



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA**

**DANIELA GALVÃO BARROS DE OLIVEIRA**

**DIODO EMISSOR DE LUZ NO TRATAMENTO DA SÍNDROME GENITURINÁRIA  
EM SOBREVIVENTES DE CÂNCER DE MAMA: ENSAIO CLÍNICO  
RANDOMIZADO**

**TESE DE DOUTORADO**

**Salvador- Bahia**

**2024**

DANIELA GALVÃO BARROS DE OLIVEIRA

**DIODO EMISSOR DE LUZ NO TRATAMENTO DA SÍNDROME GENITURINÁRIA  
EM SOBREVIVENTES DE CÂNCER DE MAMA: ENSAIO CLÍNICO  
RANDOMIZADO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para obtenção do título de doutora em Medicina e Saúde Humana Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Patrícia Virgínia Silva Lordêlo Garboggini  
Co-orientadora: Carina Oliveira dos Santos

**Salvador- Bahia  
2024**

Dedico este trabalho a todas as pacientes que padeceram com o câncer e que buscam pelo retorno a uma melhor qualidade de vida.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me permitir vivenciar tão grandes experiências e me fazer sentir que tudo tem seu tempo.

À minha orientadora professora Dra. Patrícia Lordêlo por ter me acolhido no grupo de pesquisa do Centro de Atenção ao Assoalho Pélvico, que se tornou um mundo de novas vivências incríveis.

A meu esposo, por todo o amor, a compreensão com minhas horas de ausência e por todo o seu carinho.

À minha filha Helena por ter chegado na minha vida e mudado o todo.

À minha mãe por todo o seu carinho incondicional.

A meu pai por todo o incentivo à minha formação e pela tranquilidade de que tudo ia dar certo.

Aos meus irmãos, pela torcida.

À minha companheira de mestrado Cecília Alvares por ter dividido comigo o tempo, as ideias, soluções e a energia.

À família CAAP, por todo o acolhimento e as amizades construídas, Laizza Santana, Tâmara Gomes, Priscila Baqueiro, Teresa Alenkar e Alcina Teles.

À professora Dra. Priscila Godoy que sempre dedicou um tempo para uma mensagem de incentivo e pelo seu cuidado, especialmente em tempos de pandemia.

Aos estudantes que muito contribuíram para a execução do trabalho e a coleta dos dados, em especial, Ivone Ferreira, Emylle Anunciação, Augusto Marianno, Júlia Lopes, nossos braços direito e esquerdo.

Aos funcionários do Instituto Patrícia Lordêlo por toda a sua paciência.

Aos pacientes e familiares pela confiança quanto à execução da pesquisa.

Aos colegas encaminhadores que acreditaram na boa elaboração e condução da pesquisa.

Ao Programa de Pós-Graduação da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública por promover uma construção ampla de conhecimento.

## RESUMO

**Introdução:** A Síndrome Geniturinária da Menopausa (SGM) em sobreviventes do câncer de mama (CM) está associada aos efeitos colaterais do tratamento desta neoplasia. O Diodo Emissor de Luz (LED) é um instrumento potencialmente capaz de estimular os tecidos epiteliais. **Objetivo:** Analisar os efeitos do LED azul na SGM, evolução de sintomas, qualidade de vida, função sexual e segurança. Avaliar a concordância entre examinadores do índice de maturação vaginal (IMV). **Material e métodos:** Ensaio clínico randomizado 1:1, duplo-cego, sobreviventes de CM estadio 0-III, de 18-65 anos, com pelo menos um sinal e sintoma de SGM. Excluídas grávidas, uso de reposição hormonal, infecção vaginal, compreensão prejudicada, impossibilidade de posicionamento ou metástase. Consistiu em 5 sessões semanais de 8 minutos de LED 405nm ou *sham* associados cinesioterapia do assoalho pélvico. A resposta ao tratamento foi realizada pela comparação de dados de antes e após 3 semanas, 2 e 3 meses pelo IMV, Índice de Saúde Vaginal (ISV) e dos questionários ICIQ-SF, FACT-B+4, FSFI, FGSIS, QSF e Likert. Amostra estimada de 74 pacientes, (acrescido de 10% para possíveis perdas). **Resultado:** 80 pacientes foram triadas, 77 randomizadas e 63 completaram o tratamento, 34 no grupo de LED e 29 no controle. As médias de idade foram 53, ( $\pm 8,6$ ) e 50,4 anos ( $\pm 8,2$ ), no grupo LED e *sham*, ( $p = 0,175$ ). Não houve diferença nas características sociodemográficas ou nas clínicas sendo o ISV= $15,9 (\pm 3,9)$  e  $14,8 (\pm 3,5)$ , ( $p = 0,25$ ) no grupo LED e grupo *sham*. A mediana do IMV basal foi de 44 (0-54) e 21,5 (0-21) ( $p = 0,543$ ). Observou-se uma redução do pH e do ICIQ-SF, aumento do FGSIS e índice de saúde vaginal na 1ª reavaliação, no grupo LED em comparação com o controle. Também identificado incremento da qualidade de vida em alguns domínios do FACT-B, e de sintomas por escala visual numérica, no grupo LED, porém, sem diferença nos testes intergrupos. Em ambos os grupos houve um predomínio de pacientes satisfeitas ou muito satisfeitas. O IMV apresentou índice de concordância intraclasse de 0,94 para medidas médias e 0,89 para medidas individuais. **Conclusão:** O diodo emissor de luz azul mostrou-se seguro e bem tolerado sem eventos adversos relevantes, porém, com impacto positivo sobre a SGM, no entanto, sem efeito duradouro até a Terceira reavaliação com o protocolo utilizado. O índice de maturação vaginal mostrou-se um parâmetro consistente de avaliação entre examinadores.

**Palavas-chave:** Neoplasia de mama, vaginite atrófica, fototerapia, menopausa, lasers.

## ABSTRACT

**Introduction:** Menopausal Genitourinary Syndrome (GMS) in breast cancer (BC) survivors is associated with side effects of the treatment of this neoplasm. The Light Emitting Diode (LED) is an instrument potentially capable of stimulating epithelial tissues. **Objective:** To analyze the effects of blue LED on SGM, symptom evolution, quality of life, sexual function and safety. To evaluate the agreement between examiners of the vaginal maturation index (VMI). **Material and methods:** Randomized 1:1, double-blind clinical trial, survivors of stage 0-III BC, aged 18-65 years, with at least one sign and symptom of SGM. Pregnant women, use of hormone replacement therapy, vaginal infection, impaired understanding, impossibility of positioning or metastasis were excluded. It consisted of 5 weekly 8-minute sessions of 405nm LED or sham associated with pelvic floor kinesiotherapy. The response to treatment was determined by comparing data from before and after 3 weeks, 2 and 3 months using VMI, Vaginal Health Index (ISV) and the ICIQ-SF, FACT-B+4, FSFI, FGSIS, QSF and Likert questionnaires. Estimated sample of 74 patients (plus 10% for possible losses). **Result:** 80 patients were screened, 77 randomized and 63 completed treatment, 34 in the LED group and 29 in the control group. The average ages were 53 ( $\pm 8.6$ ) and 50.4 years ( $\pm 8.2$ ) in the LED and sham groups ( $p = 0.175$ ). There was no difference in sociodemographic or clinical characteristics, with ISV=15.9 ( $\pm 3.9$ ) and 14.8 ( $\pm 3.5$ ), ( $p = 0.25$ ) in the LED group and sham group. The median baseline IMV was 44 (0-54) and 21.5 (0-21) ( $p = 0.543$ ). A reduction in pH and ICIQ-SF, an increase in FGSIS and vaginal health index at the 1st reassessment was observed in the LED group compared to the control. An increase in quality of life was also identified in some domains of the FACT-B, and in symptoms using a numerical visual scale, in the LED group, however, with no difference in the intergroup tests. In both groups there was a predominance of satisfied or very satisfied patients. The VMI presented an intraclass agreement index of 0.94 for average measurements and 0.89 for individual measurements. **Conclusion:** Blue light-emitting diode proved to be safe and well tolerated without relevant adverse events, however, with a positive impact on SGM, however, without lasting effect until the Third reevaluation with the protocol used. The vaginal maturation index proved to be a consistent evaluation parameter between examiners.

**Keywords:** Breast neoplasms, atrophic vaginitis, phototherapy, menopause, lasers.

## **INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS**

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP)

Instituto Patrícia Lordêlo (IPL)

BMCITO Laboratório de Análises Clínicas

Instituto de Farmácia da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

**FONTE DE FINANCIAMENTO**

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Código de Financiamento 001

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1. COMPARAÇÃO DA MORFOLOGIA DO EPITÉLIO EPIDÉRMICO VERSUS VAGINAL. ....	22
FIGURA 2. PROFUNDIDADE DE PENETRÂNCIA DAS ONDAS DE LED NA PELE A PARTIR DO COMPRIMENTO DE ONDA .....	28
FIGURA 3. O ESPECTRO ELETROMAGNÉTICO .....	27
FIGURA 4 VISÃO PANORÂMICA DO EQUIPAMENTO. MODELO ENERGY DA MARCA DGM® .....	35
FIGURA 5. FONTE DE EMISSÃO DO LED COM E SEM O DISPOSITIVO PLÁSTICO DESCARTÁVEL DE PROTEÇÃO. ANO DE FABRICAÇÃO 2019.....	35
FIGURA 6. TUBETE ACRÍLICO DESCARTÁVEL .....	36
FIGURA 7. FLUXOGRAMA DE PLANEJAMENTO DO ESTUDO .....	43
FIGURA 8. FLUXOGRAMA DE EXECUÇÃO DO ESTUDO .....	45

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1. COMPARAÇÃO DOS DADOS DEMOGRÁFICOS ENTRE OS GRUPOS .....	47
TABELA 2. COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ENTRE OS GRUPOS .....	48
TABELA 4. ANÁLISE INTRA E INTERGRUPO DA MATURAÇÃO E SAÚDE VAGINAL .....	51
TABELA 5. PH VAGINAL .....	52
TABELA 5. ÍNDICE DE SAÚDE VAGINAL .....	53
TABELA 3. ICIQ .....	54
TABELA 6. FSFI .....	55
TABELA 7. QSF .....	56
TABELA 8. FGSIS .....	56
TABELA 9. ASPECTOS DOS DOMÍNIOS DO QUESTIONÁRIO FACT-B+4. ....	58
TABELA 10.EVN .....	59
TABELA 11. COMPARAÇÃO DA ESCALA LIKERT PARA AVALIAÇÃO INTRA E INTERGRUPOS AO LONGO DO TEMPO .....	60

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1. GRAVIDADE DE DISTRIBUIÇÃO DO IMV .....	49
GRÁFICO 2. VARIAÇÃO DO PH VAGINAL .....	52
GRÁFICO 3. EVOLUÇÃO DO ÍNDICE DE SAÚDE VAGINAL .....	54
GRÁFICO 4. EVOLUÇÃO DO FGSIS .....	57
GRÁFICO 5. EVOLUÇÃO DO FACT-B.....	58
GRÁFICO 6. CONCORDÂNCIA DOS LAUDOS CITOLÓGICOS DE ÍNDICE DE MATURAÇÃO VAGINAL EM SERVIÇO LABORATORIAL TERCIÁRIO E REVISÃO CENTRAL.....	62

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ADAB</b>	Ambulatório Docente-Assistencial da Bahiana
<b>AJCC</b>	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
<b>ASCO</b>	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
<b>CAAE</b>	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
<b>CAAP</b>	Centro de Atenção ao Assoalho Pélvico
<b>CAPES</b>	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
<b>CEP</b>	Comitê de Ética em Pesquisa
<b>CO2</b>	Gás carbônico
<b>CTC</b>	<i>Common Toxicity Criteria</i>
<b>DP</b>	Desvio Padrão
<b>EBMSP</b>	Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
<b>EVN</b>	Escala Visual Numérica
<b>Er: YAG</b>	Érbio - Itrio-Alumínio-Granada
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FACT-B</b>	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Cancer</i>
<b>FGSIS</b>	<i>Female Genital Self-Image Scale</i>
<b>FSFI</b>	<i>Female Sexual Function Index</i>
<b>GC</b>	Grupo Controle
<b>GL</b>	Grupo LED
<b>ICIQ-SF</b>	<i>International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form</i>
<b>IQ</b>	Intervalo Interquartil
<b>INCA</b>	Instituto Nacional do Câncer
<b>ISV</b>	Índice de Saúde Vaginal
<b>J</b>	Joules
<b>LASER</b>	<i>Ligth Amplification by Stimulated Emission Radiation</i>
<b>LED</b>	<i>Light-emitting diodes</i>
<b>LH-RH</b>	Hormônio liberador de hormônio luteinizante
<b>mW</b>	miliWats
<b>NCI</b>	<i>National Cancer Institute</i>
<b>Nm</b>	nanometro
<b>Mm</b>	Micrômetro
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde

<b>PERFECT</b>	<i>Power, Endurance, Repetition, Fast contractions, Every Contraction Timed</i>
<b>pH</b>	Potencial de Hidrogênio
<b>QSF</b>	<i>Quality of Sexual Function</i>
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
<b>SGM</b>	Síndrome Geniturinária da Menopausa
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>TNM</b>	<i>Tumor, node, metastasis</i>
<b>UICC</b>	<i>International Union Against Cancer</i>
<b>VPES</b>	<i>Vaginal Physical Examination Scale</i>
<b>WALT</b>	<i>World Association for Photobiomodulation Therapy</i>

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
°C	Grau centígrado
=	Igual
®	Marca registrada
±	Mais ou menos
<	Menor que
≤	Menor igual
>	Maior
(n)	Número de indivíduos

## SUMÁRIO

### Sumário

1. INTRODUÇÃO .....	19
2. OBJETIVOS .....	21
2.1 OBJETIVO GERAL .....	21
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	21
3. REFERENCIAL TEÓRICO.....	22
3.1 COMPOSIÇÃO E ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS DA MUCOSA VAGINAL.....	22
3.2 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA SGM .....	24
3.4 TRATAMENTOS PARA A SÍNDROME GENITURINÁRIA DA MENOPAUSA.....	26
3.4.1 TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS .....	26
3.4.2.2 FOTOBIMODULAÇÃO POR LED AZUL .....	30
4. METOLOGIA.....	31
4.1 DESENHO DO ESTUDO .....	31
4.2 SELEÇÃO DA POPULAÇÃO, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	31
4.3 PROCEDIMENTOS.....	32
4.4 PARÂMETROS CLÍNICOS.....	36
4.7 PARÂMETROS DE RESPOSTA .....	39
4.8 RANDOMIZAÇÃO E CEGAMENTO.....	39
4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	40
4.10 ASPECTOS ÉTICOS .....	41
5. RESULTADOS.....	43
6. DISCUSSÃO .....	63
7. CONCLUSÃO .....	75
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>76</b>
<b>APÊNDICE A- PROTOCOLO PUBLICADO .....</b>	<b>85</b>
<b>APÊNDICE B- RELATO DE CASOS.....</b>	<b>92</b>

<b>APÊNDICE C- SUBMISSÃO DO ESTUDO DE FASE I .....</b>	<b>99</b>
<b>ANEXO A- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA .....</b>	<b>106</b>
<b>ANEXO B- TERMO DE CONSENTIMENTO .....</b>	<b>108</b>
<b>ANEXO C- REGISTRO NO CLÍNICAL TRIALS .....</b>	<b>111</b>
<b>ANEXO D- FICHAS DE AVALIAÇÃO AMBULATORIAL.....</b>	<b>112</b>
<b>ANEXO E- ESCALA VISUAL NUMÉRICA DE SINTOMAS AUTORREFERIDOS .....</b>	<b>119</b>
<b>ANEXO F- FICHA DE AVALIAÇÃO CITOLÓGICA.....</b>	<b>120</b>
<b>ANEXO G- PERMISSÃO DE USO DO QUESTIONÁRIO ICIQ-SF.....</b>	<b>120</b>
<b>ANEXO H- QUESTIONÁRIO DE SINTOMAS URINÁRIOS .....</b>	<b>122</b>
<b>ANEXO I- PERMISSÃO DE USO DO QUESTIONÁRIO FACT-B+4 .....</b>	<b>123</b>
<b>ANEXO J- QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA .....</b>	<b>125</b>
<b>ANEXO L- ESCALA LIKERT.....</b>	<b>128</b>
<b>ANEXO M- QUESTIONÁRIO FSFI.....</b>	<b>129</b>
<b>ANEXO O- QUESTIONÁRIO QSF.....</b>	<b>133</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A neoplasia maligna de mama é o tipo de câncer que afeta as mulheres com maior incidência no mundo, seguindo-se ao de pele não melanoma. Ela apresenta uma estimativa de ter alcançado em 2021 cerca de 285 mil pacientes nos Estados Unidos<sup>1</sup>. Foram previstos 66.280 mil novos casos no Brasil em cada ano do triênio 2020-2022 segundo projeção do Instituto Nacional do Câncer (INCA).<sup>2</sup>

Dados brasileiros revelam que a média de idade de acometimento pelo câncer de mama não metastático é de 54 anos, encontrando-se 41.1% das pacientes abaixo de 50 anos. Isto demonstra uma abrangência de casos no período de vida da mulher que inclui a pré e pós-menopausa. A distribuição do estadiamento oncológico foi demonstrada de 23.3% tumores em estágio I, 53.5% em estágio II e 23.2% em estágio III sendo, portanto, uma grande parcela de pacientes que requerem mais tratamentos oncológicos, devido a tumores maiores.<sup>3</sup>

Diversos tipos histológicos constam na classificação de tumores primários da mama mas há em comum entre eles a necessidade de análise de alguns fatores clínicos que impactam o prognóstico de sua evolução, os quais são idade ao diagnóstico, a condição de pré ou pós-menopausa e as características da avaliação anátomo-patológicas. O tamanho tumoral, a invasão de linfonodos regionais, a presença de invasão de vasos linfáticos e sanguíneos são também associados à evolução e ao prognóstico e, com isso, implicam as escolhas de tratamentos complementares à cirurgia, tais como a radio e a quimioterapia.<sup>4,5</sup>

Outros fatores prognósticos são avaliados por meio do estudo de imunohistoquímica. Este exame determina a existência de expressão tecidual de receptores de estrógeno, progesterona e se há aumento de expressão da proteína transmembrana, Her2.<sup>4-5</sup> A presença de receptores de sinalização dependentes de hormônios sexuais femininos na célula tumoral relaciona-se com a existência de mecanismo de estimulação de crescimento e proliferação do câncer quando existe a exposição a esses hormônios. Neste cenário, torna-se necessário o seu bloqueio, o que é denominado hormonioterapia.<sup>6-7</sup>

A cirurgia é o único tratamento potencialmente curativo do câncer de mama, contudo, a quimio, rádio e hormonioterapia adjuvantes podem ser necessárias para 80% a 90% das pacientes. Esses tratamentos complementares comprovadamente reduzem o risco de recorrência e proporcionam maior chance de cura.<sup>6,7</sup>

No entanto, terapias adjuvantes no câncer de mama estão associadas a efeitos colaterais, temporários ou permanentes, como interrupção dos ciclos hormonais sexuais, redução da ação tecidual desses hormônios e até a indução definitiva da menopausa. Até mesmo as pacientes jovens podem experimentar de forma súbita e acentuada o surgimento de sintomas como ondas de calor, perda de elasticidade cutânea, irritabilidade, ganho de peso e atrofia da região vulvo-vaginal. Esta, por sua vez, associa-se ao surgimento de queixas como ressecamento vaginal, dispareunia, disúria, sensação de queimação e prurido genital, gerando impactos na função sexual e na qualidade de vida.<sup>8,9</sup>

Terapias para manejo dos eventos adversos que são baseadas na utilização de hormônios sexuais são contraindicadas, na sua maioria, em pacientes com antecedente de câncer. Isto ocorre devido ao risco potencial de estimular recorrência da neoplasia.<sup>10,11</sup> Assim sendo, são buscadas estratégias de tratamentos locais que promovam a regeneração do epitélio vaginal.<sup>12-14</sup>

Estudos pré-clínicos evidenciaram que dispositivos de fotobiomodulação desencadeiam mecanismos que aceleram a cicatrização de feridas, modulam citocinas inflamatórias e promovem neoangiogênese úteis na regeneração tecidual.<sup>15-18</sup> Dessa forma hipotetizamos que o uso do diodo emissor de luz tem o potencial de promover estímulos positivos à mucosa vaginal trazendo melhora dos sintomas da Síndrome Geniturinária da Menopausa (SGM), associada ao tratamento oncológico.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o impacto do diodo emissor de luz na redução da gravidade da Síndrome Genitourinária da Menopausa em mulheres sobreviventes do câncer de mama.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar mudanças na citologia vaginal com o uso do diodo emissor de luz (LED) azul.

Avaliar confiabilidade do índice de maturação vaginal como instrumento de graduação da SGM.

Avaliar a segurança, tolerância e eventos adversos do LED azul.

Avaliar os sintomas urinários e ginecológicos da SGM em pacientes tratadas com LED azul.

Avaliar o impacto na qualidade de vida e satisfação com o tratamento com LED azul.

Avaliar o impacto na saúde sexual e autoimagem genital do tratamento com LED azul.

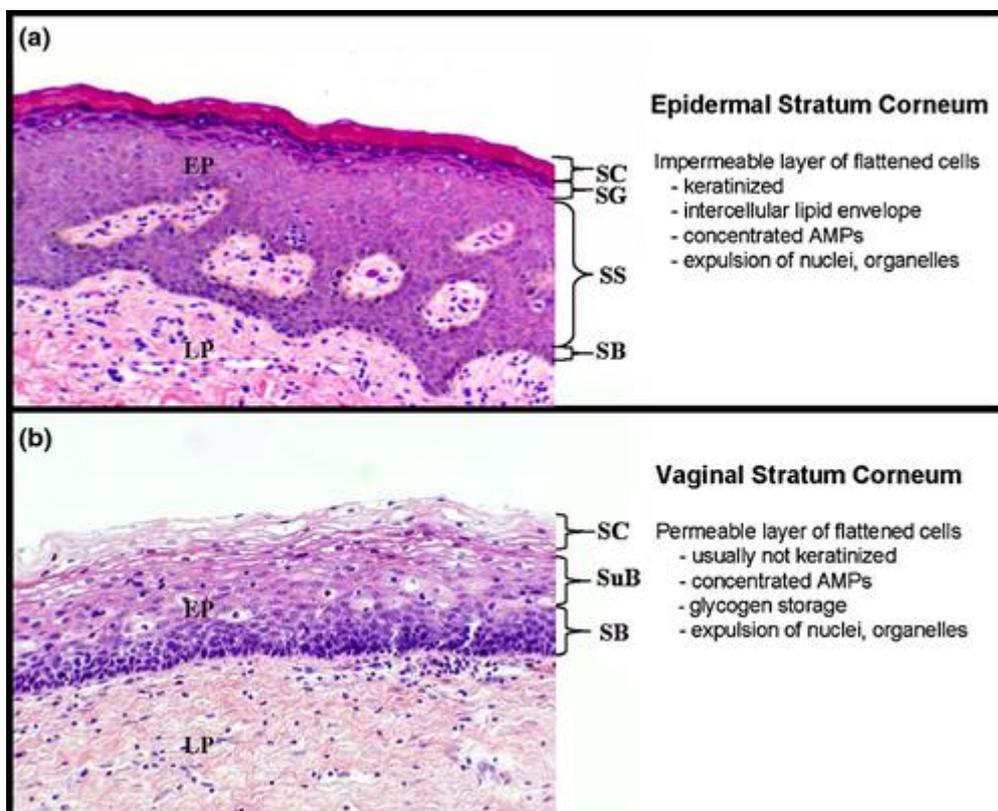
### 3. REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 COMPOSIÇÃO E ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS DA MUCOSA VAGINAL

A mucosa vaginal sadia é composta por um epitélio escamoso não ceratinizado, estratificado em três camadas que repousam sobre uma lâmina própria: a profunda, (representada por células parabasais), a intermediária e a de células superficiais.<sup>19</sup>

A camada profunda é a mitoticamente ativa ('estrato basal') e a superficial forma uma espécie de estrato córneo, uma disposição sobreposta para proteção das regiões mais profundas da apoptose e necrose prematuras. Isto poderia desencadear danos, inflamação e perturbação do processo de diferenciação celular e tem sua estrutura representada na Figura 1.<sup>20</sup>

Figura 1. Comparação da morfologia do epitélio epidérmico versus vaginal.



Legenda: (a) Epiderme vulvar (b) Epiderme vaginal. SB, estrato basal; SS, estrato espinhoso, SG, estrato granuloso, SC, estrato córneo. SuB, camada suprabasal; AMP, peptídeos antimicrobianos; EP, camada epitelial; LP, lâmina própria. Anderson DJ *et al.* Am J Reprod Immunol 2014; 71: 618–623.

A distribuição de cada componente celular vaginal modifica-se ao longo da vida da mulher, havendo dominância de células parabasais antes da fase reprodutiva, aumento e predominância de células superficiais no período reprodutivo e inversão para, novamente, maior representatividade de células profundas depois da menopausa.<sup>19,21</sup> Essas modificações microscópicas refletem-se em alterações clinicamente detectáveis como redução de elasticidade e atrofia de região vulvar, intróito e mucosa vaginal, além da mudança do pH.<sup>19, 21-24</sup>

### 3.1 A SÍNDROME GENITURINÁRIA DA MENOPAUSA

A Síndrome Geniturinária da Menopausa (SGM) é definida pela Sociedade Internacional para o estudo da Saúde Sexual da Mulher e pela Sociedade Norte Americana da Menopausa como o conjunto de sinais e sintomas que surgem em consequência da redução de estrógenos circulantes, desequilíbrio ou bloqueio da ação tecidual dos hormônios existentes<sup>25</sup>. A SGM está presente em cerca de 50% das mulheres na pós-menopausa<sup>21,25</sup> enquanto que naquelas que realizaram tratamento para câncer de mama cerca de 80%.<sup>8,9</sup>

A patogênese desse cenário envolve a manifestação de desequilíbrio da flora bacteriana natural levando à perda de lactobacilos vaginais, desidratação dos tecidos com encurtamento da distância entre a uretra e a vagina e piora do tônus muscular pélvico. Essas alterações por sua vez propiciam o surgimento de distúrbios ginecológicos e sexuais, trazendo impacto sobre a qualidade de vida em múltiplas dimensões. As alterações urinárias mais descritas são hesitação, noctúria, polaciúria, além de aumento de incidência de infecção urinária de repetição.<sup>26,27</sup>

A fragilidade do tecido genital provoca a percepção de prurido, de queimor e ardência notada espontaneamente ou depois da diurese, higiene ou do intercurso sexual. Distúrbios sexuais como dispareunia, vaginismo secundário e alterações de autoimagem e confiança estão associadas à dificuldade de relacionamento sexual e disfunções sexuais.<sup>26,27</sup>

### 3.2 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA SGM

Os métodos diretos para mensurar a gravidade da SGM compõem-se de possibilidade de obtenção de amostras biológicas como coletas citológicas e biópsias teciduais e objetivam avaliar de forma mais precisa a gravidade e julgar o resultado dos tratamentos oferecidos na SGM.<sup>21</sup>

As biópsia com retirada de fragmentos de tecido apresentam desvantagem para o uso rotineiro por serem invasivas. São inadadequadas, portanto, para o acompanhamento regular, seriado, na prática clínica.<sup>28</sup>

As amostras citológicas podem ser capazes de traduzir as alterações estruturais do epitélio. São a forma menos invasivas de acesso a essas informações que as biópsias, mas podem sofrer variações ao longo do ciclo de vida e hormonal da mulher. De semelhante modo, alteram-se diante do uso de terapias hormonais e podem potencialmente sofrer variações inter-observador.<sup>21</sup>

O índice de maturação vaginal, (IMV), ou índice de Frost é realizado através da coleta de esfregaço celular, e é uma tentativa de expressar de forma objetiva a distribuição do padrão celular vaginal. Providencia um resumo quantitativo de características qualitativas da ação hormonal sobre o tecido vaginal, uma vez que atribui um peso baseado na distribuição de cada célula encontrada por uma contagem de cada 100 células. Não é afetado por infecção, não oscila com o período do ciclo menstrual e corresponde à equação: índice de maturação vaginal (IMV) = (0 x % células profundas) + (0.5 x % células intermediárias) + (1 x % células superficiais).<sup>23,24</sup>

Quanto maior o número de células maturadas (superficiais e intermediárias), maior o índice de maturação vaginal e, assim, maior é o reflexo da ação do estrógeno no organismo feminino. Em contrapartida, o predomínio de células parabasais (ou profundas) refletem pouca ação do estrógeno, sendo este o padrão mais predominante da menopausa.<sup>24</sup>

Outros métodos indiretos de avaliação da SGM e sua mudança diante de estratégias terapêuticas são a mensuração do pH vaginal. É esperado num ambiente vaginal sadio da mulher, na pré menopausa, a presença de lactobacilos que em seu metabolismo produzem um ambiente ácido e levam o pH desta topografia a valores abaixo de 5. O desequilíbrio da flora bacteriana gera alterações neste valores, habitualmente a elevação, com perda da acidez.<sup>21</sup>

A mensuração do pH pode ser realizada através de fitas de papel graduadas que podem ser inseridas via vaginal e em contato com a mucosa e umidade local coram-se. No entanto, essa medida pode sofrer elevada oscilação devido a influência nos valores devido a diversos fatores como intercurso sexual recente, o uso de cremes ou sabonetes íntimos.<sup>21,28</sup>

Outros métodos indiretos são as escalas de graduação de sinais clínicos. Estas atribuem pontos a fim de padronizar a intensidade hiperemia ou empalidecimento, assim como determinar a gravidade da perda da elasticidade e rugosidade vaginal, a presença de friabilidade das paredes vaginais e pela presença de fissuras e lacerações.<sup>28,29</sup>

