



SGM

# Síndrome geniturinária da menopausa

Maria Célia Mendes<sup>1</sup>, Lucia Alves da Silva Lara<sup>1</sup>, Marcos Felipe Silva de Sá<sup>1</sup>

**S**índrome geniturinária da menopausa (SGM) é uma nova terminologia que substitui os termos atrofia vulvovaginal e atrofia genital. Essa mudança foi proposta pela *North American Menopause Society* (NAMS), *European Menopause and Andropause Society* (EMAS), *International Menopause Society* (IMS) e *International Society for the Study of Women's Sexual Health* (ISSWSH) e teve publicação simultânea nas revistas *Menopause*, *Climateric*, *Maturitas* e *The Journal of Sexual Medicine*.<sup>(1)</sup>

Estima-se que a SGM ocorra entre 8% e 22% em mulheres na pré-menopausa<sup>(2)</sup> e de 40% a 57% em mulheres na pós-menopausa.<sup>(2,3)</sup>

O hipoestrogenismo é a base do surgimento da SGM, determinando uma série de alterações no epitélio vaginal e no trato geniturinário (Figura 1).

Como consequência de todas as alterações descritas acima (Figura 1), pode-se observar em esfregaços vaginais de mulheres com hipoestrogenismo que as células superficiais se tornam escassas, há aumento de células intermediárias e parabasais e diminuição de células ricas em glicogênio, contribuindo para o aumento do pH vaginal,<sup>(2,5)</sup> como demonstrado na Figura 2.

A persistência do hipoestrogenismo determinará o surgimento de sinais e sintomas que caracterizam a SGM, podendo se iniciar em um a seis anos após a menopausa.<sup>(6)</sup> No epitélio vaginal, a queda do estrogênio poderá determinar o surgimento de vários sinais e sintomas, descritos abaixo (Quadro 1).

O afinamento do revestimento epitelial pode desencadear prurido e dor, contribuindo, assim, para o surgimento da dispareunia,<sup>(7)</sup> bem como desencadeia, também, as petéquias, observadas frequentemente após a coleta de material para exame colpocitológico. Durante a relação sexual, o sintoma inicial é decorrente da falta de lubrificação<sup>(7)</sup> e, com a queda dos níveis estrogênicos, haverá declínio do fluxo sanguíneo local, o que contribui para a diminuição da lubrificação vaginal. Em trabalho realizado em quatro países europeus (estudo REVIVE), foi observado que os sinais e sintomas mais frequentes são: seca (40%), irritação (27%) e dispareunia (20%).<sup>(8)</sup> Em mulheres italianas com a SGM (estudo AGATA), os sintomas mais encontrados foram: seca (100%), dispareunia (77,6%), ardência (56,9%) e prurido (56,6%), e os sinais mais visualizados foram: se-

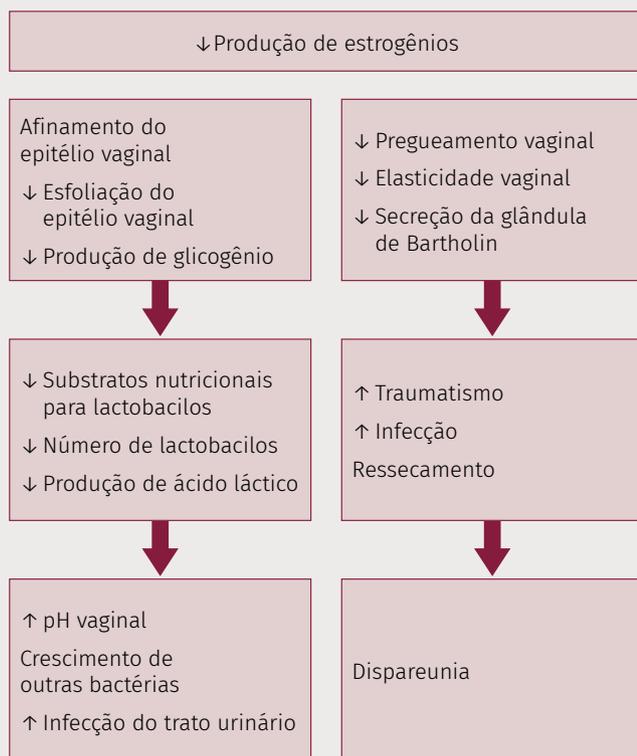
1. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

#### Autor correspondente

Maria Célia Mendes  
Av. Bandeirantes, 3.900, Vila Monte Alegre, 14049-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil.  
mcmendes@fmrp.usp.br

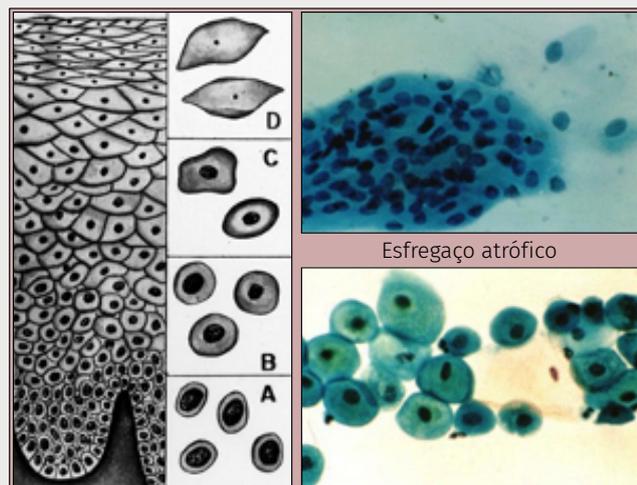
#### Como citar?

Mendes MC, Lara LA, Sá MF. Síndrome geniturinária da menopausa. *Femina*. 2020;48(4):198-207



Fonte: Modificada de Naumova I, Castelo-Branco C. Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy. Int J Womens Health. 2018;10:387-95.<sup>(4)</sup>

**Figura 1.** Hipoestrogenismo e alterações no epitélio vaginal e no trato geniturinário, base da fisiopatologia da SGM



A: células basais; B: células parabasais; C: células intermediárias; D: células superficiais (Setor de Reprodução Humana do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – FMRP-USP)

**Figura 2.** Esvregaços do epitélio vaginal de uma mulher na pós-menopausa cotejados com um esquema das camadas de células do epitélio vaginal. Observa-se a presença apenas de células das camadas profundas do epitélio. Ausência de células superficiais.

#### Quadro 1. Epitélio vaginal – Sinais e sintomas da SGM

- Secura, prurido, ardência
- Dispareunia, sinusorragia
- Contribui com o aparecimento das distopias genitais
- Vagina e cérvix com coloração rósea-clara
- Vagina encurtada e com diminuição das rugosidades
- Petéquias na cérvix

cura da mucosa (99%), afinamento das pregas vaginais (92,1%), palidez da mucosa (90,7%), fragilidade da mucosa (71,9%) e petéquias (46,7%).<sup>(6)</sup>

No epitélio do trato urinário, o hipoestrogenismo determina, também, o aparecimento de sinais e sintomas, descritos abaixo (Quadro 2).

