

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Tratamento LASER na vaginite atrófica

Ana Luísa Rodrigues Pereira

M

2019



Tratamento LASER na vaginite atrófica

Artigo de Revisão Bibliográfica

Estudante

Ana Luísa Rodrigues Pereira

6ºAno profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas

Abel Salazar, Universidade do Porto

Nº de aluno: 201304749

Correio eletrónico: aluisarpereira@gmail.com

Orientador

Dr.ª Cláudia Margarida do Nascimento Marques Pereira

Grau académico: Licenciatura

Título profissional: Assistente Graduada no Centro Materno Infantil do Norte Dr. Albino Aroso, Centro Hospitalar Universitário do Porto. Docente Auxiliar Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Co-orientador

Professor Doutor Luís Guedes-Martins

Grau académico: Doutoramento

Título profissional: Assistente Hospitalar no Centro Materno Infantil do Norte Dr. Albino Aroso, Centro Hospitalar Universitário do Porto. Professor Auxiliar Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Junho, 2019

Tratamento LASER na vaginite atrófica

Dissertação de candidatura a conclusão do Mestrado Integrado em Medicina, submetida
ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, da Universidade do Porto.

Ano Letivo 2018/2019

Autor: Ana Luísa Rodrigues Pereira

Ana Luísa Pereira

Orientador: Dr.^a Cláudia Margarida do Nascimento Marques Pereira

Cláudia Marques

Co-orientador: Professor Doutor Luís Guedes-Martins

Luís Guedes-Martins

AGRADECIMENTOS

À Dr.^a Cláudia Marques pela compreensão, o apoio constante e a disponibilidade que demonstrou ao longo de todo este percurso, e por ser o exemplo da médica que quero ser no futuro.

Ao Professor Doutor Luís Guedes-Martins pela orientação e ajuda em todas as fases da elaboração desta dissertação.

Ao meu pai e à minha mãe pelo carinho sem medida, por serem os meus pilares e por terem feito todo este percurso comigo.

Ao Manuel, à Rita, à Bárbara, à Carolina e ao meu irmão António por terem sido o meu apoio ao longo deste, e de todos os desafios do nosso curso.

*“Para ser grande, sê inteiro:
Nada teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa.
Põe quanto és no mínimo que fazes.”*
(Odes de Ricardo Reis, Fernando Pessoa)

RESUMO

A vaginite atrófica (VA) é uma condição que se associa à menopausa e que engloba um conjunto de sintomas e de sinais relacionados com a diminuição dos níveis de estrogénios; dá origem a alterações na vulva, vagina, uretra e bexiga, e a sintomas que podem ser divididos em três principais categorias: sintomas vulvovaginais, sexuais e urinários. Estima-se que entre 50% a 75% das mulheres pós-menopáusicas tenham pelo menos um sintoma de VA, contudo, esta prevalência é ainda subestimada. Até ao momento, a aplicação tópica de estrogénios tem sido considerada o tratamento *gold standard* desta patologia. As limitações deste tratamento, das quais se destaca a contra-indicação em caso de história pessoal de neoplasias hormono-dependentes, têm estimulado uma procura por alternativas terapêuticas, surgindo, neste contexto, uma ativa promoção da tecnologia LASER. Esta revisão avalia os efeitos dos LASERs de CO₂ e de Erbium:YAG nas várias dimensões da VA, compara o tratamento LASER com a aplicação tópica de estrogénios, avalia os efeitos do LASER em mulheres com história de neoplasias hormono-dependentes e aborda os possíveis efeitos adversos relacionados com esta modalidade terapêutica. A revisão foi realizada com base numa pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed com a combinação dos termos *atrophic vaginitis, vulvovaginal atrophy, genitourinary syndrome of menopause e laser therapy*. Foram incluídos artigos que abordavam os efeitos do tratamento com LASER na VA em mulheres com menopausa natural e/ou menopausa no contexto de neoplasias hormono-dependentes, sendo excluídos os artigos que abordavam estes mesmos efeitos em mulheres pré-menopáusicas com sintomas de VA, e aqueles que não utilizavam o LASER de CO₂ ou de Erbium:YAG. Conclui-se que os vários estudos incluídos nesta revisão apresentam a terapia LASER como uma opção eficaz, prática e segura no tratamento dos vários sintomas e sinais da VA. Em comparação com a aplicação tópica de estrogénios, parece ser uma alternativa mais duradoura e tão ou mais eficaz. No entanto, estes estudos apresentam várias limitações, nomeadamente a reduzida dimensão das amostras, os *follow-up* de curta duração, o tipo de estudo - com um escasso número de estudos randomizados e controlados - e a existência de conflitos de interesse. Assim, enquanto não estiverem disponíveis conclusões mais robustas sobre a eficácia e a segurança do tratamento LASER, é importante que os profissionais de saúde discutam os benefícios e os riscos deste tratamento e apresentem as várias alternativas terapêuticas da VA às suas doentes.

Palavras-chave: *vaginite atrófica, atrofia vulvovaginal, síndrome genitourinário da menopausa, terapia laser, menopausa, doenças urogenitais femininas*

ABSTRACT

Atrophic vaginitis (AV) is a condition associated with menopause that encompasses a set of symptoms and signs related to a decrease in estrogen levels; it gives rise to changes in the vulva, vagina, urethra and bladder, and to symptoms that can be divided into three main categories: vulvovaginal, sexual and urinary symptoms. It is estimated that between 50% and 75% of postmenopausal women have at least one AV symptom, however, this prevalence is still underestimated. At the moment, topical application of estrogens is considered the *gold standard* treatment of this pathology. The limitations of this therapeutic option, such as the contraindication in case of a personal history of hormone-dependent cancers, have encouraged a pursuit for therapeutic alternatives. In this context, there has been an active promotion of the LASER technology. This review evaluates the effects of the CO₂ and Erbium:YAG LASER in the multiple dimensions of AV, compares the LASER treatment with the topical application of estrogens, evaluates the laser effects in women with a history of hormone-dependent cancers and discusses the possible adverse effects related to this treatment modality. A bibliographic search in the PubMed database was performed with the combination of terms *atrophic vaginitis*, *vulvovaginal atrophy*, *genitourinary syndrome of menopause* and *laser therapy*. Publications addressing the effects of LASER treatment on AV in women with natural menopause and/or menopause in the context of hormone-dependent cancers were included; those that addressed the same effects in premenopausal women with AV symptoms or that didn't use CO₂ or Erbium:YAG LASER were excluded. It's concluded that the several studies included in this review present LASER therapy as an effective, practical and safe option in the treatment of the symptoms and signs of VA. Compared with the topical application of estrogens, it seems to be a more durable and an equally or even more effective alternative. However, the studies performed have several limitations, such as the small sample size, the short duration of the follow-up, the type of study – with a small number of randomized and controlled studies - and also the presence of conflicts of interest. Therefore, while more robust conclusions about the efficacy and safety of LASER treatment are not available, it is important that healthcare professionals discuss the benefits and risks of these treatment and present the various therapeutic alternatives of AV to their patients.

Key-words *atrophic vaginitis, vulvovaginal atrophy, genitourinary syndrome of menopause, laser therapy, menopause, female urogenital diseases*

LISTA DE ABREVIATURAS

- CDO** | Comprimento de Onda
- DIVA** | Day-by-day Impact of Vaginal Aging
- ERN** | Escala de Resposta Numérica
- ERV** | Escala de Resposta Verbal
- EVA** | Escala Visual Analógica
- ICIQ-FLUTS** | *ICIQ-Female Urinary Tract Symptoms*
- ICIQ-SF** | *ICIQ-Urinary Incontinence Short Form*
- IFSF** | Índice de Função Sexual Feminina
- ISV** | Índice de Saúde Vaginal
- ISVV** | Índice de Saúde Vulvovaginal
- ITU** | Infecção do Trato Urinário
- IU** | Incontinência Urinária
- IUE** | Incontinência Urinária de Esforço
- MEC** | Matriz Extracelular
- NA** | Não Aplicável
- PCT** | Proteínas de Choque Térmico
- STUI** | Sintomas do Trato Urinário Inferior
- UDI-6** | *Urogenital Distress Inventory*
- VA** | Vaginite Atrófica
- VMV** | Valor de Maturação Vaginal

ÍNDICE

<i>AGRADECIMENTOS</i>	<i>i</i>
<i>RESUMO</i>	<i>ii</i>
<i>ABSTRACT</i>	<i>iii</i>
<i>LISTA DE ABREVIATURAS</i>	<i>iv</i>
<i>LISTA DE TABELAS</i>	<i>vi</i>
<i>LISTA DE FIGURAS</i>	<i>vii</i>
<i>INTRODUÇÃO</i>	<i>1</i>
<i>METODOLOGIA</i>	<i>4</i>
<i>DESENVOLVIMENTO</i>	<i>5</i>
<i>A) PRINCÍPIOS DO TRATAMENTO LASER</i>	<i>5</i>
A.1) LASER DE CO ₂	<i>5</i>
A.2) LASER DE ERBIUM:YAG	<i>6</i>
A.3) MECANISMO DE AÇÃO DO TRATAMENTO LASER.....	<i>6</i>
<i>B) EFEITOS DO LASER NO TRATAMENTO DA VAGINITE ATRÓFICA</i>	<i>7</i>
B.1) EFEITOS HISTOLÓGICOS	<i>7</i>
B.2) EFEITOS CLÍNICOS	<i>9</i>
B.3) COMPARAÇÃO DO TRATAMENTO LASER VS APLICAÇÃO DE ESTROGÊNIO TÓPICOS	<i>15</i>
B.4) VA EM CONTEXTO DE MENOPAUSA ASSOCIADA A NEOPLASIAS HORMONO- DEPENDENTES.....	<i>17</i>
B.5) NÚMERO DE SESSÕES DE LASER	<i>18</i>
B.6) EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO LASER	<i>18</i>
<i>CONCLUSÃO</i>	<i>20</i>
<i>APÊNDICE</i>	<i>22</i>
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	<i>36</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela I - Compilação dos artigos originais analisados nesta revisão.....	18
--	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Processo de seleção dos artigos utilizados nesta revisão.....	26
Figura 2: Mucosa vaginal com coloração de hematoxilina-eosina antes do tratamento LASER. ¹⁴ ..	27
Figura 3: Reação de PAS para a identificação de glicogénio (a vermelho) no epitélio vaginal antes do tratamento LASER. ¹⁴	28
Figura 4: Mucosa vaginal com coloração de hematoxilina-eosina 2 meses após o término do tratamento LASER. ¹⁴	29
Figura 5: Reação de PAS para a identificação de glicogénio (a vermelho) no epitélio vaginal 2 meses após o término do tratamento LASER. ¹⁴	30
Figura 6: Ampliação da parte superficial da mucosa vaginal 2 meses após o término do tratamento laser. Reação de PAS para identificação do glicogénio. ¹⁴	31
Figura 7: Diminuição do valor médio do pH e aumento no crescimento da população de Lactobacillus. ⁶	32
Figura 8: Autorização do autor do estudo “Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment” ¹⁴ para a utilização das imagens histológicas nesta dissertação.	33
Figura 9: Autorização do autor do estudo “The effect of microablative fractional CO ₂ laser on vaginal flora of postmenopausal women” ⁶ para a utilização do gráfico “Decrease in the mean vaginal pH levels and increase in the growth of lactobacilli at baseline, and after subsequent therapies” nesta dissertação.	34
Figura 10: Autorização da revista Climateric para utilização do conteúdo do artigo “The effect of microablative fractional CO ₂ laser on vaginal flora of postmenopausal women” ⁶	35

INTRODUÇÃO

A vaginite atrófica (VA) – também designada por atrofia vulvovaginal - é uma condição associada à menopausa que engloba um conjunto de sintomas e de sinais relacionados com a diminuição dos níveis de estrogénios.¹ Envolve alterações na vulva, vagina, uretra e bexiga, dando origem a sintomas que podem ser divididos em três principais categorias: (i) sintomas vulvovaginais – secura vaginal, ardência, prurido, sensação de irritação e leucorreia; (ii) sintomas sexuais – diminuição da lubrificação, coitorragia, dispareunia ou desconforto nas relações sexuais, com consequências negativas ao nível da função sexual; (iii) sintomas urinários – urgência, frequência urinária, disúria e infeções do trato urinário (ITU) de repetição.^{2,3} Os sinais objetivos incluem palidez vaginal, perda da rugosidade da superfície epitelial, com diminuição da sua elasticidade, fragilidade do epitélio, que se torna facilmente sangrante, reduzida lubrificação, involução dos pequenos lábios, escassez de pilosidade púbica e estreitamento do introito vaginal.^{1,2,4} O diagnóstico da VA é clínico, baseado na presença dos sintomas e sinais anteriormente mencionados, embora existam alguns exames laboratoriais que podem confirmar o seu diagnóstico: geralmente o pH vaginal é superior a 4,5 e a nível histológico observa-se um aumento da proporção de células intermédias e basais, relativamente às células superficiais, e uma diminuição no conteúdo de colagénio, elastina e glicogénio.^{5,6}

Nos últimos anos, os termos “vaginite atrófica” e “atrofia vulvovaginal” têm vindo a ser alvo de contestação. Um dos motivos prende-se com o facto de estas designações limitarem a patologia aos tecidos vulvovaginais, sem inclusão da sintomatologia do foro urinário. Para além disso, incluem a palavra “atrofia”, associada a uma conotação negativa, e ainda as palavras “vagina” e “vulva”, que não são utilizadas confortavelmente na discussão pública. Adicionalmente, o termo “vaginite” implica um estado de inflamação ou de infeção, sendo que nenhum destes faz constitucionalmente parte da fisiopatologia desta condição. Assim, a Sociedade Norte Americana da Menopausa propôs, em 2014, o termo “Síndrome Genitourinário da Menopausa” como sendo mais correto, abrangente e socialmente aceite.⁷ A aceitação deste termo, contudo, não foi totalmente consensual entre a comunidade científica, havendo críticas, sobretudo, à utilização do termo “síndrome” para designar uma condição que, no entender dos vários críticos, fazia parte do natural ciclo de vida da mulher.⁸ Considerando a ausência de consenso na comunidade científica, e pelo facto de o termo “vaginite atrófica” ainda ser o que vigora no ICD 10, será esta a terminologia utilizada neste artigo de revisão bibliográfica.