Um dos escores de graduação de gravidade mais aceitos é *Vaginal Physical Examination Scale* (VPES)<sup>29</sup> que busca correlacionar a queixa clínica ao exame físico e ao índice de maturação vaginal. O índice de Saúde Vaginal (ISV) é outro instrumento traduzido para o português e uma variação simplificada do VPES. Presta-se a graduar a elasticidade vaginal, quantidade de secreção, pH, fragilidade vascular e hidratação da região genital conforme impressão de um examinador.<sup>29,30</sup>

Por fim, os questionários para auto-aplicação ou para utilização por meio de entrevista guiada por examinadores expressam a percepção das pacientes diante de seu sofrimento e impacto na qualidade de vida.<sup>31</sup>

### 3.4 TRATAMENTOS PARA A SÍNDROME GENITURINÁRIA DA MENOPAUSA

#### 3.4.1 TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS

A terapia de reposição hormonal promove melhora de sintomas sistêmicos gerais da menopausa como alterações de humor, de peso e ondas de calor entre 56 e 74% das pacientes. Podem ser utilizadas por via de administração oral, transdérmica ou vaginal.<sup>13,14</sup> Histórico de neoplasia de mama é uma contra-indicação comum à estas estratégias devido ao aumento do risco de recidiva tumoral na oferta de hormônios, tendo em vista que cerca de 70% dos tumores de mama expressam receptores de estrogênio e/ou de progesterona. Estes hormônios sexuais agiram com atividade promotora tumoral.<sup>10,13</sup>

Utilizar medicações hormonais em pacientes com histórico de câncer de mama seria, assim, uma estratégia restrita a curtos períodos devendo ser ponderado os potenciais riscos e benefícios. Esta é uma conduta individualizada para pacientes que apresentam sintomas graves de SGM, e não de maneira sistemática.<sup>32,33</sup>

O Ospemifeno, que é um modulador seletivo do receptor de estrogênio com efeito agonista/antagonista sobre os receptores de estrogênio, apresenta efeito trófico sobre os tecidos vaginais e mínimo efeito sobre o endométrio.<sup>34</sup> Aumenta o IMV, reduz células parabasais e aumenta a contagem de células superficiais. Esta droga reduz o pH vaginal e a severidade de sintomas como dispareunia.<sup>35</sup> Porém, ainda é precoce a sua utilização em pacientes que tiveram câncer de mama no passado devido a poucas evidências de estudos nesse cenário. Sua utilização só poderia ser considerada, quando disponível, em pacientes que já concluíram todo o tratamento adjuvante pelo efeito potencial competitivo com a hormonioterapia para o tratamento do câncer.<sup>36</sup>

O uso de terapias tópicas intravaginais e não hormonais como gel de ação lubrificante ou de hidratação vaginal como os a base de água, glicerina, silicone ou policarbofila, apresentam impacto positivo na redução dos sintomas da SGM. Não apresentam contra-indicações para pacientes com histórico de câncer, no entanto, promovem com curto controle de sintomas pois necessitam uso continuado, o que gera custos a

longop razo e desconforto de aplicação de medicações vaginais por longos períodos mas sem elevada resolutividade.<sup>13,14,28</sup>

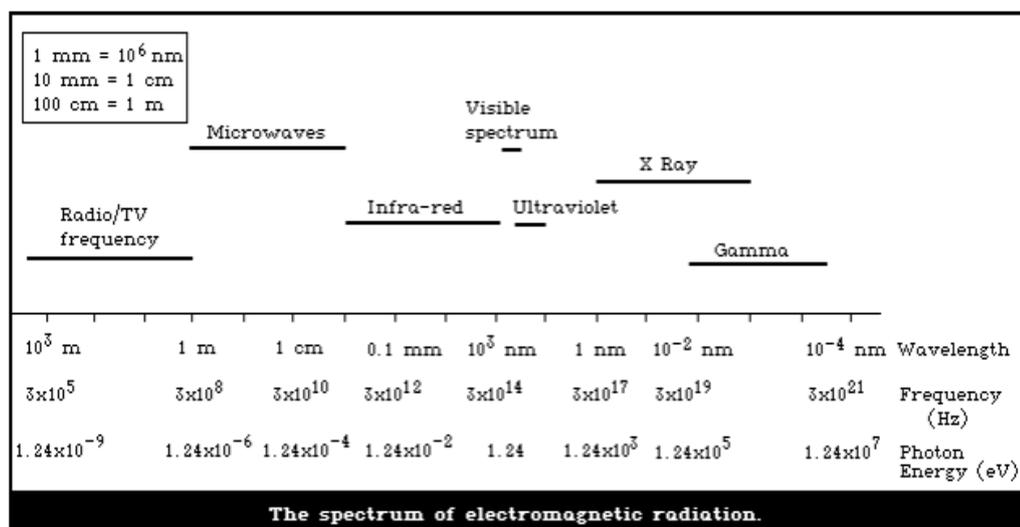
### 3.4.2 – TRATAMENTOS NÃO FARMACOLOGICOS

#### 3.4.2.1 ESPECTRO ELETROMAGNÉTICO: LASER E DIODO EMISSOR DE LUZ

As ondas eletromagnéticas são divididas entre espectros visíveis, (do infra vermelho ao ultra violeta), e não visíveis. Estas por sua vez categorizam-se por faixa que cores em que se diferenciam em tamanho e comprimento de onda, (Figura 2). As mais longas estão associadas a frequências mais baixas e cores mais quentes, como o vermelho, e as mais curtas associadas a frequências mais altas e cores frias, como o azul.<sup>37</sup> A profundidade de penetração nos tecidos, estará portanto, relacionada ao comprimento de onda apresentado como observado na Figura 3.<sup>38</sup>

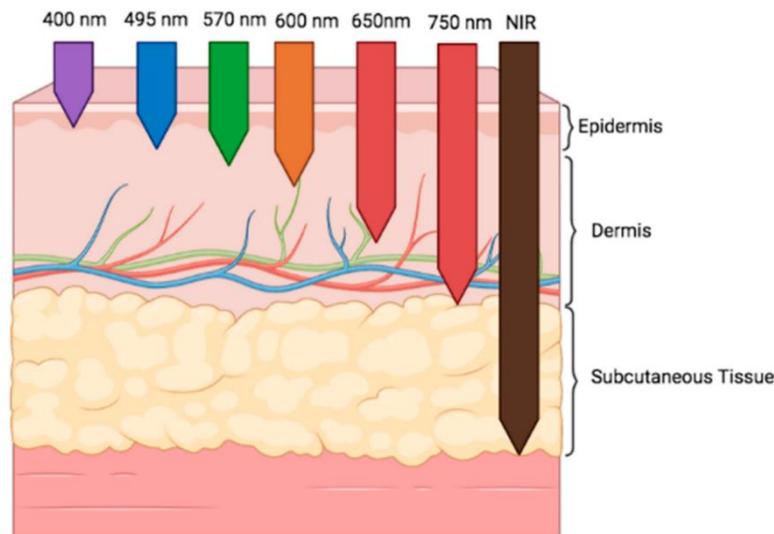
O infravermelho, que abrange comprimento de ondas de 760nm a 1mm, o ultravioleta, de 100nm a 400nm, e espectros de luz visível, de 400nm a 760nm são formas de radiação não ionizante eletromagnéticas que se propagam no espaço e na matéria. As fontes emissoras de radiação eletromagnética são agrupadas de acordo com o material emissor, o tipo de aparato e a forma como a radiação é gerada.<sup>37</sup>

Figura 2. O espectro eletromagnético



Legenda: WHO/IRPA Task Group on Environmental Health Criteria for Lasers & World Health Organization. (1982).<sup>37</sup>

Figura 3. Profundidade de penetrância das ondas de LED na pele a partir do comprimento de onda.



Legenda: nm nanômetro, NIR: *near infra-red*. Santos FP et al. Int J Mol Sci. 2023 Aug 31;24(17):13507.<sup>38</sup>

A palavra LASER refere-se a sigla da expressão em inglês *light amplification by stimulated emission of radiation*, que traduz-se para o português “amplificação da luz por emissão estimulada de radiação” e é uma forma de utilização de luz visível, monocromática, colimada e coerente. Os lasers apresentam alta energia, medida em miliWats. Podem ser gerados por condutores em estado sólido, gases ou semicondutor líquido.<sup>37</sup>

A radiação óptica interage como os sistemas biológicos gerando efeitos térmicos e fotoquímicos, (devido a absorção de energia por macromoléculas), e efeitos diretos no campo eletromagnético.<sup>39</sup> O mecanismo predominante da radiação dependerá do tempo, intensidade de exposição e comprimento de onda e, embora não sejam completamente esclarecidos, está postulado que os efeitos da fotobiomodulação derivam de absorção de energia por cromóforos endógenos levando a aumento de

síntese de adenosina trifosfato, (ATP), adenosina monofosfato cíclica, (cAMPs), óxido nítrico e íons de cálcio.<sup>40-42</sup>

A fotobiomodulação provoca efeito hidrostático capilar por diminuição de tonicidade dos esfínteres pré capilares melhorando a circulação sanguínea. Aumenta a motricidade de vasos linfáticos e a indução da atividade mitótica das células epiteliais e dos fibroblastos auxiliando cicatrização de feridas.<sup>40</sup>

LASERs são classificados de baixa potência quando resultam em ação predominante não diretamente relacionados à ação térmica, e sim indireta de fotobiomodulação. São utilizados no tratamento de distúrbios musculares, tratamento de dor, modulação de crescimento celular, de fibroblastos e ação anti-inflamatória. LASERs de alta intensidade quando apresentam maior ação por efeito térmico direto e são utilizados em processos de remoção de tecidos, ablações e vaporização.<sup>42</sup>

LASERs fracionados de alta potência como de CO<sub>2</sub> ou Er:YAG promovem um dano tecidual seguido de regeneração da espessura do epitélio vaginal, estimulam neovascularização, e, assim, melhora de qualidade de vida e de distúrbios sexuais relacionados a SGM.<sup>43,44</sup> Este recurso, no entanto, ainda considerado de alto custo, pouco disponível e com efeitos adversos indesejáveis como aumento temporário da percepção de secura vaginal, dispareunia e sensação de queimação em vagina durante o procedimento.<sup>45,46</sup>

O *Light Emitting Diode*, (LED), é um recurso utilizado de fototerapia que funciona através da produção de luz visível não monocromática, (e sim espectral), não coerente e de baixa potência, (< 500mW). É produzido por meio de estimulação elétrica de um meio semicondutor e pode apresentar diferentes espectros de cores, compatíveis com diferentes comprimentos de onda.<sup>38,47</sup>

Um curto estudo multicêntrico prévio, não controlado por placebo, com luz azul (415nm), vermelha (660 nm) e infravermelha (850 nm) demonstrou resultados promissores sobre o aumento do índice de maturação vaginal. Há melhora nos escores de função sexual, trazendo então, uma possibilidade de mais um recurso

terapêutico para a SGM<sup>48</sup> sendo de baixo custo e com baixo potencial de eventos adversos.

#### 3.4.2.2 FOTBIOMODULAÇÃO POR LED AZUL

O LED azul tem um dos mais curtos comprimentos de onda e alta energia, por isto com menor profundidade de ação, concentrando-se na derme, sendo um dos comprimentos de onda preferenciais para fototerapia em contextos de tratamento de dermatite, analgesia e remoção de bactérias *in vitro*.<sup>49-50</sup>

Promove efeito inibitório da invasão e migração de células cancerígenas *in vitro*.<sup>51</sup> Assim, infere-se provável segurança na utilização em pacientes que apresentem diagnóstico de câncer por não ser um potencial estimulador de células neoplásicas que aumentem risco de crescimento tumoral e de estimulação a surgimento de metástase.<sup>52</sup>

O LED azul demonstrou, em estudos de modelos animais, promover etapas de processo de reparo tecidual e cicatrização de feridas através de aumento de expressão de queratina e produção de óxido nítrico semelhante em intensidade ao LED vermelho.<sup>17</sup>

Num cenário de lesões inflamatórias peri-ostomias, o LED azul demonstrou expressivo benefício de controle de dor e aceleração de cicatrização, mesmo num cenário de lesões graves como o pioderma gangrenoso.<sup>53</sup>

Em contraste com os resultados de dados *in vitro*, um estudo bom biópsia *in vivo* não demonstrou que a luz azul (400–495 nm) em fluências de 10 a 124 J/cm<sup>2</sup> está associado a fotodano. Hiperpigmentação induzida foi o único desfecho não intencional, mas consistente, da exposição à luz azul, que é impulsionada por mecanismos diferentes em comparação com a luz UV. A maioria das terapias baseadas em luz azul atualmente disponíveis operam dentro de uma janela de dose abaixo de 100 J/cm<sup>2</sup>, o que equivale a cerca 2 h de exposição solar.<sup>54</sup>

Assim, o tratamento fototerapêutico por meio do LED azul, entre 400 e 500nm, já demonstrou benefício em cicatrização de mucosa oral e da derme<sup>18</sup> e devido a este potencial, foi testado sua segurança na mucosa vaginal a fim de ser avaliado em ensaio clínico como um adicional arsenal terapêutico futuro.<sup>55</sup>

## 4. METOLOGIA

### 4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de intervenção tipo ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado para tratamento da Síndrome Geniturinária da Menopausa em sobreviventes de câncer de mama, fase 2, com dois braços paralelos não estratificados.

### 4.2 SELEÇÃO DA POPULAÇÃO, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídas pacientes de 18 a 65 anos avaliadas no Centro de Atenção ao Assoalho Pélvico (CAAP), que funciona no Instituto Patrícia Lordelo (IPL), na cidade de Salvador, Bahia, Brasil identificadas com queixas compatíveis com SGM no período de Janeiro de 2019 a Fevereiro de 2022.

As participantes deveriam apresentar diagnóstico prévio de neoplasia maligna de mama estágio clínico 0-III, de acordo com o *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e o *International Union Against Cancer* (UICC) da Classificação de tumores malignos- *tumor, node, metastasis* (TNM) na 8ª edição.<sup>56</sup>

A inclusão no estudo foi realizada após a conclusão do tratamento proposto para a neoplasia de base pelo médico assistente fossem estes cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Era permitida a inclusão durante tratamento de hormonioterapia adjuvante indistintamente da classe de medicação utilizada.

As participantes poderiam estar em uso de drogas moduladoras da ação ou do bloqueadores do receptor de estrógeno, como tamoxifeno e examestano, inibidores da enzima aromatase, representados pelo anastrozol ou letrozol, associado ou não ao uso de análogo sintético do hormônio de liberação de hormônio luteinizante (LH-RH).

A presença de SGM foi conceituada pela identificação de pelo menos um sintoma e um sinal, caracterizado na inspeção das estruturas pélvicas por um examinador treinado (vulva, introito vaginal e meato uretral e mucosa vaginal). Era realizada a medida do pH vaginal com fita da MColorpHast™, Merck, Darmstadt- Alemanha, com possibilidade de inclusão imediata ao estudo se  $\text{pH} > 5.0$ . Para as participantes com mensuração de  $\text{pH} < 5.0$  era aguardado o resultado do estudo citológico de confirmação da condição de hipotrofia ou atrofia da mucosa vaginal.

Foram excluídas deste protocolo as pacientes que utilizaram reposição hormonal estrogênica ou com testosterona sistêmica ou vaginal nos últimos 6 meses, gestantes, na presença de infecção vaginal ativa, incapacidade de preenchimento dos questionários por limitação cognitiva, doença crônica degenerativa que impedissem posicionamento em litotomia, outro tratamento de fotobiomodulação nos últimos 3 meses ou progressão da neoplasia para doença metastática durante o tratamento.

Para as pacientes excluídas do estudo era oferecido a continuidade de acompanhamento no serviço de reabilitação pélvica do IPL, sendo as mesmas direcionadas ao acompanhamento fisioterápico disponível.

#### 4.3 PROCEDIMENTOS

O procedimento iniciava-se após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO B), com a coleta de dados sócio-demográficos como idade, raça, escolaridade, renda familiar e município de residência. Os dados clínicos coletados incluíam presença de menopausa, índice de massa corpórea, presença de comorbidades auto-referidas, data de diagnóstico da neoplasia, estadiamento e tipo de tratamento oncológico informada pela paciente em ficha padronizada do serviço. (ANEXO D).

Era realizada a randomização por equipe do centro sem contato com a paciente e em sequência, realizado preenchimento dos questionários de auto avaliação de sintomas urinários, através do *International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form (ICIQ-SF)*,<sup>57</sup> (ANEXO H); De forma associada, seguia-se com o preenchimento dos outros questionários: de qualidade de vida por meio do instrumento *Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Cancer (FACT-B+4)*,<sup>58</sup> (ANEXO J), traduzidos e validados para o português do Brasil.

As avaliações de função sexual e auto-imagem genital eram realizadas através dos questionários FSFI, (*Female Sexual Function Index*),<sup>59</sup> FGSIS, (*Female Genital Self-Image Scale*),<sup>60</sup> QSF, (*Quality of Sexual Function*).<sup>61</sup>

O protocolo completo do estudo com descrição de todas as etapas de avaliação encontra-se disponível em publicação anexada (APÊNDICE A).<sup>62</sup>

Após o preenchimento dos questionários com a participante sozinha numa sala com um membro da pesquisa para esclarecer dúvidas. Prosseguia-se com o exame físico com a paciente desnuda da cintura para baixo com inspeção e palpação de abdome, região genital, avaliação de reflexos perineais, toque vaginal para avaliação de contraturas, tônus e endurance com a graduação dessas características por meio da escala de Oxford modificada pela escala PERFECT.<sup>63</sup>

A paciente seguia então para realização de cinesioterapia, sendo esta a conduta atualmente padrão disponível no serviço do IPL para tratamento da SGM. Esta etapa era realizada em outra sala com profissional de fisioterapia cego para o grupo de alocação para realização da primeira sessão de cinesioterapia dos músculos do assoalho pélvico. Era seguido rotina de tratamento do serviço conforme protocolo padronizado por Hirakawa et al. que consiste de duas séries de 10 contrações sustentadas de 5 segundos cada, com intervalos de relaxamentos de 10 segundos, e duas séries de 10 contrações máximas rápidas de 2 segundos com intervalos de 4 segundos de relaxamento.<sup>64</sup>

Posteriormente a participante era submetida ao procedimento de sessão *sham* ou de LED ativo extra e intracavitário com o equipamento Modelo Energy da marca DGM®,

número de patente INPI: BR BR 10 2017 026980 9, exemplificado na Figura 4. Era utilizada de gel lubrificante hidrossolúvel aquecido a 38°C para auxiliar na introdução vaginal do aparelho e para promover o cegamento simulando o aquecimento gerado pelo dispositivo ligado. A proteção do componente intracavitário do aparelho era realizada com dispositivo de material acrílico descartável conforme observado na Figura 5, e filme plástico transparente descartável na base do dispositivo conforme observado na Figura 6. O procedimento *sham* correspondia às mesmas etapas e duração do grupo LED com o aparelho desligado

O equipamento é composto de uma base emissora e haste intracavitária formando um cluster de 36 pontos de emissão de luz de LED na cor azul, sendo 12 fontes de luz na base e 24 fontes na torre, cuja haste de inserção intra vaginal tem 10 cm de comprimento e 2,5cm de largura. As características utilizadas de dosimetria foram descritas conforme as orientações da *World Association for Photobiomodulation Therapy- WALT*<sup>65</sup> de comprimento de onda de 401 ±1 nanômetros, na potência máxima, energia de 96 Joules (J), potência de 200 (mW) com duração de 8 minutos, (480 segundos). A densidade de potência (irradiância) de cada luz de 20,6 ±1 mW/cm<sup>2</sup>. A dose total de energia entregue foi de 40.5 J/cm<sup>2</sup>, sendo a energia acumulada entregue por todas as sessões foi de 360J.

As sessões seguiam com 1 realização semanal por 5 semanas e foi considerado abandono de tratamento por interrupção proibitiva se realizados apenas 1 ou 2 aplicações com atrasos de mais de 3 semanas. Nesta situação era indicado reinício de tratamento. Com 3 ou mais sessões realizadas e atraso de mais de 3 semanas, foi considerado o tratamento concluído.

*Figura 2 Visão panorâmica do equipamento. Modelo Energy da marca DGM®*



Legenda. Fonte: Fornecimento do fabricante. Ano 2019.

*Figura 3. Fonte de emissão do LED com e sem o dispositivo plástico descartável de proteção.*



Legenda. Fonte do próprio pesquisador. Ano 2021.

*Figura 4. Tubete acrílico descartável.*



Legenda. Fonte do próprio pesquisador. Ano 2021

#### 4.1 PARÂMETROS CLÍNICOS

Não era necessária a confirmação de menopausa para a participação no estudo, porém, esta foi definida, para fins de categorização, utilizando-se os critérios da Sociedade Americana de Oncologia (ASCO) de idade acima de 60 anos, passado de ooforectomia bilateral ou menores de 60 anos, sem histerectomia, com amenorréia há pelo menos 1 ano do diagnóstico de câncer de mama. Para pacientes histectomizadas considerado o início de sintomas sistêmicos de menopausa ou supressão ovariana com medicação análoga de LH-RH.<sup>66</sup>

Os parâmetros de avaliação clínica eram graduados pelo examinador através do Índice de Saúde Vaginal, (ISV), que apresenta pontuação total de 5 a 25 determinando de 1 a 5 pontos em cada categoria, crescente em qualidade tecidual correspondendo a elasticidade (nenhuma, pouco, razoável, bom, excelente), volume de fluido vaginal (nenhum, escasso, superficial, moderado ressecamento, normal), pH ( $\geq 6.1$ , 5.6-6.0, 5.1-5.5, 4.7-5.0,  $<4,6$ ), integridade epitelial (petéquias, sangramento com leve contato, sangramento com raspagem, não friável, normal), hidratação (superfície inflamada, não inflamada, mínima hidratação, moderada ou normal).

O questionário ICIQ-SF (ANEXO H) foi utilizado como instrumento para avaliação dos sintomas urinários, e consiste de três questões realizadas pelo entrevistador ou de forma auto-aplicável, e que somam valores de 0 a 21. Expressa uma relação linear crescente de quanto maior a pontuação, piores os sintomas urinários, equivalendo ao zero a ausência de sintomas.

A avaliação dos domínios do funcionamento sexual (abrangendo desejo, excitação sexual, lubrificação, orgasmo, satisfação, dor ou desconforto) e estimativa da severidade da disfunção sexual feminina, foram realizados por meio dos escores da escala FSFI validado para português do Brasil. Este é um questionário para uso auto-aplicável e que apresenta uma faixa de pontuação entre 2 e 36 e é um questionário breve para avaliar dimensões-chave da função sexual em mulheres. Quanto mais alta pontuação, melhor a função sexual e apresenta-se como uma variável contínua. (ANEXO M)

Uma tradução livre para o português brasileiro do Quociente Sexual-Versão Feminina (QS-F) foi usado para rastrear disfunção sexual. Este questionário auto-aplicável é composto de dez questões, com uma pontuação total variando de 0 a 100. Uma pontuação entre 82 e 100 indica uma função boa a excelente, de 62 a 80 indica razoável a bom, de 42 a 60 indica desfavorável a regular, de 22 e 40 indica de ruim a desfavorável e de 0 a 20 indica nulo a ruim. (ANEXO O)

A escala de Autoimagem Genital Feminina de 7 Perguntas (FGSIS-7) foi utilizada traduzida para o português e pontua de 7 a 28 com valores mais altos indicando melhor autoimagem sem distribuição em categorias, sendo semelhante ao FSFI uma variável contínua, e utilizada de forma também auto-aplicável.(ANEXO N).

O questionário FACT-B+4 (ANEXO J), avalia dimensões de qualidade de vida em pacientes com diagnóstico de câncer de mama. Apresenta pontuação de 0 a 148 com uma maior qualidade equivalente a maior numeração obtida. É dividido em percepção de domínios que abrangem bem estar físico, social, emocional, funcionais, preocupações adicionais e impacto de desconforto no membro superior ipsilateral a cirurgia mamária e impacto do tratamento oncológico, e utilizado de forma auto-aplicável ou com entrevistador.

Em cada semana de aplicação do LED ou de procedimento *sham* era realizado também o preenchimento de escala visual numérica (ANEXO E) graduado de 0 a 10 os sintomas apresentados e eventuais adversos que fosse constatado.

O preenchimento dos questionários seguia-se junto com a reavaliação clínica e exame físico em 3 semanas após a conclusão do tratamento, (1ª reavaliação), e após 30 e 60 dias (2ª e 3ª reavaliações), assim como a medida do grau de satisfação por meio escala Likert de cinco pontos. Esta tem uma graduação que corresponde a: muito insatisfeito=1, parcialmente insatisfeito=2, nem satisfeito nem insatisfeito=3, parcialmente satisfeito=4, muito satisfeito=5 (ANEXO L).

#### 4.2 PARÂMETROS LABORATORIAIS

A coleta de material para exame de citologia vaginal foi realizada com auxílio de espéculo vaginal de tamanho pequeno a partir de esfregaço obtido com escova citológica não estéril no 1/3 médio da parede lateral direita da vagina. As lâminas foram examinadas por uma única biomédica citologista contratada do laboratório BMCITO em Salvador edenominado de laboratório terciário neste estudo. Foi realizada a revisão de lamina por outra citologista única do Instituto de Farmácia da Universidade Federal da Bahia, UFBA, denominado laboratório central, para fins do teste de concordância inter-examinadores conforme cálculo amostral proposto a seguir.

As etapas de coloração das lâminas foram realizadas pelas técnicas de Shorr modificado por Bibbo et al.<sup>67</sup> e a análise pela microscopia de luz com ocular de 10 aumentos e objetiva de 10x para avaliação inicial e em seguida análise de 100 células com objetiva de 40x em 5 campos escolhidos aleatórios com a contagem percentual de células profundas, intermediárias e superficiais obtendo, assim, o índice de maturação vaginal. A classificação qualitativa dos achados era categorizada como 0-49 atrofia acentuada, 50-64 atrofia moderada e 65-100 sem atrofia.<sup>24</sup>

#### 4.3 AVALIAÇÃO DE TOXICIDADE

A graduação de sintomas e eventos adversos foram realizadas por um examinador treinado através do *Common Toxicity Criteria* do *National Cancer Institute*, (CTC-NCI), versão 5.0 que padroniza eventos em gravidade crescente de zero a cinco, sendo zero, sem evento, e cinco corresponde a morte.<sup>68</sup>

Quando a escala não previa um termo específico para algum evento, classificava-se de forma geral entre um, leve, dois, moderado e três, grave. Esta avaliação era realizada no momento inicial e em cada visita presencial.

#### 4.7 PARÂMETROS DE RESPOSTA

Foi considerado melhora clinicamente relevante a evidência de redução de gravidade de um ou mais alterações: aumento do índice de maturação vaginal, aumento do escore de índice de saúde vaginal, diminuição do escore do questionário ICIQ-SF, aumento da pontuação do questionário de qualidade de vida FACT-B+4, redução do pH vaginal, aumento de células superficiais, pontuação da escala Likert como satisfeito ou muito satisfeito ou diminuição dos sintomas auto-referidos pela escala de EVN (ANEXO E) e aumento na pontuação dos questionários FSFI, FGSIS e QSF.

Foi considerado parâmetro de melhora clínica precoce os achados na reavaliação de 3 semanas e resposta duradoura a persistência desses resultados nas reavaliações 2 e 3.

#### 4.8 RANDOMIZAÇÃO E CEGAMENTO

A randomização foi realizada em dois grupos com distribuição 1:1 entre grupo *sham* e LED por um componente da equipe não envolvido no tratamento e na avaliação de resposta utilizando uma sequência randômica criada em tabela no programa Microsoft Excel para Windows 2007, (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA).

A alocação era desconhecida para a participante, para o fisioterapeuta que executava a cinesioterapia e para o médico que realizava a avaliação clínica e coleta citológica até a abertura dos dados.

Devido à natureza da intervenção, em que o equipamento emite sinal sonoro e luz visível, o membro da equipe responsável por executar o tratamento com o LED não poderia estar cego para a alocação. A análise estatística foi realizada com 50% da inclusão das pacientes para avaliação de toxicidade e benefício, e após a conclusão do protocolo por um pesquisador não cego para a alocação dos grupos.

#### 4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi estimada com a calculadora Winpepi versão 11.65, 2016, a participação de 74 indivíduos divididas em dois grupos com 37 pessoas em cada, baseado no estudo de Yaralizadehet al. de 2016 que evidenciou uma diferença de células superficiais entre grupos de tratamento de SGM com creme fitoterápico *Foeniculumvulgare* (fennel) e com desvio padrão de 15.3 do grupo intervenção e de 8 no grupo controle.<sup>69</sup> Considerou-se um erro tipo alfa de 0,05 bicaudal e poder 80%. Foi considerado uma possibilidade potencial de perdas de 10% e estimada uma diferença de 10 pontos no Índice de Maturação Vaginal a ser encontrada entre os grupos.

Para análise co-primária da qualidade de vida sexual, foi estimado um tamanho de amostra de 58 pacientes, 29 em cada grupo, para uma diferença detectável de 5 pontos no FSFI com um DP de 7,7 e 5,6, um erro tipo alfa de 0,05 bicaudal e poder de 80%.<sup>70</sup>

O preenchimento de banco de dados e análise estatística inferencial foram realizadas através do software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA), versão 14.0 para *Windows*. As variáveis categóricas foram expressas em valores absolutos e percentuais – n (%), e as contínuas com distribuição normal em média e desvio padrão ( $\pm$  DP).

As variáveis numéricas de distribuição não normal foram descritas em mediana e intervalo interquartil. A normalidade foi verificada através da avaliação das características descritivas, análise de gráfico de histograma e o teste de Shapiro Wilk.

O teste *t* e teste *t* pareado foram utilizados para análise das características sociodemográficas e clínicas, no pré tratamento e análise da variação dos resultados na primeira reavaliação, além do delta final, (após terceira reavaliação) dos questionários FACT-B+4, FGSIS, do pH e do ISV. Para esses parâmetros, a comparação dos dados de pré intervenção com as três reavalições foram feitas com o teste de ANOVA de medidas repetidas.