O epitélio do trato urinário é muito sensível à queda dos níveis estrogênicos, podendo apresentar sintomas semelhantes às infecções do trato urinário (ITU), sendo necessário, nesses casos, solicitar o exame rotina de urina e urocultura para o diagnóstico diferencial.

Na SGM, apesar de os sinais e sintomas serem bem definidos, observa-se que nem sempre as mulheres os relatam durante a consulta médica. É citado que apenas 1 em cada 5 mulheres consultará um médico por causa desses sintomas. Isso ocorre porque elas julgam que os sintomas não são suficientemente importantes ou se sentem envergonhadas ou porque se automedicam. Assim, a SGM será subdiagnosticada e subtratada, cabendo sempre ao médico uma investigação ativa.<sup>(2,3,9)</sup>

O Índice de Saúde Vaginal (ISV) é usado para avaliar, de forma clinicamente objetiva, a saúde urogenital, sendo muito bom no acompanhamento longitudinal das mudanças que ocorrem no trato geniturinário e na tomada de decisões sobre terapia farmacológica.<sup>(10)</sup> No ISV, avaliam-se: elasticidade total, tipo e consistência da secreção de fluidos, pH, mucosa epitelial e umidade, que, de acordo com suas características, recebem pontos de 1 a 5. A soma desses pontos reflete a saúde do trato geniturinário e a pontuação mais baixa corresponde a uma maior atrofia urogenital.<sup>(10)</sup> Assim, o ISV é muito útil para uso em pesquisas, permitindo avaliar, objetivamente, os resultados dos tratamentos.

Várias outras doenças apresentam quadro clínico semelhante ao da SGM (Quadro 3), sendo necessário sem-

#### Quadro 2. Epitélio do trato urinário – Sinais e sintomas da SGM

- Polaciúria, disúria, tenesmo vesical
- Esvaziamento vesical prejudicado
- Contribui para o surgimento de incontinência urinária
- Prolapso de mucosa
- Carúncula uretral (menos frequente e pode necessitar de correção cirúrgica)

pre realizar o exame físico e, em alguns casos, solicitar exames complementares para fazer o diagnóstico diferencial, como no caso do *diabetes mellitus*.

Pacientes com *diabetes mellitus* descompensado podem queixar-se de prurido vulvar. Isso reflete disfunção temporária dos nervos sensoriais periféricos causada pela hiperglicemia. Nessas pacientes, a regressão do prurido ocorre, geralmente, após a normalização da glicemia.<sup>(12)</sup>

## TRATAMENTO DA SGM

Com base na fisiopatologia da SGM, a terapia hormonal (TH) sistêmica, se não houver contraindicações, é a primeira opção terapêutica para SGM, indicada, particularmente, para mulheres que estejam dentro da janela cronológica (<60 anos ou <10 anos de pós-menopausa). São inquestionáveis os efeitos benéficos da estrogênio-terapia sobre o trato urogenital quando o processo atrófico se instala. A TH sistêmica apresenta benefícios adicionais, como melhora dos fogachos (se presentes) e prevenção da perda da massa óssea. É bom lembrar que, em alguns *guidelines* de importantes sociedades internacionais, a preservação da massa óssea está incluída nas indicações da TH para a mulher climatérica, tendo sido aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA).<sup>(13,14)</sup>

A TH sistêmica melhora em 75% dos casos, podendo haver persistência dos sintomas residuais da SGM em torno de 10% a 20% ou até mesmo em 40% das pacientes.<sup>(4,15-17)</sup> Os sintomas residuais podem ocorrer tanto quando se usam estrogênios/progestagênios quanto a tibolona. A tibolona também melhora a SGM e tem efeitos sobre a vagina, aumentando o índice de maturação celular, reduzindo a atrofia local, mas não afeta o endométrio. Além disso, essa medicação reduz a noctúria e a urgência urinária e melhora a disfunção sexual, seja devido a sua ação sobre o desejo sexual hipotativo e/ou sobre a dispareunia.<sup>(18-23)</sup> Entretanto, essa droga não é recomendada quando a SGM é a única queixa da paciente.<sup>(24)</sup>

A TH local, como primeira opção, está indicada para mulheres com  $\geq 60$  anos ou  $\geq 10$  anos de pós-menopausa. A TH local reduz os sintomas da SGM em 80% a 90% dos casos<sup>(4)</sup> e, também, é indicada em associação à TH sistêmica quando esta não melhora a SGM, sendo essa conduta adotada por vários serviços de ginecologia em diversas partes do mundo.<sup>(18)</sup>

A NAMS, em seu mais recente *guideline* (2017),<sup>(14)</sup> recomenda a terapia estrogênica vaginal em baixa dose como primeira linha para tratamento daquelas pacientes com sintomas geniturinários isolados, sendo essa a conduta também adotada pela Sobrac (Associação Brasileira de Climatério).<sup>(25)</sup>

### Quadro 3. Diagnóstico diferencial com SGM

• Candidíase	• <i>Diabetes mellitus</i> descompensado
• Tricomoniase	• Neoplasia intraepitelial de vulva
• Vaginose bacteriana	• Câncer de vulva
• Dermatite de contato (irritantes, alergia)	• Doença extramamária de Paget
• Líquen escleroso vulvar	• Úlceras do trato genital, devido a trauma ou doença sistêmica (p. ex.: doença de Crohn)

**Fonte:** Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(1):87-94.<sup>(5)</sup> Crandall CJ. Treatment of vulvovaginal atrophy. *JAMA.* 2019;322(19):1910-1.<sup>(11)</sup>

Em seu consenso de 2018, a Sobrac<sup>(25)</sup> preconiza que a TH é o tratamento de escolha para a SGM. Nas mulheres unicamente com sintomas de SGM, o estrogênio por via vaginal é a opção preferencial. O uso de estrogênio vaginal melhora a lubrificação vaginal e a vascularização, com resultados positivos na função sexual das mulheres sintomáticas, assim como melhora os sintomas urinários, como bexiga hiperativa, urge-incontinência e infecções urinárias de repetição. Não há limite de idade para início do uso, bem como não há limite de tempo para manutenção do tratamento. O tratamento deve ser individualizado e mantido enquanto durarem os sintomas, os quais podem retornar caso o estrogênio tópico seja interrompido.

Os hidratantes são muito prescritos para SGM há bastante tempo. Em publicação de 2013, a NAMS<sup>(26)</sup> recomendou que, para o tratamento da SGM, as pacientes deveriam ser divididas em dois grupos: mulheres com SGM NÃO relacionada à atividade sexual e mulheres com SGM relacionada à atividade sexual. No grupo de mulheres com SGM NÃO relacionada à atividade sexual seria recomendável o uso de hidratantes vaginais ou estrogênio local.<sup>(26)</sup> No grupo de mulheres com SGM relacionada à atividade sexual, seria recomendável a abordagem de forma gradual: lubrificantes durante as relações sexuais, hidratantes vaginais de três em três dias e atividade sexual regular, que contribui para atenuar a atrofia. Se não houver resposta aos tratamentos iniciais, pode-se prescrever estrogênio local em baixa dose<sup>(26)</sup> ou, se preferir, deidroepiandrosterona (DHEA) em uso vaginal ou ospemifeno via oral,<sup>(14)</sup> que estão disponíveis no mercado americano.