Estima-se que entre 50% a 75% das mulheres pós-menopáusicas tenham pelo menos um sintoma de VA^{4,9}, contudo a prevalência desta patologia é ainda bastante subestimada. Isto

acontece porque, por um lado, muitas mulheres consideram que os sintomas de VA são uma “parte natural do processo de envelhecimento”, pelo que não procuram ajuda médica,⁹ e também porque há ainda uma grande relutância em abordarem com os seus médicos sintomas que consideram pertencer à esfera da sua intimidade.¹⁰ Outro dos motivos para o subdiagnóstico é o facto de muitos profissionais de saúde não questionarem as mulheres pós-menopáusicas relativamente aos potenciais sintomas de VA, sobretudo no que concerne à sintomatologia sexual, por não se sentirem confortáveis na abordagem deste assunto.^{9,11} No que diz respeito à qualidade de vida, a VA induz efeitos negativos significativos na auto-estima, na qualidade do sono, na esfera da sexualidade e na relação com os parceiros.⁹

Ao contrário dos sintomas vasomotores da menopausa, que tipicamente melhoram com o passar do tempo, a VA é uma patologia crónica e progressiva, com uma severidade que pode variar entre sintomas ligeiramente incomodativos, até sintomas debilitantes, tornando o tratamento essencial e indispensável para muitas mulheres.^{4,11} Estão disponíveis várias opções terapêuticas para a VA, incluindo produtos hormonais e não-hormonais. Destes últimos destacam-se os lubrificantes e hidratantes, que podem ser úteis em caso de secura vaginal ligeira a moderada; contudo, este tipo de tratamento providencia um alívio apenas temporário dos sintomas, pode ter interferência na espontaneidade das relações sexuais e está associado a métodos de aplicação pouco práticos, condicionando uma baixa adesão a longo prazo.¹² Quanto aos tratamentos hormonais, até ao momento a aplicação tópica de estrogénios tem sido considerada o tratamento *gold standard* da VA, quando esta é moderada a severa, ou ligeira sem resposta aos tratamentos não hormonais.⁴ Contudo, esta opção terapêutica apresenta algumas limitações: o facto de o efeito benéfico ser apenas evidente durante o tempo de aplicação do tratamento, com altas taxas de recorrência assim que este é descontinuado, e também por apenas atuar na superfície do epitélio vaginal, sem efeitos na renovação da matriz extracelular (MEC), nem na vascularização.³ Para além disso, muitas mulheres acabam por abandonar esta terapêutica porque têm receio das suas consequências a longo prazo, nomeadamente do seu impacto na probabilidade de desenvolvimento de neoplasias hormono-dependentes.³ Importa ainda referir que a presença de história pessoal de neoplasias dependentes de estrogénio – particularmente o cancro da mama e do endométrio – e de tromboembolismo venoso constituem contra-indicações a este tipo de tratamento, embora alguns autores defendam que são contra-indicações relativas, que devem ser ponderadas caso a caso.¹³ Por estes motivos, tem existido uma grande procura por alternativas à terapêutica hormonal da VA, surgindo, neste contexto, uma promoção bastante ativa do uso da tecnologia LASER. Esta tecnologia atua estimulando o uso dos mecanismos de defesa próprios do organismo para reparar e estimular o crescimento dos tecidos.^{1,14} Tendo em conta que a idade

média da menopausa são os 51 anos e a esperança média de vida na Europa é de cerca de 80 anos, estima-se que uma mulher passe pelo menos um terço da sua vida no período pós-menopausa.¹⁵ Assim, numa perspetiva de saúde pública, torna-se cada vez mais importante reunir esforços para preservar a qualidade de vida da mulher durante este período, o que reforça a importância de investigar alternativas terapêuticas eficazes para o tratamento da VA.^{15,16}

Este trabalho tem como objetivo realizar um estudo de revisão dirigido ao tratamento LASER da VA em mulheres pós-menopáusicas, revendo seletivamente a literatura publicada com o intuito de avaliar os efeitos deste tratamento ao nível das várias dimensões – vulvovaginal, sexual e urinária - da patologia em questão. São também objetivos a comparação da tecnologia LASER com a aplicação tópica de estrogénios, a avaliação dos efeitos do LASER em mulheres com história de neoplasias hormono-dependentes e a abordagem dos possíveis efeitos adversos relacionados com esta modalidade terapêutica.

METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica com recurso à base de dados PubMed, com a combinação dos termos *atrophic vaginitis*, *vulvovaginal atrophy*, *genitourinary syndrome of menopause* e *laser therapy*. Foram apenas consideradas publicações escritas em inglês, publicadas a partir do ano de 2000; contudo, foi incluído um artigo com data de publicação anterior a este ano, pois revelou-se fulcral para melhor compreensão do tema.

Foram incluídos os artigos que abordavam os efeitos do tratamento com LASER na VA em mulheres com menopausa natural e/ou menopausa no contexto de neoplasias hormono-dependentes, sendo excluídos os artigos que abordavam estes mesmos efeitos em mulheres pré-menopáusicas com sintomas de VA, e aqueles que não utilizavam o LASER de CO₂ ou de Erbium:YAG.

A seleção final dos artigos realizou-se de forma sequencial, como está representado na Figura 1. Foi dada preferência a artigos originais, mas foram também incluídos consensos e artigos de revisão. De entre todos os resultados inicialmente obtidos foi realizada uma primeira triagem a partir da leitura dos títulos. Nesta fase excluíram-se os artigos que surgiram em duplicado nos resultados da pesquisa na base de dados, os artigos publicados antes do ano de 2000, que não estavam escritos em inglês, que não cumpriam os critérios de inclusão e que se incluíam nos critérios de exclusão. A segunda seleção foi realizada através da leitura dos *Abstracts* das publicações selecionadas e, por último, a terceira e última seleção foi realizada com base na leitura integral dos artigos. Nesta fase as referências de todos artigos foram revistas para identificação de possíveis publicações adicionais.

DESENVOLVIMENTO

A) PRINCÍPIOS DO TRATAMENTO LASER

A palavra LASER é um acrónimo que deriva do inglês “*light amplification by stimulated emission of radiation*” e é utilizada para designar um tipo de radiação monocromática e de elevada intensidade obtida por emissão estimulada de radiação.¹⁷ Os aparelhos de LASER podem atuar em diferentes regiões do espectro eletromagnético, desde a região ultra-violeta, até à infra-vermelha.¹⁸

Há cerca de 5 décadas, os ginecologistas e os cirurgiões plásticos foram os pioneiros na integração da tecnologia LASER como ferramenta terapêutica.² De facto, no campo da Ginecologia, a tecnologia LASER tem vindo a ser utilizada há um longo período de tempo em patologias como a displasia cervical, vaginal e vulvar, e as dermatoses vulvares, como o líquen escleroso. Nos últimos anos, este tipo de tratamento tem-se insurgido como uma alternativa com muito potencial no tratamento da VA. Neste campo, há dois tipos principais: o LASER Erbium atuando sobre ítrio, alumínio e granada – comumente designado por LASER Erbium:YAG ou Er:YAG – e o LASER de CO₂, sendo sobre este último que incide a maior parte dos estudos realizados até à data.^{19,20}

Os tratamentos LASER podem ser utilizados em duas modalidades - a modalidade ablativa ou a não ablativa. Não é o tipo de LASER nem o seu comprimento de onda que determina a sua capacidade de ablação, mas sim a duração do pulso de LASER e a sua fluência, isto é, a quantidade de energia, medida em Joules por cm², que é entregue à área de tecido irradiada. Através da manipulação destes parâmetros, tanto o LASER de CO₂ como o LASER de Erbium:YAG podem ser utilizados nestas duas modalidades.²¹ No caso específico da VA, até ao momento, nos estudos publicados, o LASER de CO₂ tem sido utilizado na sua modalidade ablativa e o LASER de Erbium:YAG na modalidade não-ablativa. Os LASERs utilizados em modalidade ablativa provocam a vaporização dos tecidos, com consequente remoção de pequenas porções da superfície atingida, sendo, por isso, mais agressivos do que os LASERs utilizados numa modalidade não ablativa.²²

A.1) LASER DE CO₂

O LASER de CO₂ emite luz com um comprimento de onda (CDO) de 10,600 nm, que se situa na região dos infravermelhos e que é fortemente absorvido pelas moléculas de água.²³ Inicialmente o LASER de CO₂ era aplicado nos tecidos através de um feixe contínuo de luz – o designado LASER não fracionado. O LASER não fracionado atuava em toda a superfície da área tratada e estava associado a tempos de recuperação prolongados e a elevadas taxas de efeitos secundários, incluindo cicatrização desordenada e irreversível.¹⁹ Como alternativa surgiu, então, o LASER de CO₂

fracionado, no qual o feixe de luz é dividido em vários microfios, promovendo-se um dano térmico pontual, dividido por várias colunas microscópicas de ablação. Desta forma, permite-se a existência de tecido saudável entre as áreas de incidência dos microfios, tecido esse que promove uma recuperação mais rápida da área irradiada, pois funciona como uma fonte de elementos essenciais à cicatrização. Estes LASERs permitiram reduzir o trauma provocado pelos LASERs não fracionados, diminuindo, assim, a taxa de complicações associada e o tempo de recuperação, sem comprometer a sua eficácia.^{2,22}

A.2) LASER DE ERBIUM:YAG

O LASER de Erbium:YAG também se situa na gama dos infra-vermelhos e emite luz com um CDO de 2940 nm, que se encontra extremamente próximo do pico de absorção da água.² Como referido anteriormente, nos estudos publicados acerca dos efeitos do LASER de Erbium:YAG na parede vaginal, este LASER é sempre utilizado em modo não ablativo. Mais especificamente é utilizado num modo especial, designado por SMOOTH™, que divide a energia a ser entregue na área tratada por vários pulsos, que se repetem com uma frequência de 1,4Hz. Deste modo, entre cada pulso de LASER há um intervalo de tempo que permite a dissipação do calor que se acumulou na área irradiada para o tecido circundante, com diminuição da temperatura no local de incidência do LASER. Assim, é possível aumentar a temperatura da parede vaginal em profundidade, sem que, nos pontos de incidência direta do pulso de LASER, se atinja uma temperatura que ultrapasse um limite designado por “limiar de ablação”, a partir do qual o efeito deixaria de ser exclusivamente térmico e passaria a ser ablativo.²³ O objetivo deste modo é atingir um efeito de termorregulação profundo, controlado, sem ablação.³

A.3) MECANISMO DE AÇÃO DO TRATAMENTO LASER

O aumento da temperatura que se gera quando a luz proveniente do LASER é convertida em calor, num grau que depende da absorção do LASER pelos tecidos, é responsável por induzir uma resposta de choque térmico. Esta resposta, tal como o próprio nome indica, é induzida pelo aumento da expressão de uma pequena família de proteínas designada por proteínas de choque térmico (PCT).²⁴

Dentro desta família, a PCT 70 tem um papel fundamental na resposta ao aumento da temperatura, sendo responsável pelo aumento da expressão de vários fatores de crescimento, de entre os quais se destaca o TGF- β , que é reconhecido como um elemento essencial na resposta inflamatória.² Existem ainda outros fatores de crescimento cuja expressão aumenta neste processo induzido pelas PCT, tais como: (i) fator de crescimento dos fibroblastos, que estimula a atividade angiogénica com migração e proliferação das células endoteliais; (ii) fator de crescimento

epidermóide, que estimula a reepitelização; (iii) fator derivado das plaquetas, que estimula a produção, por parte dos fibroblastos, dos componentes da matriz extracelular; (iv) fator de crescimento do endotélio vascular, que regula o processo de angiogénese. Assim, em resposta ao aumento de temperatura provocado pelo LASER, é estimulada a neovascularização e há uma ativação dos fibroblastos, que passam a produzir novo colagénio e outros componentes da matriz extracelular, nomeadamente proteoglicanos, glicosaminoglicanos e outras moléculas. Este processo permite a substituição do tecido atrófico vaginal por tecido saudável.²⁵

B) EFEITOS DO LASER NO TRATAMENTO DA VAGINITE ATRÓFICA

B.1) EFEITOS HISTOLÓGICOS

A mucosa vaginal é constituída por quatro camadas: (i) epitélio estratificado pavimentoso; (ii) lâmina própria – uma camada de tecido conjuntivo denso; (iii) camada muscular - composta por uma subcamada circular interna e outra longitudinal externa; (iv) adventícia.²⁶

Na mulher pré-menopáusia o epitélio estratificado possui várias camadas celulares, o que possibilita uma diferenciação bem demarcada entre três camadas de células: parabasais, intermédias e superficiais. Na camada de células superficiais - constituídas por um citoplasma rico em glicogénio - ocorre um processo de descamação celular, mantendo-se o epitélio em constante renovação. A lâmina própria é rica em vasos sanguíneos e projeta-se no epitélio através de estruturas designadas por papilas que, ao possuírem no seu interior vários capilares, são responsáveis pelo suprimento sanguíneo do epitélio. Com esta indentação de papilas forma-se, então, uma junção epitélio-tecido conjuntivo irregular.² A lâmina própria é ainda composta por colagénio e por fibras de elastina, que participam no controlo das propriedades biomecânicas do tecido vaginal.^{2,26}

