tratamento com LCO2F (15) e *Athnasiou et al* concluem que a função sexual das pacientes melhora entre 40 a 84% em relação ao valor basal (33). No entanto e apesar das melhorias significativas, o limiar de disfunção sexual (*score* de 26) não é atingido em todas as investigações.

A evidência demonstrada pelo VHI apresenta-se também consistente, ultrapassando o valor de 15 (limiar para atrofia vaginal) em todos os estudos em que foi integrado. *Pagano et al* demonstra que os valores deste *score* em pacientes com menopausa induzida iatrogenicamente são significativamente superiores quando comparados com as decorrentes

de menopausa fisiológica (41). *Pagano et al* e *Cruz et al* sugerem pelos seus resultados que a terapia combinada de LCO2F com preparações locais à base de estrogénio possa ser vantajosa (41,43).

Nesta revisão verifica-se que tanto as alterações dos *scores* de *VHI* como da avaliação citológica por VMV revelam concordância com a regressão dos sintomas de SGUM evidenciada. *Athanasiou et al* demonstra restabelecimento total do VMV para valores não atroficos em 53%, 69% e 84% das mulheres após a terceira, quarta e quinta sessão, respetivamente (33), mas nos restantes artigos as avaliações citológicas consideradas e avaliadas por este método são escassas e limitadas, não apresentando análises estatísticas robustas.

Os vários achados histopatológicos e microbiológicos referidos pelos autores ao longo dos estudos também apoiam a eficácia dos tratamentos utilizados. No entanto, a sua análise estatística é inespecífica e não explicitada.

Nos trabalhos analisados, as mensurações da sintomatologia relacionada com a incontinência e sua quantificação utilizando o *ICIQ-SF* e o *ICS1HPT* demonstram também concordância com os resultados globais. No caso do *ICIQ-SF* verificam-se como exemplos positivos a redução média de 2.6 pontos ao longo do estudo de *Pagano et al* (41) e os *scores* 7.09 ± 1.1 , 7.49 ± 0.94 e 6.76 ± 0.82 aos 12, 24 e 36 meses, respetivamente (valor inicial de 14.34 ± 2.65) revelados por *Isaza et al.* (42). Para o *ICS1HPT*, *Gonzalez Isaza et al* obtiveram valores de 3.52 ± 1.89 g, 3.55 ± 1.88 g e 3.72 ± 2.05 g aos 12, 24 e 36 meses, respetivamente (valor basal de 9.89 ± 0.57 g) (42). Embora traduzam também alguns resultados positivos, os parâmetros urológicos apresentam ainda dados mais limitados e com resultados menos evidentes que os sintomas vulvovaginais.

Em relação à satisfação por parte das mulheres intervencionadas em relação ao procedimento e aos resultados, avaliada pela escala de *Likert*, é demonstrada como bastante positiva ao longo de toda a análise dos estudos.

Salvatore et al, 2014, demonstram que 84% das mulheres revelaram estar satisfeitas ou muito satisfeitas com o procedimento no final da 12ª semana, enquanto que 14% estavam ainda incertas. Apenas 2% transmitiu insatisfação (29). Por *Sokol et al*, 92% das mulheres inquiridas consideraram-se satisfeitas ou extremamente satisfeitas após um ano (40). *Pieralli et al* apresenta como satisfação às 4 semanas e aos 6, 12, 18 e 24 meses após a última sessão, respetivamente, percentagens de 95.4%, 92%, 72%, 63% e 25% mulheres satisfeitas e muito satisfeitas, verificando-se algum declínio entre as últimas duas consultas de seguimento; neste estudo a percentagem de pacientes muito insatisfeitas foi de 4.6%, considerando-se esses casos como falha terapêutica (28).

Também *Mothes et al* descreve 82% das pacientes seguidas no seu estudo com satisfação positiva com o tratamento (44), enquanto que em Portugal *Simões et al* revela grau de satisfação de $4,0 \pm 0,92$ após a terceira sessão (26).