No Quadro 4 está a conduta atual, com drogas e posologia, adotada para o tratamento da SGM no nosso serviço, no Ambulatório de Climatério (Aclim) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP).

**Quadro 4. Tratamento da SGM – Conduta do Aclim**  
(Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – HCFMRP-USP)

**TERAPIA HORMONAL SISTÊMICA**  
(se não houver contraindicações à TH)

- Pode-se optar pela TH sistêmica como 1ª opção se a paciente tiver <60 anos ou <10 anos de pós-menopausa (*janela cronológica*), especialmente se apresentar sintomas vasomotores e for de risco para osteoporose.
- Caso a TH sistêmica, isoladamente, não apresente o resultado esperado, associa-se a TH local.
- Esquemas terapêuticos (os mesmos da TH convencional, procurando utilizar as menores doses efetivas):

**USO ORAL**

- Esquema sequencial: estradiol (E<sub>2</sub>) ou valerato de estradiol (VE) 1 mg, 1 ou ½ cp/dia, uso contínuo + didrogesteron 10 mg ou acetato de medroxiprogesterona (AMP) 10 mg ou progesterona (P<sub>4</sub>) micronizada 200 mg, 1 cp/dia, uso por 12 a 14 dias.
- Esquema contínuo: E<sub>2</sub> ou VE 1 mg, 1 ou ½ cp/dia, uso contínuo + didrogesteron 10 mg ou AMP 10 mg, ½ cp/dia, ou P<sub>4</sub> micronizada 100 mg, 1 cp/dia, uso contínuo.  
Ou: E<sub>2</sub> 1 mg/noretisterona 0,5 mg, 1 cp/dia, uso contínuo.  
Ou: tibolona 1,25 mg ou 2,5 mg, 1 cp/dia.

**USO TRANSDÉRMICO**

- Esquema sequencial: E<sub>2</sub> gel, 1 mg (sachê) ou 0,75 mg (1 *puff*), 1 aplicação por dia, uso contínuo + didrogesteron 10 mg ou AMP 10 mg ou P<sub>4</sub> micronizada 200 mg, 1 cp/dia, uso por 12 a 14 dias.
- Esquema contínuo: E<sub>2</sub> gel, 1 mg (sachê) ou 0,75 mg (1 *puff*), 1 aplicação por dia, uso contínuo + didrogesteron 10 mg ou AMP 10 mg, ½ cp/dia ou P<sub>4</sub> micronizada 100 mg, 1 cp/dia, uso contínuo.

\*Pode-se usar, também, TH transdérmica na forma de adesivos.

**TERAPIA ESTROGÊNICA LOCAL**

- Terapia de 1ª linha para as mulheres ≥60 anos ou com ≥10 anos de pós-menopausa.
- Também é indicada para pacientes usuárias de TH sistêmica que continuam a apresentar sintomas persistentes da SGM.
- Esquemas terapêuticos (uso local):

  - Estriol (E<sub>3</sub>) creme, 0,5 mg/dia (baixa dose) a 1 mg/dia. Uso diário por 2 semanas, depois 1 vez por semana (*ou + se necessário*).
  - Promestrieno, óvulos 10 mg ou creme 10 mg/g. Uso diário por 20 dias, depois 1 vez/semana (*ou + se necessário*).

\*Se houver a presença de sintomas vulvares, fazer aplicação local de creme de E<sub>3</sub> ou promestrieno.

**TERAPIA NÃO HORMONAL**

- Indicação: se houver contraindicações à TH ou em mulheres que não desejam a TH.

  - Hidratantes vaginais: aplicação de 3/3 dias.
  - Lubrificantes (*se houver queixa de dispareunia*).
  - Óleo de oliva ou óleo de coco (*se houver sintomas vulvares persistentes*).

**Observação:** Em casos de persistência dos sintomas da SGM, quando há contraindicação à TH (por exemplo: câncer de mama), pode-se usar: promestrieno (óvulos ou creme) por ± 3 meses. Entretanto, essa conduta deve ser tomada, em conjunto, pela paciente e seu oncologista.

**MEDICAÇÕES DE USO NA SGM**

**Lubrificantes**

O uso de lubrificantes durante a relação sexual pode reduzir a irritação relacionada ao atrito no tecido atrófico.<sup>(26)</sup> No Brasil, encontramos vários produtos no mercado à base de água, propilenoglicol e hidroxietilcelulose em apresentação gel, disponibilizados na forma de bisnagas de 10, 50 e 100 g e sachês de 5 g. No mercado americano, existem vários produtos à base de água, de silicone e de óleo, como o óleo de oliva.<sup>(2)</sup> Eden<sup>(27)</sup> recomenda iniciar o tratamento da SGM com condutas simples como lavagem vulvar (sem usar sabonete), hidratantes vaginais e uso de óleo de oliva ou óleo de coco, que são mais efetivos que lubrificantes à base de água. Em 2013, foi publicado o estudo OVERcome, que teve como objetivo avaliar os efeitos de novas intervenções não hormonais em mulheres com câncer de mama, sendo prescritos óleo de oliva, hidratante e exercício vaginal. Os resultados mostraram melhorias significativas na função sexual e na dispareunia ( $p < 0,001$ ), e os benefícios máximos foram observados após 12 semanas de intervenção.<sup>(28)</sup>

**Hidratantes**

O uso regular de hidratantes de longa ação diminui o pH vaginal, levando-o para níveis pré-menopausais, e hidrata a mucosa vaginal, mas não melhora o índice de maturação vaginal.<sup>(26,29)</sup> Em dois estudos que compararam um hidratante vaginal com estrogênio local<sup>(30)</sup> ou com dienestrol creme,<sup>(31)</sup> foi demonstrado que os hidratantes vaginais não são tão eficazes quanto a TH na resolução da secura vaginal, mas em algumas mulheres podem diminuir, significativamente, ou até mesmo eliminar os sintomas. No Brasil, alguns dos produtos à base de polímeros sintéticos, tendo como componente principal o ácido poliacrílico, são encontrados no mercado em bisnagas com 30 g de gel. Outros hidratantes, à base de ácido hialurônico hidrolisado, são disponibilizados em apresentações de bisnagas com 24 g de gel. Eles hidratam e restabelecem a umidade por 72 horas, sendo, por isso, considerados de ação duradora. Todos os hidratantes são de uso, exclusivamente, vaginal e devem ser usados de três em três dias.

