

Dirigimos aos colegas o seguinte relato de caso:

“Meu nome é Maria, tenho 49 anos, fiquei viúva há três e devido à doença de meu falecido marido, minha vida sexual deixou de existir desde os 40 anos. Em breve, espero retomar relacionamentos afetivo-sexuais, porém gostaria de saber se a vagina envelhece, principalmente quando não se tem sexo há muito tempo, que é o meu caso, e o que poderia ser feito para não ter problemas de ressecamento ou atrofia?”

Nesta editoria Ponto de Vista, pedimos às colegas **Elsa Aida Gay de Pereyra (SP)** e **Lucia da Silva Lara Alves (MG)**, que opinassem sobre alguns tópicos acima, particularmente sobre a conduta na atrofia vaginal, baseada em seis considerações.

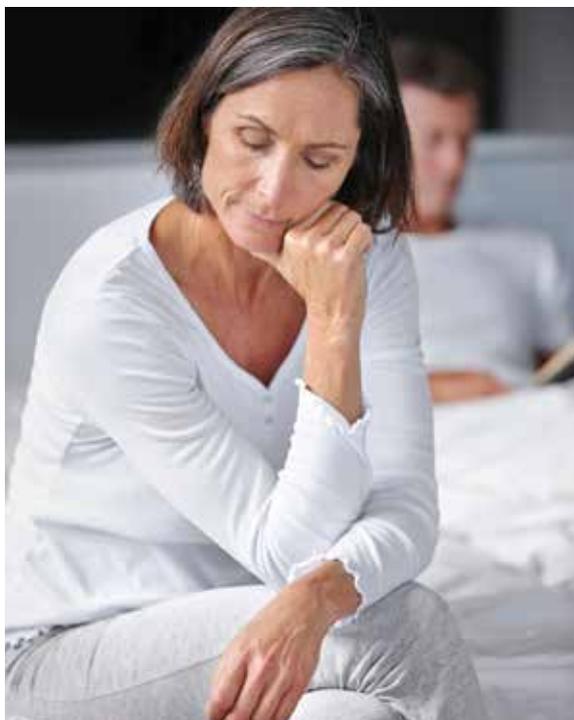
Em seguida, pedimos também que respondessem às “indagações de Maria” obtidas pelo “Dr. Google”, com respostas das colegas **Maria Celeste Osório Weber (RS)** e de Lucia (GPL – Coeditor FEMINA®).

ATROFIA GENITAL

1 SAÚDE SEXUAL E SAÚDE GENITAL/VAGINAL

Elsa A. G. de Pereyra

A sexualidade é determinada pela anatomia, fisiologia, psicologia e também pela cultura na qual o indivíduo vive, seus relacionamentos interpessoais e suas experiências acumuladas durante a vida. Ela inclui a percepção de ser masculino ou feminino e todos os pensamentos, sentimentos e comportamentos associados à gratificação sexual, reprodução e atração entre duas pessoas. A expressão sexual feminina é particular, única, em cada fase da vida da mulher, e provavelmente se modifica com o tempo, no decorrer de mudanças psicológicas, hormonais, culturais, ambientais, religiosas, dentre outras. A sexualidade inclui identidade, função e relacionamento sexuais.



Lucia S. L. Alves

A Maria se encontra no climatério em uma idade bem próxima da média de idade da menopausa. Assim, é possível que ela já sinta a vagina mais ressecada, o que implica na necessidade de cuidados especiais para reiniciar e manter a sua vida sexual. É importante esclarecer que,

com a menopausa, os estrogênios circulantes reduzem drasticamente levando a profundas modificações na vagina.

A redução do estrogênio resulta em alterações estruturais da parede vaginal que podem comprometer a função vaginal¹ e interferir na saúde sexual da mulher² - esta é definida como um estado de bem-estar quanto à saúde física, mental e social em relação à sexualidade, sendo considerada como um indicador de saúde pela Organização Mundial da Saúde (OMS).³

A saúde sexual é primordial para o bem-estar da pessoa e fundamental para a longevidade das relações afetivas.^{4,5} Na prática, é traduzida pela resposta sexual adequada prazerosa e sem dor, sendo necessário, para isso, que a vulva e o canal vaginal estejam saudáveis.⁶ A saúde genital/vaginal implica na ação trófica do estrogênio sobre a parede vaginal a partir da ativação de seus α -receptores que se expressam fortemente no epitélio e nas células da musculatura lisa,⁷ tendo importante ação na manutenção do citoesqueleto, na redução da apoptose celular,⁸ e na composição da flora vaginal responsável pelo pH vaginal mais ácido.