Embora o número de estudos desenvolvidos nesta área tenha aumentado de forma considerável e demonstre já consistentemente a eficácia e segurança a curto prazo, ainda muito poucos devidamente randomizados e controlados fornecem pistas sólidas a longo prazo, especialmente a partir dos 12 meses após o procedimento. Apenas *Gaspar et al*, *Behnia-willison et al*, *Pieralli et al*, *Gonzalez Isaza et al* e *Gambacciani et al* apresentam dados com seguimento superior a este período temporal, e embora já demonstrem com bastante significância a manutenção dos efeitos, por si só ainda não permitem conclusões definitivas (24,28,39,42,45). Também a quase ausência de amostras populacionais de grande dimensão, de estratificação detalhada de comorbilidades importantes das pacientes envolvidas (principalmente sistêmicas, como *Diabetes Mellitus*, doenças auto-imunes e reumatológicas), de avaliação histológica aprofundada das alterações da mucosa vaginal (tanto a curto como a longo prazo) e da avaliação/seguimento de todo o processo com recurso a marcadores moleculares podem ser considerados pontos negativos e limitações relevantes nas investigações realizadas.

6. Perspetivas Futuras

Embora as recomendações internacionais e a comunidade científica entendam como necessário o desenvolvimento de mais estudos a longo prazo, multi-institucionais, de maior dimensão, randomizados, cegos e comparativos para uma melhor comprovação da eficácia e segurança deste tipo de procedimentos no tratamento de SGUM, estes começam já a ser implementados de forma progressiva por todo o mundo.

Isto pode ser explicado não só pelos resultados positivos que têm vindo a demonstrar como também pelo interesse económico no seu potencial, que várias clínicas e empresas têm vindo a explorar. Acrescendo a necessidade de adaptar estes procedimentos e as especificações técnicas dos dispositivos a cada paciente de forma individualizada, prevê-se que esses mesmos dispositivos sejam desenvolvidos e regulamentados de forma consistente num futuro próximo, permitindo a protocolização do seu uso.

Assim, perspectiva-se que estes métodos evoluam na clínica de forma crescente e cada vez mais apoiada pela evidência.

7. Conclusão

A surgir como um problema crescente especialmente nos países desenvolvidos devido ao tendencial aumento da esperança média de vida e ao desenvolvimento dos meios de diagnóstico no acompanhamento ginecológico, estima-se que neste momento a SGUM afete cerca de metade da população feminina após a menopausa.

Dependendo do quadro clínico e das características individuais de cada paciente, atualmente estão ao dispor da clínica várias estratégias terapêuticas que têm como principal objetivo o alívio sintomático.

Surgindo de forma cada vez mais apoiada pela evidência como uma medida segura e eficaz no tratamento da SGUM, os tratamentos a LASER têm surgido como alternativa terapêutica em ascensão na Ginecologia. Apresentam como grandes vantagens a eficácia praticamente imediata com melhoria evidente da sintomatologia, função sexual e qualidade de vida, a rápida execução, as reduzidas complicações (tanto imediatas como tardias), a ausência de efeitos sistémicos (verificada noutras terapêuticas, especialmente nas hormonais) e o facto de ser uma alternativa viável em casos refratários ou que não possam cumprir outros tipos de tratamento. É, no entanto, um procedimento ainda caro, com relação custo-eficácia pouco estudada, e por isso pouco acessível à população em geral.

Como efeitos positivos dos tratamentos LASER aplicados na SGUM comprovados e verificáveis de forma imediata e a curto prazo evidenciam-se a redução da dispareunia e da sintomatologia relacionada com a incontinência urinária, o aumento da lubrificação vaginal e o impacto positivo que todos estes efeitos geram na função sexual em toda a sua globalidade.

A partir dos 12 meses, já se considerando efeitos a longo prazo, vários trabalhos demonstram também efeitos positivos nos mesmo sintomas. No entanto, embora esses efeitos se mantenham de forma estável em muitos dos casos analisados, verifica-se alguma diminuição dos resultados ao longo do tempo. Por ser uma alternativa terapêutica recente, e como na maioria das investigações a análise estatística do *follow-up* cessa a partir dos 24 meses após o término do ciclo de tratamento, a duração dos efeitos e respetivas implicações deste no organismo a longo prazo ainda não é bem conhecida e não permite evidenciar de forma comprovada o sucesso terapêutico a partir desse prazo.