**Terapia estrogênica**

Conforme mencionado acima, a TH sistêmica, caso não haja contraindicação ao uso da estrogênio terapia, seria a primeira opção terapêutica, considerando as pacientes com SGM com <60 anos e <10 anos pós-menopausa, especialmente se as pacientes têm sintomas vasomotores e/ou têm risco aumentado para fraturas ósseas. Nesses casos, a TH é utilizada nos mesmos esquemas

preconizados para o tratamento de pacientes com sintomas vasomotores, conforme exposto no Quadro 4. Assim, vamos dar um enfoque mais detalhado sobre a TH local, visto que está indicada, especialmente, em pacientes com idade mais avançada ( $\geq 60$  anos ou  $\geq 10$  anos de pós-menopausa), período em que a SGM tem maior prevalência. A TH local é utilizada, também, em mulheres com idade  $< 60$  anos ou com  $< 10$  anos de pós-menopausa, em adição à TH sistêmica, quando esta não é tão eficaz (sintomas residuais, conforme mencionado acima). É indicada, também, para aquelas mulheres que resistem ao uso da TH sistêmica, considerando os riscos maiores e os efeitos colaterais, uma vez que eles são idade-dependentes. Há também que se levar em conta o medo de câncer, o que é muito comum entre as pacientes, quando se propõe a TH sistêmica, principalmente o câncer de mama. Existem vários tipos de estrogênios e várias formas de apresentações para uso tópico. Na Europa e no Brasil, o mais usado na terapia da SGM é o estriol ( $E_3$ ), na forma de creme vaginal 1 mg/g. Pode ser usado 1,0 mg/dia (alta dose), mas atualmente a dose recomendada é de 0,5 mg/dia (baixa dose), que vem marcada no êmbolo do aplicador. No Brasil, há produtos comerciais com apresentações em forma de creme de  $E_3$  1 mg/g, em tubos de 50 g. A prescrição deve se iniciar com uma aplicação/noite por duas semanas e, posteriormente, uma vez/semana (ou mais vezes, se necessário). A paciente deve ser orientada para aplicar o creme, profundamente, nos 2/3 superiores da vagina. Existem receptores de estrogênios na vagina, vulva e músculos do assoalho pélvico,<sup>(32)</sup> mas sabe-se hoje que, devido à origem embriológica, o 1/3 inferior da vagina, a uretra e a bexiga têm menos receptores para estrogênio.<sup>(2)</sup> Assim, se o  $E_3$  é aplicado apenas no 1/3 inferior, pode não ter o efeito esperado. O  $E_3$  permanece ligado ao receptor nuclear por tempo muito breve. É um estrogênio de ação curta, com meia-vida de 6 a 8 horas. O tratamento local, com a dose 0,5 mg/dia, não determina acúmulo de  $E_3$  no plasma<sup>(33)</sup> e, mesmo após tratamento diário por quatro semanas, a biodisponibilidade fica reduzida quase à metade.<sup>(34,35)</sup> Sendo assim, essa tem sido a dose recomendada a partir da década de 1980.<sup>(35)</sup> Algumas publicações europeias mais recentes têm testado o  $E_3$  em doses menores, sendo na forma de gel (50  $\mu\text{g}/\text{dia}$ )<sup>(36)</sup> ou pessários com  $E_3$  (0,2 e 0,03 mg/dia),<sup>(35)</sup> com resultados bastante satisfatórios,<sup>(35,36)</sup> mas ainda não disponíveis no Brasil. Outros produtos disponíveis no mercado internacional na forma de creme são o estradiol ( $E_2$ ) 0,1 mg/g,<sup>(5)</sup> o estrogênio equino conjugado (EEC) 0,625 mg/g<sup>(5)</sup> e a estrona na dose de 2-4 g/dia.<sup>(26)</sup> Os cremes devem ser aplicados, diariamente, nas duas primeiras semanas,<sup>(5)</sup> e a estrona creme deve ser usada associada a um progestagênio por curto prazo.<sup>(26)</sup> Existem, ainda, o estradiol 25  $\mu\text{g}$ , em forma de cp ou óvulos, que devem ser inseridos

via vaginal duas vezes/semana.<sup>(5)</sup> Outro medicamento é o anel de estradiol, que libera 7,5 mg/24 h, devendo ser inserido na vagina de 90/90 dias.<sup>(5)</sup> Outro produto muito utilizado é o promestrieno, um diéster do estradiol<sup>(37)</sup> (3-propil e 17b-metil éter de  $E_2$ ), de uso vaginal e com absorção sistêmica mínima.<sup>(38)</sup> Essa droga teve seu lançamento em 1974 na França, sendo usada em 34 países,<sup>(38)</sup> principalmente na Europa e no Brasil. Em revisão realizada após 40 anos de uso dessa medicação, os autores concluíram que existem poucos estudos randomizados e controlados, sendo a maioria dos estudos pequena, de curta duração e *open-label*.<sup>(38)</sup> O promestrieno é eficaz localmente.<sup>(37)</sup> Após a aplicação tópica vaginal, sua absorção sistêmica é limitada e sua biodisponibilidade é  $< 1\%$ . O tempo médio estimado para início da ação terapêutica é de cerca de sete dias e os efeitos colaterais são raros.<sup>(38,39)</sup> No Brasil, as apresentações de promestrieno são óvulos de 10 mg e creme vaginal 10 mg/g (30 g). A orientação de uso é aplicar um óvulo/dia ou um aplicador/dia de creme por 20 dias consecutivos e, posteriormente, uma vez/semana ou mais, se necessário. Na vulva, o creme pode ser aplicado em pequena porção, se presentes sintomas dessa região.

## OUTROS TRATAMENTOS DA SGM

### Ospemifeno

O ospemifeno é um SERM (*selective estrogen receptor modulator*). Ele se liga aos receptores  $ER\alpha$  e  $ER\beta$ , com afinidade ligeiramente maior ao receptor  $ER\alpha$ , tendo seu efeito agonista sobre o epitélio vaginal, com mínimo efeito endometrial.<sup>(40-42)</sup> É, portanto, uma alternativa à terapia estrogênica local e oral. Nos EUA, é o primeiro SERM aprovado para tratar dispareunia moderada a grave. Na Europa, a *European Medicines Agency* (EMA) liberou, recentemente, o seu uso para tratar de SGM moderada a grave<sup>(25,43-45)</sup> e, no Brasil, ainda não é comercializado. O evento adverso mais comum é o fogacho, ocorrendo em 7,2% das mulheres.<sup>(46)</sup> Na prescrição dessa droga, as precauções são semelhantes às aquelas com o uso de estrogênios e outros SERMs,<sup>(46)</sup> e em mulheres com câncer de mama, faltam dados na literatura.<sup>(26)</sup>

### Basedoxifeno

O basedoxifeno (BZD) é um SERM já utilizado nos EUA e associado aos EECs (EEC 0,45 mg/BZD 20,0 mg). É a primeira terapia estrogênica oral sem progestagênio aprovada pelo FDA para uso em mulher não hysterectomizada. Tem bons resultados para alívio dos sintomas vasomotores moderados a graves e prevenção de perda de massa óssea.<sup>(47,48)</sup> Essa associação de medicamentos mantém os efeitos benéficos sobre os sintomas climatéricos, osso e tecido vaginal e minimiza os efeitos estro-

gênicos sobre a mama e o endométrio, proporcionando proteção endometrial sem necessidade de progestagênios. Quando utilizada em mulheres com SGM, melhora a lubrificação vaginal, o índice de maturação vaginal e a função sexual,<sup>(47,49-51)</sup> mas ainda não é comercializada no Brasil.