As alterações da parede vaginal devido ao hipoestrogenismo culminam com a síndrome urogenital da pós-menopausa elencada pela alta incidência de ressecamento vulvovaginal,⁹ e sintomas de prurido, queimação, disúria, urgência urinária e dispareunia.^{2,6,10}

O desconforto provocado pela dispareunia inibe a função sexual tanto para a mulher quanto para o homem, que sente desconfortável em "provocar" a dor na mulher, podendo resultar em redução do desejo sexual, dificuldade de excitação e anorgasmia, com repercussão negativa no humor e na dinâmica relacional do casal.¹¹

De fato, a literatura evidencia que a intensidade da dispareunia é proporcional ao ajustamento do casal.¹² Sendo assim, vários fatores agem em conjunto no sentido de colocar em risco a função sexual da mulher na peri e pós-menopausa.



2 FATORES DE RISCOS, CAUSAS E PREVENÇÃO

Elsa A. G. de Pereyra

Atrofia vulvovaginal é uma condição crônica e progressiva, podendo se apresentar em qualquer fase da vida da mulher, sendo mais frequente, no entanto, na peri e pós-menopausa, em especial na fase tardia. Sua prevalência é de 4% entre as mulheres na perimenopausa e de 47% entre as mulheres na pós-menopausa tardia.

Após a menopausa, a elasticidade da vagina é reduzida por diminuição das estruturas do colágeno e a redução do fluxo sanguíneo, com prejuízo para a lubrificação da parede vaginal, e resultando em ressecamento.

Lucia S. L. Alves

O principal fator de risco para a atrofia vaginal é a menopausa, mas a falência ovariana prematura, amamentação, drogas antiestrogênicas, menopausa cirúrgica e hábito de fumar¹³ são condições que levam à redução do estrogênio.

O hipoestrogenismo cursa com redução do número de camadas de células do epitélio vaginal com exposição de terminações nervosas nociceptoras,^{2,14,15} predispondo à dor e sensação

de queimação na vagina. Também em consequência ocorre aumento da apoptose celular em todas as camadas da parede vaginal, levando ao aumento do espaço intercelular, e deposição do colágeno de cadeia curta e de moléculas de proteoglicanas na matriz entre as fibras musculares, conferindo maior resistência ao tecido com redução da lubrificação e da resiliência da parede vaginal.⁸

A prevenção natural da atrofia vaginal é a relação sexual.¹⁶ No entanto, a maioria das mulheres necessita de terapia estrogênica, que é o padrão ouro para a prevenção da atrofia e restauração da parede vaginal.

3 DIAGNÓSTICO DA ATROFIA VAGINAL

Elsa A. G. de Pereyra

A sintomatologia mais frequente é sensação de secura vaginal, prurido, dor, irritação, sangramento e vaginite infecciosa por alteração na microbiota natural. Outros sintomas mais comuns por causa da queda hormonal são os ligados ao trato urinário. Comuns são as queixas de infecções urinárias de repetição por ascensão bacteriana facilitada, bem como pela mudança da



flora vaginal, urgência e urgeincontinência urinárias, disúria e, ocasionalmente, aumento da frequência urinária.

Ao exame ginecológico encontra-se comumente uma vulva pálida, com pelos púbicos esparsos e ralos; com o hipoestrogenismo acentuado e prolongado, há tendência de apagamento dos grandes e pequenos lábios, com diminuição do introito vaginal, bem como encurtamento e estreitamento do canal vaginal.

No exame especular, observamos uma mucosa brilhante, seca, friável e fina, mais delicada, não sendo incomum o surgimento de pequenas áreas de sangramento e maior desconforto da paciente. Presença de secreção cinzenta ou amarelada pode indicar a mudança da flora vaginal.

Lucia S. L. Alves

O diagnóstico da atrofia vaginal é clínico pelas queixas de redução da lubrificação, sensação de queimação na vulva e dor na relação sexual em decorrência do aumento das terminações nervosas nociceptoras, e diminuição da sensibilidade prazerosa devido à redução das terminações nervosas sensitivas.¹⁷

Ao exame observa-se ressecamento vaginal, palidez e petéquias na mucosa vaginal, bem como perda da rugosidade da parede e redução da elasticidade da vagina, encurtamento e estreitamento do canal vaginal. Todos esses sinais se acentuam com o avançar da idade da mulher.¹⁸

4 TRATAMENTOS NÃO HORMONAIS/ LUBRIFICANTES/ HIDRATANTES

Elsa A. G. de Pereyra

Pacientes sem sintomas climatéricos sistêmicos importantes podem ter sua atrofia genital tratada via tópica local, por meio do uso de hidratantes vaginais, lubrificantes e cremes estrogênicos. Os lubrificantes vaginais à base de água possuem somente efeito imediato, secam rapidamente, sendo usados na ocasião do coito para melhora do desconforto genital. Os hidratantes vaginais podem conter polímeros policarbofílicos, criando um filme hidratante mais efetivo e duradouro em ação do que os lubrificantes íntimos à base de água; são usados independentemente das relações sexuais para melhora dos sintomas.