Como qualquer intervenção médica, este tipo de tratamentos apresenta riscos e potenciais efeitos adversos. Entre eles, documentados ao longo dos estudos realizados, encontram-se essencialmente complicações ligeiras resultantes do trauma mecânico causado pela inserção da sonda e da ablação térmica: de forma relativamente comum podem ocorrer hemorragias ligeiras, desconforto leve, corrimentos inespecíficos, ardor e dor local, imediatamente após cada sessão ou a curto prazo, e que na maioria dos casos resolvem de forma rápida e espontânea. No entanto, devem ser consideradas também as formas mais graves e raras

registadas de complicações, entre as quais se integram não só o desenvolvimento ou agravamento de dispareunia, alterações da sensibilidade e infeções genito-urinárias a longo prazo, como também lacerações severas da parede vaginal com perdas hemorrágicas significativas. Embora rara, esta iatrogenia deve ser ponderada e discutida de forma clara e individualizada pelo seu potencial impacto negativo profundo e permanente na qualidade de vida das mulheres.

As principais limitações apresentadas pelos trabalhos desenvolvidos sobre a sua eficácia, viabilidade e segurança prendem-se essencialmente com a escassez de estudos devidamente randomizados, com a dimensão reduzida de amostras e com o período limitado de seguimento das pacientes intervencionadas.

Assim, de acordo com a evidência científica disponível, o uso de terapias a LASER na SGUM apresenta-se como uma alternativa terapêutica viável, especialmente nos casos de sintomatologia de SGUM moderada a severa, refratária a quaisquer outras opções de tratamento ou de difícil alívio com as medidas de alteração de estilo de vida, hidratantes e terapias locais. No entanto, e por todas as suas limitações, o nível de evidência ainda não é considerado robusto o suficiente para permitir recomendações definitivas para o seu uso na prática clínica corrente; são necessários estudos controlados e randomizados adicionais para confirmar e evidenciar de forma sólida a sua eficácia e segurança a longo prazo.

8. Bibliografia

1. Portman DJ, Gass MLS, Atrophy V, Consensus T. 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. 2014;
2. Tadir Y, Gaspar A, Lev-sagie A, Alexiades M, Gambaciani M, Gaviria JE, et al. Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: Consensus and controversies. 2018;49(February 2017):137-59.
3. Hull A, Fournace L. The Impact of Genitourinary Syndrome of Menopause On Quality of Life. 2017;37(6):6-10.
4. Bride MB Mac, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal Atrophy. 2010;
5. Simon JA, Nappi RE, Kingsberg SA, Maamari R, Brown V. Clarifying Vaginal Atrophy's Impact on Sex and Relationships (CLOSER) survey: emotional and physical impact of vaginal discomfort on North American postmenopausal women and their partners. 2014;21(2):137-42.
6. The North American Menopause Society. Menopause Practice: A Clinician's Guide. 5th ed. Cleveland, OH: The North American Menopause Society; 2014.
7. Hutchinson-colas J, Segal S. Genitourinary syndrome of menopause and the use of laser therapy. Maturitas [Internet]. 2015;10-3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.08.001>
8. Tavares S, Silva JL, Rei M, Xavier J, Baptista P, Beires J. Síndrome Genito-Urinária da Menopausa - Um Conceito Útil? In Porto, Portugal; 2016.
9. Coney P, Editor C, Lucidi RS. Practice Essentials. 2018;
10. Moore, K. L., Dalley, A. F., & Agur AMR. Clinically Oriented Anatomy. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
11. Young, B., Stevens, A., Lowe, J. S, & Wheater PR. Wheater's functional histology: a Text and Colour Atlas. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2006.
12. Oge T, Hassa H, Aydin Y, Yalcin OT, Colak E. The relationship between urogenital symptoms and climacteric complaints. 2013;646-52.
13. Wańczyk-baszak J, Woźniak S, Milejski B, Paszkowski T. Genitourinary syndrome of menopause treatment using lasers and temperature-controlled radiofrequency. 2018;17(4):180-4.