O epitélio vaginal apresenta um comportamento que é dependente da concentração de estrogénios e, por este motivo, vai sofrendo alterações consoante a variação hormonal que ocorre ao longo do ciclo de vida da mulher.² Zerbinati *et al.* realizaram um estudo pioneiro na avaliação das alterações histológicas ao nível da mucosa vaginal após o tratamento da VA com LASER de CO₂ fracionado. Neste estudo, que incluiu uma amostra de 50 mulheres com VA, foram selecionadas 5 mulheres para avaliação histológica da mucosa vaginal, com o objetivo de se relatarem as alterações microscópicas e ultraestruturais que ocorriam após o tratamento LASER. Foram realizadas biópsias da parede vaginal de cada uma das 5 participantes imediatamente antes, 1 mês e 2 meses após o tratamento. Antes do tratamento verificava-se uma atrofia da mucosa vaginal, com um epitélio estratificado pavimentoso que se apresentava bastante fino, sendo constituído por escassas camadas de células (5-10), com uma transição uniforme para a lâmina própria

subjacente, praticamente com ausência de papilas (Figura 2). Esta ausência remete para consequências, desde logo, ao nível da vascularização e consequente lubrificação da vagina. Através do método de PAS foram detetadas células epiteliais com um conteúdo bastante pobre em glicogénio (Figura 3), com consequente diminuição do glicogénio no lúmen vaginal. Posteriormente, verificaram-se alterações histológicas nas biópsias do follow-up de 1 mês, que se mantiveram no follow-up dos 2 meses: o epitélio tinha-se tornado mais espesso, passando a ser constituído por um maior número de camadas celulares (20-40), sendo visível uma maior diferenciação entre as células superficiais, intermédias e basais (Figura 4). Na camada mais superficial eram visíveis várias células em descamação para o lúmen vaginal e, nas amostras tratadas com a coloração de PAS, verificou-se uma grande quantidade de glicogénio no citoplasma das células da camada intermédia e da camada superficial (Figura 5). A superfície basal do epitélio passou a ser invadida pela presença de numerosas papilas de tecido conjuntivo que conferiam um aspeto irregular à transição epitélio-tecido conjuntivo. No interior destas papilas, longos capilares sanguíneos passaram a ser identificáveis, estimulando e dando suporte metabólico ao epitélio (Figura 6); houve também um aumento dos vasos sanguíneos presentes na lâmina própria, a suportar a atividade dos fibroblastos. Na microscopia eletrónica, em ambos os *follow-ups* após o tratamento LASER, os fibroblastos mostraram-se bastante ricos em organelos, com destaque para a extensa representação do complexo de Golgi e do retículo endoplasmático rugoso, que contava com a presença de material filamentososo no seu interior, representativo dos precursores moleculares dos componentes fibrilares da MEC. Estas características suportam a ideia de que o LASER estimula a maquinaria estrutural responsável pela renovação da matrix extracelular.¹⁴

Os resultados deste estudo foram corroborados por outros dois estudos de desenho e objetivos semelhantes, observando-se um *remodeling* no sentido do rejuvenescimento dos tecidos submetidos ao tratamento LASER, com ativação dos fibroblastos e estimulação dos fenómenos de neocolagénese e de angiogénese.^{5 25} Um desses estudos, mais recente e com uma amostra bastante superior, constituída por 40 participantes pós-menopáusicas, corroborou os resultados anteriores, e demonstrou ainda que os resultados positivos ao nível da parede vaginal se mantinham até aos 6 meses de follow-up.⁵

No que concerne aos efeitos do LASER Erbium:YAG na histologia da mucosa vaginal, num estudo prospetivo, 25 mulheres pós-menopáusicas com VA foram submetidas a 3 sessões de LASER e foram realizadas biópsias antes e 1,3,6 e 12 meses após o tratamento. O exame histológico das amostras colhidas mostrou uma alteração no trofismo da mucosa vaginal, com aumento da espessura do epitélio, aumento da vascularização na lâmina própria e aumento dos componentes da MEC. Os resultados mantiveram-se até aos 12 meses após o tratamento e foram alcançados com

um LASER a atuar numa modalidade não ablativa, através da termorregulação da atividade dos fibroblastos e do processo de angiogénese.³

B.2) EFEITOS CLÍNICOS

O tratamento da VA com o LASER de CO₂ ou com o LASER de Erbium:YAG consiste tipicamente em 3 sessões com um intervalo de 4 a 6 semanas entre elas, tendo sido este o esquema de tratamento original utilizado no estudo piloto levado a cabo por Salvatore *et al.* em 2014.²⁷ A técnica utilizada implica a introdução de uma sonda no interior da vagina, que emite os feixes de LASER em 4 direções, com uma rotação de 90°. A sonda vai sendo retirada e rodada até que toda a parede vaginal seja tratada. Cada sessão de LASER dura aproximadamente 5 a 10 minutos, não requer anestesia e é realizada em contexto de ambulatório.²⁸

Dos quinze estudos selecionados sobre o efeito do LASER de CO₂ na VA - sempre utilizado na sua modalidade ablativa e fracionada – apenas um dos estudos é controlado e randomizado²⁹, sendo todos os outros observacionais, dos quais dois são retrospectivos^{30,31} e os restantes prospetivos^{5,6,27,30-39}.

Dos quatro estudos selecionados sobre o efeito do LASER de Erbium:YAG – sempre utilizado na sua modalidade não ablativa e, mais especificamente, no modo SMOOTH™ – todos os estudos são observacionais e prospetivos^{3,12,13,40}; três destes estudos são também comparativos, pondo em confronto os efeitos do LASER de Erbium:YAG com o tratamento com estrogénios tópicos.^{3,13,40}

B.2.1) Sintomatologia vulvovaginal

Entre os estudos que relataram os resultados do tratamento com LASER de CO₂, onze deles procuraram avaliar os efeitos deste tratamento nos sintomas vulvovaginais, nomeadamente na secura vaginal, dispareunia, prurido, ardência e sensação de irritação.^{5,27,29-34,36-38} Nove destes estudos avaliaram os sintomas através de uma escala visual analógica (EVA) de 10 cm, um dos estudos utilizou uma escala de resposta numérica (0-10)⁵ e um outro estudo utilizou uma escala de 5 pontos de Likert.³⁴

Nos estudos analisados, todos os sintomas avaliados diminuíram de forma estatisticamente significativa após o tratamento LASER e até ao final do follow-up, que variou entre um e doze meses. A melhoria mais significativa dos sintomas ocorreu ao nível da dispareunia e da secura vaginal, que eram, no início dos estudos, os sintomas mais prevalentes e que mais incómodo provocavam às participantes.

Neste campo, o estudo pioneiro foi levado a cabo por Salvatore *et al.* em 2014, que incluiu 50 mulheres no período pós-menopausa com sintomas de VA que não tinham respondido ou que

estavam insatisfeitas com a resposta a terapêuticas com estrogénios locais prévias. Este estudo contou com um follow-up de curto prazo, até às 4 semanas após o término do ciclo de 3 sessões de LASER. Os sintomas de secura vaginal, ardência e prurido sofreram uma diminuição estatisticamente significativa, que começou a ser evidente logo após a primeira sessão de LASER e que se manteve até ao follow-up das 4 semanas após o final dos tratamentos.²⁷ Assim, Salvatore atraiu a atenção da comunidade científica para a aplicação do LASER no tratamento da VA. Num outro estudo prospetivo observacional com um follow-up de 12 semanas, Pitsouni *et al.* verificaram que, no início do estudo, a presença de sintomas vulvovaginais de intensidade moderada e severa era de, respetivamente, 49% e 51%. No follow-up das 12 semanas, apenas 2% das participantes tinham sintomas severos, 12% sintomas moderados, 54% sintomas ligeiros e ainda 34% das participantes reportavam uma intensidade de 0 ao nível da sua sintomatologia, corroborando os efeitos positivos a curto prazo do LASER de CO₂.³⁸

Numa tentativa de prolongar o *follow-up* dos estudos que até ao momento tinham sido realizados, dois estudos observacionais – um com 30 e outro com 40 participantes pós-menopáusicas com VA - avaliaram os efeitos do LASER de CO₂ até 12 meses após o término dos tratamentos. Nestes estudos verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa de todos os sintomas avaliados – secura vaginal, dispareunia, ardência, prurido e sensação de dor vaginal - aos 3 meses após o término do tratamento, melhoria essa que se manteve significativa até aos 12 meses.^{5,37} Com o objetivo de corroborar os efeitos a longo prazo do LASER de CO₂ na VA, Pieralli *et al.* levaram a cabo um estudo prospetivo observacional com 262 participantes e com um follow-up que se prolongaria até aos 2 anos após o término do tratamento LASER. Das 262 participantes que iniciaram o estudo, 12 encontravam-se muito insatisfeitas com o tratamento no follow-up de 1 mês e decidiram abandonar o estudo. Todas estas mulheres eram portadoras de doenças crónicas – diabetes mellitus (n=6), síndrome de Sjögren (n=4), esclerose múltipla (n=1) e psoríase (n=1). Estas doenças crónicas pareciam ser responsáveis por causarem danos epiteliais mediados por fenómenos de auto-imunidade, pelo que o tratamento com LASER de CO₂ parecia ser menos eficaz – ou até mesmo totalmente ineficaz – nos tecidos nos quais já existia um determinado grau de dano imunológico. Este efeito negativo poderia resultar da presença de uma MEC já alterada antes da menopausa. Assim, os autores propuseram que a presença de qualquer doença crónica deveria ser considerada um critério de exclusão na seleção de mulheres com VA para o tratamento LASER. Quando avaliaram a satisfação das participantes, verificaram que 92%, 72%, 63% e 23% das mulheres estavam satisfeitas aos 6, 12, 18 e 24 meses. Estes resultados denotaram uma grande diminuição da satisfação entre os 18 e os 24 meses. Deste modo, este parecia ser o tempo de latência para o tratamento LASER, a partir do qual os efeitos começariam a ser reduzidos e os

sintomas reapareceriam. Por esta razão, um novo ciclo de tratamentos LASER deveria ser ponderado cerca de 18 meses após o final do primeiro ciclo, periodicidade que teria que ser determinada individualmente, de acordo com a resposta específica de cada mulher ao tratamento. Outra conclusão interessante deste estudo foi a constatação de que a satisfação das participantes era significativamente superior e mais duradoura – em todos os *follow-ups* – no grupo de participantes com menor número de anos decorridos após a menopausa. Este resultado sugeria que o período de tempo passado em ausência de estimulação estrogénica poderia afetar a capacidade de resposta dos tecidos ao tratamento LASER. Apesar de este estudo ter levantado hipóteses extremamente relevantes, o longo follow-up anunciado acabou por só ter sido conseguido em 16 participantes.³⁴

Todos os quatro estudos que relataram os resultados do tratamento com LASER de Er:YAG procuraram avaliar os efeitos na sintomatologia vulvovaginal, nomeadamente na dispareunia e na secura vaginal^{3,13,40} e ainda na sensação de irritação vaginal e na presença de leucorreia³. Nos estudos analisados, todos os sintomas de VA avaliados diminuíram de forma estatisticamente significativa após o tratamento LASER e até ao final do follow-up, que variou entre três e vinte e quatro meses. No estudo de Gambacciani *et al.*, que procurou avaliar os efeitos do LASER de Er:YAG a longo prazo numa população de 205 participantes com VA, a melhoria dos sintomas foi estatisticamente significativa até aos 12 meses após o tratamento, momento a partir do qual os efeitos começam a desvanecer-se. Colocou-se, assim, a possibilidade de se propor uma realização anual de um ciclo de tratamentos com LASER Er:YAG para manutenção dos efeitos positivos na sintomatologia da VA.⁴⁰

B.2.2) Alteração da função sexual

Um dos fatores que mais afetam a qualidade de vida da mulher após a menopausa é a alteração da função sexual.⁴¹ Durante muito tempo, o declínio desta função apresentava-se como uma etapa natural e inevitável do processo de envelhecimento. Contudo, nas últimas décadas, a função sexual feminina começou a receber um interesse crescente na área médica e farmacêutica, com uma preocupação cada vez mais vincada pela temática do envelhecimento sexual ativo. Efetivamente, vários estudos demonstraram que a população idosa continua a ser sexualmente ativa - um estudo sueco mostrou que a atividade sexual entre idosos de 70 anos casados aumentou de 52% para 68% nos homens e de 38% para 56% nas mulheres, entre 1971-1972 e 2000-2001.⁴²

Oito dos estudos selecionados para o tratamento da VA com o LASER de CO₂ propuseram-se a avaliar o impacto deste tratamento na função sexual feminina.^{5,29-32,36-38} Para isso, todos eles utilizaram o Índice da Função Sexual Feminina (IFSF), que avalia 6 parâmetros da esfera da

sexualidade – o desejo, a excitação, a lubrificação, o orgasmo, a satisfação e a dor. Três destes estudos utilizaram adicionalmente a frequência mensal de relações sexuais como um instrumento de avaliação.^{30,36,38}

O *follow-up* dos estudos selecionados variou entre 1 mês e 1 ano após o término do tratamento. Todos eles verificaram uma melhoria estatisticamente significativa do *score* total do FSFI e do *score* individual de todos os 6 domínios, tanto no *follow-up* de curto, como no de longo prazo. A melhoria mais significativa foi observada nos domínios da dor e da lubrificação^{30,32}, o que está de acordo com a melhoria observada ao nível da vascularização do epitélio e da lâmina própria – sendo o fluxo sanguíneo o principal regulador da lubrificação vaginal – verificada nos estudos histológicos até ao momento realizados. Outro aspeto importante, que é destacado nestes estudos, é a constatação de que entre 89-94% das participantes que tinham cessado a sua atividade sexual devido aos sintomas da VA, retomaram esta atividade após o tratamento LASER.^{32,38} Observou-se também um aumento da frequência mensal das relações sexuais – no estudo de Athanasiou *et al.*, numa amostra de 94 participantes com VA, a frequência das relações sexuais aumentou de forma estatisticamente significativa de uma média de 1 para 4 vezes por mês, média que se manteve até ao *follow-up* dos 12 meses.³⁰

Nenhum dos estudos selecionados para avaliação dos efeitos do LASER de Erbium:YAG estudou o impacto deste tratamento na função sexual das mulheres pós-menopáusicas com VA.