Lucia S. L. Alves

Dentre as substâncias não hormonais para prevenir a dispareunia estão os lubrificantes, porém, isoladamente, não são suficientes para impedir a dor ao coito e demandam novas aplicações com interrupção do ato sexual, o que interfere na espontaneidade do casal. Assim, é indicada a associação de hidratantes ao lubrificante para reduzir o ressecamento vaginal e prevenir a dor durante o coito.

O ácido poliacrílico é um polímero hidrofílico com ação hidratante que, em contato com a vagina, absorve a umidade formando um filme protetor sobre a mucosa vaginal. É uma excelente opção de tratamento não hormonal, tanto para prevenir quanto para melhorar a dispareunia¹⁹ e tem bom custo-benefício, devendo ser aplicado de forma intravaginal a cada três

dias. Nessa mesma linha, outra opção é o ácido hialurônico intravaginal diário, efetivo para melhorar a dispareunia e restaurar a função sexual da mulher.^{20,21}

5 TRATAMENTO HORMONAL SISTÊMICO/LOCAL

Elsa A. G. de Pereyra

Os estrógenos locais, estriol e promoestriene podem ser usados em forma de creme ou óvulos. Seu efeito não é imediato, e não sendo usados na ocasião do ato sexual. O nível estrogênico alcança seu ápice em cerca de duas semanas de tratamento tópico e, a seguir, duas a três vezes por semana, mantendo uso contínuo.

Lucia S. L. Alves

A terapia estrogênica resulta em modificação do microbioma vaginal, redução do pH,²² aumento das camadas do epitélio e da lubrificação, melhorando a sensibilidade prazerosa ao estímulo mecânico da genitália.²³ A terapia hormonal sistêmica nem sempre é efetiva²⁴ ou pode demandar maior tempo para restaurar a parede vaginal, sendo necessária a associação da terapia tópica para a rápida restauração da parede vaginal.²⁵

O 17 beta-estradiol e estrogênios equinos conjugados (1,25 mg) são igualmente efetivos para reduzir as queixas de ressecamento, irritação e dor na vagina,²⁶ mesmo em aplicações esparsas a cada três dias,²⁷ atingindo níveis teciduais ótimos em todas as camadas da parede vaginal. Entretanto, é preciso atentar para o aumento nos níveis plasmáticos e endometriais (também significativos).^{26,28}

O estriol tem igual efeito, é eficaz para reduzir o pH vaginal²⁹ e exerce menor efeito sistêmico. O tratamento com óvulos intravaginais contendo 1mg de estriol, em aplicação diária durante duas semanas e seguidos de dois óvulos por semana, é eficaz para melhorar os sintomas de atrofia e incontinência urinária,^{30,31} reduzindo a resistência intercelular da parede vaginal³² com

melhora da lubrificação. A dehidroepiandrosterona (DHEA) na dose de 0,5% (6,5mg) intravaginal diariamente mostrou-se efetiva para reduzir o pH vaginal, aumentar a espessura do epitélio vaginal com melhora significativa da dor coital, sem modificar os parâmetros hormonais do climatério.^{33,34} A testosterona tópica também parece exercer importante efeito na redução da atrofia vaginal, promovendo melhora da dispareunia.³⁵

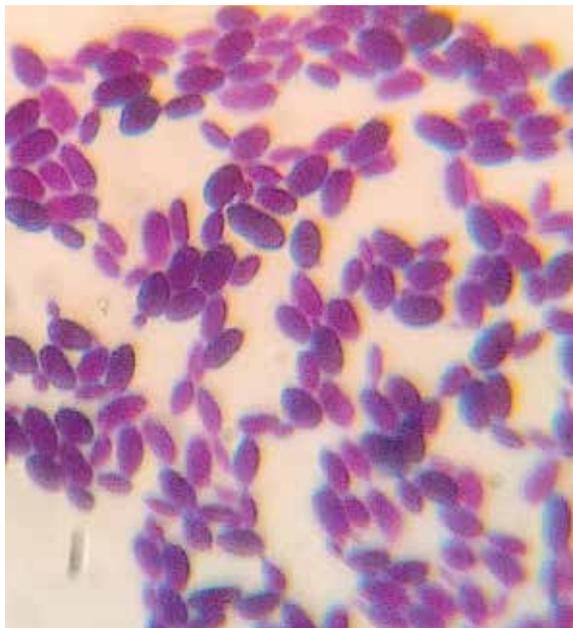
6 FISIOTERAPIA VAGINAL E LASER

Elsa A. G. de Pereyra

Outra forma de tratamento da atrofia vulvovaginal é com o laser pixel CO2 Femlift, que provoca vaporização através de seu rápido aquecimento, produz aumento do colágeno tecidual e rejuvenescimento vaginal.