14. Laumann EO, Paik A, Rosen RC, Page P. Sexual Dysfunction in the United States. 2015;281(6):537-45.
15. Tovar-Huamani J, Mercado-Olivares F, Grandez-Urbina JA, Pichardo-Rodriguez R, Tovar-Huamani M, Garcia-Perdomo H. Efficacy of Fractional CO 2 Laser in the Treatment of Genitourinary Syndrome of Menopause in Latin-American Population : First Peruvian Experience. *Lasers Surg Med.* 2019;(January):1-7.
16. Palacios S, Neyro JL. Treatment of the genitourinary syndrome of menopause. 2015;7137(September).
17. Stefano S, Stavros A, Massimo C. The use of pulsed CO 2 lasers for the treatment of vulvovaginal atrophy. 2015;27(6):504-8.
18. Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. 2010;509-22.
19. Castelo-branco C, Jes M, Villero J, Nohales F, Juli MD. Management of postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. 2005;46-52.
20. Portman DJ, Bachmann GA, Simon JA, Group S. Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. 2013;20(6):623-30.
21. Filippini M, Duca E Del, Negosanti F, Bonciani D, Negosanti L, Sannino M, et al. Fractional CO 2 Laser : From Skin Rejuvenation to Vulvo-Vaginal Reshaping. 2017;XX(Xx):1-5.
22. Pitsouni E, Grigoriadis T, Falagas ME, Salvatore S, Athanasiou S. LASER THERAPY FOR THE GENITOURINARY SYNDROME OF MENOPAUSE. A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *Maturitas* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.06.029>
23. Food and Drug Administration. FDA Warns Against Use of Energy-Based Devices to Perform Vaginal ' Rejuvenation ' or Vaginal Cosmetic Procedures : FDA Safety Communication. 2018.
24. Behnia-Willison F, Sarraf S, Miller J, Mohamadi B, Care AS, Lam A, et al. Safety and long-term efficacy of fractional CO2 laser treatment in women suffering from genitourinary syndrome of menopause. *Eur J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017;2013:39-44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.03.036>
25. Arunkalaivanan A, Kaur H, Onuma O. Laser therapy as a treatment modality for genitourinary syndrome of menopause : a critical appraisal of evidence. 2017;28(5):681-5.

26. Simões MM, Telhado C, Fraga T. Fractional CO2 laser treatment for vulvovaginal atrophy Tratamento da atrofia vulvovaginal com laser CO2 fracionado. 2018;12(3):176-80.
27. Salvatore S, França K, Lotti T, Parma M, Palmieri S, Candiani M, et al. Early Regenerative Modifications of Human Postmenopausal Atrophic Vaginal Mucosa Following Fractional CO 2 Laser Treatment. 2018;6(1):6-14.
28. Pieralli A, Bianchi C, Longinotti M, Corioni S, Auzzi N, Becorpi A, et al. Long - term reliability of fractioned - CO 2 laser as a treatment for vulvovaginal atrophy (VVA) symptoms. Arch Gynecol Obstet. 2017;(0123456789).
29. Salvatore S, Nappi RE, Zerbinati N, Calligaro A, Ferrero S, Origoni M, et al. A 12-week treatment with fractional CO 2 laser for vulvovaginal atrophy : a pilot study. 2014;363-9.
30. Salvatore S, Nappi RE, Parma M, Chionna R, Lagona F, Zerbinati N, et al. Sexual function after fractional microablative CO(2) laser in women with vulvovaginal atrophy. Climacteric. 2015 Apr;18(2):219-25.
31. Haelle T. Lasers Promising for Genitourinary Syndrome of Menopause. 2018;
32. Ahluwalia J, Avram MM, Ortiz AE, Jolla L, Cosmetic D, Hospital MG, et al. Lasers and Energy-Based Devices Marketed for Vaginal Rejuvenation : A Cross-Sectional Analysis of the MAUDE Database. 2019;(February):1-7.
33. Athanasiou S, Pitsouni E, Falagas ME, Salvatore S, Grigoriadis T. CO 2 -laser for the genitourinary syndrome of menopause . How many laser sessions ? Maturitas [Internet]. 2017;104(February):24-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.07.007>
34. Flint R, Cardozo L, Grigoriadis T, Rantell A, Pitsouni E, Athanasiou S, et al. Rationale and design for fractional microablative CO 2 laser versus photothermal non-ablative erbium : YAG laser for the management of genitourinary syndrome of menopause : a non- inferiority , single-blind randomized controlled trial. Climacteric [Internet]. 2019;0(0):1-5. Available from: <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1559806>
35. Avery K, Donovan J, Peters TJ, Shaw C, Gotoh M, Abrams P. ICIQ: a brief and robust measure for evaluating the symptoms and impact of urinary incontinence. Neurourol Urodyn. 2004;23(4):322-30.
36. Abdel-fattah M, Barrington JW, Youssef M. The Standard 1-Hour Pad Test : Does It Have Any Value in Clinical Practice ? Eur Urol. 2004;46:377-80.