Os teste de *Mann-Whitney* e *Wilcoxon* foram utilizados para a análise do IMV, FSFI, QSF E ICIQ. Os testes de qui-quadrado ( $\chi^2$ ) ou exato de *Fisher* foram utilizados para análise de características de variáveis categóricas dos grupos e a escala Likert.

O número necessário de lâminas para determinar a confiabilidade da análise do Índice de Maturação Vaginal foi calculada com estimativa do Índice de Correlação Intraclasse, (ICC) de 0.75 com 2 observações por sujeito através da análise de 79 lâminas. Esta foi realizada por um patologista terciário e o central que desconheciam o grupo de alocação de cada amostra, gerando um número total de observações de 158 para intervalo de confiança de 0,20.

A análise de Bland- Altman foi utilizada para cálculo de diferença media entre os 2 examinadores e a avaliação de dispersão das concodâncias.

#### 4.10 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo recebeu aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), em da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador/BA , em 24 de Outubro de 2017 sob o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética, CAAE, 72147317.9.0000.5544 (ANEXO A) e registrado no site ClinicalTrials.com sob o número NCT 03833726. (ANEXO C)

O estudo seguiu de acordo com a Declaração de Helsinki e a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, conforme orientações de boas práticas clínicas e todas as participantes assinaram o TCLE, antes dos procedimentos do protocolo.

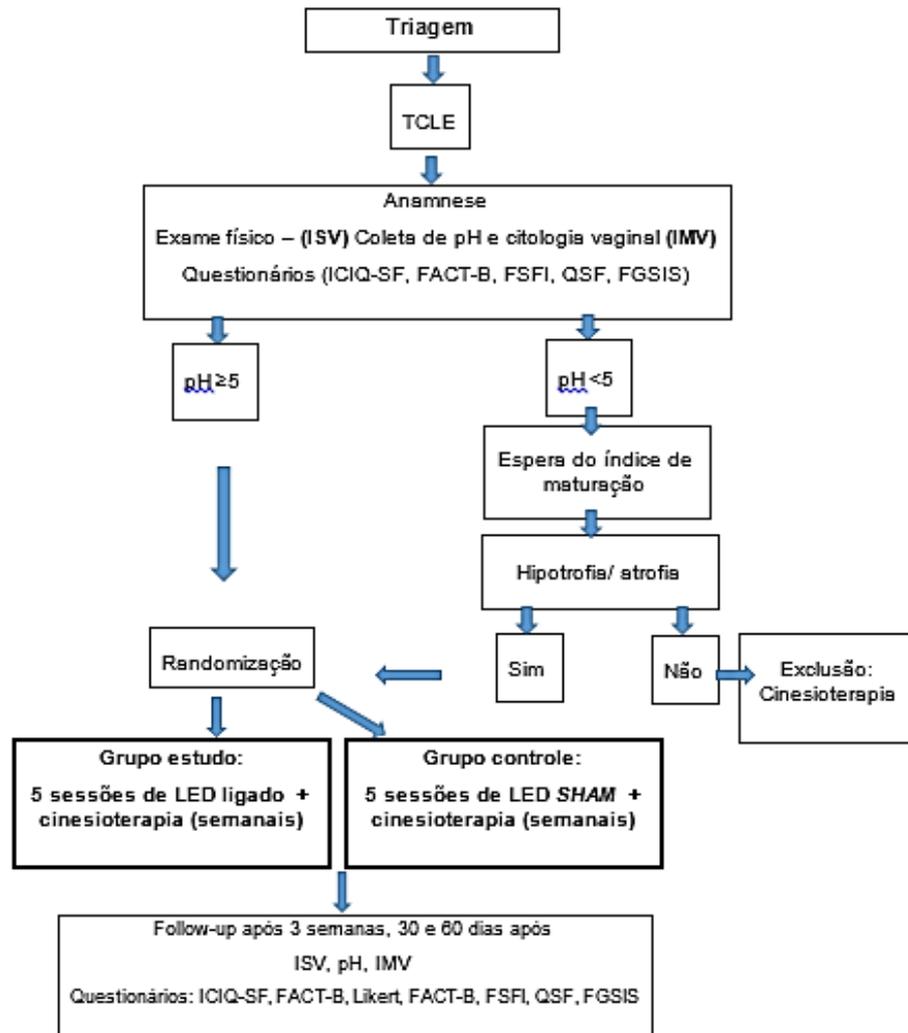
Os potenciais riscos foram esclarecidos quanto ao aquecimento da região genital, desconforto pélvico ou psíquico. Cada participante apresentou autonomia para interromper o procedimento a qualquer instante e a garantia de serem encaminhadas para atendimento médico ginecológico do Ambulatório Docente-Assistencial da Bahiana , (ADAB), da EBMSP ou para o atendimento psicológico do IPL, sem custo, caso necessário.

Os potenciais benefícios foram esclarecidos quanto à possibilidade de melhora da lubrificação, epitelização e proteção do tecido vaginal com alívio dos sintomas da SGM e de qualidade de vida.

O financiamento foi obtido através de apoio logístico-estrutural da EBMSP e do IPL e os custos de execução através de financiamento próprio do pesquisador e por bolsa individual da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, (CAPES).

O fluxograma de triagem, avaliação randomização e procedimentos do protocolo encontram-se resumidos na Figura 7.

Figura 5. Fluxograma de planejamento do estudo



Legenda. Fonte do próprio pesquisador. Ano 2022.

## 5. RESULTADOS

A amostra correspondeu a 80 pacientes triadas, tendo 3 pacientes declinado a participação, (1 optando busca de outro método de tratamento, por LASER, 1 por impossibilidade de comparecer ao serviço com a frequência demandada e 1 por desistência). Foram incluídas e randomizadas 77 pacientes para as análises clínicas e laboratoriais.

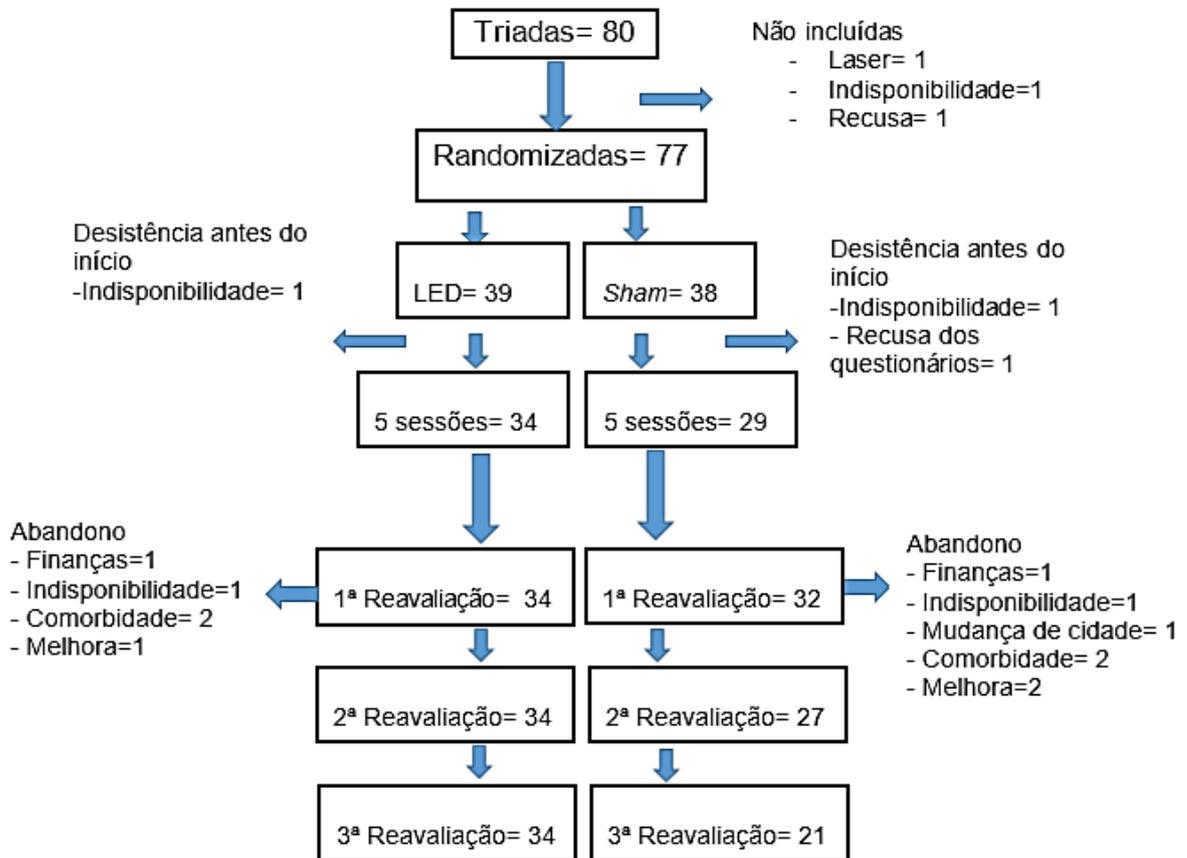
A descrição da randomização e alocação dos grupos de tratamento, quantidade de sessões completadas em cada grupo, motivos de abandono ou desistência e reavaliações completadas são descritas na Figura 8. Os principais motivos de

interrupção foram por causas pessoais como indisponibilidade de tempo, dificuldade financeira, ou piora de saúde de outras comorbidades que fizeram as pacientes escolherem dedicarem mais tempo para cuidados das mesmas. Não ocorreu nenhum abandono ou desistência devido a efeitos colaterais ou intolerância aos procedimentos do protocolo. Das pacientes incluídas, 57 completaram todas as 5 sessões, 30 no grupo de intervenção e 27 no controle.

O período de distribuição do recrutamento inclusão foi composto por 42 pacientes (54,5%), de janeiro de 2019 a janeiro de 2020, 8 (10,4%), no período de janeiro de 2020 a janeiro de 2021 e 27, (35,1%) até fevereiro de 2022.

Ocorreram 4 interrupções de tratamento pelo período maior de tempo de tolerância de atraso estabelecido de 3 semanas, sendo 3 do grupo LED e 1 no controle. Para estas foi possível ser reiniciado o tratamento conforme previsto em protocolo. Houve abandono de tratamentos em 15 pacientes antes da conclusão do protocolo, reinício, (6 no grupo LED e 9 no controle), porém, conforme o planejamento estatístico os dados foram analisados pelo princípio de intenção de tratar.

Figura 6. Fluxograma de execução do estudo



Legenda. Fonte do próprio pesquisador. Ano 2022.

Os principais sintomas que levaram as pacientes buscarem o serviço do IPL foram: percepção de ressecamento vaginal (69%) e dispareunia (14,1%), seguido de prurido (7%), percepção de queimação intra vaginal (5,6%), episódios de infecção urinária de repetição e incontinência urinária (2,8 e 1,4% respectivamente). Nas pacientes sexualmente ativas, a dispareunia estava presente em 85,7% dos casos.

A maior parcela das pacientes já havia utilizado alguma estratégia de tratamento prévio para alívio de sintomas como uso de hidratantes vaginais (36,6%) e lubrificantes (28,2%), sem percepção de mudança do quadro ou com alívio considerado insuficiente.

As características sociodemográficas são descritas na tabela 1 não tendo sido identificadas diferenças nos aspectos basais analisados entre os grupos. A média de idade de 53 anos  $\pm$ 8.6, (DP) para o grupo LED e 50.4 anos  $\pm$  8.2 (DP), para o grupo controle, ( $p=0,175$ ).

A raça auto-referida predominante foi a parda com 27 (69,2%) no grupo LED e 22(57,9%) no controle. Houve predomínio de casadas 30 (76,9%) e 22 (57,9%). A faixa de renda principal foi de 2 a 5 salários mínimos em 24(63,2%) e 28 (77,8%), religião católica foi predominante em 18(46,2%) e 13(35,1%) e o nível de escolaridade de ensino superior completo em 19 (48,7%) e 19 (54,3%) em cada grupo sem diferença estatística em nenhuma dessas.

As características clínicas do pré tratamento são descritas na tabela 2 e seguiram semelhantes quanto a tabagismo, número de comorbidades auto-referidas, tratamento com radioterapia e hábito de atividade física e quimioterapia.

Houve um predomínio de pacientes com tumores de mama em estágios clínicos iniciais com a distribuição de: estágio I, 14(35,9%) e 8 (21,1%), e II, 11(28,2%) e 17 (44,7%). A principal hormonioterapia utilizada foi o tamoxifeno 19 (48,7%) e 18 (47,4%). A amostra foi composta predominantemente de pacientes menopausadas com 34(87,2%) e 33 (86,8%) em cada grupo.

Tabela 1. Comparação dos dados demográficos entre os grupos

Variáveis	LED (n=39)	Placebo (n=38)	Valor de p
<b>Idade</b> m $\pm$ DP	53,0 $\pm$ 8,6	50,4 $\pm$ 8,2	0,175*
<b>Raça</b>	n (%)	n (%)	0,287**
Branco	2 (5,1)	6 (15,8)	
Negro	10 (25,6)	10 (26,3)	
Pardo	27 (69,2)	22 (57,9)	
<b>Renda</b>	n (%)	n (%)	0,445**
Até 1 salário	2 (5,3)	2 (5,6)	
2 a 5 salários mínimos	24 (63,2)	28 (77,8)	
6 a 9 salários mínimos	8 (21,1)	3 (8,3)	
10 ou mais salários mínimos	4 (10,5)	3 (8,3)	
<b>Estado civil</b>			0,283**
Solteiro	4 (10,3)	8 (21,1)	
Casado/convive junto	30 (76,9)	22 (57,9)	
Separado/divorciado	2 (5,1)	5 (13,2)	
Viúvo	2 (5,1)	3 (7,9)	
Não informado	1 (2,6)	0	
<b>Escolaridade</b>			0,901**
Analfabeto	1 (2,6)	0	
Ensino fundamental	6 (15,4)	5 (14,3)	
Ensino médio	12 (30,8)	10 (28,6)	
Ensino superior incompleto	1 (2,6)	1 (2,9)	
Ensino superior completo	19 (48,7)	19 (54,3)	
<b>Religião</b>			0,691**
Nenhuma	3 (7,7)	3 (8,1)	
Católica	18 (46,2)	13 (35,1)	
Evangélica/cristã/protestante	11 (28,2)	11 (29,7)	
Espírita	4 (10,3)	4 (10,8)	
Camdoblé	1 (2,6)	2 (5,4)	
Orientais	1 (2,6)	0	
Sem informação	1 (2,6)	4 (10,8)	

Legenda: \* Teste T independente; \*\* Teste qui-quadrado; m=média; DP=Desvio padrão

Tabela 2. Comparação das características clínicas entre os grupos.

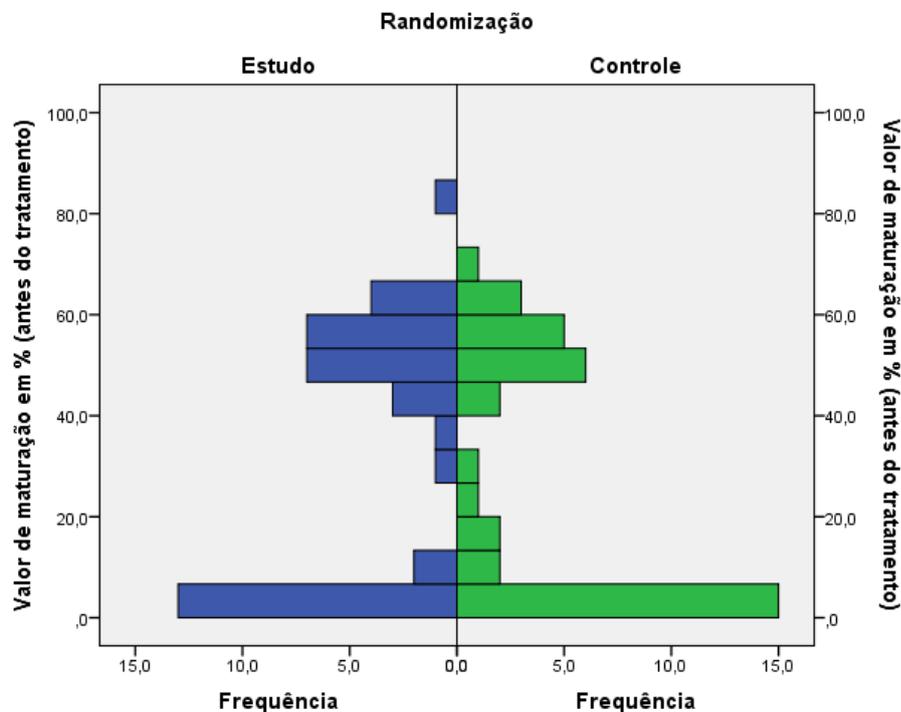
Variáveis	LED (n=39) n (%)	Placebo (n=38) n (%)	Valor de p
<b>Estadiamento</b>			0,326*
0	5 (12,8)	3 (7,9)	
I	14 (35,9)	8 (21,1)	
II	11 (28,2)	17 (44,7)	
III	9 (23,1)	10 (26,3)	
			0,154*
<b>Hormonioterapia</b>			
Nenhum	8 (20,5)	3 (7,9)	
Tamoxifeno	19 (48,7)	18 (47,4)	
Inibidor de aromatase	9 (23,1)	7 (18,4)	
Tamoxifeno >anastrozol	2 (5,1)	3 (7,9)	
Análogo LH-RH +IA	1 (2,6)	7 (18,4)	
<b>HAS</b>	12 (30,8)	14 (36,8)	0,573*
<b>DM</b>	5 (12,8)	1 (2,6)	0,200**
<b>Doença Respiratória</b>	4 (10,3)	0	0,115**
<b>Doença Cardíaca</b>	2 (5,1)	2(5,3)	0,683**
<b>Alteração Vascular</b>	2 (5,1)	1 (2,6)	0,510**
<b>Obesidade</b>	4 (10,3)	6 (15,8)	0,517**
<b>Constipação</b>	13 (33,3)	12 (31,6)	0,869*
<b>Enurese na infância</b>	12 (30,8)	18 (47,4)	0,135*
<b>Alteração neurológica</b>	2 (5,1)	0	0,494**
<b>AVC</b>	1 (2,6)	0	0,506**
			0,052**
<b>Quimioterapia</b>			
Sim	24 (61,5)	31 (81,6)	
Não	15 (38,5)	7 (18,4)	
			0,192 **
<b>Radioterapia</b>			
Sim	31 (79,5)	35 (92,1)	
Não	8 (20,5)	3 (7,9)	
			0,114**
<b>Tabagismo</b>			
Sim	3 (7,7)	8 (21,1)	
Não	36 (92,3)	30 (78,9)	
			0,132*
<b>Etilismo</b>	11 (28,2)	17 (44,7)	0,206*
<b>Atividade Física</b>	18 (46,2)	23 (60,5)	0,965*
<b>Menopausa</b>			
Sim	34 (87,2)	33 (86,8)	
Não	5 (12,8)	5 (13,2)	
			0,508*
<b>Tratamento Prévio</b>			

Nenhum	12 (30,8)	11 (28,9)	0,489
Lubrificante	12 (30,8)	9 (23,7)	
Hidratantes	12 (30,8)	17 (44,7)	
Outros	3 (7,7)	1 (2,6)	
<b>Motivo de procura</b>			
Ressecamento Vaginal	24 (61,5)	27 (71,1)	
Dispareunia	6 (15,4)	7 (18,4)	
Prurido	2 (5,1)	3 (7,9)	
Incontinência Urinária	1 (2,6)	0	
ITU de repetição	2 (5,1)	0	
Queimação vaginal	3 (7,7)	1 (2,6)	

Legenda: ITU- infecção do trato urinário. \*=Teste qui-quadrado; \*\* teste exato de Fischer.

Os valores de IMV pré-tratamento no grupo LED (GL) correspondeu a mediana de 45 (0-54) enquanto no grupo controle (GC) foi de 20 (0-53). Não houve diferença observada pelo teste U de Mann-Whitney,  $p=0.543$ , e observou-se uma frequência de 28,6% de exames com IMV igual a zero no GL e 36,1% no GC, refletindo atrofia grave.

Gráfico 1. Gravidade de distribuição do IMV



Legenda: IMV- índice de maturação vaginal. Teste U de Mann-Whitney.

A análise intragrupos de evolução do IMV, a diferença entre a primeira reavaliação e o valor inicial e a análise intergrupos no período das três reavaliações não demonstrou modificações em ambos os grupos ( $p=0,835$  e  $p= 0,570$ ), assim como não foi evidenciada diferenças intergrupos ao final do tratamento ( $p= 0,355$ ).

Os grupos LED e controle apresentavam quantidade semelhante de células superficiais, ( $p=0,76$ ) Não houve variação na primeira reavaliação ou nas três coletas de seguimento realizadas nas verificações intra e intergrupos também quanto a estratificação por camada celular.

Numa análise *pos hoc* de avaliação dos subgrupos após a exclusão das pacientes com ausência de células superficiais, a fim de remover as potenciais pacientes acentuadamente graves e possíveis não respondedoras, não houve diferença entre os grupos.

Tabela 3. Análise intra e intergrupo da maturação e saúde vaginal

	LED (n=39)	Placebo (n=38)	Valor de p	Comparação intergrupo do delta*
<b>Índice de maturação vaginal</b>	M (IIQ)	M (IIQ)		0,860
Basal	45 (0-54)	20 (0-53)	0,431***	
1ª reavaliação	51 (0-57)	27 (0-53)	0,402***	
2ª reavaliação	45 (0-55)	30 (0-51)	0,366***	
3ª reavaliação	50 (0-56)	28 (0-53)	0,265***	
Valor de p intra grupo	0,835**	0,570**		
<b>Maturação de células parabasais</b>				0,355
Basal	10 (0-100)	57 (0-100)	0,438***	
1ª reavaliação	3 (0-100)	28 (0-100)	0,710***	
2ª reavaliação	10 (0-100)	39 (0-100)	0,806***	
3ª reavaliação	4 (0-100)	42 (0-100)	0,371***	
Valor de p intra grupo	0,721**	0,367**		
<b>Maturação de células intermediárias</b>				0,227
Basal	75 (0-92)	43 (0-84)	0,275***	
1ª reavaliação	67 (0-90)	54 (0-90)	0,987***	
2ª reavaliação	60 (0-89)	53 (0-90)	0,6620***	
3ª reavaliação	70 (0-91)	51 (0-90)	0,908***	
Valor de p intra grupo	0,617**	0,554**		
<b>Maturação de células superficiais</b>				0,633
Basal	0 (0-7)	0 (0-5)	0,694***	
1ª reavaliação	3 (0-13)	0 (0-9)	0,347***	
2ª reavaliação	3 (0-11)	0 (0-8)	0,408***	
3ª reavaliação	3 (0-12)	0 (0-9)	0,414***	
Valor de p intra grupo	0,169**	0,629**		

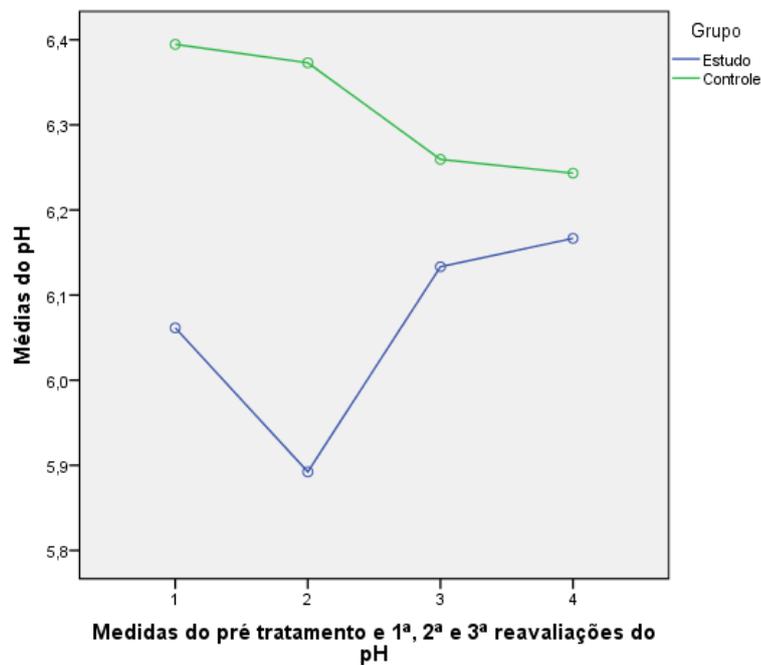
Legenda: \* Teste T independente \*\*Teste Wilcoxon; \*\*\* Teste Mann-whitney; \*\*\*\*= Teste T pareado. M=mediana; IIQ= Intervalo interquartil; m= mediana; ±DP= desvio padrão.

Tabela 4. pH Vaginal

	LED (n=39)	Placebo (n=37)	Valor de p	Comparação intergrupo do delta
<b>pH</b>	m ±DP	m ±DP		
Basal	6,1 ±1,0	6,4 ±0,9	0,150*	-
1ª reavaliação	5,9 ±1,0	6,4 ±0,9	<b>0,042*</b>	0,295*
2ª reavaliação	6,1 ±1,1	6,3 ±1,0	0,598*	0,203*
3ª reavaliação	6,2 ±1,0	6,2 ±1,1	0,744*	0,142*
Valor de p intra grupo	*	*	0,296**	

Legenda: \* Teste T independente; \*\* Teste T pareado; m= média; ±DP= desvio padrão.

Gráfico 2. Variação do pH vaginal



Legenda: Teste ANOVA de medidas repetidas de comparações seriadas.

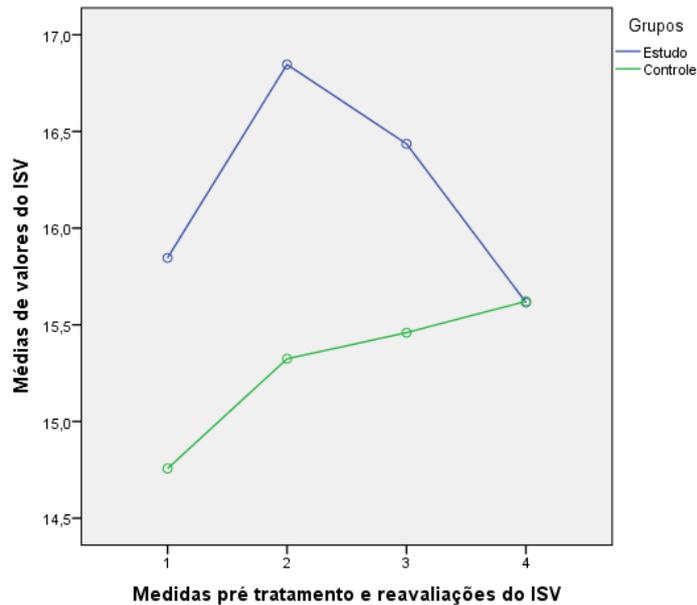
O índice de saúde vaginal correspondeu a média de pontos de 18.1 ( $\pm 3.5$ ) no pré-tratamento no GL enquanto no GC foi de 16.7 ( $\pm 3.4$ ), sem diferença estatística, ( $p=0,219$ , teste t de amostras independentes). Observou-se que houve diferença entre os valores de primeira reavaliação e os valores iniciais no GL com resultado de 16,8 (DP=4,5), sem modificações no GC de 15,3 (DP=4,0) com teste t pareado com  $p=0,04$  e  $p= 0,16$  respectivamente. A análise intergrupos da primeira reavaliação e das subsequentes não revelou diferença estatística entre os grupos ( $p= 0,187$ ).

*Tabela 5. Índice de Saúde vaginal*

Índice de saúde vaginal	LED (n=39)	Placebo (n=38)	Valor de p	Comparação intergrupo do delta
	m $\pm$ DP	m $\pm$ DP		
Basal	15,9 $\pm$ 3,9	14,8 $\pm$ 3,5	0,207*	
1ª reavaliação	16,9 $\pm$ 4,4	15,3 $\pm$ 3,9	0,119*	
2ª reavaliação	16,4 $\pm$ 4,3	15,5 $\pm$ 4,1	0,313*	
3ª reavaliação	15,6 $\pm$ 3,8	15,6 $\pm$ 4,5	0,995*	
Valor de p intra grupo	0,465**	0,160**		

Legenda: \* Teste T independente; \*\* Teste T pareado; m= média;  $\pm$ DP= desvio padrão.

Gráfico 3. Evolução do Índice de Saúde Vaginal.



Legenda: Teste ANOVA de medidas repetidas de comparações seriadas.

Os sintomas urinários foram graduados com pontuação semelhante no questionário ICIQ-SF com valor basal do grupo LED de 5,2 (DP=6,4) e controle de 4,3 (DP=5,6), com  $p=0,56$  (teste t não pareado), na avaliação inicial. A diferença intragrupo entre a primeira reavaliação e o pré-ensaio foi significativa no GL, ( $p=0,006$ ), sem modificação no GC, ( $p=0,152$ ), porém, também sem diferença na análise intergrupo ou nas três reavaliações pelo ANOVA, ( $p=0,97$ ).

Tabela 6. ICIQ

ICIQ	LED (n=39)	Placebo (n=38)	Valor de p	Comparação intergrupo do delta (Pós - Basal)
Basal	M (IIQ) 1 (0-9)	M (IIQ) 3 (0-7)	0,826**	0,861*
1ª reavaliação	0 (0-6)	0 (0-6)	0,869**	
2ª reavaliação	0 (0-6)	0 (0-6)	0,977**	
3ª reavaliação	0 (0-4)	0 (0-5)	0,817**	
Valor de p intra grupo	0,006***	0,152***		

Legenda: \*Teste T independente; \*\* Teste Mann-whitney; \*\*\* Teste Wilcoxon; M=mediana; IIQ= Intervalo interquartil.