As indicações mais frequentes são: menopausa, radioterapia, alterações hormonais e imunológicas, que podem trazer diminuições na elasticidade, na incontinência urinária e na vascularização dos tecidos perivaginais, e a alteração da microbiota local.





As vantagens do laser são: não há necessidade de anestesia e nem hospitalização, rápida recuperação, sem necessidade de afastamento das atividades diárias e nem da atividade sexual vaginal durante uma semana, não há sangramento e com baixo risco infeccioso; o resultado é rápido, sendo necessárias três sessões e repetição anual após.

Recupera o trofismo vaginal e promove a melhora destes sintomas; com isso, as pacientes submetidas ao tratamento com este método relatam uma sensação de retorno à juventude, maior satisfação com sua autoimagem e autoestima, permitindo uma vivência mais completa e satisfatória na função sexual e na qualidade de vida.

Lucia S. L. Alves

A fisioterapia é um importante recurso para restaurar a força da musculatura perivaginal e melhorar a incontinência, principalmente quando associada à terapia estrogênica tópica.³¹ A laserterapia tem se mostrado efetiva para melhorar os sintomas vulvovaginais com efeito positivo na função sexual. A microablação da mucosa vaginal por laser de CO₂ (três aplicações, sendo uma a cada quatro semanas) evidenciou melhora substancial das queixas de ressecamento vaginal, sensação de queimação, prurido, disúria

e dispareunia, e promoveu a satisfação na vida sexual com melhora na qualidade de vida da mulher.³⁶ Outro estudo piloto utilizando uma aplicação de laser vaginal erbium a cada 30 dias, por três meses, evidenciou melhora do ressecamento vaginal, da dor ao coito e da incontinência urinária de esforço.³⁷

Como dito anteriormente, antes de ir à consulta, a Maria foi ao “Dr. Google” procurando respostas para as suas dúvidas. Chegou com algumas anotações (destacadas abaixo) retiradas da internet e perguntou se eram verdadeiras ou não. O que se responderia a ela?

A PRÁTICA REGULAR DE ATIVIDADE SEXUAL É UM DOS MELHORES MÉTODOS PREVENTIVOS PARA VAGINITE ATRÓFICA?

Lucia S. L. Alves

A prática regular de relações sexuais duas a três vezes por semana está associada a um melhor trofismo da parede vaginal.³⁸ É conhecido que a fricção dos tecidos provoca a expressão de genes que estão relacionados com a síntese de fatores de crescimento.^{2,39} Na parede vaginal isso não está comprovado, porém especula-se se esse seria o mecanismo de preservação do trofismo vaginal pelo coito.²

Maria C. O. Wender

Esta afirmativa é repetida frequentemente, mas a relação causa-efeito ainda não foi demonstrada até hoje. Ou seja, sabemos que as mulheres que têm melhor trofismo vaginal (a vagina mais lubrificada) tendem a ter relação sexual com mais frequência, mas, não sabemos o quem vem antes: o ovo ou a galinha...?

A MASTURBAÇÃO TAMBÉM PODE AJUDAR A PREVENIR O PROBLEMA?

Lucia S. L. Alves

A saúde sexual envolve o bem-estar com a sua sexualidade. Existe uma expressão da sexualidade que você compartilha com outra pessoa,

mas existe uma sexualidade própria (individual) que você vivencia, mesmo sem ter uma parceira, através do pensamento e das fantasias que levam a pessoa a ficar sexualmente excitada. Esses estímulos motivam a pessoa a praticar a masturbação (autoerotismo) a fim de obter o prazer.

Essa prática é muito saudável, e precisa ser vivenciada sem culpa para aliviar a tensão sexual já que aumenta a circulação sanguínea na vagina, mobiliza uma grande quantidade de neurotransmissores⁴⁰ e aumenta os níveis de determinados hormônios como a prolactina,⁴¹ que causam o relaxamento e o bem-estar físico e emocional na mulher.