### Androgênios

Já foram descritos receptores androgênicos em todo o trato geniturinário difundidos pelo clitóris, uretra, bexiga, vagina, parede vaginal anterior, vestíbulo, incluindo glândulas vestibulares maiores e menores, tecido periuretral e assoalho pélvico.<sup>(3)</sup> A influência dos androgênios na parede vaginal tem sido objeto de muitos estudos,<sup>(52)</sup> e trabalhos em animais sugerem que androgênios têm efeito direto na função e estrutura vaginal, independentemente do estradiol.<sup>(53)</sup> Os androgênios citados para uso na SGM são a DHEA e a testosterona.

### DHEA

A DHEA de uso vaginal é o equivalente sintético à DHEA endógena. Após administração vaginal, a DHEA é absorvida pelas células vaginais e metabolizada e transformada em testosterona, androsterona, estriol e estradiol.<sup>(54)</sup> Dentro da célula vaginal, a DHEA leva à ativação dos receptores de estrogênios e androgênios da parede vaginal. Os androgênios, derivados da DHEA, estimulam a formação de colágeno na lâmina própria da mucosa vaginal. Pode ocorrer um ligeiro aumento sérico da DHEA-S, estradiol e testosterona, mas não há estimulação do endométrio, devido à ausência de aromatase nesse tecido.<sup>(3,4,54)</sup> Em mulheres com SGM e dispareunia moderada a grave, o uso de DHEA intravaginal 0,5% (prasterona óvulos) 6,5 mg/dia por 12 semanas melhora o epitélio e a secção vaginal e a dispareunia.<sup>(55)</sup> O uso dessa droga por 12 a 52 semanas não provoca estímulo significativo no endométrio<sup>(54,56)</sup> e, quanto ao risco de câncer de mama, não existem estudos publicados.<sup>(54)</sup> A DHEA de uso vaginal é apresentada em óvulos na dose de 6,5 mg e foi aprovada pelo FDA para tratamento da dispareunia moderada a grave no climatério. Em outros países ainda está para ser aprovada.<sup>(3,55)</sup> Esse medicamento ainda não é comercializado no Brasil.

### Testosterona

A testosterona tem sido bastante investigada para o tratamento de sintomas genitais pós-menopáusicos.<sup>(52)</sup> Além do efeito direto estrogênio-independente na estrutura e função vaginal, há aumento local da densidade das fibras nervosas e da vasodilatação, com melhora nas secreções mucosas.<sup>(57)</sup> O efeito androgênico na formação de colágeno pode explicar o efeito positivo

da testosterona na atrofia urogenital e melhora dos sintomas da SGM.<sup>(58)</sup> Os dados da literatura são escassos quando se avaliam os efeitos diretos da terapia com testosterona sistêmica no tratamento da SGM.<sup>(3)</sup> Ela tem sido utilizada por via oral, intramuscular ou transdérmica, associada ou não aos estrogênios. Parece melhorar o fluxo sanguíneo, o epitélio e o depósito de glicogênio na vagina.<sup>(3,59-62)</sup> Para uso vaginal, as doses utilizadas variam de 2 e 5 mg, ocorrendo, no entanto, uma elevação da testosterona sérica total.<sup>(63,64)</sup> Em trabalho realizado no Brasil, a dose 300 µg/g de propionato de testosterona em creme de silicone melhorou o ISV, o pH vaginal e a quantidade de lactobacilos, mas não melhorou a citologia vaginal.<sup>(52)</sup> Apesar dos trabalhos citados acima, ainda é necessário testar sua eficácia e segurança na SGM, particularmente em mulheres com câncer de mama.<sup>(3)</sup> Em 2018, a ISSWSH<sup>(3)</sup> publicou uma revisão sobre o uso de testosterona vaginal na SGM, constatando que são poucos estudos realizados, sendo os trabalhos de curta duração (4 a 12 semanas), com amostras pequenas (10 a 80 mulheres) e, às vezes, com uso apenas de dose única. Concluiu-se, então, que os dados disponíveis são insuficientes para apoiar o uso de testosterona vaginal na SGM, havendo a necessidade da realização de mais estudos sobre o tema. No Consenso Global sobre a terapia com testosterona na mulher, publicado em 2019, não há nenhuma citação do uso dessa medicação na SGM.<sup>(65)</sup> Nenhuma preparação de testosterona está aprovada para uso em mulheres até o momento<sup>(3)</sup> e no Brasil não há nenhum produto contendo testosterona e comercializado com indicação para seu uso em mulheres no climatério.

### Laser vaginal

Para tratamento dos sintomas vaginais decorrentes do hipoestrogenismo, a terapia com *laser* tem sido utilizada. O tratamento com *laser*, de modo geral, emprega o calor, que gera um dano térmico controlado, estimulando os fibroblastos a produzirem a neocolagênese. O aumento da temperatura determina a remodelação do colágeno, o novo colágeno, e a melhoria geral na rigidez e elasticidade do tecido vaginal. Sabe-se que a perda da rugosidade e elasticidade vaginal, relacionada ao climatério, é devida à quebra do colágeno que sustenta o epitélio da vagina. Até o momento são utilizados o *laser* de CO<sub>2</sub> e o *laser* de érbium. O *laser* de CO<sub>2</sub> é a primeira geração de *laser* usado para tratamento da SGM. Esse tipo de *laser* tem o comprimento de onda de 10.600 nm, estimula e promove a regeneração das fibras de colágeno e restaura a hidratação e a elasticidade da mucosa vaginal. O *laser* de érbium (Er:YAG) é a segunda geração de *laser*, usada para tratamento da SGM. Tem o comprimento de onda de 2.940 nm (infravermelho-mé-