Na avaliação da função sexual pelo FSFI, foi identificada na análise intra grupo, melhora nos escores de excitação ( $p=0,005$ ), lubrificação ( $p=0,002$ ), satisfação ( $p=0,030$ ) e dor ( $p=0,038$ ) no grupo LED, enquanto no grupo *sham* houve melhora no escore geral ( $p=0,005$ ) e na dor ( $p=0,040$ ). Contudo, não houve diferença estatística entre os grupos.

Tabela 7. FSFI

	LED (n=39)	Placebo (n=38)	Valor de $p^{**}$	Comparação intergrupo do delta (Pós -Basal)*
<b>Escore Geral FSFI</b>	M (IIQ)	M (IIQ)		0,514
Basal	13 (4-17)	14 (4-20)	0,490	
1ª reavaliação	16 (6-24)	18 (6-23)	0,838	
2ª reavaliação	16 (5-23)	18 (4-26)	0,965	
3ª reavaliação	17 (6-28)	16 (4-26)	0,548	
Valor de p intra	0,091	0,005		
<b>Desejo</b>				0,449
Basal	2,4 (1-3)	2,4 (1-3)	0,695	
1ª reavaliação	2,4 (1-4)	3 (2-4)	0,389	
2ª reavaliação	2,4 (1-4)	2,4 (2-4)	0,674	
3ª reavaliação	2,4 (1-4)	2,4 (1-4)	0,769	
Valor de p intra	0,059	0,052		
<b>Excitação</b>				0,423
Basal	2,1 (0-3)	2,4 (1-4)	0,315	
1ª reavaliação	2,7 (0-4)	2,4 (1-4)	0,735	
2ª reavaliação	3 (1-4)	2,7 (1-4)	0,991	
3ª reavaliação	2,7 (1-4)	2,4 (0-4)	0,513	
Valor de p intra	0,005	0,272		
<b>Lubrificação</b>				0,237
Basal	1,8 (0-3)	2,4 (0-4)	0,475	
1ª reavaliação	3 (1-4)	2,7 (0-4)	0,837	
2ª reavaliação	3 (1-5)	2,1 (0-4)	0,219	
3ª reavaliação	3,9 (1-5)	2,7 (0-4)	0,077	
Valor de p intra	0,002	0,112		
<b>Orgasmo</b>				0,207
Basal	2,8 (0-4)	2,8 (0-4)	0,194	
1ª reavaliação	3,2 (0-4)	3,2 (0-4)	0,753	
2ª reavaliação	2,8 (0-5)	3,2 (0-5)	0,884	
3ª reavaliação	3,4 (0-4)	3,2 (0-5)	0,744	
Valor de p intra	0,060	0,364		
<b>Satisfação</b>				0,224
Basal	2,6 (1-4)	2,4 (1-4)	0,618	

1ª reavaliação	3,4 (1-5)	3,2 (1-4)	0,591	
2ª reavaliação	3,4 (1-5)	3,6 (1-5)	0,973	
3ª reavaliação	4 (1-5)	3,6 (1-5)	0,625	
Valor de p intra	0,030	0,396		
<b>Dor</b>				0,562
Basal	1,4 (0-2)	1,2 (0-2,4)	0,597	
1ª reavaliação	1,6 (0-4)	1,2 (0-4)	0,436	
2ª reavaliação	1,6 (0-5)	1,6 (0-4)	0,951	
3ª reavaliação	2,2 (0-5)	1,2 (0-4)	0,196	
Valor de p intra	0,038	0,040		

Legenda: \*Teste T independente; \*\* Teste Mann-whitney; M=mediana; IIQ= Intervalo interquartil.

Não foram identificadas alterações intra ou intergrupos nos escores de QSF. No questionário FGSIS em ambos os grupos houve benefício intragrupo, e foi encontrado diferença estatística na análise de variação (delta) entre a primeira reavaliação e o pré- tratamento.

	LED (n=39)	Placebo (n=38)	Valor de p	Comparação intergrupo do delta (Pós -Basal)
<b>Quociente Sexual</b>	M (IIQ)	M (IIQ)		0,794 *
Basal	46 (28-58)	44 (28-72)	0,583**	
1ª reavaliação	55 (30-70)	50 (29-75)	0,773**	
2ª reavaliação	52 (34-70)	50 (28-73)	0,912**	
3ª reavaliação	54 (30-70)	56 (29-79)	0,580**	
Valor de p intra	0,795	0,112		

Tabela 8. QSF

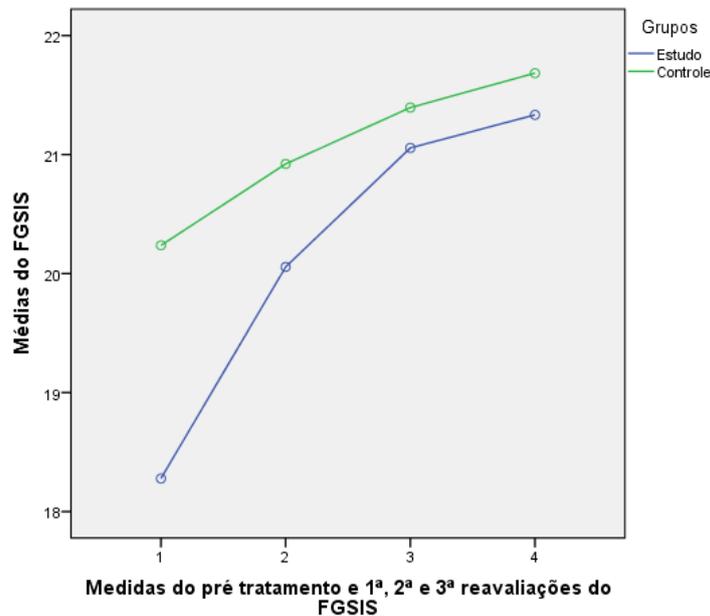
Legenda: \*Teste T independente; \*\* Teste Mann-whitney; M=mediana; IIQ= Intervalo interquartil

Tabela 9. FGSIS

FGSIS-7 (escore)	LED (n=39)	Placebo (n=38)	Valor de p	Comparação intergrupo do delta**
	m ±DP	m ±DP		
Basal	18,3 ±4	20,2 ±4	0,050*	-
1ª reavaliação	20 ±4	21 ±4	0,336*	0,150
2ª reavaliação	21,1 ±4	21,4 ±4	0,710*	<b>0,042</b>
3ª reavaliação	21,3 ±4	21,7 ±4	0,700*	0,068
Valor de p intragrupo	<b>0,001***</b>	<b>0,009***</b>		

Legenda: \*Teste T independente; \*\*Teste T independente entre a variação do valor basal e o momento analisado; \*\*\*Test T independente pré versus valor final. m= média; ±DP= desvio padrão.

. Gráfico 4. Evolução do FGSIS



Legenda: Teste ANOVA de medidas repetidas de comparações seriadas.

A avaliação de qualidade de vida não apresentou diferenças basais entre os grupos, exceto um maior escore pré tratamento no domínio de saúde social no grupo *sham* ( $p=0,026$ ). O escore total no grupo LED foi de  $92,8 \pm 23,6$  e no grupo controle de  $102,8 \pm 20$  com teste t de amostras independentes de 0.08.

Os subdomínios do momento basal são listados na tabela 9. Na evolução no curso do tratamento houve evidência de diferença entre a primeira reavaliação em comparação aos valores basais pelo teste t de amostras em pares no grupo LED para os domínios de bem estar físico ( $p= 0,003$ ), social, ( $p= 0,008$ ) e valor total, ( $p=0,008$ ). Nos outros domínios e no grupo controle não foram evidencias diferenças na análise intragrupo, (tabela 5), exceto um maior escore pré tratamento no domínio de saúde social no grupo *sham* ( $p=0,026$ ).

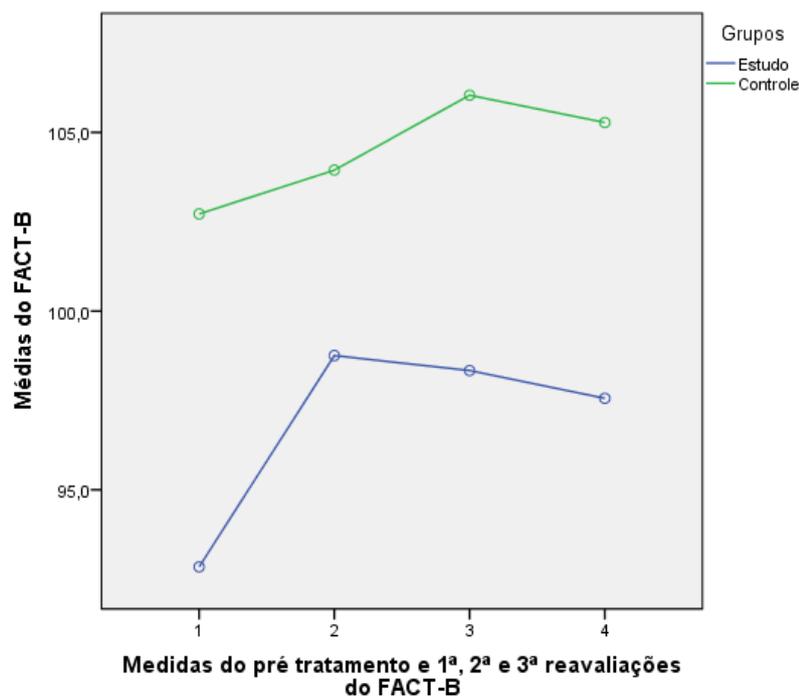
Na análise intergrupo não foram observadas diferenças na variação dos escores tanto após a primeira reavaliação, (teste t de amostras independentes) quanto na avaliação seriada pelo teste de ANOVA de medidas repetidas, ( $p=0,964$ ).

Tabela 10. Aspectos dos domínios do questionário FACT-B+4.

Questionário FACT B+4	LED (n=39)			Placebo (n=38)			
	Pré	Pós	Valor de p intra grupo *	Pré	Pós	Valor de p intra grupo*	Valor de p inter grupo**
	m ±DP	m ±DP		m ±DP	m ±DP		
<b>PWB</b>	17,6 ±7,2	19,8 ±6,3	0,003	19,8 ±5,2	20,8 ±5,3	0,107	0,171
<b>SWB</b>	17,3 ±6,0	19,0 ±6,1	0,008	20,2 ±5,1	20,5 ±4,6	0,572	0,098
<b>EWB</b>	17,6 ±5,1	18,7 ±4,3	0,076	18,7 ±4,0	19,2 ±3,8	0,258	0,404
<b>FWB</b>	17,8 ±5,7	18,0 ±5,9	0,546	19,7 ±5,5	19,8 ±5,5	0,897	0,715
<b>BCS</b>	22,3 ±7,0	23,2 ±7	0,336	24,0 ±7,3	23,5 ±6,9	0,568	0,270
<b>Total</b>	92,8 ±23,6	98,8 ±21,3	0,008	102,8 ±20,0	103,9 ±21,2	0,406	0,072
<b>ARM scale</b>	13,1 ±5,4	13,9 ±5,1	0,160	13,6 ±5,7	13,7 ±5,9	0,938	0,387

Legenda: PWB- bem estar físico, SWB- social, EWB- emocional, FWB- funcional, BSC- câncer específico, ARM- linfedema. † teste t amostras independentes. . £ teste t pareado\* Teste T Pareado; \*\* Teste T independente; m= média; ±DP= desvio padrão

Gráfico 5. Evolução do FACT-B



Legenda: Teste ANOVA de medidas repetidas.

Na avaliação de escala visual numérica (EVN) baseada nos sintomas auto referidos houve semelhança entre os grupos antes do tratamento com um EVN geral de mediana de 9,0 (IQ 4) no GL e 8,0 (IQ 5) no controle com teste de Mann-Whitney com  $p=0,11$ .

Houve melhora na análise intragrupo no LED em todos os sintomas, com exceção do domínio dor vaginal ( $p=0,98$ ), como seca ( $p<0,01$ ), dor pélvica ( $p=0,02$ ), frouxidão ( $p=0,046$ ), coceira ( $p=0,026$ ), queimação ( $p=0,012$ ). No grupo *sham* houve melhora em nos domínios: seca ( $p<0,01$ ), dor pélvica ( $p=0,043$ ), coceira ( $p=0,014$ ), queimação ( $p=0,038$ ). Ao final da análise, contudo, nenhum desses parâmetros permaneceu estatisticamente diferente na análise intergrupos.

Tabela 11.EVN

EVN	LED (n=39)	Placebo (n=38)	Valor de p*
<b>Ressecamento</b>	M (IIQ)	M (IIQ)	
Basal	7 (6-10)	6,5 (5-10)	0,497
Semana 1 de tratamento	6 (4-8)	5 (3-8)	0,227
Semana 2 de tratamento	5 (3-7)	5 (2-7)	0,702
1ª reavaliação	4 (1,5 -7)	3,5 (1-7)	0,934
2ª reavaliação	4 (1-7)	2,5 (0,3-6)	0,696
3ª reavaliação	3 (0,5-7)	2 (0-5)	0,374
Valor de p intra (basal vs final)	<0,001	<0,001	
<b>Dor</b>			
Basal	5 (0-9,5)	5 (0-9)	0,435
Semana 1 de tratamento	3 (0-8)	0 (0-4)	0,049
Semana 2 de tratamento	0 (0-6,5)	0 (0-4,8)	0,787
1ª reavaliação	1 (0-7)	0,5 (0-7,5)	0,972
2ª reavaliação	3 (0-7,5)	0 (0-5,8)	0,248
3ª reavaliação	2 (0-7,5)	0 (0-5)	0,234
Valor de p intra (basal vs final)	0,002	0,043	
<b>Frouxidão Vaginal</b>			
Basal	2 (0-5,5)	1 (0-4)	0,598
Semana 1 de tratamento	0 (0-3,5)	0 (0-3)	0,397
Semana 2 de tratamento	0 (0-0)	0 (0-2,8)	0,355
1ª reavaliação	0 (0-2,5)	0 (0-1,8)	0,627
2ª reavaliação	1 (0-2,5)	0 (0-2,8)	0,525
3ª reavaliação	0 (0-1)	0 (0-3)	0,130
Valor de p intra (basal vs final)	0,046	0,177	
<b>Coceira Vaginal</b>			
Basal	1 (0-5)	0 (0-5,8)	0,516
Semana 1 de tratamento	0 (0-2,5)	0 (0-4,5)	0,366
Semana 2 de tratamento	0 (0-0,5)	0 (0-3)	0,363
1ª reavaliação	0 (0-2)	0 (0-1,8)	0,334

2ª reavaliação	0 (0-4)	0 (0-0,8)	0,083
3ª reavaliação	0 (0-1,5)	0 (0-0,8)	0,338
Valor de p intra (basal vs final)	0,026	0,014	
<b>Sensação de queimação</b>			
Basal	3 (0-8)	0 (0-5,8)	0,117
Semana 1 de tratamento	0 (0-7)	0 (0-4)	0,079
Semana 2 de tratamento	0 (0-5,5)	0 (0-1,75)	0,351
1ª reavaliação	1 (0-4,5)	0 (0-2)	0,050
2ª reavaliação	1 (0-5)	0 (0-2)	0,071
3ª reavaliação	0 (0-4,5)	0 (0-1)	0,172
Valor de p intra (basal vs final)	0,012	0,038	
<b>Dor na vagina</b>			
Basal	0 (0-0,5)	0 (0-3)	0,587
Semana 1 de tratamento	0 (0-1,5)	0 (0-0)	0,294
Semana 2 de tratamento	0 (0-0)	0 (0-0)	0,542
1ª reavaliação	0 (0-1)	0 (0-1)	0,874
2ª reavaliação	0 (0-1,5)	0 (0-0)	0,124
3ª reavaliação	0 (0-4,5)	0 (0-1)	0,568
Valor de p intra (basal vs final)	0,981	0,756	

Legenda: \* Teste Mann-whitney; M=Mediana; IIQ = Intervalo inter quartil ; tto =tratamento

A avaliação da escala Likert foi semelhante nos grupos com predomínio de participantes satisfeitas ou muito satisfeitas em 71,8% no grupo LED e 60,5% no controle ( $p=0,314$ ). Inalterados foram de 18,8% versus 17,9%, sem diferença pelo teste de Mann-Whitney de amostras independentes, ( $p=0,857$ ). Considerando-se os 3 períodos de reavaliação, houve estabilidade na análise intragrupo, com o teste de dupla análise de variância de Friedman sendo GL, ( $p=0,291$ ) e GC, ( $p=0,882$ ). Assim como a diferença entre a evolução das três reavaliações entre os grupos pelo teste de dupla análise de variância de Friedman de amostras relacionadas por postos, ( $p=0,368$ ).

*Tabela 12. Comparação da Escala Likert para avaliação intra e intergrupos ao longo do tempo*

	LED (n=39)	Placebo (n=38)	Valor de p
Satisfação			
	M (IIQ)	M (IIQ)	
1ª reavaliação	4 (3-5)	4 (3-5)	0,794*
2ª reavaliação	4 (3-5)	4 (3-5)	0,605*
3ª reavaliação	4 (3-5)	4 (3-5)	0,189*
Valor de p intra grupo	0,128**	0,913**	

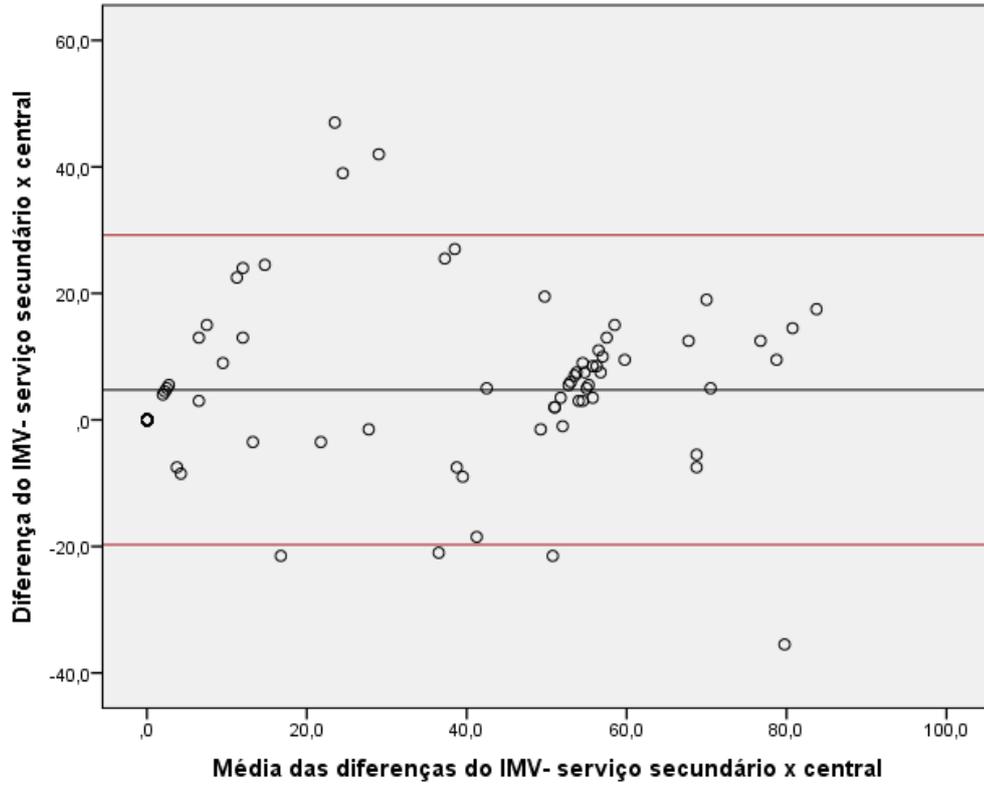
Legenda: \* Teste Mann-whitney; \*\* Teste Friedman ; M=mediana; IIQ= Intervalo interquartil

Quanto a avaliação de eventos adversos, apenas uma paciente apresentou dor moderada, (grau 2), na inserção do aparelho, resolvida após reposicionamento do dispositivo. Nenhuma paciente apresentou desconforto associado ao aquecimento local ou percepção de queimadura no procedimento do LED ou *sham*. Não ocorreu nenhuma desistência dos procedimentos do estudo por evento adverso e nenhum evento sério ocorreu conforme graduado pelos critérios do CTC. Não houve queixas na realização da cinesioterapia. Duas pacientes apresentaram desconforto tipo ardor vagina por 1 semana após a coleta de citologia vaginal, já no período de reavaliação, tendo sido tratadas com pomada de iruxol e sem necessidade de consulta ginecológica especializada.

Para a análise do índice de concordância intraclassa (ICC) foram selecionadas 91 lâminas escolhidas em sequência das mais recentes para as mais antigas. Foram excluídas 3 amostras por não possuir o resultado pareado pois duas foram consideradas de qualidade não avaliáveis para maturação citológica no laboratório terciário e determinado com o IMV 55 pelo laboratório central enquanto 1 foi considerado não avaliável pelo central e determinado como zero pelo serviço terciário. Uma paciente apresentou material dessecado no grupo LED não permitindo análise adequada que correspondeu ao exame do pré tratamento, não sendo possível a comparação do efeito da intervenção.

O ICC encontrado foi de 0,94 para medidas médias e 0,89 para medidas individuais entre os laboratórios terciário e o central. Foi realizada a análise de Bland-Altman que demonstrou a consistência das concordâncias entre os examinadores, conforme o gráfico 3 de dispersão central.

Gráfico 6. Concordância dos laudos citológicos de índice de maturação vaginal em serviço laboratorial terciário e revisão central.



. Legenda: Análise de Bland-Altman

## 6. DISCUSSÃO

Ao nosso conhecimento, este é o primeiro ensaio clínico que avaliou o uso do LED azul em pacientes oncológicas para o tratamento da SGM. Foi possível identificar neste estudo benefício clínico precoce entre os grupos nas características de pH, nos sintomas urinários nos sintomas sexuais, na análise intragrupo, no entanto, na maioria dos parâmetros avaliados não foi alcançada diferença estatística entre os grupo, assim como a persistência de diferença ao final dos três meses.

Houve mais parâmetros referidos de melhora pela EVN e de qualidade de vida no grupo LED, quando avaliou-se os parâmetros intra-grupo, sem também identificarmos diferença estatística entre os grupos.

O tempo e a energia, nas terapias de fotobiomodulação, necessárias a desencadear mudanças estruturais não é completamente definido, assim como há o questionamento se existe correlação direta e crescente na proporção entre a intensidade de exposição a proporção de efeito. Da mesma maneira, ainda carece de clarificação o tempo em ocorre a perda deste benefício, e se é semelhante entre métodos terapêuticos de equipamentos baseados em transmissão de energia como a radiofrequência.<sup>41,44</sup>

Um estudo *in vivo* com biópsia seriadas de tecido vaginal demonstrou que ativação de mecanismos de regeneração tanto no epitélio deste órgão, quanto no tecido conectivo iniciam-se em curto intervalo de até mesmo 1 h após uma aplicação de laser fracionado de CO<sub>2</sub>. Após 1 semana já havia evidência de aumento de espessamento do epitélio da mucosa vaginal, surgimento de novas papilas, neovascularização e novas fibras de colágeno tipo III.<sup>71</sup>

O estudo fase I, deste equipamento utilizado em nosso estudo, realizou a primeira avaliação de resposta com 1 semana, devido ao principal propósito de verificar segurança. Neste estudo, a primeira reavaliação foi modificada para 3 semanas a fim e detectar mudanças que fossem duradouras pelo menos por esse intervalo de tempo, o que já seria considerado clinicamente relevante.

Neste estudo, também a programação proposta de regime de 5 sessões de tratamento baseou-se em protocolos prévios na literatura com sessões de LED que apresentam intervalos mais curtos de aplicação que o LASER, (no caso semanal).<sup>47-48, 53-54</sup> No entanto, devido a gravidade da atrofia identificada este intervalo pode não ter sido suficientemente otimizado para desencadear mudanças estruturais mais expressivas.

Outro fator que pode ter sido determinante para a não identificação de diferenças entre os grupos em nosso estudo foi o uso exclusivo de protocolo de onda na faixa de cor azul. Tendo em vista que os mecanismos de reparo são multifatoriais, o uso de diferentes comprimentos de onda, com concentração de energia em diferentes camadas do epitélio vaginal com uso associado de ondas de comprimento mais longo e portanto, mais profundo podem potencialmente promover um maior impacto no tratamento das pacientes com SGM.<sup>48,49</sup>

Um estudo que utilizou 3 diferentes cores e comprimentos de onda do LED (azul-415 nm, vermelho-660 nm, e infravermelho-850 nm) para tratamento de 30 pacientes pré e pós menopausadas com SGM por 12 sessões de 3 minutos cada com programa de administração duas vezes por semana, demonstrou incremento no índice de saúde vaginal, nos parâmetros clínicos de distância uretra-vagina, vascularização e espessura tecidual, flacidez e do questionário de função sexual FSFI. Este ensaio clínico, no entanto, não descreveu a potência de tratamento utilizada.<sup>54</sup>

A combinação potencial de onda na cor azul e vermelha poderia trazer uma otimização no cenário de tratamento da SGM tendo em vista o importante benefício da faixa de cor azul na microbiota.

Bicknell B. et al. avaliaram o efeito do tratamento com laser infravermelho (904 nm), aplicado no abdome de pacientes com câncer de mama, três vezes por semana durante 11 semanas. Identificaram um aumento no número de bactérias intestinais benéficas (*Akkermansia*, *Faecalibacterium* e *Roseburia*) e redução de bactérias patogênicas<sup>70</sup>, reforçando o racional de ação bactericida e de fotobiomodulação.

Isto teria uma papel central na influência dos instrumentos de modulação em incrementar os lactobacilos vaginais promovendo melhora do pH vaginal.<sup>54,73</sup> Estas interconexões sugerem uma potencial aplicabilidade da fotobiomodulação para indicações futuras infecciosas como a candidíase e a vaginose bacteriana. Esse potencial bactericida e fungicida foi demonstrado em estudo prévio com o LED do comprimento de onda de 400-450nm. Houve melhora sintomática em curto período nesse perfil de infecções.<sup>48,73</sup>

Uma hipótese deste mecanismo é de que a a energia eletromagnética é absorvida diretamente por essas bactérias ou que a atividade no microambiente ao redor influenciaria a concentração das mesmas, numa combinação de atividade entre ambiente e hospedeiro de modulação do microbioma.<sup>73</sup>

A segurança do LED de espectro azul foi demonstrada num estudo de Pavie et al. com a aplicação sobre a mucosa vaginal normal com boa tolerância e sem eventos adversos referidos com o estudo piloto do equipamento utilizado neste ensaio clínico. Foi demonstrado que o LED azul de 405nm, assim como em nosso estudo, é seguro e também promissor no tratamento da SGM com redução dos principais sintomas auto-referidos da SGM. Houve melhora da função sexual avaliado pelo questionário FSFI e na auto-imagem genital mensurado pelo questionário FGSIS mas sem modificações no IMV no curto período analisado de 1 mês, não tendo havido grupo comparador.<sup>76</sup>

O uso da fotobiomodulação tem demonstrado ser também seguro em pacientes oncológicas sendo descrito o efeito do LED azul na redução de migração de células tumorais<sup>77</sup> e como uma estratégia promissora para manejo de sequelas do tratamento para o câncer.<sup>78</sup> No presente estudo o LED foi seguro, tendo apresentado boa tolerância, sem efeitos adversos sérios. Foi referido maior desconforto com a coleta do exame citológico do que relacionado as sessões de tratamento.

Em 2018 o FDA publicou um alerta sobre instrumentos a base de energia devido ao aumento de uso desses equipamentos para indicações ainda não liberadas por este órgão, como para finalidade estética de rejuvenescimento genital. Ponderações

principais quanto a necessidade de ensaios clínicos robustos demonstrando perfil de complicações, segurança e eficácia a longo prazo.<sup>80</sup>

Em 2020 outra publicação com 113.174 registros de pacientes realizou uma análise por meio de um questionário global de 535 usuários do equipamento VEL™ (Fotona, Ljubljana, Slovenia), que utiliza laserterapia com erbio e evidenciou uma baixa incidência de efeitos colaterais, sendo estes leves a moderados e transitórios de dor, queimação e desconforto vaginal.<sup>81</sup>

Uma revisão sistemática identificou 29 complicações presumivelmente associadas ao tratamento a laser, sendo a dor e a queimação os eventos adversos preocupantes a curto prazo mais frequentemente relatados em estudos de LASERs, porém, pouco referidos em estudos de LED, conforme verificamos.<sup>79</sup>

Apesar de hiperchromia ser um evento adverso comum no uso do LED azul,<sup>53</sup> esta não foi avaliada neste estudo clínico por centrar-se em alterações decorrentes diretamente da SGM apenas. No entanto, este deve ser um evento adverso que deve ser acompanhado em explorado em estudos seguintes por ser uma alteração não desejada, que pode afetar as percepções de autoimagem genital.

Quanto ao número necessário de sessões de tratamento capaz de desencadear mudanças teciduais acreditamos que um número maior de exposição ao LED poderia potencialmente agregar maiores benefícios. Numa abordagem de número de sessões individualizado, direcionado enquanto havia persistência de desconforto, o relato de casos em pacientes com estenose e atrofia vaginal após radioterapia prévia em pelve para câncer de endométrio e colo de útero, documentou importante melhora clínica com este equipamento. Isto conduz a considerar que um número mais elevado de aplicações podem ser necessárias para modificações estruturais mais profundas.<sup>78</sup>

Sobre a duração do efeito da fotobiomodulação Gambacciani et al observaram num estudo piloto com laser erbio em 43 pacientes sobreviventes de câncer em que acompanhou-se sintomas antes do tratamento e nos meses 1, 3, 6, 12 e 18 após um tratamento de 3 sessões mensais. Mensuração de queixas de dispareunia, ressecamento e secura vaginal numa escala visual analógica apresentavam

decaimento de cerca de metade voltando assemelhar-se aos valores basais após 12 meses.<sup>83</sup>

Quanto a duração de efeito, um estudo com 10 pacientes no seguimento após realização de sessões mensais de laser de CO<sub>2</sub>, em que havia melhora em 89% de sintomas referidos por escala analógica visual ao final de 12 meses acompanhou-se pelo 2º ano com 10 pacientes com uso de um dispositivo adicional de LED vermelho e infra-vermelho para uso domiciliar 3x na semana. Demonstrou-se que uma manutenção tardia impediu piora de alguns sintomas e reduziu alguns a até níveis menores que o baseline numa terapia de manutenção estendida de fotobiomodulação.<sup>82</sup>

Podemos inferir que ao longo da história natural da doença uma parcela significativa de pacientes demandarão de re-tratamentos ou protocolos de manutenção ou até mesmo o LED vir a ser um instrumento de menor custo para ofertar manutenção de pacientes previamente tratadas com LASER.