Entretanto, os benefícios da relação sexual com uma parceria superam em muito a masturbação. Analisando apenas a prolactina (que está relacionada com a saciedade sexual após o orgasmo), os níveis desse hormônio após a relação com um parceiro é 400% maior quando comparada aos níveis após a masturbação.⁴²

Maria C. O. Wender

Vamos deixar uma coisa bem clara: a atrofia vaginal tem uma causa bem definida = falta de estrogênio para estimular a proliferação das células epiteliais da vagina, melhorar o pH da vagina (tornando o ambiente ácido), e propiciando uma vascularização adequada, com transudação e secreção vaginal fisiológica (que se traduz por boa lubrificação na relação quando a mulher se excita). Não existe nenhuma pesquisa bem feita que determine que a masturbação é eficaz contra a vaginite atrófica

ALGUMAS MEDIDAS PODEM SER TOMADAS DE MODO A AJUDÁ-LA PARA CONVIVER MELHOR COM A SECURA OU IRRITAÇÃO VAGINAL: USO DE UM HIDRATANTE, QUE PODE AJUDAR A RESTAURAR A UMIDADE PRESENTE NA REGIÃO E DURANTE A RELAÇÃO SEXUAL, E USO DE LUBRIFICANTES À BASE DE ÁGUA QUE PODEM REDUZIR O DESCONFORTO. DÊ SUA OPINIÃO.

Lucia S. L. Alves

Como coloquei anteriormente, os lubrificantes à base de água podem ajudar, mas nem sempre são suficientes para impedir a dor ao coito, demandando novas aplicações durante o ato sexual e interferindo na espontaneidade do casal. Assim, os hidratantes, que são substâncias que mantêm a vagina úmida e formam um filme protetor sobre a parede vaginal, devem ser associados aos lubrificantes para reduzir o ressecamento vaginal, e prevenir a dor ao coito.

Maria C. O. Wender

Os hidratantes e os lubrificantes vaginais podem produzir melhoras, e constituem a primeira medida, especialmente para as mulheres que têm contraindicação ao uso de estrogênio. Nenhuma mulher precisa “conviver melhor” com a secura vaginal - há opções hormonais locais ou não hormonais para se sentirem sem a secura. Se a mulher está na menopausa e tem secura, mas também apresenta os calorões, ela poderá avaliar com seu ginecologista e iniciar com hormônios (via oral ou transdérmica) – este tratamento produzirá alívio da secura vaginal. Se o único sintoma da menopausa é a secura vaginal, ela usará o estrogênio por creme ou óvulo vaginal.

A ATROFIA VAGINAL AUMENTA O RISCO DE OUTRAS INFECÇÕES VAGINAIS E PODE LEVAR TAMBÉM A ALGUNS PROBLEMAS URINÁRIOS?

Lucia S. L. Alves

A atrofia cursa com redução do conteúdo vaginal líquido, diminuição da produção do glicogênio pelas células do epitélio, menor número de lactobacilos com redução da produção do ácido láctico, o que eleva o pH vaginal que se mantém entre 5 e 7, e favorece a ação de patógenos.¹⁷ Todas essas alterações tornam a vagina mais susceptível às infecções, e predispõe às queixas urinárias como disúria, aumento da frequência das micções e urgeincontinência.⁴³ Além disso, a atrofia implica em aumento da apoptose celular com redução das camadas do epitélio da parede vaginal, do número de vasos e de nervos

da lâmina própria, do número de fibras da musculatura lisa com a diminuição do diâmetro dos feixes musculares e enfraquecimento da parede vaginal, com maior predisposição ao prolapso genital.²

Maria C. O. Wender

Sim, é verdade! O ambiente vaginal atrófico traz a vaginite atrófica (com queixa de corrimento inespecífico) e as infecções urinárias de repetição.

VAGINITE ATRÓFICA OU ATROFIA VAGINAL?

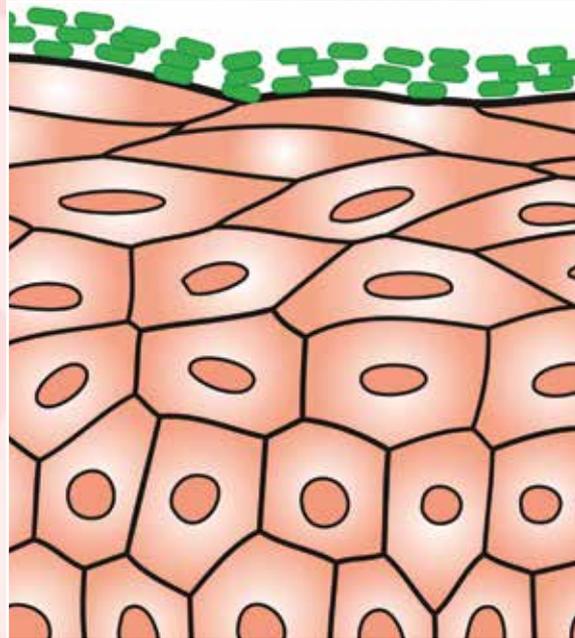
Lucia S. L. Alves

Atrofia vaginal! O termo vaginite atrófica pressupõe um processo inflamatório diretamente associado à atrofia e remete a possibilidade de que o processo de afinamento da mucosa vaginal leve a um processo inflamatório.