B.2.3) Sintomatologia urinária

Existem recetores de estrogénios presentes no epitélio pavimentoso da uretra proximal e distal, no esfíncter uretral, no trígono vesical e na musculatura do pavimento pélvico. Este aspeto vem ao encontro do facto de a bexiga e a vagina terem a mesma origem embriológica – o seio urogenital. Assim, facilmente se compreende o porquê de os sintomas urinários acompanharem os sintomas vulvovaginais na VA, mediante a diminuição da concentração de estrogénios que se verifica nesta patologia.⁸

A incontinência urinária (IU) está relacionada com a disfunção do pavimento pélvico e é causada pelo relaxamento das estruturas anatómicas que suportam os tecidos periuretrais e também pela disfunção que se verifica ao nível dos esfíncteres da uretra. A IU de esforço (IUE) continua a ser o tipo mais comum de IU e tem subjacente um enfraquecimento do tecido conjuntivo, resultante de uma diminuição do seu conteúdo em colagénio, que condiciona um suporte estrutural inadequado ao aparelho urogenital. Desta forma, e considerando a evidência dos efeitos positivos ao nível do *remodeling* do colagénio com o tratamento LASER, este tratamento foi introduzido como uma potencial estratégia para a IU associada à VA.³⁵

Cinco dos estudos selecionados para a avaliação dos efeitos do LASER de CO₂ propuseram-se a avaliar os efeitos deste tratamento nos sintomas e sinais do foro urinário – nomeadamente a frequência urinária, a noctúria, a urgência e a incontinência.^{5,30,31,35,38} Para isso foram utilizados questionários validados para a avaliação do impacto dos sintomas do trato urinário inferior (STUI) na qualidade de vida, nomeadamente os *International Consultation on Incontinence Questionnaires (ICIQ)*: *ICIQ-Female Urinary Tract Symptoms (ICIQ-FLUTS)* e o *ICIQ-Urinary Incontinence Short Form (ICIQ-UISF)*. Adicionalmente, dois dos estudos recorreram também ao *Urogenital Distress Inventory (UDI-6)*^{30,38} para avaliação do grau de incómodo provocado pelos STUI e um dos estudos ao *King's Health Questionnaire*³⁸, para o mesmo efeito. De destacar ainda um estudo que utilizou o *pad-test* de 1 hora, para avaliação objetiva das perdas urinárias.³⁵

Todos os estudos selecionados, com um *follow-up* que variou de 1 mês até 3 anos após o término dos tratamentos, mostraram uma melhoria estatisticamente significativa de todos os *scores* relacionados com os STUI, não apenas em intensidade, mas também em prevalência. Entre estes estudos, destaca-se o de Isaza *et al.*, o primeiro que se propôs a estudar os efeitos a longo prazo do LASER de CO₂ no tratamento da IU ligeira associada à VA. Este estudo contou com uma população de 161 participantes com VA, submetidas a 4 sessões de LASER com um intervalo de 1 mês entre elas; sessões extra foram realizadas aos 12, 24 e 36 meses de *follow-up*. Foi demonstrado que o tratamento com o LASER de CO₂ promoveu uma melhoria significativa nos *scores* do ICIQ-UISF e no *pad-test* de 1 hora, sendo que esta melhoria se manteve durante os 36 meses de *follow-up*. Relativamente ao *pad-test* de 1 hora, a média dos resultados passou de 9,84g no início do estudo para 3,52g, 3,55g e 3,72g aos 12, 24 e 36 meses, registando-se uma diminuição objetiva e significativa do grau de perdas urinárias. Assim, os autores deste estudo concluem que o LASER de CO₂ parece ser uma opção eficaz e segura no tratamento da IU ligeira associada à VA, mas realçam a ideia de que o LASER não deve substituir os procedimentos invasivos utilizados no tratamento da IU moderada e severa, nomeadamente a colocação de *slings* uretrais. Deste modo, o LASER de CO₂ é apresentado como uma possível opção terapêutica nos doentes com VA e IU ligeira que (a) não têm indicação cirúrgica; (b) apresentam contra-indicações para a cirurgia; (c) não querem ser submetidas a um procedimento invasivo.³⁵

O LASER de Er:YAG tem apresentado bons resultados no tratamento da IUE e é precisamente em situações de presença de sintomatologia do foro urinário que este LASER tem vindo a ser mais estudado. Gaspar *et al.*, levaram a cabo um estudo com 29 participantes com VA e incontinência urinária. Este estudo foi bastante inovador na medida em que realizou uma aplicação intra-uretral do LASER. Os efeitos foram avaliados a partir do ICIQ-SF, de uma EVA para avaliação da disúria, frequência e urgência urinária e do *pad-test* de 1 hora. Uma melhoria estatisticamente significativa

foi observada em todos os parâmetros avaliados até ao final do *follow-up*, aos 6 meses após o término do tratamento. No que concerne a resultados objetivos, no *pad-test* de 1 hora verificou-se uma diminuição da quantidade de urina perdida em cerca de 59% das participantes aos 3 meses de FU e em 42% das participantes aos 6 meses. Assim, os autores propõem que este procedimento de aplicação intrauretral do LASER de Er:YAG parece ser um tratamento eficaz e seguro para a gestão dos sintomas urinários da VA.¹²

B.2.4) Índice de saúde e valor de maturação vaginal

Com o intuito de se avaliarem objetivamente as alterações na mucosa vaginal, nove dos estudos selecionados sobre os efeitos do LASER de CO₂ incluíram parâmetros de avaliação objetiva, nomeadamente o Índice de Saúde Vaginal (ISV)^{5,27,29,31-33,36-38} e o Valor de Maturação Vaginal (VMV)^{29,31,36,38}. Um dos estudos utilizou, ainda, como medida objetiva da elasticidade da vagina, o tamanho do dilatador (XS, S, M ou L) que as participantes conseguiam suportar antes e após o tratamento LASER³⁷. O ISV avalia 5 parâmetros – a elasticidade, o volume de fluido, o pH, a integridade do epitélio e a lubrificação.⁴³ O VMV é obtido através de uma avaliação citológica utilizando a fórmula (1x %células superficiais) + (0,5x %células intermédias) + (0x %células parabasais).⁴⁴

Em todos os estudos selecionados, com um *follow-up* que variou de 1 mês a 1 ano, verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa do ISV e do VMV. Os efeitos positivos na mucosa vaginal começaram a ser evidentes logo após a primeira sessão de LASER e sofreram um incremento com o decorrer do número de sessões^{5,27,37}. No início do estudo de Pitsouni *et al.*, nenhuma das 53 participantes tinha um ISV ou um VMV que as colocasse numa categoria não atrófica. No *follow-up* dos 3 meses, 57% e 89% das participantes tinham, respetivamente, um valor de VMV e de ISV não atrófico³⁸. Foram posteriormente realizados estudos com um *follow-up* mais longo, que demonstraram que estes efeitos positivos se mantinham estatisticamente significativos até aos 12 meses após o término do tratamento LASER^{5,37}. No que diz respeito ao valor do ISV, foi demonstrada a existência de uma correlação positiva entre o seu valor inicial, antes do tratamento, e a sua melhoria com o LASER – de facto, as participantes com a pontuação do ISV mais baixa de base eram as que apresentavam uma melhoria mais significativa deste score.⁵ Relativamente à elasticidade vaginal, no estudo de Sokol *et al.*, 83% e 73,7% das participantes sentiam-se confortáveis com um tamanho de dilatador acima do tamanho registado antes do tratamento, aos 3 e 12 meses de *follow-up*, respetivamente.³⁷

No que concerne ao LASER de Erbium:YAG, dois dos estudos selecionados avaliaram os efeitos do LASER no ISV^{13,40} e um outro estudo no VMV³. Em todos os estudos selecionados, com

um *follow-up* que variou de 3 meses a 2 anos, verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa do ISV e do VMV. No caso do VMV, verificou-se que os efeitos positivos se mantinham estatisticamente significativos até aos 12 meses de FU, começando a diminuir a partir desta altura.⁴⁰

B.2.5) Flora vaginal

O microambiente vaginal das mulheres pós-menopáusicas difere substancialmente do das mulheres pré-menopáusicas.⁴⁵ Nestas últimas, o glicogénio encontra-se armazenado em grande quantidade nas células da camada superficial e, quando estas descamam, é depositado na superfície epitelial e é fermentado pela população de *Lactobacillus*, com a formação de glicose indispensável para a sua atividade. Desta fermentação resulta a síntese de ácido láctico, responsável pela manutenção de um pH vaginal ácido, em condições normais inferior a 4,5-5.² Nas mulheres pós-menopáusicas, está descrita uma diminuição na população destas bactérias – em consequência da diminuição das reservas de glicogénio – o que condiciona um aumento do pH acima de 4,5 – são, assim, perdidos os mecanismos de defesa locais contra os microorganismos potencialmente patogénicos, o que resulta numa maior predisposição para as ITUs, uma característica da VA.⁶

O estudo de *Athanasiou et al.*, com uma população de 53 mulheres pós-menopáusicas com VA, propôs-se a avaliar o efeito do LASER de CO₂ no microambiente vaginal. Após um ciclo de três sessões de LASER mensais, verificou-se uma redução estatisticamente significativa do pH do fluido vaginal e um aumento da população de *Lactobacillus* (Figura 7). No final do tratamento, a média do pH vaginal era de 4,7 – em contraste com um valor médio de pH de 5,5 no início do estudo. Esta diminuição foi acompanhada por um aumento da população de *Lactobacillus* – antes do tratamento a prevalência na flora vaginal desta população era de 30%, tendo passado a 79% após o término do tratamento, alcançando valores típicos de uma mulher pré-menopáusica. Assim, concluiu-se que o LASER de CO₂ pode ser capaz de restaurar o equilíbrio da flora vaginal, protegendo as mulheres pós-menopáusicas de infeções vaginais e de ITUs.⁶

Nenhum dos estudos selecionados para avaliação dos efeitos do LASER de Erbium:YAG estudou o impacto deste tratamento na flora vaginal das mulheres pós-menopáusicas com VA.

B.3) COMPARAÇÃO DO TRATAMENTO LASER VS APLICAÇÃO DE ESTROGÉNIOS TÓPICOS

B.3.1) Laser de CO₂

Até ao momento, o único estudo randomizado, duplamente cego e controlado para avaliação da eficácia do LASER de CO₂ fracionado foi realizado por Cruz *et al.*, com o intuito de comparar a eficácia do LASER de CO₂ com os estrogénios tópicos no tratamento da VA. Neste estudo, 45

mulheres com VA foram divididas em 3 grupos, cada um constituído por 15 participantes – um grupo foi tratado com um creme de estriol tópico e duas sessões mensais de LASER, em terapia combinada (grupo L+E), outro grupo foi tratado com LASER e com um placebo do creme de estriol tópico (grupo L) e o terceiro grupo com um creme de estriol tópico e um equipamento placebo do LASER (grupo E) – este último aspeto é de destacar, uma vez que nenhum outro estudo tinha recorrido a um equipamento de LASER placebo. Os *outcomes* avaliados foram a saúde vaginal através do ISV e do VMV, os sintomas vulvovaginais de secura vaginal, dispareunia e ardência através de uma EVA e o IFSF para avaliação da função sexual. Este estudo concluiu que os efeitos do LASER de CO₂ fracionado são semelhantes aos efeitos do estriol tópico isolado e da terapêutica combinada. Deste modo, os autores propõem que o LASER de CO₂ pode ser uma alternativa conveniente aos estrogénios locais, que apresentam frequentemente uma baixa *compliance*.²⁹

B.3.2) Laser de Erbium: YAG

Ao contrário do que acontece nos estudos que se debruçam acerca dos efeitos do LASER de CO₂, a maior parte dos estudos do LASER de Er:YAG estabelecem uma comparação relativamente ao tratamento da VA com estrogénios tópicos. Gambacciani *et al.*, foram os primeiros a realizar um destes estudos comparativos, com uma população de 70 participantes com VA divididas por dois grupos – um do grupos foi tratado com o LASER de Er:YAG e outro grupo com um creme de estriol, aplicado duas vezes por semana durante três meses. Foram comparados os resultados ao nível do ISV e da sintomatologia da VA, nomeadamente da dispareunia e da secura vaginal. O estudo concluiu que se observaram efeitos positivos em ambos os grupos para todas as variáveis estudadas e que os efeitos do LASER e do tratamento com estriol tópico foram comparáveis entre si. Contudo, no grupo do estriol tópico, uma redução na eficácia foi registada a partir dos 3 meses após o tratamento, enquanto no grupo do LASER, os resultados positivos mantiveram-se até aos 6 meses após o término do tratamento. Assim, este estudo concluiu que, apesar de igualmente eficazes, o tratamento com LASER de Erbium:YAG parece ser mais duradouro do que o tratamento com estriol tópico.¹³ Um outro estudo mais recente comparou os efeitos a longo prazo do LASER de Erbium:YAG com a utilização de tratamentos locais – creme de estriol e terapêuticas não hormonais, como lubrificantes e hidratantes - e concluiu também que o LASER de Erbium:YAG é igualmente eficaz comparativamente às terapias locais, mas mais duradouro, sobretudo no que concerne aos parâmetros da dispareunia e da secura vaginal.⁴⁰