dio), com 10 a 15 vezes mais afinidade pela absorção de água do que o *laser* de CO<sub>2</sub>. O tratamento com esse tipo de *laser* determina um efeito térmico secundário mais profundo e permite o aquecimento controlado do alvo, que é a mucosa vaginal.<sup>(66-68)</sup> O *laser* de CO<sub>2</sub> fracionado aplicado na vagina atrofica determina que o epitélio fique mais espesso, com células epiteliais de maior diâmetro, ricas em glicogênio, aumenta os lactobacilos e reduz o pH vaginal.<sup>(2,67,69)</sup> O tratamento é ambulatorial e não é necessário utilizar anestesia ou analgésicos, mas, se a paciente desejar, pode ser aplicado creme anestésico tópico antes do tratamento.<sup>(68,70)</sup> Há necessidade de treinamento técnico-profissional específico para a sua utilização. Vários trabalhos têm sido publicados na literatura internacional, com bons resultados com o tratamento.<sup>(66,71-73)</sup> Em uma revisão sistemática, foram identificados 165 artigos publicados sobre terapia com *laser* para SGM, porém não foi encontrado nenhum estudo clínico randomizado (nível A de evidência).<sup>(68)</sup> Em alguns trabalhos analisados, a melhora da SGM ocorre logo após o primeiro tratamento, enquanto em outros ocorre após o segundo ou terceiro tratamento. A maioria das mulheres não tem relatado nenhum desconforto genital e aquelas com algum desconforto relatam melhora em um a dois dias. As queixas mais comuns são a sensação de aquecimento local, vermelhidão e inchaço. As atividades regulares de vida podem ser retomadas no mesmo dia e as relações sexuais, em uma semana.<sup>(68)</sup> O ápice da melhora do ISV ocorre após seis semanas, sendo mantido até 24 semanas, quando as pacientes relatam gratificação sexual e melhora no rejuvenescimento vaginal e recomendariam o tratamento para outras mulheres.<sup>(71)</sup> No Brasil, Cruz *et al.* (2018) realizaram um estudo randomizado controlado com mulheres entre 45 e 70 anos e concluíram que o *laser* de CO<sub>2</sub> isolado ou associado ao E<sub>3</sub> creme tópico é uma boa opção terapêutica para SGM.<sup>(74)</sup> Apesar dos bons resultados apresentados na literatura, há uma preocupação grande com a segurança durante o tratamento com o *laser* vaginal, devido à ausência de estudos adequados que avaliem as complicações a médio e longo prazo como, por exemplo, provocar lesões em órgãos adjacentes, em nervos e vasos, estenoses ou úlceras. Além disso, há falta de estudos sobre a eficácia do tratamento em longo prazo. Em abril de 2018, a *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* (SOGC) se posicionou, afirmando que a terapia intravaginal com *laser* para tratamento de SGM e incontinência urinária de esforço permanece em caráter experimental e novos trabalhos devem ser executados para estabelecer a sua segurança e eficácia após longo prazo.<sup>(75)</sup> Em julho de 2018, o FDA não autorizou e nem aprovou o uso de dispositivo baseado em energia para tratamento da SGM, incontinência urinária ou disfunção sexual<sup>(76)</sup> e, em agosto do

mesmo ano, houve uma manifestação semelhante do *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG).<sup>(77)</sup> Em 2019, várias sociedades médicas, como a *International Urogynecological Association* (IUGA),<sup>(78)</sup> *International Continence Society* (ICS) e *International Society for the Study of Vulvovaginal Disease* (ISSVD),<sup>(79)</sup> se manifestaram recomendando cautela, enquanto aguardam publicações que avaliem o risco de complicações, de segurança e eficácia em longo prazo. No Brasil, as Comissões Especializadas da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia – Febrasgo [Comissão Nacional Especializada (CNE) de Trato Genital Inferior, CNE de Uroginecologia Cirúrgica e CNE de Sexologia] fizeram uma recomendação orientando que estudos maiores e randomizados são necessários para avaliar os resultados e complicações em longo prazo.<sup>(80)</sup> Apesar dessas considerações, o tratamento vaginal com *laser* tem sido realizado em vários países. O tratamento com *laser* está em ascensão, a uma taxa de 26% ao ano, e a estimativa é que triplique em cinco anos.<sup>(81)</sup> Os resultados, até o momento, apontam que pode ser uma opção para pacientes com contraindicação ao uso de estrogênio local, como é o caso das pacientes portadoras de câncer de mama, quando elas não apresentam melhora com hidratantes vaginais. No entanto, há necessidade de aguardar publicações mais consistentes.

## REFERÊNCIAS

- Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. 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*. 2014;21(10):1063-8. doi: 10.1097/GME.0000000000000329
- Behnia-Willison F, Sarraf S, Miller J, Mohamadi B, Care AS, Lam A, et al. Safety and long-term efficacy of fractional CO<sub>2</sub> laser treatment in women suffering from genitourinary syndrome of menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;213:39-44. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.03.036
- Simon JA, Goldstein I, Kim NN, Davis SR, Kellogg-Spadt S, Lowenstein L, et al. The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Menopause*. 2018;25(7):837-47. doi: 10.1097/GME.0000000000001138
- Naumova I, Castelo-Branco C. Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy. *Int J Womens Health*. 2018;10:387-95. doi: 10.2147/IJWH.S158913
- Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(1):87-94. doi: 10.4065/mcp.2009.0413
- Palma F, Volpe A, Villa P, Cagnacci A; Writing group of AGATA study. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study. *Maturitas*. 2016;83:40-4. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.09.001
- Pandit L, Ouslander JG. Postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Am J Med Sci*. 1997;314(4):228-31. doi: 10.1097/00000441-199710000-00004
- Nappi RE, Palacios S, Panay N, Particco M, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in four European countries: evidence from the European REVIVE Survey. *Climateric*. 2016;19(2):188-97. doi: 10.3109/13697137.2015.1107039