Em outro estudo prévio com laser de Gambacciani et al com 114 pacientes o laser com erbium após 3 sessões foi efetivo em reduzir significativamente ressecamento vaginal e dispareunia, assim como levou a aumento de índice de saúde vaginal com duração até 12 meses após o último tratamento. Pode ser notado que numa reavaliação em 18 e 24 meses todas essas medidas retornaram a valores similares ao baseline. Em menos de 3% houve descontinuação devido a eventos adversos.<sup>84</sup>

Sobre a confiabilidade do índice de maturação vaginal, foi confirmado neste estudo que este é um método de quantificação confiável e objetivo da gravidade da atrofia vaginal. Esta foi caracterizada em ambos os cenários, (de análise por média e individual), com uma concordância boa à excelente. Portanto, demonstra-se um potencial instrumento de prova de conceito de avaliação de resposta a tratamentos para a SGM, e que tem sido utilizado por outros autores como Lindau et al em 2017, na análise de resposta da SGM à estrogenização e por Yaralizadehet ao uso de creme de fitoesteróis.<sup>85</sup>

Esta confiabilidade também é verificada quando observa-se que não há interferência na qualidade de avaliação se as amostras são coletadas por diferentes examinadores treinados e num contexto de um mesmo padrão de população.<sup>87,88</sup>

Foi demonstrado em estudo prévios até mesmo que amostras coletadas por profissionais da saúde em comparação com coletas domiciliares feitas pela própria semelhantes para esta análise de citologia, com kits de preparo apropriados, tanto para a avaliação de maturação e como de flora bacteriana.<sup>89,90</sup>

Fatores que podem afetar a qualidade do esfregaço e limitam a avaliação da amostra são a presença de grande quantidade de hemáceas ou de leucócitos em importantes infecções da parede vaginal. Fixação inadequada da lâmina em soluções inadequadas ou dessecação por demora em adequação da lâmina em vasilhame com a solução fixadora também, são fatores que interferem na interpretação do resultado.<sup>22</sup>

Em nosso estudo a interferência desses fatores procurou ser minimizada com a imediata inserção na solução de álcool a 99% após a coleta e a exclusão de pacientes com infecção vaginal ativa. Apesar disto, ainda ocorreram perdas de amostra que impossibilitaram a leitura pareada devido a dessecação. Afim de evitar inviabilidade de lâminas com coloração inadequada para cálculo do IMV

Quanto a intensidade de efeito, acredita-se que devido a importante composição da amostra analisada de pacientes com atrofia severa, em que mais da metade não apresentava identificação de qualquer célula superficial e 1/3 demonstrou índice de maturação em zero, o baixo número de sessões realizadas ou a duração das mesmas num curto tempo pode ter sido outro fator determinante para incapacidade de mudanças estruturais mais expressivas. Outros estudos que avaliaram a resposta citológica não apresentavam populações tão graves.

Sobre a avaliação de se o próprio tratamento do câncer seria um fator de importância para justificar-se a intensidade da atrofia encontrada realizamos uma análise de corte transversal de pacientes do IPL em que foram comparadas as gravidades de atrofia de pacientes com SGM sobreviventes do câncer e por outras causas. Foi observado

semelhança entre intensidade de sintomas e de sinais da SGM, com IMV igualmente baixos, no entanto, as pacientes sobreviventes do câncer de mama eram significativamente mais jovens, sugerindo que nesta população as manifestações que são esperadas ocorrerem progressivas com a idade, podem acabar sendo antecipadas pelo tratamento oncológico (*in press*). Por ser um serviço de atendimento a pacientes através no Sistema Único de Saúde pelo qual não há acesso a outras alternativas de tratamento disponível para SGM, justifica-se a amostra encontrada nesta população.

No que tange a sensibilidade do perfil celular vaginal diante de tratamentos para SGM é possível verificar que este é um tecido dinâmico. No estudo de Lindau et al de 2017 em que foi avaliada uma coorte de pacientes americanas, a resposta do IMV à estrogenização em mulheres na pós menopausa, a média do IMV de  $46,6 \pm 0,8$  geral, (DP 17,4, numa faixa de 2,5 a 100). Este valor foi estável entre diferentes faixas etárias porém com padrão sensivelmente maior em pacientes que utilizavam estrógenos vaginais, ( $55,1 \pm 1,2$ ) em comparação com aquelas que não utilizam ( $44,4 \pm 0,9$ ), ( $p < 0.001$ ).<sup>86</sup>

Um outro estudo com mulheres chinesas de 45 a 60 anos mostrou que o IMV é significativamente menor no grupo mais velho de pacientes (56-60 anos) em comparação com os grupos mais jovens (45-50 e 51-55 anos), mesmo dentro de todo grupo de pacientes menopausadas. Isto demonstra que mesmo que a atrofia, segue de fato, um padrão progressivo com o envelhecimento.<sup>91</sup>

Numa análise *pós hoc* de um estudo clínico controlado por placebo com uso de estrógeno vaginal de 10 µg/dose, avaliou-se mulheres na pós menopausadas acima de 45 anos, comparando-se um grupo acima e abaixo de 60 anos e foi observado que a idade de início do tratamento é determinante para a melhor resposta ao tratamento hormonal, tendo havido maior persistência de células parabasais e intermediárias mesmo após o tratamento medicamentoso em mulheres mais idosas.<sup>91</sup>

Isso sugere que a idade avançada, além de maior gravidade, está associada a uma menor responsividade celular ao tratamento estrogênico, e possivelmente a outras modalidades de tratamento para SGM, assim como é potencial que uma atrofia mais

acentuada, (independente da idade), esteja associada a uma maior necessidade de terapias. Em nossa amostra houve predomínio de participantes jovens, com média de menos de 60 anos em ambos os grupos, não tendo sido este um fator de interferência nos resultados.

Portanto, tratamentos às pacientes com SGM devem ser oferecidos mesmo a indivíduos com sintomas leves, não aguardando grandes alterações estruturais e importante impacto na qualidade de vida, pois a reversão deste cenário pode tornar-se mais difícil e falha.<sup>92</sup>

Sobre o impacto da cinesioterapia, isoladamente sem o LED, era um tratamento considerado modificador de doença para correção das disfunções pélvicas com distúrbios musculares e neurológico, porém de pouco impacto para mudanças qualitativas da mucosa.<sup>64</sup> Entretanto, o estudo de Mercier et. al demonstrou um incremento do índice de saúde vaginal de pacientes submetidos à cinesioterapia, revelando aumento de lubrificação, redução de ressecamento e friabilidade vaginal.<sup>93</sup> Tais benefícios devem-se a um aumento de perfusão tecidual o que explica o achado de nos 2 grupos avaliados neste protocolo terem sido observadas pacientes satisfeitas no presente estudo e com incrementos simultâneos em diversos parâmetros avaliados.

Quanto a qualidade de vida, neste estudo foi identificado que as pacientes apresentavam impacto moderado em ambos os grupos, representados por baixas pontuações em todos os domínios. Não ocorreram mudanças no período de pré e pós tratamento quando comparados os grupos, possivelmente por esses impactos serem determinados por fatores diversos, físicos, sociais e emocionais, em dimensões além de apenas do desconforto da SGM.

Diversos instrumentos para quantificar qualidade de vida foram formulados e adaptados para o cenário específico da paciente com câncer de mama. Os principais validados para o português do Brasil foram o FACT-B+4, IBCSG e EORTC. Michels et al. compararam a validade e aplicabilidade destes, tendo sido identificada maior compreensão, reprodutibilidade e rapidez de utilização do FACT-B+4, adotado por isso nesse ensaio clínico.<sup>58</sup>

É relevante pormenorizar que os sintomas de SGM devem ser ativamente questionados, incluindo todos os seus aspectos, nas pacientes que realizaram tratamento para o câncer e não apenas questionada quanto a presença somente de ressecamento vaginal pois os sintomas relacionados a menopausa durante o tratamento oncológico adjuvante associam-se a aumento o índice de abandono de hormonioterapia.<sup>8</sup> Foi demonstrado em nosso estudo que 40% da população analisada não apresentava como queixa principal o ressecamento e sim outros sintomas como a dispareunia ou infecção de repetição.

No estudo COMPAS em que se avaliou a adesão ao tratamento de hormonioterapia adjuvante com inibidor de aromatase, observou-se a associação de maiores taxas de abandono de tratamento em pacientes com a presença de efeitos colaterais como os sintomas geniturinários. Além disto, a SGM é o único evento adverso que não apresenta melhora espontânea em 24 meses de seguimento, portanto deve ser ativamente investigado e manejado.<sup>8</sup>

Sobre a avaliação da função sexual, foram utilizados diferentes instrumentos na tentativa de abranger os múltiplos aspectos deste seguimento da saúde, do ponto de vista do examinador, e da própria paciente.

O consórcio *COMMA* (*Core outcomes in menopause*) estabeleceu as definições que são apropriadas e medidas essenciais de resultados a serem relatados como parâmetros de resposta referidos pelos pacientes (*PROMs*). No entanto, alguns questionários recomendados não são traduzidos para o português, e que foram substituídos em nosso estudo por outros de semelhante característica e objetivo.<sup>31</sup>

Além disso, o *COMMA* estabelece a importância de mensuração de satisfação com o tratamento e o registro de efeitos colaterais em estudos mesmo de terapias já estabelecidas.<sup>31</sup>

Relativo à avaliação de percepção de auto-imagem genital, que em nosso estudo foi realizado pelo FGSIS, pode trazer informações sobre dados indiretos de imagem corporal e função sexual, tendo em vista outros autores terem encontrado correlação com esses aspctos.<sup>93,94</sup>

De acordo com o ponto de corte para a população brasileira estabelecido por de Arruda et al, de 22 pontos para cima classificando a mulher como satisfeita com sua autoimagem pelo FGSIS e  $\leq 21$  pontos como insatisfeitas,<sup>95</sup> em ambos os grupos avaliados, houve insatisfação com autoimagem, tendo esta permanecido, apesar da melhora da pontuação no pós tratamento em ambos os grupos..

Em nosso dados de comparação de pacientes oncológicos e não oncológicos (*in press*) evidenciou-se uma pior auto-imagem genital em pacientes com tratamento prévio para o câncer de mama. Isto pode ser devido às outras alterações corporais que ocorrem com a cirurgia mamária e aos eventos adversos em mudança de peso, pele e fâneros, podendo justificar nos nosso achados.

O FSFI já foi demonstrado como bom questionário para validado em outros estudos avaliaram intervenções para SGM, incluindo terapias de fotobiomodulação por laser e de radiofrequência.<sup>45,46</sup> Auxilia na transmissão de dados quantitativos sobre as mudanças na função sexual das pacientes, mas apesar de em nossos dados ter sido demonstrado com ganho em mais domínios no grupo LED nas análises intragrupo em comparação com o controle, a diferença entre os grupos não estatisticamente significante.

Os pontos fortes do presente estudo foram o desenho de ensaio clínico cego que permite minimizar a interferência de fatores de confusão da resposta ao tratamento com grupos balanceados em suas características.

A ampla variabilidade de faixa etária entre as pacientes com espectro variado de sintomas tanto pré e pós menopausadas nos permitiu avaliar uma população esperada da prática clínica, tendo em vista refletir a ampla faixa etária de acometimento das neoplasias malignas de mama.

A inclusão das pacientes abrangue características diversificadas também quanto ao tratamento oncológico de base permite uma maior validade externa, no entanto, a inclusão de mulheres que realizavam intenso bloqueio hormonal com a associação de drogas de bloqueio central e periférico podem estar associadas a mais dificuldade de

estímulo ao tecido vaginal devido a associação de danos mais severos aos tecidos hormônio-dependentes.<sup>3,9,27</sup>

Foi possível oferecer a cinesioterapia a todas as pacientes e esta, por sua vez, foi o instrumento provável de melhora na qualidade de vida das pacientes contribuindo para o elevado grau de satisfação com o tratamento em ambos os grupos. Também foi realizado controle dentro de 1, 2 e 3 meses observando-se resposta evolutivas não apenas imediatas para avaliação do comportamento tecidual como o estudo piloto prévio a este trabalho.

As limitações deste estudo incluem a influência impactante no atraso na inclusão das pacientes no período de recrutamento desde o início da pandemia de Covid-19 e suas repercussões regionais, reduzindo o interesse das potenciais participantes e do desejo manifestado de postergar o tratamento da SGM, diante de um cenário global de emergências de saúde. De semelhante modo, a pandemia impactou a realização das coletas citológicas e preenchimento dos questionários das pacientes já incluídas, na medida que provou apreensão referido pelas pacientes a comparecer ao serviço nas datas programadas.

O elevado desvio padrão observado na população analisada neste estudo deveu-se à grande prevalência de pacientes com atrofia severa e índice de maturação em zero juntamente com as de atrofia leve não permitiu a análise paramétrica do IMV.

Não foi possível a reanálise para descrição de índice intra-observador na revisão central devido aos custos e descoloração do material de lâminas mais antigas. DE semelhante modo não foi possível realizar acompanhamento de microbiota a fim de avaliar parâmetros de interferência de concentração de lactobacilos na mudança do pH ou sintomas assim como afastar presença de patógenos enquanto o estudo seguia, (tendo em vista os laudos laboratoriais serem emitidos com 2 a 3 semanas).

A randomização ocorreu no momento da anamnese, porém, se fosse realizado apenas no dia do início tratamento do LED ou *sham* não ocorreria a perda de 2 pacientes. Estas optaram por desistir do tratamento após os procedimentos de coleta e questionários mas antes da primeira sessão

Devido aos aspectos de análise de resposta de apenas um comprimento de onda (azul), e com número fixo de sessões e duração, não seria possível avaliar nesse modelo de estudo realizado se as mudanças estruturais esperadas ocorreriam com outra faixa de luz visível com ultra-violeta ou vermelha ou se observaríamos impacto de efeito com um maior número de sessões, maior frequência ou duração.

## 7. CONCLUSÃO

O diodo emissor de luz azul mostrou-se seguro e bem tolerado em pacientes oncológicas sem eventos adversos relevantes, não havendo nenhuma interrupção de tratamento por evento adverso. Por este estudo, no entanto, não foi possível demonstrar a presença de efeito da exposição desta intervenção no efeito sobre os sintomas clínicos referidos, na mensuração de gravidade de alterações graduadas pelo examinador e pela mensuração do índice de maturação vaginal no protocolo realizado.

Em ambos os grupos houve alto grau de satisfação com a intervenção, potencialmente atribuído, neste estudo, ao benefício proporcionado pela cinesioterapia instituída.

O índice de maturação vaginal mostrou-se um parâmetro consistente e confiável de avaliação entre examinadores servindo de um instrumento objetivo para evidência de severidade da síndrome geniturinária da menopausa no entanto, carece ser investigado como um método de avaliação dinâmica de resposta a tratamento, em especial em pacientes com atrofia severa.

Houve um incremento em diversos domínios de saúde física e e psicossocial neste estudo no grupo LED, no entanto sem poder estatístico para avaliar diferença intergrupos.

Diferentes intervalos de aplicação e duração de tratamento com o LED potencialmente ajustados de acordo com gravidade de atrofia vaginal e com protocolos de manutenção devem ser explorados na tentativa de intensificação de ação sobre o tecido vaginal.

## REFERÊNCIAS

1. Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute. DevCan: Probability of Developing or Dying of Cancer Software. Version 6.7.8. Surveillance Research Program, Statistical Methodology and Applications, National Cancer Institute; 2020.
2. Inca Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019.
3. Simon SD, Bines J, Werutsky G, Nunes JS, Pacheco FC, Segalla JG, Gomes, AJS, Eyll BMHRAV, Gimenes DL, Crocamo S, Freitas-Junior R, Lago LD, Queiroz GS, de Azevedo SJ, Rosa DD, Delgado G, Borges GS, do Nascimento YV, Zaffaroni F, Martínez-Mesa J, Barrios BHF. Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study. *Breast*. 2019;44:113-119.
4. Donegan WL. Tumor-related prognostic factors for breast cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 1997; 47 (1): 28-51.
5. Subramaniam, DS, Isaacs, C. Utilizing prognostic and predictive factors in breast cancer. *Current Treatment Options in Oncology*. 2005; 6(2), 147–159.
6. National Comprehensive Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN Guidelines – Breast Cancer 2021:1. Available at <https://www.nccn.org/guidelines>.
7. Coates, A. S., Winer, E. P., Goldhirsch, A., Gelber, R. D., Gnant, M., Piccart-Gebhart, M.Senn, H.-J. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of Oncology*, 26(8), 1533–1546.
8. Kyvernitakis I, Ziller V, Hars O, Bauer M, Kalder M, Hadji P. Prevalence of menopausal symptoms and their influence on adherence in women with breast cancer. *Climacteric*. 2014;17(3):252- 9.
9. Lester J, Pahouja G, Andersen B, Lustberg M. Atrophic vaginitis in breast cancer survivors: a difficult survivorship issue. *J Pers Med*. 2015;5(2):50-66.
10. Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone replacement therapy in cancer survivors - Review of the literature. *Pathol Oncol Res*. 2020;26(1):63-78.
11. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, Jassem J, Dobaczewska D, Fjosne HE, Peralta O, Arriagada R, Holmqvist M, Maenpaa J. HABITS Study Group. Increased risk of recurrence

- after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(7):475-82.
12. Moreno AC, Sikka SK, Thacker HL. Genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: Treatments are available. *Cleve Clin J Med.* 2018;85(10):760-6.
  13. Fabion SS, Larkin LC, Stuenkel CA, Bachmann GA, Chism LA, Kagan R, Kaunitz AM, Krychman ML, Parish SJ, Partridge JA, Rowen TS, Shapiro M, Simon JA, Goldfarb SB, Kingsberg SA. Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: consensus recommendations from the North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health Menopause. 2018 ;25(6):596-608.
  14. Sussman TA, Kruse ML, Thacker HL, Abraham J. Managing genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors receiving endocrine therapy. *J Oncol Pract* 2019;15(7):363-70.
  15. de Carvalho FB, Andrade AS, Rasquin LC, de Castro IV, Cangussu MC, Pinheiro AL, dos Santos JN. Effect of laser ( $\lambda$  660 nm) and LED ( $\lambda$  630 nm) photobiomodulation on formocresol-induced oral ulcers: a clinical and histological study on rodents. *Lasers Med Sci* 2015; 30: 389-396.
  16. Wagner VP, Curra M, Webber LP, Nörc Matte U, Meurer L, Martins MD. Photobiomodulation regulates cytokine release and new blood vessel formation during oral wound healing in rats. *Lasers Med Sci*, 2016; 31 (4): 655-71.
  17. De Sousa APC, Santos JN, dos Reis JA. Effect of LED Phototherapy of Three Distinct Wavelengths on Fibroblasts on Wound Healing: A Histological Study in a Rodent Model. *Photomedicine and Laser Surgery.* 2012: 28(4): 547-552.
  18. Adamskaya N, Dungal P, Mittermayr R, Hartinger J, Feichtinger G, Wassermann K, Redl H, van Griensven H. Light therapy by blue LED improves wound healing in an excision model in rats. *Injury, Int. J. Care Injured.* 2011, 42: 917–921.
  19. Leoncini, L. *Citologia Endócrina*. 1a ed. [s.l.] Médica Pan Americana - Buenos Aires, 1987.
  20. Anderson DJ, Marathe J, Pudney J. The structure of the human vaginal *Stratum Corneum* and its role in immune defense. *Am J Reprod Immunol* 2014; 71: 618–623.
  21. Nilsson K, Risberg B, Heimer G. The vaginal epithelium in the postmenopause - cytology, histology and pH as methods of assessment. *Maturitas* 1995; 21: 51-56.

22. Consolaro MEL, Engler SSM. *Citologia clinica cervical: texto e atlas*. São Paulo, Ed Roca 2012.
23. Meisels A. The maturation value. *Acta Cytol* 1967;11(4):249.
24. Frost J. Gynecologic and obstetric clinical cytopathology. In: Novak and Woodruff eds. *Novak's Gynecologic and Obstetric Pathology*, 8th Ed. W.B. Saunders Company 1979; 189-708.
25. Portman DJ, Gass MLS. 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. *J Sex Med*. 2014;11:2865-72.
26. Parish SJ, Nappi RE, Krychman ML, Kellogg-Spadt S, Simon JA, Goldstein JA, Kingsberg SA. Impact of vulvovaginal health on postmenopausal women: A review of surveys on symptoms of vulvovaginal atrophy. *International Journal of Women's Health*. 2013.5, (1,) p. 437–447.
27. Santoro N, Komi J. Prevalence and impact of vaginal symptoms among postmenopausal women. *J Sex Med* 2009;6:2133–42.
28. Bachmann GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. *Am Fam Physician*. 2000; 61 (10): 3090-6.
29. Greendale GA, Zibecchi L, Petersen L, Ouslander JG, Kahn B, Ganz PA. Development and validation of a physical examination scale to assess vaginal atrophy and inflammation. *Climacteric* 1999; 2: 197-204.
30. Simon JA, Archer DF, Kagan R, Bernick B, Graham S, Constantine GD, Mirkin S. Visual improvements in vaginal mucosa correlate with symptoms of VVA: data from a double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause* 2017; 24: 1003-1010.
31. Paramanandam VS, Lensen S, Gabes M, Kann G, Donhauser T, Waters NF, Li AD, Peate M, Susanto NS, Caughey LE, Rangoonwal F, Liu J, Condron P, Obalowu IA, Archer DF, Bell RJ, Christmas M, Davies M, Davis SR, Giblin K, Iliodromiti S, Jaisamrarn U, Khandelwal S, Kiesel L, Aggarwal N, Mitchell CM, Mishra GD, Nappi RE, Panay N, Roberts H, Rozenberg S, Shifren J, Simon JA, Stute P, Vincent AJ, Wolfman W, Hickey M. Recommended measurement instruments for genitourinary symptoms associated with menopause: the COMMA (Core outcomes in menopause) consortium. *Menopause*. 2024 ;31(7):591-599.
32. Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors - Review of the Literature. *Pathol Oncol Res*. 2020;26(1):63-78. DOI: 10.1007/s12253-018-00569-x.

33. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, Jassem J, Dobaczewska D, Fjosne HE, Peralta O, Arriagada R, Holmqvist M, Maenpaa J; HABITS Study Group. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(7):475-82. DOI: 10.1093/jnci/djn058.
34. Goldstein, S. R., Bachmann, G. A., Koninckx, P. R., Lin, V. H., Portman, D. J., & Ylikorkala, O. Ospemifene 12-month safety and efficacy in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric*, 2013; 17(2): 173–182.
35. Pup LD, Sánchez-Borrego R. Ospemifene efficacy and safety data in women with vulvovaginal atrophy. *Gynecol Endocrinol* 2020;36(7):569-577.
36. Bruyniks N, Del Pup L, Biglia N. Safety and efficacy of ospemifene in women with a history of breast cancer. *J Gynecol Women's Health*. 2019;13:555871.
37. WHO/IRPA Task Group on Environmental Health Criteria for Lasers & World Health Organization. Lasers and optical radiation. World Health Organization. 1982. Acesso por: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39665>
38. Santos FP, Carvalhos CA, Figueiredo-Dias M. New Insights into Photobiomodulation of the Vaginal Microbiome—A Critical Review. *New Insights into Photobiomodulation of the Vaginal Microbiome-A Critical Review. Int J Mol Sci.* 2023 Aug 31;24(17):13507.
39. Vladimirov YA, Osipov AN, Klebanov GI. Photobiological principles of therapeutic applications of laser radiation. *Biochemistry*. 2004; 69(1):103–13.
40. Rocha, J. C. T. Terapia laser, cicatrização tecidual e angiogenese - *Revista Brasileira Em Promoção Da Saúde*.2012;17(1), 44-48.
41. De Freitas LF, Hamblim MR. Proposed mechanisms of photobiomodulation or low-level light therapy. *IEEE J Sel Top Quantum Electron*. 2016; 22(3): 7000417.
42. Lins RDAU, Dantas EM, Lucena KCR, Catão MHCV, GranvilleGarcia AF, Carvalho Neto LG. Efeitos bioestimulantes do laser de baixa potência no processo de reparo. *An Bras Dermatol*. 2010;85(6):849-55.
43. Arroyo C. Fractional CO2 laser treatment for vulvovaginal atrophy symptoms and vaginal rejuvenation in perimenopausal women. *Int J Women's Health*. 2017;9:591-5.
44. Lanzafame RJ, De la Torre S, Leibaschoff GH. The Rationale for photobiomodulation therapy of vaginal tissue for treatment of genitourinary syndrome of menopause: an analysis of its mechanism of action, and current clinical outcomes. *Photobiomodulation, Photomedicine Laser Surg*. 2019;37(7):395-407.

45. Preti M, Vieira-Baptista P, Digesu GA, Bretschneider CE, Damaser M, Demirkesen O, Heller DS, Mangir N, Marchitelli C, Mourad S, Moyal-Barracco M, Peremateu S, Taylor S, Tarcan T, De EJB, Stockdale CK. 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;38:1009–23.
46. 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: 681-685.
47. Opel DR, Hagstrom E, Pace AK, Sisto K, Hirano-Ali SA, Desai S, Swan J. Light-emitting diodes: a brief review and clinical experience. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2015;8(6):36-44.
48. García PN, Elias JA, Parada JG, Luciañez DZ, Pinto H. Management of vaginal atrophy with intravaginal light-emitting diodes (LEDs). *IJOGR* 2018; 5 (2): 632-6.
49. Takada A, Matsushita K, Horioka S, Furuichi Y, Sumi Y. Bactericidal effects of 310 nm ultraviolet light-emitting diode irradiation on oral bacteria. *BMC Oral Health* 2017; 17: 96.
50. Kim S, Kim J, Lim W, Jeon S, Kim O, Koh JT, Kim CS, Choi H, Kim O. In vitro bactericidal effects of 625, 525, and 425 nm wavelength (red, green, and blue) light-emitting diode irradiation. *Photomed Laser Surg* 2013; 31(11):554-562.
51. Oh PS, Na KS, Hwang H, Jeong HS, Lim S, Sohn MH, Jeong HJ. Effect of blue light emitting diodes on melanoma cells: involvement of apoptotic signaling. *J Photochem Photobiol B* 2015. 142:197-203.
52. Oh PS, Hwang H, Jeong HS, Kwon J, Kim HS, Kim M, Lim S, Sohn MH, Jeong HJ. Blue light emitting diode induces apoptosis in lymphoid cells by stimulating autophagy. *Int J Biochem Cell Biol* 2016; 70:13-22.
53. Antonini M., Gasperini Stefano. Blue Light Photobiomodulation as treatment for peristomal skin disorders: case series. *Infermieristica journal.* 2023 2(1): 5-10. DOI: 10.36253/if-2070
54. N. E. Uzunbajakava, D. J. Tobin, N. V. Botchkareva, C. Dierickx, P. Bjerring, G. Town. *J. Biophotonics* 2023, 16(2). DOI 10.1002/jbio.202200257
55. Pavie MC, Robatto M, Bastos M, Tozetto S, Boas AV, Vitale SG, Lordelo P. Blue light-emitting diode in healthy vaginal mucosa-a new therapeutic possibility. *Lasers Med Sci.* 2019, 34(5):921-927

56. Amin, M.B., Edge, S., Greene, F., Byrd, D.R., Brookland, R.K., Washington, M.K., Gershenwald, J.E., Compton, C.C., Hess, K.R., Sullivan, D.C., Jessup, J.M., Brierley, J.D., Gaspar, L.E., Schilsky, R.L., Balch, C.M. AJCC Cancer Staging Manual (8th edition). Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer; Chicago-Il. Springer. 2017;983.
57. Tamanini JTN, Dambros M, D’Ancona CAL, Palma PCR, Rodrigues Netto NJr. Validação para o português do “International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form” (ICIQ-SF). Rev Saúde Pública. 2004;38(3):438-44.
58. Michels FAZ, Latorre MRDO, Maciel MS. Validação e reprodutibilidade do questionário FACTB+4 de qualidade de vida específico para câncer de mama e comparação dos questionários IBCSG, EORTC-BR23 e FACT-B+4. Cad Saúde Colet. 2012;20(3):321-8.
59. Pacagnella RC, Vieira EM, Rodrigues Jr. OM, de Souza C. Adaptação transcultural do Índice de Função Sexual Feminina. Cad. Saúde Pública, 2008; 24(2):416-426.
60. Herbenick D, Schick V, Reece M, Sanders S, Dodge B, Fortenberry JD. The Female Genital Self-Image Scale (FGSIS): results from a nationally representative probability sample of women in the United States. J Sex Med. 2011 Jan;8(1):158-66.
61. Abdo CHN. Quociente sexual feminino: um questionário brasileiro para avaliar a atividade sexual da mulher. Diagn Tratamento. 2009;14(2):89-1.
62. Barros D, Pavie MC, Ferreira R, Alvares C, Costa T, Baqueiro P, Rego AM, Anunciação E, Mariano A, Lopes J, Lordelo P. Light emitting diode for the treatment of genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: study protocol for a double blinded trial. Int J Clin Trials 2021;8(3):211-7.
63. Laycock J, Jerwood D. Pelvic Floor Muscle Assessment: The PERFECT Scheme. Physiotherapy. 2001;87(12):631-42.
64. Hirakawa T, Suzuki S, Kato K, Gotoh M, Yoshikawa Y. Randomized controlled trial of pelvic floor muscle training with or without biofeedback for urinary incontinence. Int Urogynecol J. 2013;24(8): 1347-54
65. Jenkins, P. A., & Carroll, J. D. (2011). How to Report Low-Level Laser Therapy (LLL) / Photomedicine Dose and Beam Parameters in Clinical and Laboratory Studies. Photomedicine and Laser Surgery, 29(12), 785–787.
66. De Vos F Y F L , van Laarhoven HWM, Laven JSE, Themmen APN, Beex LVAM, Sweep CGJ, Seynaeve C, Jager A. Menopausal status and adjuvant hormonal