Um outro estudo procurou acrescentar novos parâmetros de avaliação, nomeadamente o VMV e o pH vaginal, com um *follow-up* até aos 16 meses após o tratamento.³ Este estudo foi inovador não apenas pelo período mais alargado de *follow-up*, mas também pelo facto de as

participantes distribuídas no grupo tratado com LASER terem realizado um pré-tratamento de duas semanas com a aplicação tópica de estriol. A explicação para este pré-tratamento advém do facto de o LASER de Erbium:YAG apresentar uma significativa absorção pelas moléculas de água, pelo que se procurou melhorar a hidratação dos tecidos através da aplicação tópica de estrogénios, para assim a ação do LASER ser potenciada. Neste estudo foi observada uma melhoria estatisticamente significativa de todos os sintomas de VA avaliados – nomeadamente dispareunia, secura vaginal, irritação e presença de leucorreia – até aos 16 meses após o término de tratamento. Os efeitos positivos em todos os parâmetros avaliados – inclusivamente os parâmetros objetivos, nomeadamente o pH o VMV – foram, não só mais duradouros, como também mais pronunciados no grupo do tratamento com LASER em comparação com o grupo do tratamento com estriol tópico. Contudo, os autores não defendem que este último tratamento deixe de ser utilizado - o que propõem é que os dois tratamentos sejam utilizados em conjunto, nomeadamente com uma fase de preparação prévia ao tratamento com LASER com a aplicação tópica de estriol, para assim os efeitos benéficos serem potenciados.³

B.4) VA EM CONTEXTO DE MENOPAUSA ASSOCIADA A NEOPLASIAS HORMONO-DEPENDENTES

Os estudos que abordam os efeitos do tratamento LASER em contexto de história de neoplasias hormono-dependentes focam a sua atenção no cancro da mama. De facto, este é o tumor maligno mais frequente na população do sexo feminino.⁴⁶ A quimioterapia e os componentes endócrinos anti-estrogénicos da terapêutica hormonal utilizada no seu tratamento podem induzir uma menopausa iatrogénica, reversível ou irreversível.⁴⁷ Neste contexto, esta população de mulheres pode vir a desenvolver sinais e sintomas de VA, que se apresentam, geralmente, com uma maior severidade, comparativamente às mulheres com uma menopausa natural. Esta diferença pode estar relacionada com a diminuição abrupta - ao invés de progressiva - dos níveis de estrogénios.⁴⁸

Tendo em conta a preocupação com a segurança da utilização de estrogénios tópicos nesta população – com relatos de níveis sistémicos de estrogénios aumentados em mulheres com história de cancro da mama após 2 semanas de tratamento com estrogénios tópicos⁴⁹ -, este tratamento não está geralmente indicado, embora não haja uma opinião consensual. De acordo com a Sociedade Norte Americana da Menopausa, a modalidade de tratamento em caso de mulheres afetadas por uma menopausa prematura no contexto de um cancro da mama, dos ovários ou do endométrio, depende da necessidade e da preferência individual, e deve sempre ter em conta os potenciais riscos do recurso a terapêutica hormonal.⁴ Dada a aparente eficácia e o facto de o mecanismo de ação do LASER ser independente dos estrogénios, vários estudos têm procurado avaliar os efeitos deste tratamento em mulheres com VA e história de neoplasias hormono-

dependentes.

Dos cinco estudos selecionados sobre os efeitos do LASER nas mulheres com VA e história de cancro da mama, quatro são sobre os efeitos do LASER de CO₂^{47,50-52} e um sobre os efeitos do LASER de Er:YAG⁵³, sendo dois desses estudos observacionais retrospectivos^{47,51} e três observacionais prospectivos^{13,50,52}. O LASER de CO₂ está associado a uma melhoria dos sintomas e sinais vulvovaginais, nomeadamente da secreção vaginal, prurido, ardência, hemorragia e leucorreia^{47,50-52}; dos sintomas urinários, com um impacto significativo no grau de disúria^{47,51,52}; da função sexual, com melhoria do IFSF⁵² e, especificamente, da dispareunia^{47,50-52}, e ainda, a um nível objetivo, do ISV^{50,52} e do pH vaginal⁵⁰. Nenhum dos estudos aponta a existência de efeitos adversos e todos concluem que esta técnica parece ser uma abordagem eficaz e segura para o tratamento da VA em mulheres com história de neoplasias hormono-dependentes. Contudo, é importante destacar que todos estes estudos têm um *follow-up* bastante curto, de apenas 1 mês após o término do tratamento LASER. O estudo que abordou os efeitos do LASER de Er:YAG prolongou o *follow-up* até aos 18 meses após o término do tratamento e mostrou efeitos estatisticamente significativos ao nível do ISV, da dispareunia e do grau de secreção vaginal, com um efeito que se apresentou como sendo rápido e duradouro, mantendo-se significativo até ao final do *follow-up*. Assim, este tratamento apresentou-se como sendo eficaz, prático e seguro nas sobreviventes de cancro da mama.⁵³

B.5) NÚMERO DE SESSÕES DE LASER

Uma discussão recorrente nos estudos que abordam os efeitos da tecnologia LASER na VA é o número de sessões que devem ser realizadas para que os seus efeitos sejam potenciados, sem se provocar lesão significativa dos tecidos. No estudo de Athanasiou *et al.* 94 participantes foram divididas em 3 grupos, cada um constituído por 35, 35 e 24 mulheres, que receberam, respetivamente, 3, 4 e 5 tratamentos com LASER de CO₂. Os efeitos benéficos foram registados para os 3 grupos, independentemente do número de sessões LASER. Contudo, 4 ou 5 sessões pareceram mostrar-se superiores a 3 sessões na melhoria da maioria dos sintomas vulvovaginais e urinários, e também ao nível da função sexual. Não foram, contudo, encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo que recebeu 4 e o grupo que recebeu 5 sessões de LASER.³⁰

Nenhum dos estudos selecionados para avaliação dos efeitos do LASER de Erbium:YAG estudou o impacto do número de sessões nos resultados do tratamento.

B.6) EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO LASER

Relativamente ao laser de CO₂, alguns estudos reportaram ausência total de efeitos adversos.^{27,29,30,32-35,47,50-53} Outros estudos apontaram a existência de efeitos adversos no imediato,

nomeadamente eritema ligeiro a moderado, sensação de ardência vulvar aquando da aplicação do LASER, edema e hemorragia moderada, sendo que todos estes efeitos resolveram espontaneamente num período de entre 2h a 24h^{6,30,31,36}. A persistência de dor vulvar durante cerca de 3 dias foi reportada em duas doentes³⁷ e em três doentes a sensação de ardência persistiu durante cerca de 5 a 6 dias³⁹. Foram também documentados alguns efeitos adversos tardios, registados uma semana após a primeira sessão de LASER de CO₂, nomeadamente prurido e sensação de desconforto vaginal, ardência aquando da micção, *spotting* moderado e prurido major, com um caso reportado de infeção fúngica. Estes efeitos adversos resolveram com a aplicação de gelo, anti-histamínicos tópicos e com um creme antifúngico, e não voltaram a ser reportados nas sessões de LASER subsequentes.⁵

Com o LASER de Er:YAG foram descritos efeitos adversos imediatos, tais como disúria e hematúria ligeira, sensação de desconforto vaginal, ardência e dor ligeira a moderada, edema transitório e *spotting*.^{3,12,13,40} Todos estes sintomas apresentaram uma natureza transitória, com resolução espontânea em 24 a 48h.

Nenhum dos estudos seleccionados reportou a existência de efeitos adversos a longo prazo.

CONCLUSÃO

A terapia LASER apresenta-se, nos vários estudos analisados, como uma opção eficaz, prática e segura no tratamento da VA. Em comparação com a aplicação tópica de estrogénios – considerada, até ao momento, a terapêutica *gold standard* – parece ser uma alternativa com efeitos mais duradouros e tão ou mais eficazes. O potencial da terapêutica com LASER assume um particular destaque no caso das mulheres com VA e história de neoplasias hormono-dependentes, nas quais a terapêutica com estrogénios pode estar contra-indicada.

Contudo, os estudos realizados apresentam várias limitações, nomeadamente a reduzida dimensão das amostras, o tipo de estudo – com um escasso número de estudos randomizados e controlados, seja com aparelhos de LASER placebo, ou com grupos que realizam a terapêutica com estrogénios locais - e o facto de a maior parte apresentar um *follow-up* de curta duração. Relativamente a este último ponto, é importante destacar que vários dos estudos que se apresentavam como inovadores por incluírem um *follow-up* de longo prazo contavam também com um elevado número de perdas de participantes ao longo do estudo, terminando, quase todos eles, com uma população bastante reduzida, a partir da qual não seria viável extrapolar conclusões para a população geral. Outra possível limitação prende-se com o facto de, em alguns dos estudos, se selecionarem participantes que estavam insatisfeitas com o tratamento prévio com estrogénios, induzindo, assim, um provável viés de seleção. É também de extrema relevância apontar a existência de conflitos de interesse em vários dos estudos analisados. Efetivamente, muitos destes estudos são patrocinados financeiramente pelas próprias empresas do LASER utilizado e, mesmo nas situações em que este financiamento não está presente, são apontadas relações financeiras entre os autores do estudo e estas empresas.

Em Julho de 2018, a FDA emitiu um documento no qual comunica que não aprova a utilização de mecanismos baseados na energia – nos quais se inclui o LASER – para o tratamento de qualquer tipo de sintomas relacionados com a menopausa, a incontinência urinária e a função sexual. Esta decisão prende-se com o facto de os estudos publicados não apresentarem um tipo, tamanho da amostra e *follow-up* adequados para se retirarem conclusões suficientemente fundamentadas acerca da eficácia e da segurança a longo prazo do tratamento LASER.⁵⁴ Este comunicado veio no seguimento da constatação de que um número crescente de profissionais de saúde realiza este tipo de tratamentos no contexto de procedimentos cosméticos e de “rejuvenescimento vaginal”, uma designação sem fundamento médico. Deste modo, enquanto não estiverem disponíveis conclusões mais robustas sobre a eficácia e a segurança desta modalidade terapêutica, é importante que os

profissionais de saúde discutam os benefícios e os riscos deste tratamento e apresentem as várias alternativas terapêuticas da VA às suas doentes.

Para o futuro torna-se necessária a realização de um maior número estudos randomizados e controlados, com uma maior população e um *follow-up* mais prolongado, de forma a aumentar o impacto das conclusões e assim tornar mais fundamentado o potencial do tratamento LASER. Salienta-se também a necessidade de aumentar o número de estudos independentes para dar uma maior credibilidade aos resultados apresentados. Uma vez que a maior parte dos estudos aponta um período de tempo a partir do qual os efeitos do LASER se começam a desvanecer – entre os 12 e os 18 meses – torna-se evidente a necessidade de uma repetição periódica deste tratamento para o controlo eficaz dos sinais e sintomas da VA. Assim, seria fundamental realizar mais estudos acerca dos efeitos do LASER de Er:YAG utilizado no modo SMOOTH™, dado que aparentemente se apresenta como um tratamento de igual eficácia ao LASER de CO₂ e é possivelmente menos invasivo, uma vez que não atua pela ablação dos tecidos.

Por último, dada a elevada prevalência da VA – que ainda se apresenta como subestimada – e o seu impacto na saúde global da mulher pós-menopáusia, é importante sensibilizar os profissionais de saúde para esta patologia, com o intuito de estimular nestes uma postura proativa na sua abordagem. De facto, existem múltiplas opções terapêuticas possíveis no tratamento da VA e o controlo desta patologia pode possibilitar uma melhoria franca na qualidade de vida da mulher pós-menopáusia.

APÊNDICE

Tabela I Compilação dos artigos originais analisados nesta revisão.

Autor/Título/Ano	Tipo de Laser	Tipo de Estudo	Duração do follow-up	Número de participantes	Medidas do Estudo
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Athanasiou <i>et al.</i> ▪ "Microablative fractional CO2 laser for the genitourinary syndrome of menopause: up to 12-month results" ▪ 2018 	Laser de CO2 fracionado	Retrospectivo, observacional	12 meses	94	<ul style="list-style-type: none"> ▪ EVA: dispareunia, secura vaginal e prurido ▪ IFSF ▪ ICIQ-FLUTS, ICIQ-UI SF, UDI-6
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Samuels <i>et al.</i> ▪ "Treatment to External Labia and Vaginal Canal With CO2 Laser for Symptoms of Vulvovaginal Atrophy in Postmenopausal Women" ▪ 2018 	Laser de CO2 fracionado	Prospetivo, observacional	12 meses	40	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ISV ▪ IFSF ▪ ICIQ-UI SF ▪ ERN (0-10): secura vaginal, ardência, prurido, dispareunia e disúria ▪ Escala de 5 pontos de Likert: satisfação
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eder <i>et al.</i> ▪ "Early effect of fractional CO2 laser treatment in Postmenopausal women with vaginal atrophy" ▪ 2017 	Laser de CO2 fracionado	Prospetivo, observacional	6 meses	28	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ISV ▪ EVA: sintomas vulvovaginais ▪ IFSF ▪ Escala de 5 pontos de Likert: satisfação
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Siliquini <i>et al.</i> ▪ "Fractional CO2 laser therapy: a new challenge for vulvovaginal atrophy in postmenopausal women" ▪ 2017 	Laser de CO2 fracionado	Prospetivo, observacional	15 meses	91	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ISV ▪ ISVV ▪ EVA: dispareunia e secura vaginal ▪ DIVA
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pieralli <i>et al.</i> ▪ "Long term reliability of fractioned CO2 laser as a treatment for vulvovaginal atrophy (VVA) symptoms" ▪ 2017 	Laser de CO2 fracionado	Prospetivo, observacional	24 meses	184	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Escala de 5 pontos de Likert: satisfação, dispareunia e dor na inserção da sonda.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pitsouni <i>et al.</i> ▪ "Microablative fractional CO2 laser for the genitourinary syndrome of menopause: power of 30 or 40 W?" ▪ 2017 	Laser de CO2 fracionado	Retrospectivo, observacional	1 mês	50	<ul style="list-style-type: none"> ▪ EVA: dispareunia, secura vaginal, prurido e ardência ▪ IFSF ▪ ICIQ-FLUTS ▪ VMV
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Isaza <i>et al.</i> ▪ "Long-term effect of thermoablative fractional CO2 laser treatment as a novel approach to urinary incontinence management in women with genitourinary syndrome of menopause" ▪ 2017 	Laser de CO2 fracionado	Prospetivo, observacional	36 meses	161	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Pad-test</i> de 1 hora ▪ ICIQ-UI SF

Tabela I Compilação dos artigos originais analisados nesta revisão.