Os sintomas vaginais de queimação devem-se não ao processo inflamatório, mas sim à exposição das terminações nervosas nociceptoras que emergem na superfície do epitélio vaginal pela redução do número de camadas desse epitélio. Mas é preciso ressaltar que os mecanismos de proteção tecidual da parede vaginal ficam alterados pela redução do estrogênio; entretanto, não está comprovado que existe um processo inflamatório correlacionado com a atrofia.

A vaginite atrófica é definida como uma inflamação da vagina que se desenvolve quando há uma diminuição significativa dos níveis estrogênicos, sendo descrita como uma afecção comum que se desenvolve em 25% a 50% de mulheres na pós-menopausa e deve ser suspeitada mediante a história clínica, a idade e suas queixas.¹⁷ Assim, os critérios para o conceito de vaginite atrófica não estão bem estabelecidos. Alguns autores defendem que o diagnóstico de vaginite atrófica pode ser estabelecido no teste de Papanicolaou quando este apresenta um aumento no número de neutrófilos no esfregaço, enquanto que a atrofia isolada está relacionada

com baixa contagem de neutrófilos no esfregaço vaginal. No entanto, o diagnóstico de vaginite atrófica pelo teste de Papanicolaou não se correlaciona com os sintomas clínicos e não indica a necessidade de tratamento.⁴⁴



A atrofia vaginal é uma condição decorrente do hipoestrogenismo natural após a menopausa e ocorre, portanto, em graus diferentes e depende do perfil biológico da mulher quanto ao número e sensibilidade dos receptores estrogênicos, a proporção de tecido adiposo e a disponibilidade de androgênios e ação da aromatase, entre outros, o que explica porque nem todas as mulheres terão sintomas genitais.

A atrofia por si só é uma condição que não confere, necessariamente, um processo inflamatório à parede vaginal, mas torna a vagina menos lubrificada, menos vascularizada, com a camada muscular lisa mais delgada,² e com epitélio mais plano,¹⁷ o que favorece os sintomas urinários, de queimação e dispareunia.

O termo síndrome urogenital da pós-menopausa recentemente proposto reflete melhor a sintomatologia genital da mulher na pós-menopausa sendo, portanto, mais adequado do que atrofia vaginal ou vaginite atrófica.

Maria C. O. Wender

Atualmente se usa o termo AVV (Atrofia Vulvo-Vaginal) para esta condição; e o termo vaginite atrófica se aplica quando há a secreção vaginal inespecífica secundária à atrofia. 

Referências:

- Pessina, M. A., R. F. Hoyt, Jr., I. Goldstein and A. M. Traish (2006). "Differential effects of estradiol, progesterone, and testosterone on vaginal structural integrity." *Endocrinology* 147(1): 61-69.
- Lara, L. A., B. Useche, R. A. Ferriani, R. M. Reis, M. F. de Sa, M. M. de Freitas, J. C. Rosa e Silva and A. C. Rosa e Silva (2009). "The effects of hypoestrogenism on the vaginal wall: interference with the normal sexual response." *J Sex Med* 6(1): 30-39.
- Fallowfield, L. (1990). *The Quality of Life: the Missing Measurement in Health Care*. London, Souvenir Press: 1-234.
- Studd, J. (2007). "A comparison of 19th century and current attitudes to female sexuality." *Gynecol Endocrinol* 23(12): 673-681.
- Mulhall, J., R. King, S. Gilna and K. Hvidsten (2008). "Importance of and satisfaction with sex among men and women worldwide: results of the global better sex survey." *J Sex Med* 5(4): 788-795.
- Graziottin, A. (2015). "Vaginal biological and sexual health--the unmet needs." *Climacteric* 18 Suppl 1: 9-12.
- Blakeman, P. J., P. Hilton and J. N. Bulmer (2000). "Oestrogen and progesterone receptor expression in the female lower urinary tract, with reference to oestrogen status." *BJU Int* 86(1): 32-38.
- Resplande, J., S. S. Gholami, T. M. Graziottin, R. Rogers, C. S. Lin, W. Leng and T. F. Lue (2002). "Long-term effect of ovariectomy and simulated birth trauma on the lower urinary tract of female rats." *J Urol* 168(1): 323-330.
- Simon, J. A., M. Kokot-Kierepa, J. Goldstein and R. E. Nappi (2013). "Vaginal health in the United States: results from the Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes survey." *Menopause* 20(10): 1043-1048.
- Nappi, R. E. and M. L. Krychman (2016). "The American-European difference in vulvar and vaginal anatomy views: a lesson from the REVIVE Survey." *Climacteric* 19(3): 252-255.
- Simon, J. A., R. E. Nappi, S. A. Kingsberg, R. Maamari and V. Brown (2014). "Clarifying Vaginal Atrophy's Impact on Sex and Relationships (CLOSER) survey: emotional and physical impact of vaginal discomfort on North American postmenopausal women and their partners." *Menopause* 21(2): 137-142.
- Kao, A., Y. M. Binik, R. Arnsel, D. Funaro, N. Leroux and S. Khalife (2012). "Biopsychosocial predictors of postmenopausal dyspareunia: the role of steroid hormones, vulvovaginal atrophy, cognitive-emotional factors, and dyadic adjustment." *J Sex Med* 9(8): 2066-2076.
- Kalogeraki, A., D. Tamiolakis, K. Relakis, K. Karvelas, G. Froudarakis, E. Hassan, N. Martavatzis, E. Psaroudakis, J. Mataliotakis, A. Makrigiannakis, E. Koumantakis and G. Delides (1996). "Cigarette smoking and vaginal atrophy in postmenopausal women." *In Vivo* 10(6): 597-600.
- Nilsson, K., B. Risberg and G. Heimer (1995). "The vaginal epithelium in the postmenopause--cytology, histology and pH as methods of assessment." *Maturitas* 21(1): 51-56.
- Cotreau, M. M., V. M. Chennathukuzhi, H. A. Harris, L. Han, A. J. Dorner, G. Apseloff, U. Varadarajan, E. Hatstat, M. Zakaria, A. L. Strahs, J. S. Crabtree, R. C. Winneker and S. A. Jelinsky (2007). "A study of 17beta-estradiol-regulated genes in the vagina of postmenopausal women with vaginal atrophy." *Maturitas* 8:8.
- Tuntiviriyapun, P., K. Panyakhamlerd, S. Triratanachai, T. Chatsuwana, S. Chaikittisilpa, U. Jaisamram and N. Taechakraichana (2015). "Newly developed vaginal atrophy symptoms II and vaginal pH: a better correlation in vaginal atrophy?" *Climacteric* 18(2): 246-251.
- Castelo-Branco, C., M. J. Cancelo, J. Villero, F. Nohales and M. D. Julia (2005). "Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis." *Maturitas* 52 Suppl 1: S46-52.
- Forsberg, J. G. (1995). "A morphologist's approach to the vagina--age-related changes and estrogen sensitivity." *Maturitas* 22 Suppl: S7-S15.
- Fernandes, T., L. H. Costa-Paiva and A. M. Pinto-Neto (2014). "Efficacy of vaginally applied estrogen, testosterone, or polyacrylic acid on sexual function in postmenopausal women: a randomized controlled trial." *J Sex Med* 11(5): 1262-1270.
- Serati, M., G. Bogani, M. C. Di Dedda, A. Braghieri, S. Uccella, A. Cromi and F. Ghezzi (2015). "A comparison between vaginal estrogen and vaginal hyaluronic for the treatment of dyspareunia in women using hormonal contraceptive." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 191: 48-50.
- Jokar, A., T. Davari, N. Asadi, F. Ahmadi and S. Foruhari (2016). "Comparison of the Hyaluronic Acid Vaginal Cream and Conjugated Estrogen Used in Treatment of Vaginal Atrophy of Menopause Women: A Randomized Controlled Clinical Trial." *Int J Community Based Nurs Midwifery* 4(1): 69-78.
- Shen, J., N. Song, C. J. Williams, C. J. Brown, Z. Yan, C. Xu and L. J. Forney (2016). "Effects of low dose estrogen therapy on the vaginal microbiomes of women with atrophic vaginitis." *Sci Rep* 6: 24380.