- therapy for breast cancer patients: A practical guideline. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2012; 84(2), 252–260.
67. Goellner JR. Evaluation of the cellular sample In: *Comprehensive cytopathology*. Philadelphia, Marluce Bibbo, Saunders, 1991; 62-7
68. U.S. Department of Health and Human Services. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 2017*;5.0.
69. Yaralizadeh M, Abedi P, Najar S, Namjoyan F, Saki A. Effect of *Foeniculum vulgare* (fennel) vaginal cream on vaginal atrophy in postmenopausal women: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Maturitas*. 2016;84:75-80.
70. Salvatore S, Nappi RE, Parma M, Chionna R, Lagona F, Zerbinati N, Ferrero S, Origoni M, Candiani M, Leone Roberti Maggiore U. Sexual function after fractional microablative CO<sub>2</sub> laser in women with vulvovaginal atrophy. *Climacteric*. 2015 Apr;18(2):219-25.
71. Salvatore S, França K, Lotti T, Parma M, Palmieri S, Candiani M, D'Este E, Viglio S, Cornaglia AI, Farina A, Riva F, Calligaro A, Lotti J, Wollina U, Tchernev G, Zerbinati N. Early Regenerative modifications of human postmenopausal atrophic vaginal mucosa following fractional CO<sub>2</sub> laser treatment. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(1):6-14.
72. Bicknell, B.; Laakso, E.-L.; Liebert, A.; Kiat, H. Modifying the Microbiome as a Potential Mechanism of Photo-biomodulation: A Case Report. *Photobiomodul. Photomed. Laser Surg*. 2022, 40, 88–97
73. FP, Carvalhos CA, Figueiredo-Dias M. New Insights into Photobiomodulation of the Vaginal Microbiome-A Critical Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Aug 31;24(17):13507
74. Robatto M, Pavie MC, Tozetto S, Brito MB, Lordêlo P. Blue light emitting diode in treatment of recurring vulvovaginal candidiasis: a case report. *Brazilian J Med Human Health*. 2017;5(4):162-8.
75. Pereira E Silva ACM, Brito MB, Robatto M, Pavie MC, Villas Boas AQ, Sousa R, Lordelo P. Blue Light-Emitting Diode Therapy for Chronic Vulvovaginitis Symptoms: A Series of Cases. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2022 Nov;40(11):747-750
76. Baqueiro PPM, Carina Oliveira dos Santos, Priscila Godoy Januário, Cintia Cristina Santi Martignano, Patrícia Lordêlo. Tese de Mestrado em Tecnologias em Saúde: Diodo emissor de luz no tratamento da síndrome geniturinária da menopausa: estudo clínico fase I. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Defesa 16/03/2020

77. Oh PS, Kim HS, Kim EM, Hwang H, Ryu HH, Lim S, Sohn MH, Jeong HJ. Inhibitory effect of blue light emitting diode on migration and invasion of cancer cells. *J Cell Physiol* 2017; 232: 3444-3453.
78. Barros D, Alvares C, Alencar T, Baqueiro P, Marianno A, Alves R, Lenzi J, Rezende LF, Lordelo P. Blue LED as a new treatment to vaginal stenosis due pelvic radiotherapy: Two case reports. *World J Clin Cases* 2021; 9(23): 6839-6845
79. Strouthos I, Chatzikonstantinou G, Tselis N, Bon D, Karagiannis E, Zoga E, Ferentinos K, Maximenko J, Nikolettou-Fischer V, Zamboglou N. Photobiomodulation therapy for the management of radiation-induced dermatitis. *Strahlentherapie Und Onkologie*, 2016; 193(6), 491–498.
80. Guo JZ, Souders C, McClelland L, Anger JT, Scott VCS, Eilber KS, Ackerman AL. Vaginal laser treatment of genitourinary syndrome of menopause: does the evidence support the FDA safety communication? *Menopause*. 2020 Oct;27(10):1177-1184.
81. Gambacciani M, Cervigni M, Gaspar A, Novakov Mikić A, Gaviria J, Koron N, Vizintin Z. Safety of vaginal erbium laser: A review of 113,000 patients treated in the past 8 years. *Climacteric*. 2020;23(sup1):S28-S32.
82. Li B, Duan H, Chang Y, Wang S. Efficacy and safety of current therapies for genitourinary syndrome of menopause: A Bayesian network analysis of 29 randomized trials and 8311 patients. *Pharmacol Res*. 2021;164:105360
83. 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*. 2017;24(3):316-319.
84. Alexiades M. At-Home Transvaginal Device Following Fractional Carbon Dioxide Laser Treatment for Genitourinary Syndrome of Menopause. *J Drugs Dermatol*. 2020 Nov 1;19(11):1076-1079.
85. 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*. 2018;21(2):148-152
86. Lindau ST, Dude A, Gavrilova N, Hoffmann JN, Schumm LP, McClintock MK. Prevalence and correlates of vaginal estrogenization in postmenopausal women in the United States. *Menopause*. 2017;24(5):536-545.

87. Hwang H, Follen M, Guillaud M, Scheurer M, MacAulay C, MacAulay C, Staerckel GA, Niekerk DV, Yamal JM. Cervical cytology reproducibility and associated clinical and demographic factors. *Diagn Cytopathol* 2020; 48(1): 35-42.
88. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL triage study. *JAMA*. 2001; 285: 1500-1505.
89. Kashyap B, Singh R, Bhalla P, Arora R, Aggarwal A. Reliability of self-collected versus provider-collected vaginal swabs for the diagnosis of bacterial vaginosis. *Int J STD AIDS*. 2008; 19(8): 510-3.
90. Hess R, Austin RM, Dillon S, Chang CH, Ness RB. Vaginal maturation index self-sample collection in mid-life women: acceptability and correlation with physician-collected samples. *Menopause*. 2008; 15: 726-9.
91. Zhang C, Cui L, Zhang L, Shi C, Zang H. Sexual activity and function assessment in middle-aged Chinese women using the female sexual function index. *Menopause*. 2017 Jun;24(6):669-676.
92. Derzko CM, Röhrich S, Panay N. Does age at the start of treatment for vaginal atrophy predict response to vaginal estrogen therapy? Post hoc analysis of data from a randomized clinical trial involving 205 women treated with 10µg estradiol vaginal tablets. *Menopause*. 2020 Oct 5;28(2):113-118
93. Mercier J, Morin M, Zaki D, Reichetzer B, Lemieux MC, Khalife S, Dumoilin C. Pelvic floor muscle training as a treatment for genitourinary syndrome of menopause: A single-arm feasibility study. *Maturitas*. 2019; 125: 57-62.
94. Silva Gomes TB, Brasil CA, Barreto APP, Ferreira RS, Berghmans B, Lordelo P. Female genital image: is there a relationship with body image? *Turk J Obstet Gynecol*. 2019; 16(2):84-90. DOI: 0.4274/tjod.galenos.2019.49799
95. Lordelo P, Brasil C, Lerche J, et al. Relationship between female genital self-image and sexual function: cross-sectional study. *Obstet Gynecol Int J*. 2017;7(4):274-279. DOI: 10.15406/ogij.2017.07.00253
96. de Arruda GT, da Silva EV, Somavilla P, de Oliveira MCR, Braz MM. Female Genital Self-image Scale (FGSIS): cut-off point, reliability, and validation of measurement properties in Brazilian women. *Fisioter Pesqui*. 2023;30:e22015823en

## APÊNDICE A- PROTOCOLO PUBLICADO

International Journal of Clinical Trials  
 Barros D et al. *Int J Clin Trials*. 2021 Aug;8(3):211-217  
<http://www.ijclinicaltrials.com>

pISSN 2349-3240 | eISSN 2349-3259

### Protocol

DOI: <https://dx.doi.org/10.18203/2349-3259-ijct20211961>

### Light emitting diode for the treatment of genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: study protocol for a double blinded trial

Daniela Barros<sup>1,2</sup>, Maria Clara Pavie<sup>2</sup>, Roseny Ferreira<sup>2</sup>, Cecília Alvares<sup>2</sup>, Teresa Costa<sup>2</sup>, Priscila Baqueiro<sup>2</sup>, Ananda Machado Rego<sup>2</sup>, Emylle Anunciação<sup>2</sup>, Augusto Mariano<sup>2</sup>, Júlia Lopes<sup>2</sup>, Patrícia Lordêlo<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Oncology, Hospital Santa Isabel, Salvador, Brazil

<sup>2</sup>Pelvic Floor Care Center (CAAP), Medicine and Human Health at the Bahiana School of Medicine and Public Health, Salvador, Salvador, Brazil

Received: 01 May 2021

Revised: 17 May 2021

Accepted: 18 May 2021

\*Correspondence:

Dr. Patrícia Lordêlo,

E-mail: [pvlordelo@hotmail.com](mailto:pvlordelo@hotmail.com)

Copyright: © the author(s), publisher and licensee Medip Academy. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

#### ABSTRACT

**Background:** Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) after breast cancer are secondary to many mechanisms such long-term side effects of cancer treatment. Light-Emitting Diode (LED) is a treatment aimed at improving vaginal epithelial tissue. This study will aim to analyze the effects of 405 nm LED on GSM of breast cancer survivors.

**Methods:** This double-blind, randomized clinical trial will be conducted with breast cancer survivors aged 18-65 years, diagnosed with GSM, with at least one sign and one symptom of GSM and vaginal pH<sub>v</sub> ≤ 5 or proven cytologic hypotrophy or atrophy. Pregnant women, those who received hormone replacement within the prior 6 months, with active vaginal infection, impaired comprehension, neurological disease, and progression to metastatic disease during the protocol, will be excluded. LED will be applied intravaginally with gel heated to 38°C. Each 5/weekly session will last 8 minutes, concurrent with pelvic floor muscle kinesiotherapy. The control group will be treated with the same protocol with LED device turned off. Response will be assessed with the Vaginal Maturation Index analysis, vaginal cytology, and questionnaires to evaluate urinary complaints, sexual function, genital self-image and quality of life. Satisfaction will be assessed using a Visual Analog and Likert scale. Measurements will be performed pre-treatment, post-treatment week-3, and month-2 and 3.

**Conclusions:** We aim to identify the benefits of LED for breast cancer survivors with GSM.

**Trial registration:** Clinical trials registration number NCT03833726-version 2.0, July 28, 2019.

**Keywords:** Breast neoplasms, GSM, LED, Photobiomodulation, Therapy

#### INTRODUCTION

Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) affects about 50% of menopausal women and up to 70% of breast cancer patients who are undergoing treatment. Symptoms are due to a decrease in hormone levels or due to blocking of circulating estrogen, inducing functional changes in the vagina such as loss of superficial cells and loss of the acidic environment.<sup>1</sup>

Patients may experience chronic or permanent symptoms like pruritus, pain, burning, dysuria, erythema, vaginal dryness, dyspareunia, and fissure, even if actual menopause has not occurred. It results in the consequence of down regulation of proliferation of connective tissue, the fragmentation of elastin, and collagen hyalination.<sup>1</sup>

This post-cancer treatment complication triggers loss of global quality of life and sexual interest and function, and



### Patients

The study will include women aged between 18 and 65 years with pathological proven breast cancer after completion of surgical treatment, chemo and adjuvant radiation therapy classified as stage 0-III according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC) and International Union Against Cancer (UICC) of classification of malignant tumors-Tumor Node Metastasis (TNM) classification (8<sup>th</sup> edition).<sup>13</sup>

GSM will be diagnosed in the presence of at least one self-reported symptom and one sign identified upon gynecological examination (of external structures, introitus, and vaginal mucosa).<sup>3</sup> If vaginal pH<5.0, patients will be included if no exclusion criteria are met. If vaginal pH>5.0, we will wait until vaginal cytology confirms atrophy or hypotrophy before including the patient in the study.

Patients will be excluded from the study if they have received hormonal replacement for menopause symptoms in the past 6 months, are pregnant, have a diagnosis of vaginal infection, have difficulty understanding the proposed instruments, have been diagnosed with chronic neurological degenerative diseases that preclude to stay in dorsal recumbent position, have shown progression to metastatic disease during protocol, or have received any vaginal photo application treatment in 3 months prior.

### Patient evaluation

After the diagnosis of GSM is confirmed, the patient will be asked to answer a sociodemographic and clinical questionnaire, with questions about gynecological and obstetric history. To analyze sexual function, the Female Sexual Function Index (FSFI) and the Sexual Quotient-Female Version (QS-F) questionnaires will be administered.<sup>14,15</sup> Satisfaction and confidence about self-image will be quantified using the free Female Genital Self-Image Scale (FGSIS-7).<sup>16</sup> Urinary symptoms will be measured with the International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form (ICIQ-SF).<sup>17</sup> Aspects of quality of life will be measured with Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Cancer (FACT-B), medical outcomes 36-item Short-Form Health Survey (SF-36), and Visual Analog Scale Scores.<sup>18,19</sup> FACT-B questionnaire will be used to assess treatment effect, measured by mean (or median) of questionnaire results.

Vaginal pH tape assessment, the Vaginal Maturation Index, and the Vaginal Health Scale will be assessed before patient randomization and after each reassessment.<sup>20</sup> The Vaginal Maturation Index will be assessed by a tertiary lab and evaluated the presence of three kinds of vaginal epithelial cells: parabasal, intermediate, and superficial. This index helps to interpret the atrophy severity, (0-49=severe, 50-64=moderate, and 65-100=discrete). The Vaginal Health Scale is a subjective scale that quantifies in numbers impression of examiner about fluid, readiness, hydration, and fragility

range, scored between 0 and 25.

Adverse events will be registered according to the Common Toxicity Criteria Adverse Events version 4.0 (CTCAE v: 4.0)-NCI toxicity scale.<sup>21</sup> Adverse events will be classified as either possibly, probably, or definitely related to LED.

### Description of procedure

Sociodemographic data will be collected including age, race, financial status, body mass index, gynecological history, urinary symptoms, sexual habits, and cancer treatments. Patients will undergo a physical exam to determine signs of vulvovaginal atrophy.

Before the first treatment, a small speculum will be inserted inside the vagina and the pH will be quantified using pH tape (MColorpHast™, Merck, Darmstadt, Germany) held against the lateral wall for 30s. After that, a pap smear will be performed using a cytobrush and the cell samples will be placed onto a glass slide and preserved with 99% alcohol. Speculum will be removed, and pelvic floor muscle analysis will be performed using the PERFECT protocol with water-based gel.<sup>22</sup>

The intervention will comprise five sessions of treatment or sham with insertion of the device with gel heated to 38°C lasting 8 minutes with a 7-day interval between sessions. The LED sham sessions will follow the same pattern of treatment; however, the device will be turned off. A 405±5 nm blue LED (Figure 3) with a power of 30 W and a mean irradiance of 0.000773 W/cm<sup>2</sup>, and consistent insertion with 38°C heated gel will be used. Then, patients will receive pelvic kinesiotherapy sessions as per the department protocol (2xseries of 10 sustained contractions of 5s each, interchanging with 10s of relaxation and 2x series of maximum fast contractions, interchanging with 4s of relaxation).



Figure 3 (A and B): Blue LED device and blue LED device on, Energy model, DGM®.

Participants will be asked to avoid applying vaginal moisturizers and lotions before treatment and asked to communicate any changes in oncological treatment. Interruptions in treatment of up to 3 weeks will be permitted. If less than 3 sessions are executed, this will be considered abandoned treatment and patients will be offered a re-start. If the patient receives three or four sessions, the patient will be considered treated. Criteria for discontinuance will be severe adverse event (grade 3 or 4) according to according to the Common Toxicity Criteria Adverse Events version 4.0 (CTCAE v. 4.0)-National Cancer Institute (NCI) toxicity scale or withdrawal of consent.<sup>21</sup> Emergency unblinding code breaks should occur in the presence of grade 3 and 4 toxicity and the patient will be sent to the gynecologist or psychologist if they feel any physical or psychological damage. Cross-over will be allowed if we can identify the benefit.

Randomization will be performed by a staff member who will not participate any further in the research, and sequences will be created using Microsoft excel for windows 2007 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) and will be unknown to the investigator. Due to the nature of the intervention, the staff responsible for executing the intravaginal treatment can not be blinded to allocation, but the patient, data collectors, and staff responsible for data analysis will be blinded to treatment allocation.

The patients will be randomly divided 1:1 to either the LED group or LED Sham group. Both patients and kinesiotherapy physiotherapists will not be aware of treatment allocation. Only the physiotherapist who executes the LED procedure will have access to allocation information.

#### *Evaluation of therapeutic response*

The evaluations will be scheduled for the third week after completion of treatment, 1 month later (7 weeks after treatment), and 2 months later, (15 weeks after treatment), with two weeks late of tolerance.

The influence that missing data may have on the results will be assessed via a sensitivity analysis of augmented data sets. Dropouts (essentially, patients who withdraw consent for continued follow-up) will be included in the analysis using modern imputation methods for missing data.

#### *Interim analysis*

An interim analysis will be performed on the primary endpoint when 50% of patients have been randomized and have completed 3 months of follow-up. The interim analysis will be performed by an independent statistician blinded to treatment allocation and published as partial results reporting.

To assess domains of sexual functioning (e.g. desire, sexual arousal, lubrication, orgasm, satisfaction, pain, or discomfort) and estimate female sexual dysfunction, we will use the FSFI Full scale score, validated for the Brazilian Portuguese population. The FSFI has a range of scores between 2 and 36 and is a brief, multidimensional questionnaire used to assess key dimensions of sexual function in women.

A free translation to Brazilian Portuguese of Sexual Quotient-Female Version (QS-F), which is a ten-question life domain with a total score ranging from 0 to 100, will be used to screen for sexual dysfunction. A score between 82 and 100 indicates good to excellent, 62 and 80 indicates fair to good, 42 and 60 indicates unfavorable to fair, 22 and 40 indicates bad to unfavorable, and 0 to 20 indicates null to bad.

Satisfaction and confidence in self-image will be quantified using a free translation to Brazilian Portuguese of the 7-Question Female Genital Self-Image Scale (FGSIS-7). Scores range from 7-28 and higher scores indicate better self-image.

Urinary symptoms will be measured with the ICTQ-SF, validated for the Brazilian Portuguese population.

Aspects of quality of life will be measured using FACT-B, SF-36, and VAS scores. The FACT-B questionnaire validated for the Brazilian Portuguese population rates quality of life in terms of physical (PWB), social/family (SWB), emotional (EWB), functional wellbeing (FWB), breast cancer subscale (BCS), and arm subscale (ARM) aspects. The total score range is 0 to 148 and it is calculated by adding the subscales (PWB with SWB, EWB, FWB and BCS) and higher scores indicate better quality of life.

The SF-36 validated for the Brazilian Portuguese population will also be used and compared with FACT-B results. The SF-36 has a range of scores between 0 and 100, it analyzes self-care ability, pain, vitality, and mental status including mood and wellbeing, and lower values indicate poorer quality of life.

At each study visit, patients will be questioned about adverse events they have experienced since the last study visit, and patients will be analyzed in accordance with the appearance of symptoms during treatment. Self-administered questionnaires will be administered before each session using a VAS with a range 0 to 10 (0=no symptoms, 10=severe symptoms) to determine tolerance, toxicity, dryness, dyspareunia, pruritus, laxity, burning, and introitus pain.

A Likert scale will be used at reassessment to measure the individual's satisfaction, scaled from 1 to 5 (1=not happy at all with the treatment, 5=very happy with the treatment).

Vaginal pH tape measurement will be performed before randomization and physical exam and after each reassessment.

The maturation vaginal index will be assessed by a tertiary lab and will evaluate the relationship between the three kinds of vaginal epithelial cells: parabasal, intermediate, and superficial. This index helps to interpret the atrophy severity (0 to 49=severe, 50 to 64=moderate, and 65 to 100=discrete).

Vaginal health is a subjective scale that quantifies in numbers the impression of the examiner in terms of fluids, readiness, hydration, and fragility range 0 to 25, and will be performed before randomization, physical exam, and after each reassessment.

Patients will be informed about potential risks and harms including burning sensation, itching, and temporary increase of vaginal discomfort.

Adverse events will be registered and graduated according to the Common Toxicity Criteria Adverse Events version 4.0 (CTCAE v. 4.0)-NCI toxicity scale. Adverse events will be classified as either possibly, probably, or definitely related to LED.

#### Data management

Patient files will be registered in numerical order and stored in a secure and accessible place and manner. Paper and electronic patient files will be maintained in storage for a period of 5 years after completion of the study and the authors will be responsible for access control and draft writing.

#### Statistics

For the elaboration of the database, and descriptive and analytical analysis, the Software Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 14.0 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA) will be used. The normality of the variables will be verified through descriptive statistics and the Shapiro-Wilk test. Categorical variables will be expressed as absolute values and percentages (n [%]), continuous variables with normal distribution will be expressed as mean and standard deviation (mean  $\pm$ SD), and with asymmetric distribution, as median and interquartile range. Unpaired inferences and paired inferences will be analyzed using a Chi-Square test ( $\chi^2$ ) or a Fisher's exact test, respectively. For paired intragroup analyses, a paired student's t test or Wilcoxon test will be used. For unpaired intergroup analyses, the Student's t test or Mann-Whitney U test will be used depending on normality. The level of significance will be 5%.

This protocol publication intends to granting public access to full protocol, and once all analysis completed, data will be sent to appropriate publication.

#### Sample size

We estimated sample size using a Winpepi calculator v. 11.65. Results showed that a sample of 74 patients, 37 in each group, inflated to compensate for 10% non-inclusion rate or loss (based on the study by Yarzalizadeh et al and a SD of 15.3 in the treatment group and SD of 8 in the control group would detect a 10-point difference in the vaginal cell maturation index with an alpha error of 0.05 and power of 80%.<sup>23</sup>

For co-primary analysis of sexual quality of life, we estimated a sample size of 58 patients for a detectable difference of 5 points on the FSFI with an SD of 7.7 and 5.6 and an alpha error of 0.05 and power of 80%.

#### DISCUSSION

Because it has a clinical trial methodology, the execution may provide proof of the safety and efficacy of a conservative and non-medicated therapeutic protocol, in addition to the use of a product with a patent by a physical therapist researcher (patent deposit number BR 10 2017 026960 9). It is noteworthy that the technique, in addition to the device, was developed by the group and will be of great value to physiotherapists, as it will be another resource for performance in the area of women's health, representing an important impact on the marketing aspect for professionals graduated in physiotherapy.

Since the hormonal mechanisms of breast cancer carcinogenesis have been discovered, endocrine therapy has been used as a strategy to increase cancer control and promote a lower risk of recurrence; however, hormone therapy evokes menopausal symptoms as common late toxicity prevents endogen estrogens from functioning properly and promotes down regulation of hormone levels. The limitations of the available treatments for symptom relief have encouraged researchers to seek strategies to treat GMS and will not increase the systemic risk of recurrence.<sup>3,4,6</sup>

Substantial evidence demonstrates that local treatment with fractional LASER devices such as CO<sub>2</sub> or Er:YAG on the skin and intravaginally propels recovery of epithelium thickness and tissue vascularization, and improves quality of life and sexual symptoms. However, it has not yet been established how many sessions are needed and the optimal duration of each session for safe and effective treatment.<sup>8</sup> Despite the benefits, these treatments are expensive and bothersome, so treatment based on an alternative light-based device may be a more comfortable and less expensive method for achieving similar result.

A previous multicenter study using blue LED (415 nm), red LED (660 nm), and infrared LED (850 nm) showed promising results on epithelial maturation and also on FSFI scores; however, patients were only followed up for a short time and there was no control group.<sup>9</sup>

We hypothesized that the potential to evoke blood flow could promote local neovascularization and neocollagenesis; however, the relationship between the severity of complaints and the severity of decidua changes is not known, so we plan to compare the different parameters simultaneously, such as vaginal pH, the Vaginal Health Index, the Vaginal Maturation Index, VAS, and validated questionnaires in order to investigate the predominant complaints, such dryness perception, pruritus, dyspareunia, and urinary symptoms.

## CONCLUSION

In conclusion, the expected outcome of this prospective placebo controlled clinical trial is to demonstrate the subjective and objective benefits of this feasible local treatment that can be implemented in clinical practice as a safe alternative treatment method for oncologic patients with GSM.

## ACKNOWLEDGEMENTS

All authors would like to thank the members of the Pelvic Floor Care Center (CAAP) and the Bahiana School of Medicine and Public Health. The government institutions CNPQ and FAPESB for promoting research.

*Funding:* No funding sources

*Conflict of interest:* None declared

*Ethical approval:* The study was approved by the Institutional Ethics Committee of Bahiana School of Medicine

## REFERENCES

- Portman DJ, Gass ML. 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. *J Sex Med*. 2014;11:2865-72.
- Kyvemitzakis I, Ziller V, Hars O, Bonar M, Kalder M, Hadji P. Prevalence of menopausal symptoms and their influence on adherence in women with breast cancer. *Climacteric*. 2014;17(3):232-9.
- Morano AC, Sikka SK, Thacker HL. Genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: Treatments are available. *Cleve Clin J Med*. 2018;85(10):760-6.
- Lester J, Pabouja G, Andersen B, Lutzberg M. Atrophic vaginitis in breast cancer survivors: a difficult survivorship issue. *J Pers Med*. 2015;5(2):50-66.
- Lanzafume RJ, De la Torre S, Leibschoff GH. The Rationale for Photobiomodulation Therapy of Vaginal Tissue for Treatment of Genitourinary Syndrome of Menopause: An Analysis of Its Mechanism of Action, and Current Clinical Outcomes. *Photobiomodulation, Photomedicine Laser Surg*. 2019;37(7):395-407.
- Suzman TA, Kruse ML, Thacker HL, Abraham J. Managing Genitourinary Syndrome of Menopause in Breast Cancer Survivors Receiving Endocrine Therapy. *J Oncol Pract* 2019;15(7):363-70.
- Opel DR, Hagstrom E, Pace AK, Sisto K, Hirano-Ali SA, Desai S et al. Light-emitting diodes: a brief review and clinical experience. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015;8(6):36-44.
- Arroyo C. Fractional CO2 laser treatment for vulvovaginal atrophy symptoms and vaginal rejuvenation in perimenopausal women. *Int J Women's Health*. 2017;9:391-5.
- Garcia PN, Elias JA, Parada JG, Lucifora DZ. Management of Vaginal Atrophy with Intravaginal Light-Emitting Diodes (LEDs). *Pint H Int J Obst Gynecol Res*. 2018;3(2):632-41.
- Pavie MC, Robatto M, Bastos M, Tosetto S, Vilas-Boas A, Vitale SG, Lordelo P. Blue light-emitting diode in healthy vaginal mucosa-a new therapeutic possibility. *Lasers Med Sci*. 2019;34(5):921-7.
- Robatto M, Pavie MC, Tosetto S, Brito MB, Lordelo P. Blue light emitting diode in treatment of recurring vulvovaginal candidiasis: a case report. *Brazilian J Med Human Health*. 2017;5(4):162-8.
- Nilsson K, Risberg B, Heimert G. The Vaginal Epithelium in the Postmenopause: Cytology, Histology and Ph as Methods of Assessment. *Maturitas*. 1995;5122(94):51-6.
- American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual-8<sup>th</sup>*. Chicago-IL. Springer. 2017;983.
- Heitichel H, Albarton DL, Capp E, Goldim JR, Passos EP. Validação Do Female Sexual Function Index (FSFI) Para Uso Em Língua Portuguesa Revista HCPA. 2007;27(1):10-4.
- Helana C, Abdo N. Quociente sexual feminino: um questionário brasileiro para avaliar a atividade sexual da mulher. *Medicina Sex*. 2009;14(2):89-91.
- Herbenick D, Reece M. Development and validation of the female genital self-image scale. *J Sex Med*. 2010;7(5):1822-30.
- Tamanini JTN, Dambrós M, D'Ancona CAL, Palma PCR, Rodrigues Netto NR. Validação para o português do "International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form" (ICIQ-SF). *Rev Saude Pública*. 2004;38(3):438-44.
- Michels FAZ, Latorre MKDO, Maciel MS. Validação e reprodutibilidade do questionário FACTB+4 de qualidade de vida específico para câncer de mama e comparação dos questionários EBCSG, EORTC- BR23 e FACT-B+4. *Cad Saude Colet*. 2012;20(3):321-8.
- Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução e validação do SF36. *Rev Bras Reumatol*. 1999;39(3):143-50.
- Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. *Maturitas*. 1995;22:S1-5.
- U.S. Department of Health and Human Services. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 2017.5.0*.
- Laycock J, Jarwood D. Pelvic Floor Muscle

- Assessment: The PERFECT Scheme. *Physiotherapy*. 2001;87(12):631-42.
23. Yazdizadeh M, Abedi P, Najari S, Namjooyan F, Saki A. Effect of *Foeniculum vulgare* (fennel) vaginal cream on vaginal atrophy in postmenopausal women: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Maturitas*. 2016;84:73-80.

Cite this article as: Barros D, Pavia MC, Ferrain R, Alvarez C, Costa T, Boquisiro P, et al. Light emitting diode for the treatment of genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: study protocol for a double blinded trial. *Int J Clin Trials* 2021;8(3):211-7.