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cruz <i>et al.</i> ▪ " Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women" ▪ 2017 	Laser de CO2 fracionado	Randomizado, controlado com placebo	3 meses	45	<ul style="list-style-type: none"> ▪ EVA: secura vaginal, dispareunia e ardência ▪ IFSF ▪ VMV ▪ ISV
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Athanasiou <i>et al.</i> ▪ "CO2-laser for the genitourinary syndrome of menopause. How many laser sessions?" ▪ 2017 	Laser de CO2 fracionado	Prospetivo, observacional	1 mês	55	<ul style="list-style-type: none"> ▪ EVA: secura vaginal, dispareunia e satisfação com a atividade sexual ▪ IFSF ▪ Frequência mensal de atividade sexual ▪ ISV ▪ VMV
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sokol <i>et al.</i> ▪ "Use of a novel fractional CO2 laser for the treatment of genitourinary syndrome of menopause: 1-year outcomes" ▪ 2016 	Laser de CO2 fracionado	Prospetivo, observacional	12 meses	30	<ul style="list-style-type: none"> ▪ EVA: dor vaginal, ardência, prurido, secura vaginal, dispareunia e disúria ▪ Elasticidade vaginal: tamanho de dilatador suportado ▪ ISV ▪ IFSF
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Athanasiou <i>et al.</i> ▪ "The effect of microablative fractional CO2 laser on vaginal flora of postmenopausal women" ▪ 2016 	Laser de CO2 fracionado	Prospetivo, observacional	1 mês	53	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Avaliação microbiológica e citológica de amostras da parede vaginal ▪ pH
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pitsouni <i>et al.</i> ▪ "Microablative fractional CO2-laser therapy and the genitourinary syndrome of menopause An observational study" ▪ 2016 	Laser de CO2 fracionado	Prospetivo, observacional	1 mês	53	<ul style="list-style-type: none"> ▪ EVA: dispareunia, secura vaginal, ardência, prurido, disúria, frequência e urgência urinária, satisfação com atividade sexual ▪ VMV ▪ ISV ▪ IFSF ▪ Frequência mensal da atividade sexual ▪ ICIQ-FLUTS ▪ ICIQ-UI SF ▪ UDI-6 ▪ King's Health Questionnaire

Tabela I Compilação dos artigos originais analisados nesta revisão.

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Murina <i>et al.</i> ▪ “Fractional CO2 Laser Treatment of the Vestibule for Patients with Vestibulodynia and Genitourinary Syndrome of Menopause: A Pilot Study” ▪ 2016 	Laser de CO2 fracionado	Prospetivo, observacional	4 meses	70	<ul style="list-style-type: none"> ▪ EVA: dor vulvar e ardência ▪ Score de Marinoff: dispareunia ▪ Teste <i>Q-tip</i>: dor vulvar
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Salvatore <i>et al.</i> ▪ “Histological study on the effects of microablative fractional CO2 laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study” ▪ 2015 	Laser de CO2 fracionado	Estudo <i>ex vivo</i>	N.A.	5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Avaliação das alterações histológicas
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Salvatore <i>et al.</i> ▪ “A 12-week treatment with fractional CO 2 laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study” ▪ 2014 	Laser de CO2 fracionado	Prospetivo, observacional	1 mês	50	<ul style="list-style-type: none"> ▪ EVA: secreta vaginal, ardência, prurido, dispareunia, disúria ▪ ISV
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gaspar <i>et al.</i> ▪ “Intraurethral Erbium:YAG Laser for the Management of Urinary Symptoms of Genitourinary Syndrome of Menopause: A Pilot Study ▪ 2018 	Laser de Erbium:YAG (modo SMOOTH™)	Prospetivo, observacional	6 meses	29	<ul style="list-style-type: none"> ▪ EVA: disúria, frequência e urgência urinária ▪ ICIQ-SF ▪ <i>Pad-test</i> de 1 hora
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gambacciani <i>et al.</i> ▪ “Long-term effects of vaginal erbium laser in the treatment of genitourinary syndrome of Menopause” ▪ 2018 	Laser de Erbium:YAG (modo SMOOTH™)	Prospetivo, comparativo	24 meses	205	<ul style="list-style-type: none"> ▪ EVA: dispareunia e secreta vaginal ▪ ISV ▪ ICIQ-UI SF
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gaspar <i>et al.</i> ▪ “Efficacy of Erbium:YAG laser treatment compared to topical estriol treatment for symptoms of Genitourinary Syndrome of Menopause” ▪ 2016 	Laser de Erbium:YAG (modo SMOOTH™)	Prospetivo, comparativo	18 meses	50	<ul style="list-style-type: none"> ▪ VMV ▪ pH ▪ EVA: dispareunia, secreta vaginal, sensação de irritação e leucorreia ▪ Avaliação histológica
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gambacciani <i>et al.</i> ▪ “Vaginal erbium laser: the second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause” ▪ 2015 	Laser de Erbium:YAG (modo SMOOTH™)	Prospetivo, comparativo	6 meses	70	<ul style="list-style-type: none"> ▪ EVA: dispareunia e secreta vaginal ▪ ISV ▪ ICIQ-UI SF

Tabela I Compilação dos artigos originais analisados nesta revisão

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pagano <i>et al.</i> ▪ "Fractional microablative CO2 laser for vulvovaginal atrophy in women treated with chemotherapy and/or hormonal therapy for breast cancer: a retrospective study?" ▪ 2017 	Laser de CO2 fracionado	Retrospectivo, observacional	1 mês	26	<ul style="list-style-type: none"> ▪ EVA: flacidez, diminuição da sensibilidade durante as relações sexuais, leucorreia, secreta vaginal, prurido, hemorragia, dispareunia e disúria
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pieralli <i>et al.</i> ▪ "Fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy (VVA) dyspareunia relief in breast cancer survivors" ▪ 2017 	Laser de CO2 fracionado	Prospetivo, observacional	1 mês	50	<ul style="list-style-type: none"> ▪ EVA: dispareunia ▪ ISV ▪ pH
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pagano <i>et al.</i> ▪ " Fractional microablative CO2 laser in breast cancer survivors affected by iatrogenic vulvovaginal atrophy after failure of nonestrogenic local treatments: a retrospective study " ▪ 2017 	Laser de CO2 fracionado	Retrospectivo, observacional	1 mês	82	<ul style="list-style-type: none"> ▪ EVA: flacidez, leucorreia, secreta vaginal, prurido, hemorragia, disúria e dispareunia
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Becorpi <i>et al.</i> ▪ "Fractional CO2 laser for genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: clinical, immunological, and microbiological aspects?" ▪ 2017 	Laser de CO2 fracionado	Prospetivo, observacional	1 mês	20	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ISV ▪ IFSF ▪ ERV: prurido, ardência, secreta vaginal, dispareunia e disúria
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gambacciani <i>et al.</i> ▪ "Vaginal erbium laser as second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause: a pilot study in breast cancer survivors" 	Laser de Erbium:YAG (modo SMOOTH™)	Prospetivo, observacional	18 meses	37	<ul style="list-style-type: none"> ▪ EVA: dispareunia e secreta vaginal ▪ ISV

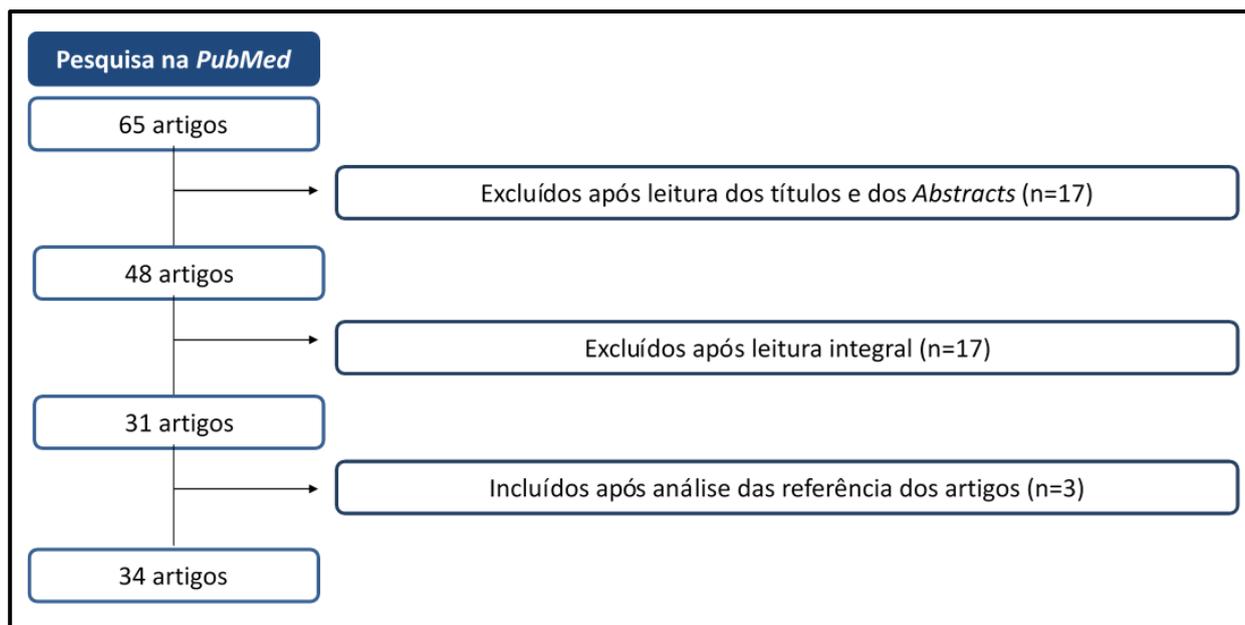


Figura 1: Processo de seleção dos artigos utilizados nesta revisão.

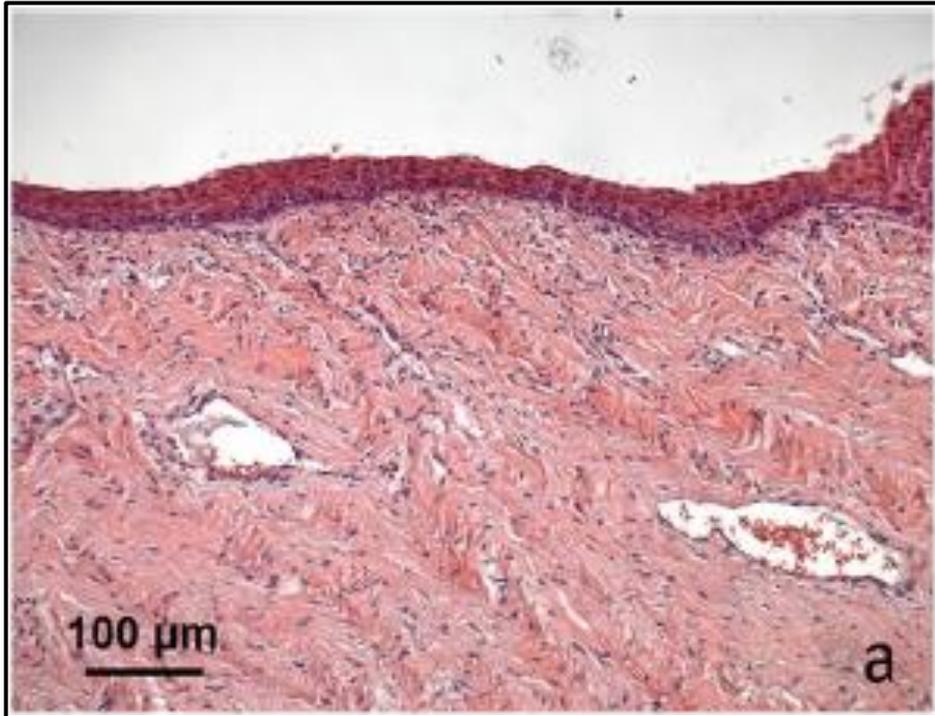


Figura 2: Mucosa vaginal com coloração de hematoxilina-eosina antes do tratamento LASER.¹⁴ A utilização da imagem foi autorizada pelos autores do artigo.

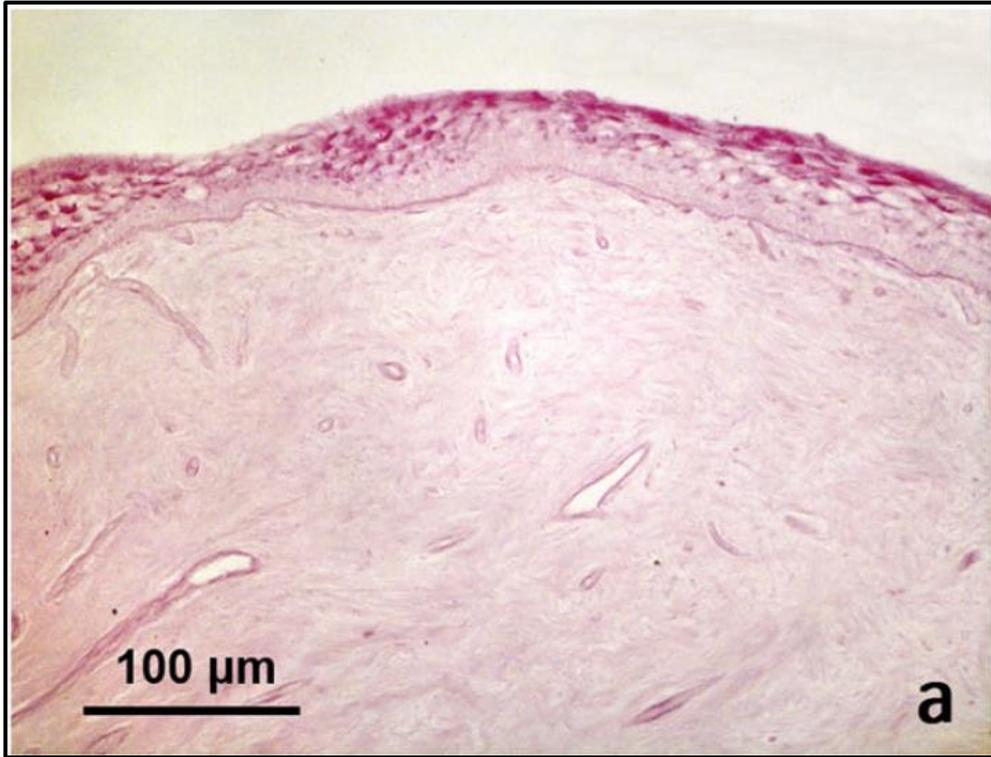


Figura 3: Reação de PAS para a identificação de glicogénio (a vermelho) no epitélio vaginal antes do tratamento LASER.¹⁴ A utilização da imagem foi autorizada pelos autores do artigo.