37. Perino A, Calligaro A, Forlani F, Tiberio C, Cucinella G, Svelato A, et al. Vulvo-vaginal atrophy: A new treatment modality using thermo-ablative fractional CO 2 laser. *Maturitas* [Internet]. 2015;80(3):296-301. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.12.006>
38. Salvatore S, Nappi RE, Parma M, Chionna R, Lagona F, Zerbinati N, et al. Sexual function after fractional microablative CO 2 laser in women with vulvovaginal atrophy. 2015;219-25.
39. Gaspar A, Brandi ÁH, Gomez V, Luque D. Efficacy of Erbium : YAG Laser Treatment Compared to Topical Estriol Treatment for Symptoms of Genitourinary Syndrome of Menopause. 2016;
40. Sokol ER, Karram MM. Use of a novel fractional CO 2 laser for the treatment of genitourinary syndrome of menopause: 1-year outcomes. 2017;24(7):1-5.
41. Pagano I, Gieri S, Nocera F, Scibilia G, Galia A, Pecorino B, et al. Evaluation of the CO2 Laser Therapy on Vulvo-Vaginal Atrophy (VVA) in Oncological Patients: Preliminary Results. 2017;8(5):452-63.
42. Gonzalez Isaza P, Jaguszewska K, Cardona JL, Lukaszuk M. Long-term effect of thermoablative fractional CO 2 laser treatment as a novel approach to urinary incontinence management in women with genitourinary syndrome of menopause. *Int Urogynecol J*. 2018;29(2):211-5.
43. Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, Strufaldi R, Fonseca FLA, Santiago LHS, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO 2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. 2018;25(1):1-8.
44. Mothes AR, Runnebaum M, Runnebaum IB. An innovative dual-phase protocol for pulsed ablative vaginal Erbium : YAG laser treatment of urogynecological symptoms. *Eur J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018;229:167-71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.08.010>
45. Gambacciani M, Levancini M, Russo E, Vacca L, Simoncini T, Cervigni M, et al. Long-term effects of vaginal erbium laser in the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric* [Internet]. 2018;0(0):1-5. Available from: <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1436538>
46. Gordon C, Gonzales S, Krychman ML. Rethinking the techno vagina: a case series of patient complications following vaginal laser treatment for atrophy. *Menopause*. 2019 Apr;26(4):423-7.

47. Gordon C, Bell S, Hauser H, Krychman ML. A Case Series of Patient Complications Following Vaginal Laser Treatment for Atrophy [17M]. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2019;133. Available from: https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2019/05001/A_Case_Series_of_Patient_Complications_Following.501.aspx
48. Food and Drug Administration. FDA - What We Do [Internet]. 2018 [cited 2019 May 30]. Available from: <https://www.fda.gov/about-fda/what-we-do>
49. Baptista PV, Mourad S. ISSVD / ICS comments on the FDA communication on the use of energy-based devices to perform vaginal ' rejuvenation ' or vaginal cosmetic procedures Based on the available evidence , we recommend against the use of LASER and radiofrequency for the treatment of lichen sclerosus , vulvodynia , urinary incontinence , vulvovaginal atrophy , or for " rejuvenation " (a commercial not scientifically defined term) out of the setting of properly designed clinical trials . ISSVD PRESIDENT Mario Preti ISSVD Secretary General ICS TRUSTEE Alex Digesu. 2018;
50. Shobeiri SA, Kerkhof MH, Minassian VA, Bazi T. IUGA committee opinion : laser-based vaginal devices for treatment of stress urinary incontinence , genitourinary syndrome of menopause , and vaginal laxity. 2018;