## APÊNDICE B- RELATO DE CASOS

Submit a Manuscript: <https://www.fapublishing.com>

World J Clin Cases 2021 August 16; 9(25): 6839-6845

DOI: [10.12998/wjcc.v9.i25.6839](https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i25.6839)

ISSN 2307-8960 (online)

CASE REPORT

## Blue LED as a new treatment to vaginal stenosis due pelvic radiotherapy: Two case reports

Daniela Barros, Cecília Alvares, Teresa Alencar, Priscila Baqueiro, Augusto Marianno, Rafael Alves, Juliana Lenzi, Laura Ferreira Rezende, Patricia Lordelo

ORCID number: Daniela Barros 0000-0002-8218-8972; Cecília Alvares 0000-0003-2179-2250; Teresa Alencar 0000-0003-0149-2394; Priscila Baqueiro 0000-0003-1041-7571; Augusto Marianno 0000-0003-1233-1990; Rafael Alves 0000-0003-3601-1620; Juliana Lenzi 0000-0003-9454-0440; Laura Ferreira Rezende 0000-0002-3714-1558; Patricia Lordelo 0000-0002-5487-3080.

**Author contributions:** Barros D, Alencar T, Alvares C and Lordelo P contributed equally to this work; Barros D, Alencar T, Alvares C and Lordelo P drafted the manuscript; Baqueiro P, Marianno A and Alves R contributed to data acquisition; Barros D, Alencar T, Alvares C, Lordelo P, Lenzi J and Rezende LF contributed to data analysis and interpretation; all authors have read and approve the final manuscript.

**Informed consent statement:** All study participants provided informed written consent prior to study enrollment. We will be in accordance with Good Clinical Practice Guidelines and Declaration of Helsinki.

**Conflict-of-interest statement:** Lordelo P: Since she was the developer of the LED equipment (patent number INPI: BR 10 2017 026980 9), used in the present

Daniela Barros, Oncology Department, Hospital Santa Isabel, Salvador 40290-000, Brazil

Daniela Barros, Cecília Alvares, Teresa Alencar, Priscila Baqueiro, Augusto Marianno, Rafael Alves, Patricia Lordelo, Pelvic Floor Care Center (CAAF) and Postgraduate, Bahiana School of Medicine and Public Health, Salvador 40290-000, Brazil

Daniela Barros, Oncology Department, NOB/ Grupo Oncoclínicas, Salvador 40290-000, Brazil

Juliana Lenzi, Laura Ferreira Rezende, Pelvic Floor Care Center (CAAF), University Center of the Associated Teaching Faculties, Campinas 40000000, Brazil

Patricia Lordelo, Physiotherapy, Instituto Patricia Lordelo - IPL, Salvador 40290-000, Brazil

**Corresponding author:** Patricia Lordelo, PhD, Associate Professor, Physiotherapist, Postdoc, Pelvic Floor Care Center (CAAF) and Postgraduate, Bahiana School of Medicine and Public Health, Av Dom João VI, 256, Brotas, Salvador 40290-000, Brazil. [pslcrdlo@gmail.com](mailto:pslcrdlo@gmail.com)

### Abstract

#### BACKGROUND

Currently, the advancement cancer treatment technology improves overall survival, however, adverse events are still a challenge for health professional. Genitourinary syndrome of menopause and vaginal stenosis are conditions that impact the quality of life of patients undergoing radiotherapy. We present two such cases in patients with previous cervical and endometrial cancer. These conditions were handled with an innovative method using an energy-based device with blue light emitting diode for concomitant vaginal and vulvar irradiation. Positive impact in clinical findings, cytologic changes, and referred symptoms were documented.

#### CASE SUMMARY

One patient diagnosed with vaginal severe vaginal stenosis with previous cervix cancer treatment and other patient diagnosed with mild stenosis with severe dyspareunia and recent endometrium cancer treatment were considered for vulvovaginal treatment with weekly blue led device and closely evaluated with repeated validated questionnaires and cytological samples.

#### CONCLUSION

This innovative technique showed an improvement in all areas of the examiner's

study. It should be noted that the technology has already been transferred to the responsible industry. All other authors declare that there is no conflict.

**CARE Checklist (2018) statement:** The authors have read the CARE Checklist (2016), and the manuscript was prepared and revised according to the CARE Checklist (2016).

**Open-Access:** This article is an open-access article that was selected by an in-house editor and fully peer-reviewed by external reviewers. It is distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non-Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

**Manuscript source:** Unsolicited manuscript

**Specialty type:** Oncology

**Country/Territory of origin:** Brazil

**Peer-review report's scientific quality classification**

Grade A (Excellent): 0  
Grade B (Very good): 0  
Grade C (Good): 0  
Grade D (Fair): 0  
Grade E (Poor): 0

**Received:** February 22, 2021

**Peer-review started:** February 22, 2021

**First decision:** April 14, 2021

**Revised:** April 19, 2021

**Accepted:** July 13, 2021

**Article in press:** July 13, 2021

**Published online:** August 16, 2021

**P-Reviewer:** Cassel III AK

**S-Editor:** Yan JP

**L-Editor:** A

**P-Editor:** Wang LL



criteria, the cytological criteria, and most bothersome symptoms.

**Key Words:** Radiotherapy; Atrophic vaginitis; Vaginal diseases; Laser therapy; Semiconductor diode lasers; Nonhormonal vaginal therapy; Case report

©The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Core Tip:** Vaginal stenosis brings a negative impact on patients' quality of life, with permanent discomfort for cancer survivors. Energy based devices have emerged as non-hormonal treatments for vaginal disease. We present two cases of an innovative technique to treat this post radiotherapy complication.

**Citation:** Barros D, Alvarez C, Alencar T, Baquero P, Mariano A, Alves R, Lenzi I, Rezende LF, Lordeiro P. Blue LED as a new treatment to vaginal stenosis due pelvic radiotherapy: Two case reports. *World J Clin Cases* 2021; 9(23): 6839-6845

**URL:** <https://www.wjnet.com/2307-3960/full/v9/i23/6839.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v9.i23.6839>

## INTRODUCTION

Pelvic radiotherapy is one of the fundamental strategies for gynecologic cancer control. However, despite all the stated benefits and technical advances as preservation of normal structures with intensity-modulated radiation therapy, a large portion of patients present long-term adverse events such as vaginal stenosis and secondary genitourinary syndrome of menopause (GSM)[1,2].

The pathophysiology of radiotherapy's secondary tissue damage is complex and is related to the process of disruption of tissue repair usually observed as disordered deposition of the extracellular matrix, consequently fibrosis, and vascular disorders. Vaginal stenosis is a common complication that may occur in up to 50%-60% of women after 3 years of follow-up after a gynecologic cancer treated with radiotherapy [3].

Currently, a standardized method to prevent and treat long-term complications is not available. Hence, it is reasonable to keep searching for new effective non-drug and non-invasive therapeutic approaches. Recently, photobiomodulation therapy with lasers have demonstrated a definitive place in the treatment of vaginal diseases such GSM. However, it is a high-cost modality and still widely unavailable[4]. Photobiomodulation represents a potential emerging modality to change the management of mucosal disruptions, knowing that the blue LED has a repairing effect, feasible, and safe[5,6]. We proposed this innovative feature in the management of two cases of GSM after pelvic radiotherapy for gynecological cancer control. The objective of this study is to describe modifications in clinical features related to vaginal stenosis, sexual function, and quality of life. The case was conducted as part of a pilot study to calibrate a clinical trial, which was approved by the Ethics Committee with the No. CAAE-70078717.4.00005544, registered in ClinicalTrials.com with the No. NCT03833726, and performed after obtaining signatures on a consent form.

## CASE PRESENTATION

### Chief complaints

**Case 1:** A 58-year-old Caucasian woman, single, retired, with urinary and gynecological complaints started after previous cancer treatment.

**Case 2:** A 68-year-old woman with the chief complaint of dyspareunia with inability to maintain sexual intercourse.

### History of present illness

**Case 1:** Patient demonstrated previous medical history of perineoplasty surgery in 1993 and vaginal delivery with forceps, and developed histologically proven

squamous cell carcinoma of the cervix in 2009 (IIB, grade2-International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO 2002). For this neoplasm she received concurrent chemo-and non-conformal radiotherapy to 4500 cGy in 28 fractions from 60Co beams, with parallel-opposed fields, followed by two fractions of high-dose rate brachytherapy of 600cGy. In the following year, the patient underwent radical hysterectomy surgery due to persistent disease, with a ureter lesion during the procedure requiring a double-J stent.

**Case 2:** Patient presented a past medical history of menopause 15 years previously and histologically proven endometrioid adenocarcinoma of the uterus grade 1, IB (FIGO, 2009) treated in 2016 with radical hysterectomy and salpingo-oophorectomy followed by adjuvant pelvic intensity-modulated radiotherapy of 45 Gy in 25 fractions. In 2018, the patient was referred for pelvic physiotherapy due to urinary incontinence with evidence of detrusor hyperactivity, despite appropriate adherence, evaluated by urodynamic study. After that, in 2019, the patient developed severe complaints of pruritus, vaginal dryness and dyspareunia which affected her sexual activity and quality of life, despite the use of lubricants and polyethylene glycol moisturizers.

#### *History of past illness*

**Case 1:** Only 10 years later, patient underwent ureter reimplantation, when mixed urinary incontinence was treated with pelvic physiotherapy and drug treatment composed of estradiol and testosterone vaginal gel and anticholinergics. The patient did not show good response to the treatment and abandoned the follow up. In 2017, the patient presented with severe complaints of vaginal dryness, pelvic pain, and pruritus and revealed the inability to have sexual intercourse since cancer diagnosis.

**Case 2:** There are no history of past illness in the case 2.

#### *Personal and family history*

**Case 1:** There was no relevant family history of comorbidities.

**Case 2:** There was no relevant family history of cancer or other comorbidities.

#### *Physical examination*

**Case 1:** During gynecological examination, extensive scarring of the left outer lip, atrophic aspect of the vulva, pale vaginal mucous membrane, and severe dryness with painful digital exam with vaginal stenosis grade 3 (Figure 1).

**Case 2:** During gynecological examination it was possible to observe an atrophic aspect of the vulva, pale vaginal mucous and a mild vaginal dryness and mild vaginal stenosis, unable to use a vaginal speculum, but possible two-finger touch.

#### *Laboratory examinations*

**Case 1:** No additional laboratory evaluation was necessary.

**Case 2:** No additional laboratory evaluation was necessary and the patient presented normal tumor markers among the oncological follow-up exams.

#### *Imaging examinations*

**Case 1:** No additional imaging evaluation was necessary.

**Case 2:** No additional imaging evaluation was necessary for the current diagnosis or decision regarding treatment, however, the patient had pelvic magnetic resonance imaging, in less than 3 mo without evidence of collections or recurrence of the neoplasm.

---

## FINAL DIAGNOSIS

### **Case 1**

Considering the clinical complaints and physical examination findings, the final diagnoses were vaginal stenosis and menopausal genitourinary syndrome, changes triggered by previous radiotherapy.



Figure 1 Pelvic inspection before and after 5 sessions of treatment (case 1).

#### Case 2

The patient diagnosed with vaginal stenosis and menopausal genitourinary syndrome, changes triggered by previous radiotherapy urinary incontinence associated with of detrusor hyperactivity.

---

#### TREATMENT

##### Case 1

The patient was treated with 10 sessions of intravaginal and extravaginal blue LED; each session was of 8 min and a wavelength of  $405 \pm 5$  nm, 30 W of power, and  $0.000773$  W/cm<sup>2</sup> of irradiance with a blue LED, Energy model, DGM was used. The device was positioned in the dorsal recumbent position (Figure 2).

##### Case 2

A smaller number of sessions has been proposed due to the lower severity of the condition compared to the first case and then, the patient was similarly treated with 5 sessions of intravaginal and extravaginal blue LED for 8 min each.

---

#### OUTCOME AND FOLLOW-UP

##### Case 1

The assessment of response to treatment was carried out through physical examination, vaginal maturation cell index[7,8], vaginal index of health[9], visual analogue scale[10], Female Sexual Function Index (FSFI)[11], and Likert scale of satisfaction, with documented improvement as seen in Table 1.

Reassessments and clinical follow-up were performed weekly during treatment with the physical examination and through standardized questionnaires, 1 wk after completion and after 1 mo.

##### Case 2

Treatment outcomes were evaluated with the same resources as the previous patient, (physical examination, vaginal maturation cell index, vaginal index of health, visual analogue scale, FSFI, and Likert scale of satisfaction), and the results are presented in Table 1.

Revaluation was performed at the same time frame, after one month with reduction of dyspareunia and return of sexual intercourse.

---

#### DISCUSSION

The anatomical and functional long-term sequelae of radiotherapy can be noticed by vascularity and lubrication reduction, loss of tissue elasticity, attenuation of the density of the vaginal wall, atrophy of the internal and external genitalia, and retraction of the vaginal introitus. Multiple mechanisms are involved in the emergence

Table 1 Parameters of response to LED treatment

	Case 1		Case 2	
	Previous	Post-treatment	Previous	Post-treatment
VIH	7	12	11	13
MCI	51	58.5	0	60
VAS-dryness	9	1	10	4
VAS-pain	9	1	0	0
VAS-burning	9	2	0	0
FSFI	12.5	21.4	14.9	16.4
<b>Subscale</b>				
Desire	3	3.6	2.4	2.4
Excitation	2.7	4.7	2.4	2.4
Lubrication	1.3	2.7	3.3	2.4
Orgasm	4.4	3	2.8	2.8
Satisfaction	1.3	1.6	2.4	3.6
Pain	0	2.8	1.6	2.8
Likert	-	5	-	5

Libert Scale of Satisfaction (0-5); VIH: Vaginal Index of Health (5-25); MCI: Maturation Cell Index (0-100, considering 0-49 severe atrophy, 50-64 discrete atrophy, > 65 normal); VAS: Visual analogue scale (0-10); FSFI: Female Sexual Function Index (2-36).



Figure 2 Blue LED device, Energy model (DGM Eletronic®, Brazil).

of this condition, such as fibrous effect and estrogen deprivation when the ovaries are in the field of radiotherapy, when concomitant chemotherapy is performed and affects gonadal functionality, or when oophorectomy is performed[1,2].

These changes have a negative impact on patients' quality of life, with permanent discomfort for cancer survivors, and are also most commonly associated with sexual dysfunction, dyspareunia, and post-coital bleeding[3,12]. Local measures such as the use of lubricants and moisturizers bring temporary and insignificant relief, with immediate benefit regression[4,12,13].

Extracavitary and intracavitary lasers, which emit light in a convergent and punctual manner, are currently available in some centers; however, protocols are yet to be established regarding the ideal duration of each session, number of sessions, and intervals between sessions[12,13].

Several studies have been conducted to investigate the cellular and molecular events that explain the effects of light and its various wavelength spectra on organic systems; although they have not been fully elucidated, it is postulated that these effects originate from absorption by endogenous chromophores, leading to an increase in the synthesis of adenosine triphosphates, cyclic adenosine monophosphates, nitric oxide,

and calcium ion[14].

Additionally, there is also a growing interest in opsins (OPN), which are potential photoreceptors for absorption in the visible violet-blue range (430 nm to 440 nm) present in the epidermis and human facial and abdominal dermis *in situ* and also expressed in newly regenerated tissue after the wound; moreover, they appear to be largely responsible for triggering cell signaling and the potential regenerative effect. Similarly, the decrease in OPNs leads to a reduction in the early differentiation of keratinocytes after irradiation with blue light, suggesting that OPNs are necessary for the restoration of epithelial tissue barrier function.

In addition, OPNs influence the intracellular redox state by modulating the tissue repair process, assisting in the modulation of fibroblasts and production of collagen, which suggests its potential in the prevention and treatment of tissue fibrosis[14,15].

The 405 nm blue LED has already been studied in tissues with histological similarity to the genital region, such as in gastric and oral mucosa, with circulatory and regenerative benefits demonstrated by several authors, including pain improvement and inflammatory process resolution[16,17]. Oh *et al*[5] demonstrated blue LED at a wavelength of 450 nm and power of 6.3 mW/cm<sup>2</sup> for 30 min inhibited the migration and invasion of cancer cells with anti-metastatic and anti-proliferative effects on spontaneous lung metastases in mice.

Pavia *et al*[6] demonstrated the safety of LED on normal vaginal mucosa, demonstrating safety and good tolerance with no adverse events. This opened up perspectives for the use of blue LED for other disorders.

A recent study conducted by Garcia *et al*[18] used LED in three colors and wavelengths alternately (blue-415 nm, red-660 nm, and infrared-850 nm) to treat 30 pre- and post-menopausal women with symptoms of vaginal dryness related to vaginal atrophy. After 12 sessions (divided into two applications per week, of three min each), they observed increases in the vaginal health index, FSFI questionnaire, vascularity, tissue thickness, and urethra-vaginal distance, which reflected a reduction in tissue laxity.

The patients in the present cases treated with this innovative technique showed an improvement in all areas of the examiner's criteria as genital pale or erythema, vaginal dryness and fragility, the cytological criteria, and those referred by the patients. The patients did not report any discomfort during the application, and they did not have any short-term adverse effects. Since the nature of the biological effects of blue light photobiomodulation (FBM) on cells still lacks comprehensive research, the underlying signaling and differences between blue light FBM and others wavelengths remain elusive. Understanding the function and relationship of different photoreceptors and their response to specific light parameters will lead to the development of reliable, light-based therapies for the healing of skin wounds.

---

## CONCLUSION

In conclusion, intravaginal blue LED treatment demonstrated a promising tolerance and potential to become the treatment option for long-term sequelae in cancer survivors with apparent low toxicity. Clinical trials are required to evaluate late safety and efficacy in patients with restricted therapeutic arsenal.

---

## REFERENCES

1. Smeets H. Long Term Complications of Pelvic Radiotherapy. *South Afr Gynecol Oncol* 2010; 2: 62-65
2. Vistad I, Cancersen M, Fosbø SD, Kristensen GB. Postradiotherapy morbidity in long-term survivors after locally advanced cervical cancer: how well do physicians' assessments agree with those of their patients? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 1333-1342 [PMID: 18355976 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.12.036]
3. Demast S, Jeffrey DD, Son CH, Hwan Y, Carter J, Lindsay ST, Hingmra A. Literature Review of Vaginal Stenosis and Dilator Use in Radiation Oncology. *Front Radiat Oncol* 2016; 9: 479-481 [PMID: 31302301 DOI: 10.1006/fr.2016.07.001.]
4. Arunkalavanan A, Ezer H, Ozuna O. Laser therapy as a treatment modality for genitourinary syndrome of menopause: a critical appraisal of evidence. *Int Urogynecol J* 2017; 28: 681-685 [PMID: 28154914 DOI: 10.1007/s00192-017-3283-y]
5. Oh PS, Kim HS, Kim HM, Hwang H, Ryu HH, Lim S, Sohn MH, Jeong HJ. Inhibitory effect of blue light emitting diode on migration and invasion of cancer cells. *J Cell Physiol* 2017; 232: 3444-3453

- [PMID: 28996340] DOI: 10.1002/jcp.25805]
- 6 Parvó MC, Roberto M, Bastos M, Tinetti S, Boss AV, Vitale SO, Lerdolo P. Blue light-emitting diode in healthy vaginal mucosa—a new therapeutic possibility. *Lasers Med Sci* 2019; 34: 921-927 [PMID: 30406341] DOI: 10.1007/s10103-018-2678-3]
  - 7 Nilsson K, Risberg B, Heimer G. The vaginal epithelium in the postmenopause—cytology, histology and pH as methods of assessment. *Maturitas* 1995; 21: 51-56 [PMID: 7731384] DOI: 10.1016/0378-5122(94)00863-3]
  - 8 Boss R, Austin RM, Dillon S, Chang CC, Nasse RB. Vaginal maturation index self-sample collection in mid-life women: acceptability and correlation with physician-collected samples. *Menopause* 2008; 15: 726-729 [PMID: 18427354] DOI: 10.1097/gme.0b013e31816c5541]
  - 9 Greendale GA, Zibocchi L, Petersen L, Ostlander JO, Kahn B, Garz PA. Development and validation of a physical examination scale to assess vaginal atrophy and inflammation. *Clinacteric* 1999; 2: 197-204 [PMID: 11910297] DOI: 10.3109/13697139909038062]
  - 10 Simon JA, Archer DF, Kagan R, Bierick B, Graham S, Constantine GD, Mirkin S. Visual improvements in vaginal mucosa correlate with symptoms of VVA: data from a double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause* 2017; 24: 1003-1010 [PMID: 28419068] DOI: 10.1097/GME.0000000000000880]
  - 11 Hentschel H, Alberton DL, Savdy RJ, Capp E, Goldin JR, Phares EP. Sexual function in women from infertile couples and in women seeking surgical sterilization. *J Sex Marital Ther* 2008; 34: 103-114 [PMID: 18224546] DOI: 10.1080/10926250701636171]
  - 12 Chien LA, Magnus MA. Talking to cancer survivors about dyspareunia and self-management. *Nursing* 2017; 47: 24-29 [PMID: 28853077] DOI: 10.1097/01.NLJ.0000000000000524.751.97634.63]
  - 13 Huffman LB, Harzenbach EM, Carter J, Rash JK, Kushner DM. Maintaining sexual health throughout gynecologic cancer survivorship: A comprehensive review and clinical guide. *Gynecol Oncol* 2016; 148: 359-368 [PMID: 26556768] DOI: 10.1016/j.ygyne.2015.11.010]
  - 14 de Freitas LF, Hamblin MR. Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy. *IEEE J Sel Top Quantum Electron* 2016; 22 [PMID: 28070154] DOI: 10.1109/28TCQ.2016.2561201]
  - 15 Vladimirov YA, Orlov AN, Klebanov OI. Photobiological principles of therapeutic applications of laser radiation. *Stochastometry (Moscow)* 2004; 69: 81-90 [PMID: 14972023] DOI: 10.1023/b:stoy.0000016336.93968.7a]
  - 16 de Carvalho FB, Andrade AS, Raupin LC, de Castro IV, Cangussu MC, Pinheiro AL, dos Santos JN. Effect of laser (λ 660 nm) and LED (λ 630 nm) photobiomodulation on formocresol-induced oral ulcers: a clinical and histological study on rodents. *Lasers Med Sci* 2015; 30: 389-396 [PMID: 25354753] DOI: 10.1007/s10103-014-1680-7]
  - 17 Takada A, Matsuhita K, Horioka S, Furuchi Y, Sueni Y. Bactericidal effects of 310 nm ultraviolet light-emitting diode irradiation on oral bacteria. *BMC Oral Health* 2017; 17: 96 [PMID: 28587675] DOI: 10.1186/s12903-017-0383-5]
  - 18 Garcia PN, Elias JA, Parada JG, Luciafer DE, Pinto H. Management of Vaginal Atrophy with Intravaginal Light-Emitting Diodes (LEDs). *DOGR* 2018; 5: 632-636

**APÊNDICE C- SUBMISSÃO DO ESTUDO DE FASE I****Lasers in Medical Science - Submission Notification to co-author - [EMID:57b775ea9ae61c66]**

Re: "Light Emitting Diode for the Symptoms of Genitourinary Syndrome of Menopause: A New Therapeutic Approach"

Full author list: Maria Clara Pavie; Priscilla Baqueiro; Daniela Barros; Emylle Araújo; Juliana Maia; Júlia Lopes; Tâmara Gomes; Alcina Teles; Patricia Lordelo

Dear Msc Daniela Barros,

We have received the submission entitled: "Light Emitting Diode for the Symptoms of Genitourinary Syndrome of Menopause: A New Therapeutic Approach" for possible publication in Lasers in Medical Science, and you are listed as one of the co-authors.

The manuscript has been submitted to the journal by Dr. Dr Patricia Lordelo who will be able to track the status of the paper through his/her login.

If you have any objections, please contact the editorial office as soon as possible. If we do not hear back from you, we will assume you agree with your co-authorship.

Thank you very much.

With kind regards,

Springer Journals Editorial Office  
Lasers in Medical Science

This letter contains confidential information, is for your own use, and should not be forwarded to third parties.

Recipients of this email are registered users within the Editorial Manager database for this journal. We will keep your information on file to use in the process of submitting, evaluating and publishing a manuscript. For more information on how we use your personal details

please see our privacy policy at <https://www.springernature.com/production-privacy-policy>. If you no longer wish to receive messages from this journal or you have questions regarding database management, please contact the Publication Office at the link below.

---

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/lms/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.

## APENDICE D- PUBLICAÇÃO/APRESENTAÇÃO EM CONGRESSO – RESULTADOS PARCIAIS

Colloquia 232 (2022) ICS 2023 Vienna Abstracts

13 | www.lsc.org/2022/abstract/13

### ★ BEST IN CATEGORY PRIZE: CONSERVATIVE MANAGEMENT

#### LED LIGHT IN THE TREATMENT OF GENITOURINARY SYNDROME OF MENOPAUSE IN BREAST CANCER SURVIVORS: PRELIMINARY RESULTS OF A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

Correntini T<sup>1</sup>, Barzote DP, Teles A<sup>1</sup>, Amaração E<sup>1</sup>, Gomes T<sup>2</sup>, Nery L<sup>3</sup>, Lopes J<sup>4</sup>, Pereira R<sup>5</sup>, Pavia M<sup>6</sup>, Coutinho J<sup>6</sup>, Pinna L<sup>6</sup>, Ferradas V<sup>6</sup>, Oliveira C<sup>7</sup>, Sokol D<sup>8</sup>, Gully M<sup>9</sup>, Vilas Boas A<sup>9</sup>, Lordele P<sup>9</sup>

1. Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, 2. Bahiana School of Medicine and Public Health, 3. Bahiana School of Medicine and Public Health / IPQ, 4. Bahia School of Medicine and Public Health / IPE, 5. Bahia School of Medicine and Public Health / IPE / UNIL, 6. Bahiana School of Medicine and Public Health / IPE / UNIL

#### HYPOTHESIS / AIMS OF STUDY

Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) is characterized by a set of physical signs and symptoms associated with estrogen deficiency, such as vulvovaginal dryness, burning, dyspareunia, and urinary symptoms. These symptoms associated with side effects of oncological treatment, that induce functional changes in the vagina, decrease quality of life and sexual function [1]. The Light Emitting Diode (LED) is a phototherapy instrument non-invasive, atraumatic, and safe, potentially capable of stimulating the epithelium, as it can provide fibroblast stimulation and increase microcirculation, restoring the quality of vaginal tissue [2]. We hypothesize that the use of LED has the potential to promote an increase in the vaginal mucosa, leading to improvement of symptoms of Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM). The aim of this study is to evaluate the impact of blue light LED in reducing atrophy of the vaginal mucosa, evolution of symptoms, quality of life and safety in breast cancer survivors with Genitourinary Syndrome of Menopause.

#### STUDY DESIGN, MATERIALS AND METHODS

This is a double-blind, randomized clinical trial that evaluated women with a history of breast cancer stage 0-III with at least one sign and symptom of GSM. Inclusion in the study was performed after completion of the cancer treatment (surgery, chemotherapy and radiotherapy) and also in those undergoing adjuvant hormone therapy regardless the class of medication used. Exclusion criteria were having taken topical or systemic hormone replacement therapy with estrogen or testosterone during the last 6 months, pregnancy, inability of understanding the proposed evaluation instruments, progression to metastatic disease during the protocol, the presence of vaginal infection or chronic neurological degenerative diseases that preclude to be on gynecological position. The presence of GSM was established by the identification of at least one symptom and a sign characterized on inspection of pelvic structures by an experienced physiotherapist. Vaginal pH measurement was performed with MCColorpH<sup>®</sup> tape, Merck, Darmstadt-Germany, with possibility of immediate inclusion in the study if pH > 5.0. For participants with pH measurement < 5.0 was avoided the cytological study to confirm the condition of hypotrophy or atrophy of the vaginal mucosa. The patients were evaluated by Vaginal Maturation Index (VMI) and Vaginal Health Index (VHI) and answered three questionnaires: International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form (ICIQ-SF), Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Cancer (FACT-B + 4), and Likert scale before and after 3 weeks, 2 and 3 months of treatment. The participant was randomly divided into two groups, 1-1, to either the sham session procedure or intracavitary active LED with the Model Energy equipment of the DGM<sup>®</sup> brand (patent number: BR BR 10 2017 025980 9). The protocol consisted of 5 weekly sessions of 8 minutes of 405nm LED, 1.66W/cm<sup>2</sup>, or sham, both associated with pelvic floor muscle training, in the same day. The study was carried out in a physiotherapy clinic with a specialized gynecology service. The sample size was established using a Whispep calculator (version 11.65): 74 patients, 37 in each group, would be enough to detect a difference of 10 points in the VMI (considering a standard deviation of 15 and 8 in each group) [3]. The patients signed the informed consent form and the study was approved by the Ethical Committee.

#### RESULTS

At the moment, the sample consists of 71 randomized women and 57 completed treatment, 30 in the LED group and 27 in the sham. The mean ages were 53.1(±7.9) and 50.5(±8.3) years in the LED and sham groups, respectively (p=0.36). There was no difference in sociodemographic or clinical

characteristics. The VMI from LED group was 15.7 and sham group 14.6 (p = 0.25); the median baseline VMI from LED group was 44 and from sham group was 21.5 (p = 0.54). There was an increase in the domains of physical and social health and total score in the LED group in the first measurement, however, with no difference in the inter-group tests and at the end of the 3 evaluations. Similarly, there was an improvement in the ICIQ-SF scores and in the VHI in the first evaluation of the LED group, with no difference in the final analysis. In both groups there was a predominance of satisfied or very satisfied patients in the end of the treatment.

#### INTERPRETATION OF RESULTS

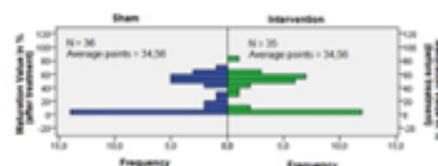
Our findings can be explained by the fact that most patients are classified as having severe atrophy and, consequently, it is not possible to verify a change in VMI. In the other hand, the pelvic floor exercises performed by both groups may have been the factor causing satisfaction in both groups, since it leads to an increase in the vaginal health index, causing an increase in vaginal lubrication, a decrease in dryness and irritability, resulting from increased tissue perfusion. Finally, with the preliminary sample, the large sample loss, and the high standard deviation may have been the main factor associated with the non-identification of differences between the groups.