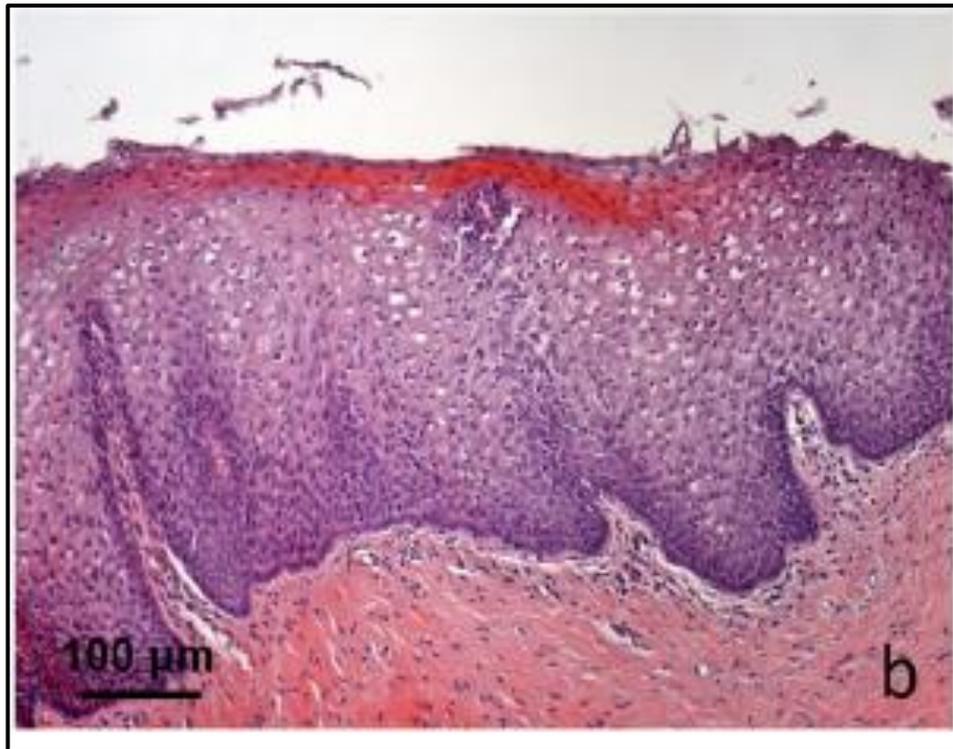


Figura 4: Mucosa vaginal com coloração de hematoxilina-eosina 2 meses após o término do tratamento LASER.¹⁴ A utilização da imagem foi autorizada pelos autores do artigo.

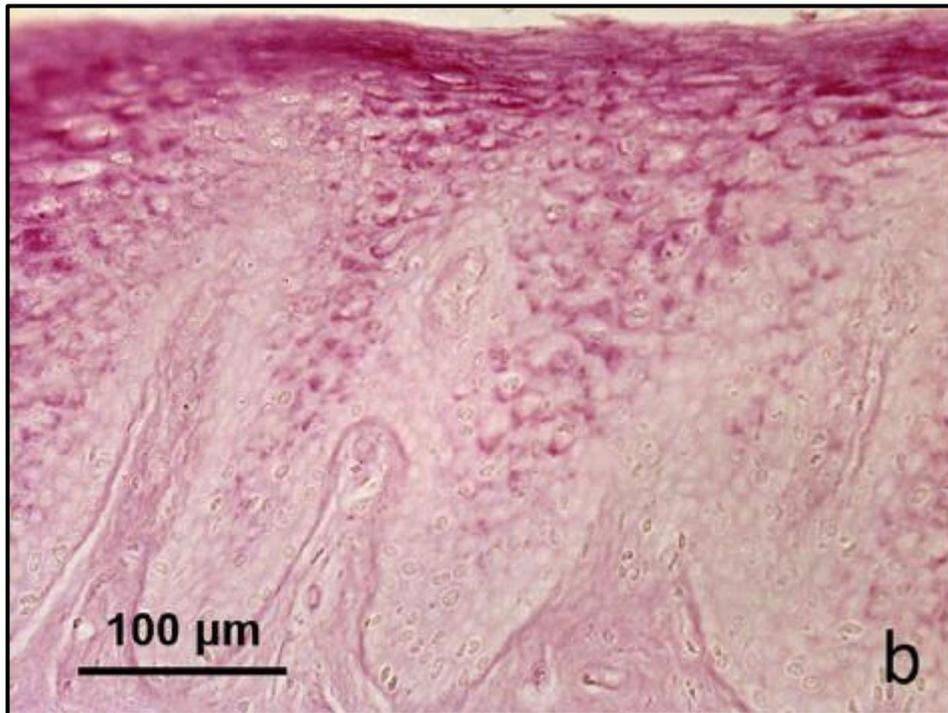


Figura 5: Reação de PAS para a identificação de glicogénio (a vermelho) no epitélio vaginal 2 meses após o término do tratamento LASER.¹⁴ A utilização da imagem foi autorizada pelos autores do artigo.

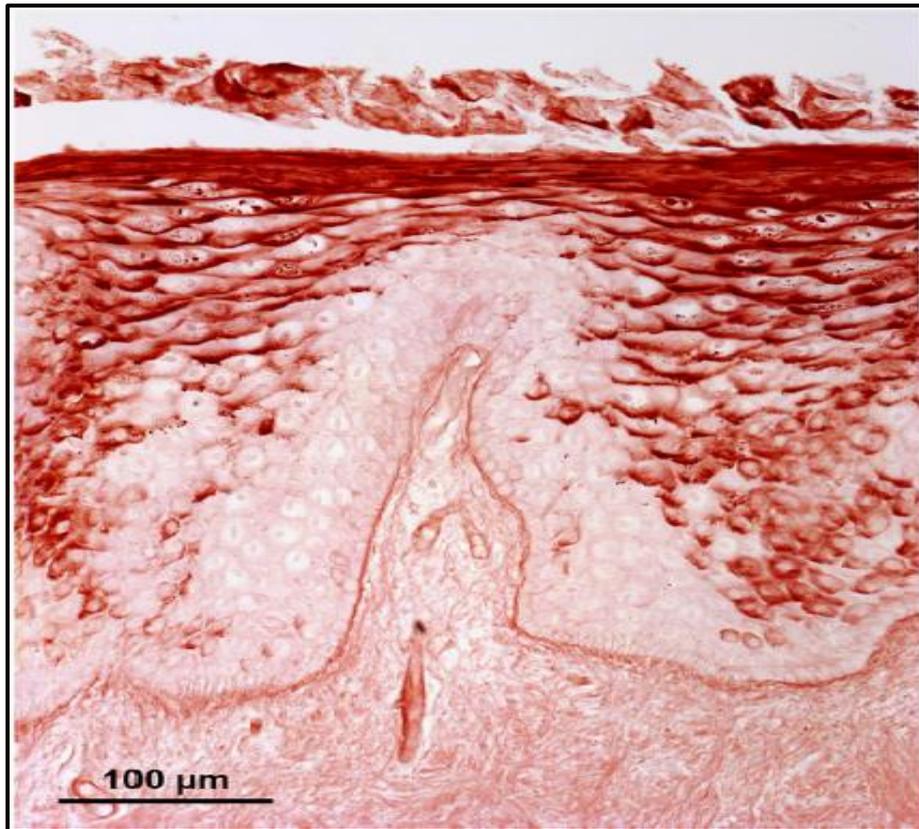


Figura 6: Ampliação da parte superficial da mucosa vaginal 2 meses após o término do tratamento laser. Reação de PAS para identificação do glicogénio.¹⁴ A utilização da imagem foi autorizada pelos autores do artigo.

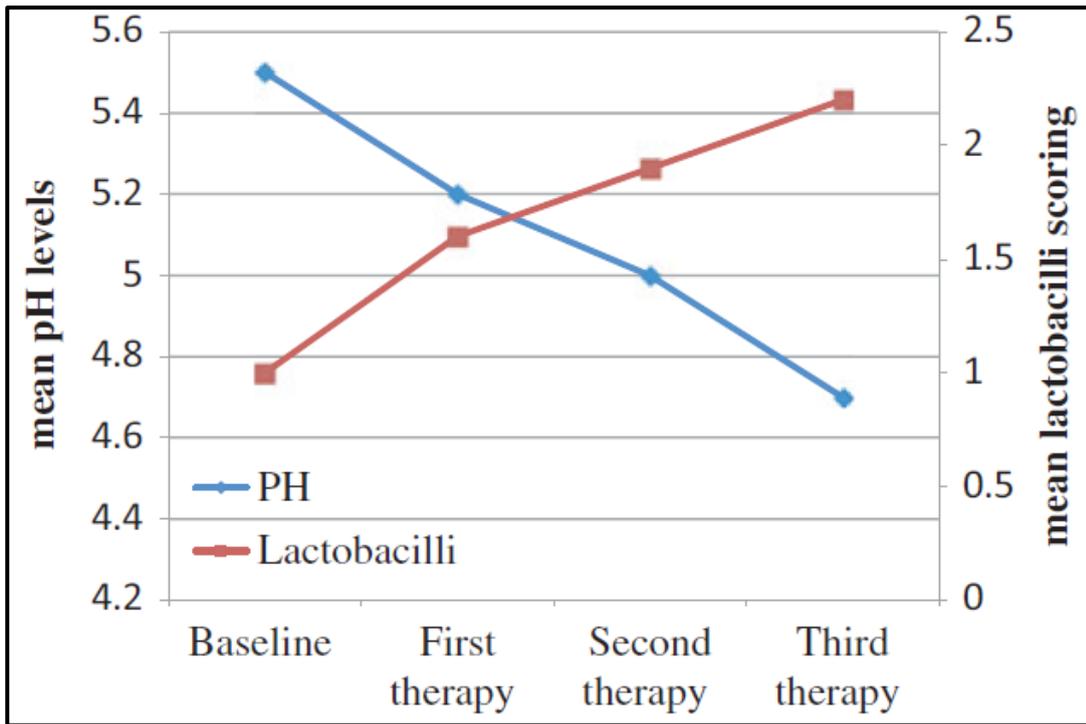


Figura 7: Diminuição do valor médio do pH e aumento no crescimento da população de Lactobacillus.⁶ A utilização do gráfico foi autorizada pelos autores do artigo.

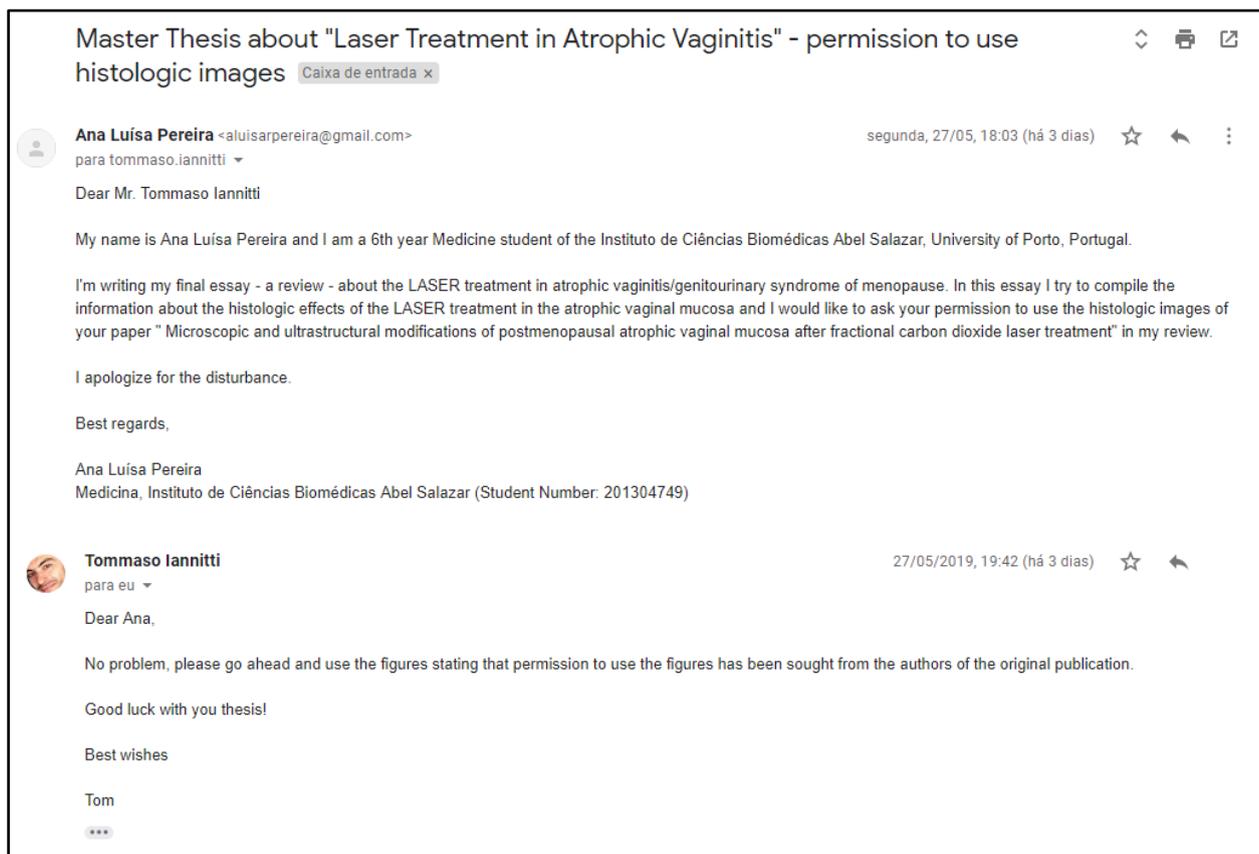


Figura 8: Autorização do autor do estudo “*Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment*”¹⁴ para a utilização das imagens histológicas nesta dissertação.