9. Barlow DH, Cardozo LD, Francis RM, Griffin M, Hart DM, Stephens E, et al. Urogenital ageing and its effect on sexual health in older British women. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(1):87-91. doi: 10.1111/j.1471-0528.1997.tb10655.x
10. Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. *Maturitas*. 1995;22 Suppl:S1-85. doi: 10.1016/0378-5122(95)00956-6
11. Crandall CJ. Treatment of vulvovaginal atrophy. *JAMA*. 2019;322(19):1910-1. doi: 10.1001/jama.2019.15100
12. Milech A, Peixoto MC. Quadro clínico. In: Oliveira JEP, Milech A, editores. *Diabetes Mellitus: clínica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar*. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 33-44.
13. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, Pérez SC, Rees M, Yang C, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas*. 2016;91:153-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.06.001
14. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728-53. doi: 10.1097/GME.0000000000000921
15. Goldstein I. Recognizing and treating urogenital atrophy in postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010;19(3):425-32. doi: 10.1089/jwh.2009.1384
16. Johnston SL, Farrell SA, Bouchard C, Farrell SA, Beckerson LA, Comeau M, et al. The detection and management of vaginal atrophy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2004;26(5):503-15. doi: 10.1016/s1701-2163(16)30662-4
17. Notelovitz M. Urogenital aging: solutions in clinical practice. *Int J Gynaecol Obstet*. 1997;59 Suppl 1:S35-9. doi: 10.1016/s0020-7292(97)90197-1
18. Chism LA. Overcoming resistance and barriers to the use of local estrogen therapy for the treatment of vaginal atrophy. *Int J Womens Health*. 2012;4:551-7. doi: 10.2147/IJWH.S36026
19. Fait T. Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice. *Drugs Context*. 2019;8:212551. doi: 10.7573/dic.212551
20. Palacios S, Castelo-Branco C, Currie H, Mijatovic V, Nappi RE, Simon J, et al. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: a practical guide. *Maturitas*. 2015;82(3):308-13. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.07.020
21. Nappi RE, Cucinella L. Advances in pharmacotherapy for treating female sexual dysfunction. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(6):875-87. doi: 10.1517/14656566.2015.1020791
22. Mendoza N, Abad P, Baró F, Cancelo MJ, Llana P, Manubens M, et al. Spanish Menopause Society position statement: use of tibolone in postmenopausal women. *Menopause*. 2013;20(7):754-60. doi: 10.1097/GME.0b013e31827b18c5
23. Biglia N, Maffei S, Lello S, Nappi RE. Tibolone in postmenopausal women: a review based on recent randomised controlled clinical trials. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(11):804-14. doi: 10.3109/09513590.2010.495437
24. Tibolone Advisory Board. Guideline for the use of tibolone in South Africa. *S Afr J Obstet Gynaecol*. 2011;17(2):31-5.
25. Pompei LM, Machado RB, Wender MCO, Fernandes CE, editores. *Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa*. São Paulo: SOBRAC/Leitura Médica; 2018.
26. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20(9):888-902. doi: 10.1097/GME.0b013e3182a122c2
27. Eden J. Endocrine dilemma: managing menopausal symptoms after breast cancer. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(3):R71-7. doi: 10.1530/EJE-15-0814
28. Juraskova I, Jarvis S, Mok K, Peate M, Meiser B, Cheah BC, et al. The acceptability, feasibility, and efficacy (Phase I/II Study) of the OVERcome (Olive Oil, Vaginal Exercise, and Moisturizer) intervention to improve dyspareunia and alleviate sexual problems in women with breast cancer. *J Sex Med*. 2013;10(10):2549-58. doi: 10.1111/jsm.12156
29. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric*. 2016;19(2):151-61. doi: 10.3109/13697137.2015.1124259
30. Nachtigall LE. Comparative study: Replens versus local estrogen in menopausal women. *Fertil Steril*. 1994;61(1):178-80. doi: 10.1016/s0015-0282(16)56474-7
31. Bygdeman M, Swahn ML. Replens versus dienestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas*. 1996;23(3):259-63. doi: 10.1016/0378-5122(95)00955-8
32. Palacios P. Managing urogenital atrophy. *Maturitas*. 2009;63(4):315-8. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.04.009
33. Heimer GM, Englund DE. Plasma oestriol following vaginal administration: morning versus evening insertion and influence on food. *Maturitas*. 1986;8(3):239-43. doi: 10.1016/0378-5122(86)90031-9
34. Rigg LA, Hermann H, Yen SSC. Absorption of estrogens from vaginal creams. *N Engl J Med*. 1978;298(4):195-7. doi: 10.1056/NEJM197801262980406
35. Griesser H, Skonietzki S, Fischer T, Fielder K, Suesskind M. Low dose estriol pessaries for the treatment of vaginal atrophy: a double-blind placebo-controlled trial investigating the efficacy of pessaries containing 0.2mg and 0.03mg estriol. *Maturitas*. 2012;71(4):360-8. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.12.022
36. Caruso S, Cianci S, Amore FF, Ventura B, Bambili E, Spadola S, et al. Quality of life and sexual function of naturally postmenopausal women on an ultralow-concentration estriol vaginal gel. *Menopause*. 2015;23(1):47-54. doi: 10.1097/GME.0000000000000485
37. Pompei LM, Fernandes CE, Melo NR. Promestrieno no tratamento da atrofia vulvovaginal: revisão sistemática. *Femina*. 2010;38(7):359-65.
38. Del Pup L, Di Francia R, Cavaliere C, Facchini G, Giorda G, De Paoli P, et al. Promestrieno, a specific topic estrogen. Review of 40 years of vaginal atrophy treatment: is it safe even in cancer patients? *Anticancer Drugs*. 2013;24(10):989-98. doi: 10.1097/CAD.0b013e328365288e
39. Lester J, Pahouja G, Andersen B, Lustberg M. Atrophic vaginitis in breast cancer survivors: a difficult survivorship issue. *J Pers Med*. 2015;25(2):50-66. doi: 10.3390/jpm5020050
40. Archer DF, Goldstein SR, Simon JA, Waldbaum AS, Sussman SA, Altomare C, et al. Efficacy and safety of ospemifene in postmenopausal women with moderate-to-severe vaginal dryness: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Menopause*. 2019;26(6):611-21. doi: 10.1097/GME.0000000000001292
41. Simon J, Portman D, Mabey RG Jr; Ospemifene Study Group. Long-term safety of ospemifene (52-week extension) in the treatment of vulvar and vaginal atrophy in hysterectomized postmenopausal women. *Maturitas*. 2014;77(3):274-81. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.12.005
42. Goldstein SR, Bachmann GA, Koninckx PR, Lin VH, Portman DJ, Ylikorkala O, et al. Ospemifene 12-month safety and efficacy in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric*. 2014;17(2):173-82. doi: 10.3109/13697137.2013.834493
43. Burich RA, Mehta NR, Wurz GT, McCall JL, Greenberg BE, Bell KE, et al. Ospemifene and 4-hydroxyospemifene effectively prevent and treat breast cancer in the MTag.Tg transgenic mouse model. *Menopause*. 2012;19(1):96-103. doi: 10.1097/gme.0b013e318223e82a
44. Kangas L, Unkila M. Tissue selectivity of ospemifene: pharmacologic profile and clinical implications. *Steroids*. 2013;78(12-13):1273-80. doi: 10.1016/j.steroids.2013.09.003
45. Shin JJ, Kim SK, Lee JR, Suh CS. Ospemifene: a novel option for the treatment of vulvovaginal atrophy. *J Menopausal Med*. 2017;23(2):79-84. doi: 10.6118/jmm.2017.23.2.79
46. Cui Y, Zong H, Yan H, Li N, Zhang Y. The efficacy and safety of ospemifene in treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*. 2014;11(2):487-97. doi: 10.1111/jsm.12377
47. Parish SJ, Gillespie JA. The evolving role of oral hormonal therapies and review of conjugated estrogens/bazedoxifene for the management of menopausal symptoms. *Postgrad Med*. 2017;129(3):340-51. doi: 10.1080/00325481.2017.1281083