- Foster, D. C., M. Palmer and J. Marks (1999). "Effect of vulvovaginal estrogen on sensorimotor response of the lower genital tract: a randomized controlled trial." *Obstet Gynecol* 94(2): 232-237.
- Lynch, C. (2009). "Vaginal estrogen therapy for the treatment of atrophic vaginitis." *J Womens Health (Larchmt)* 18(10): 1595-1606.
- Palacios, S., C. Castelo-Branco, M. J. Cancelo and F. Vazquez (2005). "Low-dose, vaginally administered estrogens may enhance local benefits of systemic therapy in the treatment of urogenital atrophy in postmenopausal women on hormone therapy." *Maturitas* 50(2): 98-104.
- Rioux, J. E., C. Devlin, M. M. Gelfand, W. M. Steinberg and D. S. Hepburn (2000). "17beta-estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis." *Menopause* 7(3): 156-161.
- Stute, P. (2013). "Is vaginal hyaluronic acid as effective as vaginal estriol for vaginal dryness relief?" *Arch Gynecol Obstet* 288(6): 1199-1201.
- Tourgeman, D. E., C. C. Slater, F. Z. Stanczyk and R. J. Paulson (2001). "Endocrine and clinical effects of micronized estradiol administered vaginally or orally." *Fertil Steril* 75(1): 200-202.
- Weber, M. A., V. Lim, J. Oryszczyn, IN. The West, J. Souget, S. Jeffery, J. P. Roovers and K. H. Moore (2016). "The Effect of Vaginal Oestriol Cream on Subjective and Objective Symptoms of Stress Urinary Incontinence and Vaginal Atrophy: An International Multi-Centre Pilot Study." *Gynecol Obstet Invest*.
- Dessole, S., G. Rubattu, G. Ambrosini, O. Gallo, G. Capobianco, P. L. Cherchi, R. Marci and E. Cosmi (2004). "Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmenopausal women." *Menopause* 11(1): 49-56.
- Capobianco, G., E. Donolo, G. Borghero, F. Dessole, P. L. Cherchi and S. Dessole (2012). "Effects of intravaginal estriol and pelvic floor rehabilitation on urogenital aging in postmenopausal women." *Arch Gynecol Obstet* 285(2): 397-403.
- Li, X., L. Zhou and G. I. Gorodeski (2006). "Estrogen regulates epithelial cell deformability by modulation of cortical actomyosin through phosphorylation of nonmuscle myosin heavy-chain II-B filaments." *Endocrinology* 147(11): 5236-5248.
- Ke, Y., F. Labrie, R. Gonthier, J. N. Simard, D. Bergeron, C. Martel, M. Vaillancourt, M. Montesino, L. Lavoie, D. F. Archer, J. Balse, E. Moynour and G. other participating Members of the Prasterone Clinical Research (2015). "Serum levels of sex steroids and metabolites following 12 weeks of intravaginal 0.50% DHEA administration." *J Steroid Biochem Mol Biol* 154: 186-196.
- Labrie, F., D. F. Archer, W. Koltun, A. Vachon, D. Young, L. Frenette, D. Portman, M. Montesino, I. Cote, J. Parent, L. Lavoie, A. Beauregard, C. Martel, M. Vaillancourt, J. Balse, E. Moynour and V. V. A. P. R. G. members of the (2016). "Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause." *Menopause* 23(3): 243-256.
- Nappi, R. E. and S. R. Davis (2012). "The use of hormone therapy for the maintenance of urogenital and sexual health post WHI." *Climacteric* 15(3): 267-274.
- Salvatore, S., R. E. Nappi, M. Parma, R. Chionna, F. Lagona, N. Zerbinati, S. Ferrero, M. Origoni, M. Candiani and U. Leone Roberti Maggiore (2015). "Sexual function after fractional microablation CO2 laser in women with vulvovaginal atrophy." *Climacteric* 18(2): 219-225.
- Gambacciani, M., M. Levancini and M. Cervigni (2015). "Vaginal erbium laser: the second-generation therapy for the genitourinary syndrome of menopause." *Climacteric* 18(5): 757-763.
- Leiblum, S., G. Bachmann, E. Kemmann, D. Colburn and L. Swartzman (1983). "Vaginal atrophy in the postmenopausal woman. The importance of sexual activity and hormones." *JAMA* 249(16): 2195-2198.
- Schild, C. and B. Trueb (2002). "Mechanical stress is required for high-level expression of connective tissue growth factor." *Exp Cell Res* 274(1): 83-91.
- Exton, M. S., A. Bindert, T. Kruger, F. Scheller, U. Hartmann and M. Schedlowski (1999). "Cardiovascular and endocrine alterations after masturbation-induced orgasm in women." *Psychosom Med* 61(3): 280-289.
- Exton, M. S., T. H. Kruger, M. Koch, E. Paulson, W. Knapp, U. Hartmann and M. Schedlowski (2001). "Coitus-induced orgasm stimulates prolactin secretion in healthy subjects." *Psychoneuroendocrinology* 26(3): 287-294.
- Brody, S. and T. H. Kruger (2006). "The post-orgasmic prolactin increase following intercourse is greater than following masturbation and suggests greater satiety." *Biol Psychol* 71(3): 312-315.
- Pandit, L. and J. G. Ouslander (1997). "Postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis." *Am J Med Sci* 314(4): 228-231.
- Heller, D. S., G. Weiss, S. Bittman and L. Goldsmith (2015). "Does a diagnosis of atrophic vaginitis on Papanicolaou test signify the presence of inflammation?" *Menopause* 22(8): 814-815.