Master Thesis about "Laser Treatment in Atrophic Vaginitis" - permission to use figures. Caixa de entrada x



Ana Luísa Pereira <aluisarpereira@gmail.com>
para stavros.athanasiou ▾

segunda, 27/05, 20:07 (há 3 dias) ☆ ↶ ⋮

Dear Mr. Athanasiou

My name is Ana Luísa Pereira and I am a 6th year Medicine student of the Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, University of Porto, Portugal.

I'm writing my final essay - a review - about the LASER treatment in atrophic vaginitis/genitourinary syndrome of menopause. In this essay I try to compile the information about the effects of the LASER treatment in the atrophic vaginal flora. For this effect, I would like to ask your permission to use the Figure "*Decrease in the mean vaginal pH levels and increase in the growth of lactobacilli at baseline, and after subsequent therapies*" (Figure 1) of your paper "The effect of microablative fractional CO2 laser on vaginal flora of postmenopausal women."

I apologize for the disturbance.

Best regards,

Ana Luísa Pereira
Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (Student Number: 201304749)



Stavros Athanasiou
para eu ▾

28/05/2019, 11:35 (há 2 dias) ☆ ↶ ⋮

Dear Ana Luisa Pereira

You have my personal permission to publish the figure, but I think as this is published in a journal the rights belong to this journal. Therefore I think that you should ask permission from them
Good luck with your essay

Best regards



Stavros Athanasiou

Figura 9: Autorização do autor do estudo "*The effect of microablative fractional CO₂ laser on vaginal flora of postmenopausal women*"⁶ para a utilização do gráfico "*Decrease in the mean vaginal pH levels and increase in the growth of lactobacilli at baseline, and after subsequent therapies*" nesta dissertação.

The screenshot displays the RightsLink interface. At the top left is the Copyright Clearance Center logo. The main header features the RightsLink logo and navigation buttons for Home, Create Account, and Help. On the left, there is a thumbnail of the journal cover for CLIMACTERIC. The central area contains the following metadata:

- Title:** The effect of microablative fractional CO₂ laser on vaginal flora of postmenopausal women
- Author:** S. Athanasiou, , E. Pitsouni, et al
- Publication:** CLIMACTERIC
- Publisher:** Taylor & Francis
- Date:** Sep 2, 2016

Below the metadata, it states "Rights managed by Taylor & Francis". To the right of the metadata is a LOGIN button and a text box that reads: "If you're a copyright.com user, you can login to RightsLink using your copyright.com credentials. Already a RightsLink user or want to [learn more?](#)".

Below the metadata is a section titled "Thesis/Dissertation Reuse Request" with the text: "Taylor & Francis is pleased to offer reuses of its content for a thesis or dissertation free of charge contingent on resubmission of permission request if work is published." At the bottom of this section are two buttons: BACK and CLOSE WINDOW.

At the very bottom of the page, there is a copyright notice: "Copyright © 2019 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved. [Privacy statement](#). [Terms and Conditions](#). Comments? We would like to hear from you. E-mail us at customer care@copyright.com".

Figura 10: Autorização da revista *Climacteric* para utilização do conteúdo do artigo “*The effect of microablative fractional CO₂ laser on vaginal flora of postmenopausal women*”⁶.

BIBLIOGRAFIA

1. Walter JE, Laroche A. No. 358-Intravaginal Laser for Genitourinary Syndrome of Menopause and Stress Urinary Incontinence. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2018;40(4):503-11.
2. Tadir Y, Gaspar A, Lev-Sagie A, et al. Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: Consensus and controversies. *Lasers in surgery and medicine*. 2017;49(2):137-59.
3. Gaspar A, Brandi H, Gomez V, Luque D. Efficacy of Erbium:YAG laser treatment compared to topical estriol treatment for symptoms of genitourinary syndrome of menopause. *Lasers in surgery and medicine*. 2017;49(2):160-8.
4. The North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause (New York, NY)*. 2013;20(9):888-902; quiz 3-4.
5. Samuels JB, Garcia MA. Treatment to External Labia and Vaginal Canal With CO2 Laser for Symptoms of Vulvovaginal Atrophy in Postmenopausal Women. *Aesthetic surgery journal*. 2019;39(1):83-93.
6. Athanasiou S, Pitsouni E, Antonopoulou S, et al. The effect of microablative fractional CO2 laser on vaginal flora of postmenopausal women. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*. 2016;19(5):512-8.
7. Portman DJ, Gass ML, Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference P. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause (New York, NY)*. 2014;21(10):1063-8.
8. Pitkin J. BMS - Consensus statement. *Post Reproductive Health*. 2018;24(3):133-8.
9. Erekson EA, Li FY, Martin DK, Fried TR. Vulvovaginal symptoms prevalence in postmenopausal women and relationship to other menopausal symptoms and pelvic floor disorders. *Menopause (New York, NY)*. 2016;23(4):368-75.
10. Kingsberg SA, Krychman M, Graham S, Bernick B, Mirkin S. The Women's EMPOWER Survey: Identifying Women's Perceptions on Vulvar and Vaginal Atrophy and Its Treatment. *The Journal of Sexual Medicine*. 2017;14(3):413-24.
11. Sturdee DW, Panay N, International Menopause Society Writing G. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*. 2010;13(6):509-22.
12. Gaspar A, Maestri S, Silva J, et al. Intraurethral Erbium:YAG laser for the management of urinary symptoms of genitourinary syndrome of menopause: A pilot study. *Lasers in surgery and medicine*. 2018;50(8):802-7.
13. Gambacciani M, Levancini M, Cervigni M. Vaginal erbium laser: the second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*. 2015;18(5):757-63.
14. Zerbinati N, Serati M, Origoni M, et al. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers in medical science*. 2015;30(1):429-36.
15. WHO. *European Health Report 2012. Charting the way to well-being*. 2013.
16. Palacios S, Henderson VW, Siseles N, Tan D, Villaseca P. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*. 2010;13(5):419-28.
17. F. Guerra Rodrigo MMG, A. Mayer-da-Silva, Paulo L. Filipe. *Dermatologia: Fichero Clínico e Terapêutico*. Edição da Fundação Calouste Gulbenkian. 2010.
18. Alexiades M. Wave Science in Dermatologic Therapy. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(11):1190.
19. 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. *International Urogynecology Journal*. 2019;30(3):371-6.
20. Filippini M, Del Duca E, Negosanti F, et al. Fractional CO2 Laser: From Skin Rejuvenation to Vulvo-Vaginal Reshaping. *Photomed Laser Surg*. 2017;35(3):171-5.
 21. Lukac M. GA, Bajd F. Dual Tissue Regeneration: Non-Ablative Resurfacing of Soft Tissues with FotonaSmooth Mode Er:YAG Laser. *Journal of the Laser and Health Academy*. 2018;2018:1-15.
 22. Preissig J, Hamilton K, Markus R. Current Laser Resurfacing Technologies: A Review that Delves Beneath the Surface. *Semin Plast Surg*. 2012;26(3):109-16.
 23. Fisher JC. Photons, psychiatrists, and physicians: a practical guide to understanding laser light interaction with living tissue, part I. *J Clin Laser Med Surg*. 1992;10(6):419-26.
 24. Capon A, Mordon S. Can thermal lasers promote skin wound healing? *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(1):1-12.
 25. Salvatore S, Leone Roberti Maggiore U, Athanasiou S, et al. Histological study on the effects of microablative fractional CO2 laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study. *Menopause (New York, NY)*. 2015;22(8):845-9.
 26. De Landsheere L, Munaut C, Nusgens B, et al. Histology of the vaginal wall in women with pelvic organ prolapse: a literature review. *International urogynecology journal*. 2013;24(12):2011-20.
 27. Salvatore S, Nappi RE, Zerbinati N, et al. A 12-week treatment with fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*. 2014;17(4):363-9.
 28. Arunkalaivanan A, Kaur H, Onuma O. Laser therapy as a treatment modality for genitourinary syndrome of menopause: a critical appraisal of evidence. *International urogynecology journal*. 2017;28(5):681-5.
 29. Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2018;25(1):21-8.
 30. Athanasiou S, Pitsouni E, Grigoriadis T, et al. Microablative fractional CO2 laser for the genitourinary syndrome of menopause: up to 12-month results. *Menopause (New York, NY)*. 2019;26(3):248-55.
 31. Pitsouni E, Grigoriadis T, Falagas M, Tsiveleka A, Salvatore S, Athanasiou S. Microablative fractional CO2 laser for the genitourinary syndrome of menopause: power of 30 or 40 W? *Lasers in medical science*. 2017;32(8):1865-72.
 32. Eder SE. Early effect of fractional CO2 laser treatment in Post-menopausal women with vaginal atrophy. *Laser therapy*. 2018;27(1):41-7.
 33. Siliquini GP, Tuninetti V, Bounous VE, Bert F, Biglia N. Fractional CO2 laser therapy: a new challenge for vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*. 2017;20(4):379-84.
 34. Pieralli A, Bianchi C, Longinotti M, et al. Long-term reliability of fractioned CO2 laser as a treatment for vulvovaginal atrophy (VVA) symptoms. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2017;296(5):973-8.
 35. Gonzalez Isaza P, Jaguszewska K, Cardona JL, Lukaszuk M. Long-term effect of thermoablative fractional CO2 laser treatment as a novel approach to urinary incontinence management in women with genitourinary syndrome of menopause. *International Urogynecology Journal*. 2018;29(2):211-5.
 36. Athanasiou S, Pitsouni E, Falagas ME, Salvatore S, Grigoriadis T. CO2-laser for the genitourinary syndrome of menopause. How many laser sessions? *Maturitas*. 2017;104:24-8.
 37. Sokol ER, Karram MM. Use of a novel fractional CO2 laser for the treatment of genitourinary syndrome of menopause: 1-year outcomes. *Menopause (New York, NY)*. 2017;24(7):810-4.
 38. Pitsouni E, Grigoriadis T, Tsiveleka A, Zacharakis D, Salvatore S, Athanasiou S. Microablative fractional CO2-laser therapy and the genitourinary syndrome of menopause: An observational study. *Maturitas*. 2016;94:131-6.
 39. Murina F, Karram M, Salvatore S, Felice R. Fractional CO2 Laser Treatment of the Vestibule for

- Patients with Vestibulodynia and Genitourinary Syndrome of Menopause: A Pilot Study. *The Journal of Sexual Medicine*. 2016;13(12):1915-7.
40. Gambacciani M, Levancini M, Russo E, Vacca L, Simoncini T, Cervigni M. Long-term effects of vaginal erbium laser in the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*. 2018;21(2):148-52.
41. Nazarpour S, Simbar M, Ramezani Tehrani F, Alavi Majd H. Quality of life and sexual function in postmenopausal women. *Journal of Women & Aging*. 2018;30(4):299-309.
42. Beckman N, Waern M, Gustafson D, Skoog I. Secular trends in self reported sexual activity and satisfaction in Swedish 70 year olds: cross sectional survey of four populations, 1971-2001. *BMJ*. 2008;337:a279.
43. Bachmann GA NM, Kelly SJ, et al. Long-term non-hormonal treatment of vaginal dryness. *Clin Pract Sexuality*. 1992;8:3-8.
44. Weber MA, Limpens J, Roovers JP. Assessment of vaginal atrophy: a review. *International Urogynecology Journal*. 2015;26(1):15-28.
45. Farage M, Maibach H. Lifetime changes in the vulva and vagina. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2006;273(4):195-202.
46. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
47. Pagano T, De Rosa P, Vallone R, et al. Fractional microablative CO2 laser for vulvovaginal atrophy in women treated with chemotherapy and/or hormonal therapy for breast cancer: a retrospective study. *Menopause (New York, NY)*. 2016;23(10):1108-13.
48. Schover LR. Premature ovarian failure and its consequences: vasomotor symptoms, sexuality, and fertility. *J Clin Oncol*. 2008;26(5):753-8.
49. Kendall A, Dowsett M, Folkerd E, Smith I. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol*. 2006;17(4):584-7.
50. Pieralli A, Fallani MG, Becorpi A, et al. Fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy (VVA) dyspareunia relief in breast cancer survivors. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2016;294(4):841-6.
51. Pagano T, De Rosa P, Vallone R, et al. Fractional microablative CO2 laser in breast cancer survivors affected by iatrogenic vulvovaginal atrophy after failure of nonestrogenic local treatments: a retrospective study. *Menopause (New York, NY)*. 2018;25(6):657-62.
52. Becorpi A, Campisciano G, Zanotta N, et al. Fractional CO2 laser for genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: clinical, immunological, and microbiological aspects. *Lasers in medical science*. 2018;33(5):1047-54.
53. Gambacciani M, Levancini M. Vaginal erbium laser as second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause: a pilot study in breast cancer survivors. *Menopause (New York, NY)*. 2017;24(3):316-9.
54. FDA. FDA warns against use of energy-based devices to perform vaginal 'rejuvenation' or vaginal cosmetic procedures: FDA Safety Communication. 2018.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