48. Pickar JH, Yeh IT, Bachmann G, Speroff L. Endometrial effects of a tissue selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens as a menopausal therapy. *Fertil Steril*. 2009;92(3):1018-24. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.05.094
49. Kagan R, Williams RS, Pan K, Mirkin S, Pickar JH. A randomized, placebo- and active-controlled trial of bazedoxifene/conjugated estrogens for treatment of moderate to severe vulvar/vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause*. 2010;17(2):281-9. doi: 10.1097/GME.0b013e3181b7c65f
50. Lobo RA. Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(4):220-31. doi: 10.1038/nrendo.2016.164
51. Bachmann G, Bobula J, Mirkin S. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on quality of life in postmenopausal women with symptoms of vulvar/vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010;13(2):132-40. doi: 10.3109/13697130903305627
52. Fernandes T, Costa-Paiva LH, Pedro AO, Baccaro LFC, Pinto-Neto AM. Efficacy of vaginally applied estrogen, testosterone, or polyacrylic acid on vaginal atrophy: a randomized controlled trial. *Menopause*. 2016;23(7):792-8. doi: 10.1097/GME.0000000000000613
53. Pessina MA, Hoyt RF Jr, Goldstein I, Traish AM. Differential regulation of the expression of estrogen, progesterone, and androgen receptors by sex steroid hormones in the vagina: immunohistochemical studies. *J Sex Med*. 2006;3(5):804-14. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00290.x
54. Portman DJ, Goldstein SR, Kagan R. Treatment of moderate to severe dyspareunia with intravaginal prasterone therapy: a review. *Climacteric*. 2019;22(1):65-72. doi: 10.1080/13697137.2018.1535583
55. Labrie F, Archer DF, Martel C, Vaillancourt M, Montesino M. Combined data of intravaginal prasterone against vulvovaginal atrophy of menopause. *Menopause*. 2017;24(11):1246-56. doi: 10.1097/GME.0000000000000910
56. Portman DJ, Labrie F, Archer DF, Bouchard C, Cusan L, Girard G, et al. Lack of effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA, prasterone) on the endometrium in postmenopausal women. *Menopause*. 2015;22(12):1289-95. doi: 10.1097/GME.0000000000000470
57. Berger L, El-Alfy M, Martel C, Labrie F. Effects of dehydroepiandrosterone, Premarin and Acolbifene on histomorphology and sex steroid receptors in the rat vagina. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;96(2):201-15.
58. Baldassarre M, Giannone FA, Foschini MP, Battaglia C, Busacchi P, Venturoli S, et al. Effects of long-term high dose testosterone administration on vaginal epithelium structure and estrogen receptor- $\alpha$  and - $\beta$  expression of young women. *Int J Impot Res*. 2013;25(5):172-7. doi: 10.1038/ijir.2013.9
59. Heard-Davison A, Heiman JR, Kuffel S. Genital and subjective measurement of the time course effects of an acute dose of testosterone vs. placebo in postmenopausal women. *J Sex Med*. 2007;4(1):209-17. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00406.x
60. Salinger SL. Proliferative effect of testosterone propionate on human vaginal epithelium. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1950;4(3):265-84. doi: 10.1530/acta.0.0040265
61. Panay N, Al-Azzawi F, Bouchard C, Davis SR, Eden J, Lodhi I, et al. Testosterone treatment of HSDD in naturally menopausal women: the ADORE study. *Climacteric*. 2010;13(2):121-31. doi: 10.3109/13697131003675922
62. Davis SR, Moreau M, Kroll R, Bouchard C, Panay N, Gass M, et al. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *N Engl J Med*. 2008;359(19):2005-17. doi: 10.1056/NEJMoa0707302
63. Apperloo M, Midden M, van der Stege J, Wouda J, Hoek A, Weijmar Schultz W. Vaginal application of testosterone: a study on pharmacokinetics and the sexual response in healthy volunteers. *J Sex Med*. 2006;3(3):541-9. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00212.x
64. Melisko ME, Goldman ME, Hwang J, De Luca A, Fang S, Esserman LJ, et al. Vaginal testosterone cream vs estradiol vaginal ring for vaginal dryness or decreased libido in women receiving aromatase inhibitors for early-stage breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(3):313-9. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3904
65. Davis SR, Baber R, Panay N, Bitzer J, Perez SC, Islam RM, et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(10):4660-6. doi: 10.1210/jc.2019-01603
66. Salvatore S, Nappi RE, Zerbinati N, Calligaro A, Ferrero S, Origoni M, et al. A 12-week treatment with fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climacteric*. 2014;17(4):363-9. doi: 10.3109/13697137.2014.899347
67. Gambacciani M, Palacios S. Laser therapy for the restoration of vaginal function. *Maturitas*. 2017;99:10-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.01.012
68. Arunkalaivanan A, Kaur H, Onuma O. Laser therapy as a treatment modality for genitourinary syndrome of menopause: a critical appraisal of evidence. *Int Urogynecol J*. 2017;28(5):681-5. doi: 10.1007/s00192-017-3282-y
69. González 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. *Int Urogynecol J*. 2018;29(2):211-5. doi: 10.1007/s00192-017-3352-1
70. Sokol ER, Karram MM. An assessment of the safety and efficacy of a fractional CO2 laser system for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2016;23(10):1102-7. doi: 10.1097/GME.0000000000000700
71. Arroyo C. Fractional CO2 laser treatment for vulvovaginal atrophy symptoms and vaginal rejuvenation in perimenopausal women. *Int J Womens Health*. 2017;9:591-5. doi: 10.2147/IJWH.S136857
72. Sokol ER, Karram MM. Use of a novel fractional CO2 laser for the treatment of genitourinary syndrome of menopause: 1-year outcomes. *Menopause*. 2017;24(7):810-4. doi: 10.1097/GME.0000000000000839
73. Athanasiou S, Pitsouni E, Grigoriadis T, Zacharakis D, Falagas ME, Salvatore S, et al. Microablative fractional CO2 laser for the genitourinary syndrome of menopause: up to 12-month results. *Menopause*. 2019;26(3):248-55. doi: 10.1097/GME.0000000000001206
74. Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, Strufaldi R, Fonseca FLA, Santiago LHS, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause*. 2018;25(1):21-8. doi: 10.1097/GME.0000000000000955
75. Walter JE, Larochelle A. No. 358-intravaginal laser for genitourinary syndrome of menopause and stress urinary incontinence. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40(4):503-11. doi: 10.1016/j.jogc.2017.11.040
76. Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on efforts to safeguard women's health from deceptive health claims and significant risks related to devices marketed for use in medical procedures for "vaginal rejuvenation" [Internet]. 2018 Jul [cited 2019 Dec 12]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-efforts-safeguard-womens-health-deceptive-health-claims>
77. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Rounds [Internet]. 2018 Aug [cited 2019 Dec 12]. Available from: <https://www.acog.org/About-ACOG/ACOG-Departments/ACOG-Rounds>.
78. Shobeiri AS, Kerkhof MH, Minassian VA, Bazi T; IUGA Research and Development Committee. IUGA committee opinion: laser-based vaginal devices for treatment of stress urinary incontinence, genitourinary syndrome of menopause, and vaginal laxity. *Int Urogynecol J*. 2019;30(3):371-6. doi: 10.1007/s00192-018-3830-0
79. Preti M, Vieira-Baptista P, Digesu GA, Bretschneider CE, Damaser M, Demirkesen O, et al. The clinical role of LASER for vulvar and vaginal treatments in gynecology and female urology: an ICS/ISSVD best practice consensus document. *NeuroUrol Urodyn*. 2019;38(3):1009-23. doi: 10.1002/nau.23931
80. Manifestação da Febrasgo, através das suas Comissões Nacionais Especializadas, sobre o tema Rejuvenescimento Vaginal. *Femina*. 2018;46(5):284-94.
81. Benedetto AV. What's new in cosmetic dermatology. *Dermatol Clin*. 2019;37(1):117-28. doi: 10.1016/j.det.2018.08.002