#### CONCLUDING MESSAGE

Blue light-emitting diode was shown to be safe and well tolerated without adverse events, however, in this study it was not possible to demonstrate the presence of a lasting effect of the exposure of this intervention in GSM.

#### FIGURE 1

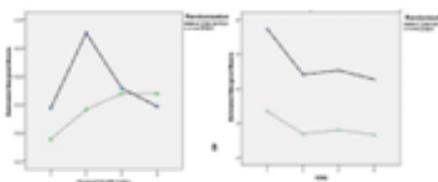
Graph 1. Distribution of Vaginal Maturation Index values in pre-treatment.



Caption: Mann-Whitney U test.

#### FIGURE 2

Graph 2. A- Evolution of the Vaginal Health Index. B- Evolution of ICIQ-SF responses



Caption: MCVIS test of repeated measures of same comparisons

#### REFERENCES

1. Paulson, S. S., Lukin, L. C., Stuenkel, C. A., Buchmann, G. A., Chinn, L. A., Nagar, R., ... & Kingsberg, S. A. (2018). Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health. *Menopause*, 25(6), 596-608.
2. Pavia, M. C., Roberto, M., Bastos, M., Tonetto, S., Foss, A. V., Vitale, S. G., & Lordele, P. (2019). Blue light-emitting diode in healthy vaginal mucosa—a new therapeutic possibility. *Lasers in Medical Science*, 34(5), 921-927.

## Continence 252 (2022) 103-2022 | View Abstracts

3. Yasaltzadeh M, Abedi P, Najari S, Manjooyan F, Saki A. Effect of Foeniculum vulgare (fennel) vaginal cream on vaginal atrophy in postmenopausal women: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Maturitas*. 2016;94:75-80.

**Funding:** None. **Clinical Trial:** Yes. **Registration Number:** NCT03633726. **RCT:** Yes. **Subjects:** Human. **Ethics Committee:** Babolnsa School of Medicine and Public Health Helsinki. **Yes Informed Consent:** Yes.

**Continence 252 (2022) 103-2022**  
**doi:** 10.1016/j.con.2022.103203

## APENDICE E- PUBLICAÇÃO/APRESENTAÇÃO EM CONGRESSO

Confidence 751 (2023) E5 2023 Toronto Abstracts

242 | [www.ics.org/2023/abstract/242](http://www.ics.org/2023/abstract/242)

### VAGINAL MATURATION INDEX AS A TOOL FOR ASSESSING GENITOURINARY MENOPAUSE SYNDROME

Barros D<sup>1</sup>, Lordeiro C<sup>2</sup>, Dougado N<sup>3</sup>, Carvalho G<sup>4</sup>, Duque L<sup>5</sup>, Ferreira F<sup>6</sup>, Cláudia dos Santos C<sup>7</sup>, Teles A<sup>8</sup>, Queiroz Viana Ileana A<sup>9</sup>, Parise M<sup>10</sup>, Godey Janssio P<sup>11</sup>, Gomes T<sup>12</sup>, Cardoso R<sup>13</sup>, Gally M<sup>14</sup>, Barros T<sup>15</sup>, Costa R<sup>16</sup>, Genetini T<sup>17</sup>, Lordeiro P<sup>18</sup>

1. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; Hospital Santa Inês; Núcleo de Oncologia da Bahia/Oncoclinica; Instituto Patrícia Lordeiro, 2. Programa de Pós Graduação da Faculdade de Farmácia (PPGFar) da Universidade Federal da Bahia, 3. Faculdade de Tecnologia e Ciências de Salvador; Instituto Patrícia Lordeiro - IP, 4. Universidade do Salvador (UNIPACS); Instituto Patrícia Lordeiro - IP, 5. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - EBMSP; Instituto Patrícia Lordeiro - IP, 6. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - EBMSP; Instituto Patrícia Lordeiro - IP, 7. Instituto Patrícia Lordeiro - IP, 8. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - EBMSP; Instituto Patrícia Lordeiro - IP, 9. Universidade do Salvador - UNIPACS, 10. Instituto Patrícia Lordeiro - IP, UnidDes/Univ, 11. Universidade Federal da Bahia, 12. Federal University of Bahia, 13. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

#### HYPOTHESIS / AIMS OF STUDY

There are many treatments available for genitourinary syndrome of menopause (GSM), however, there is no standard method for assessing response. The assessment of epithelial stratification by means of cytology can be an objective measurement mechanism. [1] The aim of the study was to perform the analysis of vaginal cytology and the vaginal maturation index as an objective evaluation method in the treatment of GSM.

#### STUDY DESIGN, MATERIALS AND METHODS

Retrospective cross-sectional observational study with archived laboratory samples collected from patients treated at a pelvic rehabilitation center and paired epidemiological information. All provided free and informed consent for collection and analysis of material. Vaginal cytology samples from women aged 18-65 years, with at least one sign and symptom of GSM. Women with vaginal infection, impaired understanding, impossibility of gynecological position and pregnant were excluded. The Vaginal Maturation Index (VMI) was calculated and reports were compared by 2 examiners, paired with clinical data, Vaginal Health Index (VHI), pH and Visual Analogue Scale (VAS) of the most bothersome symptoms. The processing of the material with staining and the first report was carried out by the laboratory designated as a tertiary service and later a second report issued on the same material by a second cytologist from a laboratory called central. Both cytologies were blind to each other's reports and to treatments performed by patients in the service. The interpretation of the magnitude of the intraclass correlation coefficient (ICC) concordance estimator was agreed as: 0 (absence), 0.01-0.19 (poor), 0.20-0.39 (weak), 0.40-0.59 (moderate), 0.60-0.79 (substantial), and  $\geq 0.80$  (almost complete). [2] Bland-Altman analysis was performed to determine consistency of laboratory report agreements. The necessary number of 79 slides was estimated to determine the reliability of the ICC of 0.75 with 2 observations per subject, generating a total number of observations of 158 for a confidence interval of 0.20. The t test was used to compare symptoms by VAS (greater or less than 5) with the intensity of atrophy by VMI.

#### RESULTS

88 slides were reviewed with a total of 170 observations. The mean age of the participants was  $53.5 \pm 6.2$  years, 40.9% had a history of 0 or 1 childbirth and 83.9% were sexually active. Mean vaginal pH was  $6.0 \pm 1$ , VHI was  $15.7 \pm 3.5$  and VMI was  $30.5 \pm 27.5$ . 33.5% of the evaluated slides had an VMI of 0 due to the lack of identification of cells in the superficial layer. There was no identification of an association between greater complaints in VAS and lower VMI by t test. The VMI showed an intraclass agreement index of 0.94 for mean measurements and 0.89 for individual measurements. Bland-Altman analysis demonstrated consistency of agreement between examiners (Figure 1).

#### INTERPRETATION OF RESULTS

The VMI is a method for objectively quantifying the severity of vaginal atrophy and a potential proof-of-concept tool for assessing response to treatments for GSM. However, the reliability assessment is necessary in view of

the possibility of intra- or inter-examiner interpretation variation. The analysis of a continuous quantitative data can help to promote greater reliability of this variable that is transformed into a categorical variable (this one with greater potential for divergence). [3] In the present study, a high number of patients were observed without any identification of superficial cells, therefore with zero VMI and severe atrophy. Despite not having demonstrated an association between greater atrophy and a higher degree of symptoms by VAS, the VMI can potentially be used to monitor response to treatments more objectively than symptom questionnaires, to unify response assessment in different methods of GSM treatments - for comparison of effectiveness - and as a potential tool for individualized treatment proposals, proportional to the severity of each patient's condition.

#### CONCLUDING MESSAGE

The vaginal maturation index proved to be a consistent parameter for evaluation among examiners and may be an additional objective tool for evaluating the response to treatments for GSM.

FIGURE 1

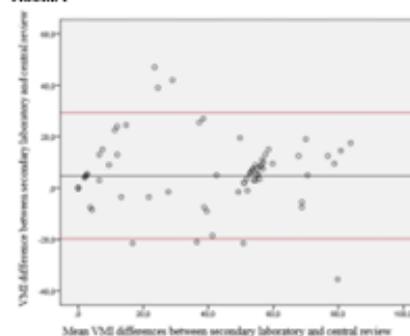


Figure 1: Bland-Altman analysis

#### REFERENCES

- Mercier J, Mezin M, Reichertor B, Lermieux MC, Khalifé S, Damoulin C. Genitourinary syndrome of menopause symptom severity and impact outcome measures: are they reliable and correlated? *Menopause*. 2018; 20(6):659-664. DOI: 10.1097/GME.0000000000001287
- Zou, G. Y. Sample size formulas for estimating intraclass correlation coefficients with precision and assurance. *Statistics in Medicine*. 2012;31(26):3972-3981. DOI:10.1002/sim.5466.
- Lumbantjaru R, Siragat MFG, Lumbantjaru SN, Adenin I, Lintang IS, Indira B. Association of Vaginal Maturation Index and Vaginal pH with the Most Bothersome Symptoms of Genitourinary Syndrome of Menopause. *J South Asian Feder Obst Gynaec*. 2021;13(5):288-291.

Funding no Clinical Trial No Subjects Human Ethics Committee 3544 - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - FBOC Helsinki Yes Informed Consent Yes

Confidence 751 (2023) 100960  
doi:10.1016/j.conf.2023.100960

**APÊNDICE F- SUBMISSÃO ARTIGO COM OS DADOS DA TESE**

04-Dec-2024

NAU-24-0631 - SEVERITY OF GENITURIAL SYNDROME OF MENOPAUSE IN ONCOLOGICAL AND NON-ONCOLOGICAL PATIENTS: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Dear Dr. Lordelo,

This is an automated email from the Neurourology and Urodynamics website to confirm that your manuscript has been successfully submitted and is being given full consideration for publication.

Our journal is currently transitioning to Wiley's Research Exchange submission portal.

If you submitted this manuscript through our Research Exchange site, you can view the status of your manuscript by logging into the submission site at [wiley.atyponrex.com/journal/nau](https://wiley.atyponrex.com/journal/nau).

If you submitted this manuscript through ScholarOne, you can view the status of your manuscript by checking your Author Center after logging in to <https://mc.manuscriptcentral.com/neuroourol>.

Your manuscript's Document ID number is NAU-24-0631 - please mention this in all correspondence regarding this submission.

Co-authors: If you were unaware of this submission or do not agree with being listed as a co-author for this manuscript please contact the Editorial Office immediately.

This journal offers a number of license options, information about this is available here: <https://authorservices.wiley.com/author-resources/Journal-Authors/licensing/index.html>. All co-authors are required to confirm that they have the necessary rights to grant in the submission, including in light of each co-author's funder policies. For example, if you or one

of your co-authors received funding from a member of Coalition S, you may need to check which licenses you are able to sign.

Sincerely,

Neurourology and Urodynamics Editorial Office

## ANEXO A- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



ESCOLA BAHIANA DE  
MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA -  
FBDC



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** DIODO EMISSOR DE LUZ NO TRATAMENTO DA SÍNDROME GENITOURINÁRIA DA MENOPAUSA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

**Pesquisador:** PATRÍCIA VIRGÍNIA SILVA LORDÉLO GARBOGGINI

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 70078717.4.0000.5544

**Instituição Proponente:** Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.252.540

#### Apresentação do Projeto:

**Introdução:** A síndrome genitourinária da menopausa (SGM) afeta 50% das mulheres pós menopáusicas e que por diminuição dos níveis hormonais

desencadeiam alterações funcionais urinárias, em região de vulva e vagina e comprometimento da qualidade de vida e função sexual. **Objetivo:**

Testar a hipótese que o diodo emissor de luz de 405 nm no tratamento da atrofia vulvovaginal é seguro e eficaz, por redução da sintomatologia da

doença e alteração histológica do tecido. **Métodos:** Trata-se de um estudo piloto em 10 voluntários com SGM, seguido de um ensaio clínico

randomizado e cego em uma amostra de 58 indivíduos que será realizado no Centro de Atenção ao Assoalho Pélvico (CAAP). Serão incluídos

mulheres menopausadas com até 65 anos e com sinais e sintomas clínicos de síndrome da atrofia vulvovaginal (ressecamento e irritação vaginal,

prurido, dor ou desconforto nas relações sexuais, sangramento pós relação sexual) e que aceitem participar de forma voluntária da pesquisa.

Serão excluídas do estudo as pacientes em reposição hormonal há menos de 6 meses, diagnóstico de infecção vaginal, uso de marcapasso,

gestantes, as que já realizaram Ooforectomia ou apresentaram câncer de ovário, dificuldade de compreensão dos instrumentos propostos e



Continuação do Parecer: 3.252.540

Declaração de Instituição e Infraestrutura	cartadeanuencia.pdf	16/06/2017 17:12:51	PATRICIA VIRGINIA SILVA LORDÉLO GARBOGGINI	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	16/06/2017 17:12:01	PATRICIA VIRGINIA SILVA LORDÉLO GARBOGGINI	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SALVADOR, 09 de Abril de 2019

---

**Assinado por:**  
Roseny Ferreira  
(Coordenador(a))

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

**Bairro:** BROTAS

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3276-8225

**CEP:** 40.290-000

**E-mail:** cep@bahiana.edu.br

## **ANEXO B- TERMO DE CONSENTIMENTO**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE**

Título da pesquisa: DIODO EMISSOR DE LUZ NO TRATAMENTO DA SÍNDROME GENITOURINÁRIA DA MENOPAUSA EM MULHERES MENOPAUSADAS COM ATROFIA VULVOVAGINAL – ESTUDO PILOTO

A senhora está sendo convidada a participar como voluntária de uma pesquisa. Após ser esclarecida sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias iguais. Uma via ficará com a senhora e a outra ficará com a pesquisadora. Em caso de recusa, você não será penalizada de forma alguma.

A senhora foi escolhida por apresentar sintomas relacionados à menopausa, característicos da atrofia vaginal, entre eles, um ou mais sintomas a seguir: ressecamento vaginal e/ou irritação vaginal, coceira, desconforto durante o ato sexual, sangramento vaginal associado a relações sexuais. Para tratamento dos seus sintomas, a senhora foi encaminhada pelo seu(sua) médico(a) para realizar Fisioterapia. Essa pesquisa tem como objetivo avaliar se o tratamento com a radiofrequência é eficaz na melhora dos sintomas da atrofia vulvovaginal e se há melhora na qualidade de vida e na função sexual. O Diodo Emissor de Luz (LED) é um aparelho da Fisioterapia que já vem sendo estudado pelo nosso grupo para atuar na melhora de doenças que acometem a região vaginal e tem se mostrado segura e eficaz. Após a conclusão dessa pesquisa, caso o tratamento com o Diodo Emissor de Luz (LED) tenha levado a melhora das pacientes, essa técnica será disponibilizada no serviço, gratuitamente.

Inicialmente, a senhora ficará em uma sala fechada com uma profissional e responderá a um questionário, onde deverá informar seus dados pessoais (idade, ocupação, escolaridade), além de algumas perguntas sobre o que sente, tempo de queixa e uso de medicamentos. Caso não apresente nenhuma contraindicação, serão aplicados quatro questionários que estão relacionados a sua qualidade de vida, função sexual e imagem genital. Em seguida, a senhora será avaliada por uma Fisioterapeuta, que fará um exame dos músculos que estão ao redor da vagina, o assoalho pélvico. Neste momento, a senhora ficará com a região vaginal desnuda, na posição com a barriga pra cima, com as pernas dobradas. Caso não apresente queixa de dor, a avaliação será continuada com a colocação do dedo da Fisioterapeuta na região vaginal. Serão feitos testes de força muscular e teste dos reflexos. Após essa avaliação inicial, a fisioterapeuta fará um outro procedimento para coletar material para exames da região vaginal. Esta etapa durará cerca de 20 minutos.

Após esta etapa, será iniciado o tratamento. A senhora ficará deitada em uma maca, de barriga para cima, com a região vaginal desnuda, em uma sala privativa, acompanhada por uma Fisioterapeuta. Será iniciada a aplicação do Diodo Emissor de Luz (LED), que consiste em um aparelho que emite luz e que pode provocar um aquecimento no local. Esse aparelho é composto por um aplicador que é introduzido na região vagina, com utilização de uma proteção individual e gel, por oito minutos

O tratamento terá um total de cinco sessões, sendo que irá acontecer uma sessão por semana, totalizando quinze dias de tratamento. A sessão terá duração média de 10 minutos. A senhora será acompanhada por um mínimo de 12 meses para que seja verificada a resposta à longo prazo, com retorno no primeiro (1º), terceiro (3º), sexto (6º), nono (9º) e décimo segundo (12º) mês para serem feitas as reavaliações.

O possível risco é o aquecimento da região vaginal. Qualquer incômodo deverá ser avisado para a profissional para que seja suspenso o tratamento e a senhora seja encaminhada a um profissional médico, que prestará atendimento sem custos. Será feita uma avaliação para confirmar se existe alteração na região vaginal, e se essas alterações foram realmente causadas pela aplicação do Diodo Emissor de Luz (LED). Caso isto seja confirmado, o(a) médico(a) fará o procedimento necessário e orientará a senhora sobre todo o tratamento. Qualquer despesa necessária, será arcada pelas pesquisadoras. Além dos riscos citados, pode haver ainda a situação de constrangimento, na qual a senhora pode se sentir incomodada ou envergonhada em participar do estudo devido à exposição da região vaginal. Nesse caso, a senhora pode também parar o tratamento sem sofrer nenhuma punição por isso. É importante esclarecer que o risco de constrangimento será diminuído, pois todas as fases do estudo, incluindo a aplicação dos questionários, a avaliação, as sessões do tratamento serão feitas por uma profissional fisioterapeuta que já atua na área e tem grande experiência, e acompanhará a senhora durante todo o tratamento.

Caso haja algum tipo de necessidade de encaminhamento a terapia psicológica ocasionada por constrangimento durante qualquer fase do estudo, incluindo a aplicação dos questionários, durante o tratamento, ou após as três sessões da aplicação do Diodo Emissor de Luz (LED), a senhora será encaminhada para o Serviço de Psicologia do Centro de Atenção ao Assolho Pélvico (CAAP) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) para que possa ter um acompanhamento, sendo que este será gratuito, sem nenhum custo para a senhora.

Ressaltamos que não haverá identificação dos seus dados pessoais, pois serão de natureza confidencial, usados unicamente para fins de pesquisa. As pesquisadoras tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, os resultados serão guardados sob sigilo e somente utilizadas para divulgação dos resultados em congressos e artigos científicos, sem divulgação do seu nome. Os resultados serão guardados num equipamento eletrônico de segurança, em HD externo protegido por senha, ao qual somente a pesquisadora responsável terá acesso.

Estamos à disposição para esclarecer qualquer dúvida. A senhora pode sair da pesquisa a qualquer momento, sendo que sua privacidade será preservada e nenhum dano irá acontecer por isso. Asseguramos que seu tratamento será mantido mesmo que a senhora desista de permanecer no estudo, mas queira continuar fazendo as sessões de tratamento.

Eu, \_\_\_\_\_, declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios da pesquisa e autorizo minha participação, para fins de pesquisa, sem divulgação da minha identidade.

Salvador, \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

Impressão Datiloscópica

---

Assinatura do Participante

Salvador, \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_

---

Professora Dr<sup>a</sup> Patrícia Lordêlo

Tel: (71) 98859-2400 E-Mail: pvslordelo@hotmail.com

**ENDEREÇO INSTITUCIONAL DOS PESQUISADORES:**

Av. Dom João VI, nº 275, Brotas. CEP: 40290-000

Tel: (71) 3276 8200 Fax: (71) 3276 8202

Centro de Atenção ao Asoalho Pélvico (CAAP)

Dias de funcionamento: Quartas-feiras Horário: 13 às 17:00h

**ENDEREÇO DO COMITÊ DE ÉTICA PARA CASO DE DÚVIDAS OU DENÚNCIAS:**

Av. Dom João VI, nº 275, Brotas. CEP: 40290-000

Tel: (71) 3276-8225 E-mail: cep@bahiana.edu.br

# ANEXO C- REGISTRO NO CLÍNICAL TRIALS

Trial record **4 of 4** for: Genitourinary Syndrome of Menopause | Brazil

[\\* Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)

## Light Emitting Diode for the Treatment of Genitourinary Syndrome of Menopause Associated With Breast Cancer Treatment (LEDCA)

 The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our [disclaimer](#) for details.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03833726

Recruitment Status  : Unknown  
Verified July 2019 by Centro de Atenção ao Assoalho Pélvico.  
Recruitment status was: Recruiting  
First Posted  : February 7, 2019  
Last Update Posted  : July 30, 2019

**Sponsor:**

Centro de Atenção ao Assoalho Pélvico

**Information provided by (Responsible Party):**

Centro de Atenção ao Assoalho Pélvico

## ANEXO D- FICHAS DE AVALIAÇÃO AMBULATORIAL

	<b>FICHA DE AVALIAÇÃO</b>	Data: ___/___/___
	Síndrome Genitourinária- LED/CÂNCER	
<b>IDENTIFICAÇÃO</b>		
Nome: _____		
Endereço: _____		
Tel.: _____ Idade: _____ Data de nascimento: ___/___/___		
Profissão _____ Ocupação: _____		
Escolaridade (1) Analfabeto (2) Ensino Fundamental (3) Ensino Médio (4) Ensino Superior Incompleto (5) Ensino superior completo		
Estado Civil: (1) Solteiro (2) Casado / Convive junto (3) Separado / divorciado (4) Viúvo (5) Não Informado		
Religião: (1) Católica (2) Evangélica/Cristã/Protestante (3) Espírita (4) Candomblé/Umbanda (5) Religiões Orientais (6) Sem Informação		
Raça: (1) Branco (2) Índio (3) Negro (4) Pardo (5) Amarelo		
Renda familiar (salário mín.): ( )01 ( )02 ( )03 ( )04 ( )05 ( )06 ( )07 ( )08 ( )09 ( )≥10		
Médico: _____ Indicação: _____		
QUEIXA PRINCIPAL: _____		
HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL COM TIPO DA CIRURGIA E TRATAMENTO ONCOLÓGICO:		
_____		
_____		
_____		
JÁ REALIZOU TRATAMENTO ANTERIORMENTE? ( ) Sim ( ) Não		
CASO SIM, QUAL? POR QUANTO TEMPO? OBTVEU MELHORA? _____		
_____		
_____		
<b>DADOS GERAIS DE SAÚDE</b>		
HAS ( ) Sim ( ) Não	Obesidade ( ) Sim ( ) Não	
DM ( ) Sim ( ) Não	Constipação ( ) Sim ( ) Não	
CA ( ) Sim ( ) Não	Enurese Infância ( ) Sim ( ) Não	
Dç. Respiratória ( ) Sim ( ) Não	Alt. Neurológica ( ) Sim ( ) Não	
Dç. Cardíaca ( ) Sim ( ) Não	AVC ( ) Sim ( ) Não.	
Alt. Vascular ( ) Sim ( ) Não	Local da lesão _____	
1		

Outros e OBS. \_\_\_\_\_

História de Internação \_\_\_\_\_

Medicamentos em uso (tipo, indicação) \_\_\_\_\_

Cirurgias prévias (Quais e quando?) \_\_\_\_\_

#### HISTÓRIA SOCIAL

Tabagismo ( ) Sim ( ) Não Cigarros/Dia \_\_\_\_\_ Há quanto tempo \_\_\_\_\_

Etilismo ( ) Sim ( ) Não Frequência \_\_\_\_\_ Há quanto tempo \_\_\_\_\_

Atividade Física ( ) Sim ( ) Não Qual? \_\_\_\_\_ Frequência \_\_\_\_\_

Há quanto tempo \_\_\_\_\_

Ingestão hídrica/dia \_\_\_\_\_

#### HISTÓRIA UROGINECOLÓGICA

GRADUAÇÃO *Common Toxicity Criteria do National Cancer Institute* (cheçar tabela)

#### SINAIS E SINTOMAS URINÁRIOS (Informar Frequência diária/Observações)

Frequência Miccional: Diurna \_\_\_\_\_ Noturna \_\_\_\_\_

Urgência: ( ) Sim ( ) Não (Urinary urgency) GRAU: \_\_\_\_ (0-2)

Disúria: ( ) Sim ( ) Não (Dysuria) GRAU: \_\_\_\_ (0-1)

Dor Supra Púlica: ( ) Sim ( ) Não (other) GRAU: \_\_\_\_ (0-3)

Ardência: ( ) Sim ( ) Não (other) GRAU: \_\_\_\_ (0-3)

Esforço Urinário: ( ) Sim ( ) Não (other) GRAU: \_\_\_\_ (0-3)

Poliúria: ( ) Sim ( ) Não (Urinary frequency) GRAU: \_\_\_\_ (0-2)

Hematúria: ( ) Sim ( ) Não (hematuria) GRAU: \_\_\_\_ (0-4)

Noctúria: ( ) Sim ( ) Não (other) GRAU: \_\_\_\_ (0-3)

Assadura na região: ( ) Sim ( ) Não (other) GRAU: \_\_\_\_ (0-3)

Em algum momento, tem ou já teve, perda involuntária de urina ( ) Sim ( ) Não

Quando \_\_\_\_\_ (Urinary incontinence) GRAU: \_\_\_\_ (0-3)

Perda ao esforço: ( ) Sim ( ) Não

( ) Sempre ( ) As vezes ( ) Raramente \_\_\_\_\_

Tipo de esforço: ( ) Tosse ( ) Espirito ( ) Mudança de posição ( ) Caminhar ( ) Comida

( ) Riso ( ) Atividade física ( ) Relação Sexual ( ) Outros \_\_\_\_\_

Perda com urgência ( ) Sim ( ) Não

( ) Sempre ( ) As vezes ( ) Raramente \_\_\_\_\_

Momentos de perda: ( ) Contato com água ( ) Sono Outras circunstâncias \_\_\_\_\_  
 Tipo de perda: ( ) Gota ( ) Jato  
 Uso de forro: ( ) Sim ( ) Não Tipo \_\_\_\_\_ Qtd. Diurno: \_\_\_\_\_ Qtd. Noturno: \_\_\_\_\_  
 Passou a restringir a ingestão hídrica após a IU? ( ) Sim ( ) Não

ITU ( ) Sim ( ) Não Nº de episódio/ano: \_\_\_\_\_ Há quanto tempo \_\_\_\_\_  
 Febre: ( ) Sim ( ) Não Pós Coito: ( ) Sim ( ) Não

### HISTÓRIA GINECOLÓGICA

Idade da Menarca \_\_\_\_\_

Ciclo Menstrual: ( ) Regular ( ) Irregular (*irregular menstruation*) GRAU: \_\_\_\_\_ (0-2)  
 Dismenorreia ( ) Sim ( ) Não (*other*) GRAU: \_\_\_\_\_ (0-3)

Menopausa ( ) Sim ( ) Não Há quanto tempo \_\_\_\_\_

Reposição Hormonal ( ) Sim ( ) Não Há quanto tempo \_\_\_\_\_

Método Contraceptivo: ( ) Sim ( ) Não Há quanto tempo \_\_\_\_\_

( ) Oral ( ) Dispositivo intrauterino Qual? \_\_\_\_\_ ( ) Preservativo ( ) Outros \_\_\_\_\_

Doença Inflamatória Pélvica ( ) Sim ( ) Não

Corimento Vaginal com frequência ( ) Sim ( ) Não (*vaginal discharge*) GRAU: \_\_\_\_\_ (0-2)

Miomatose ( ) Sim ( ) Não Cisto Ovariano ( ) Sim ( ) Não

DST's ( ) Sim ( ) Não Qual \_\_\_\_\_

Sensação de Peso Vaginal ( ) Sim ( ) Não Há quanto tempo \_\_\_\_\_

Cirurgias Ginecológicas: ( ) Sim ( ) Não Qual e Quando? \_\_\_\_\_

Apresenta algum desses sintomas:

( ) Ressecamento vaginal (*vaginal dryness*) GRAU: \_\_\_\_\_ (0-3)

( ) Dispareunia (*dyspareunia*) GRAU: \_\_\_\_\_ (0-3)

( ) Frouidão vaginal (*other*) GRAU: \_\_\_\_\_ (0-3)

( ) Prurido (*other*) GRAU: \_\_\_\_\_ (0-3)

( ) Sensação de queimação (*other*) GRAU: \_\_\_\_\_ (0-3)

( ) Dor pélvica (*pelvic pain*) GRAU: \_\_\_\_\_ (0-3)

( ) Infamação (*vaginal inflammation*) GRAU: \_\_\_\_\_ (0-4)

( ) Dor no introito vaginal (*vaginal pain*) GRAU: \_\_\_\_\_ (0-3)

### HISTÓRIA SEXUAL

Vida sexual ativa: ( ) Sim ( ) Não Idade da primeira relação sexual \_\_\_\_\_

( ) Ativa sexualmente. Há quanto tempo: \_\_\_\_\_ Freq. \_\_\_\_\_

( ) Inativa Sexualmente. Há quanto tempo: \_\_\_\_\_ Motivo \_\_\_\_\_

Vida Sexual ( ) Ótima ( ) Boa ( ) Regular ( ) Ruim ( ) Péssima

Desejo Sexual ( ) Sempre ( ) Ocasionalmente ( ) Nunca

Distúrbios sexuais: ( ) Vaginismo ( ) Dispareunia ( ) Anorgasmia ( ) Disorgasmia ( ) Flatus vaginais

Já teve perda de urina na relação sexual ( ) Não ( ) Antes ( ) Durante Orgasmo

Sua vida sexual mudou devido a perda urinária e/ou flatos ( ) Sim ( ) Não ( ) NA

#### HISTÓRIA OBSTÉTRICA

Gestações \_\_\_\_\_ Partos \_\_\_\_\_ Abortos \_\_\_\_\_ Tipo(s) de Parto(s) \_\_\_\_\_

Data da última Gestação \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Peso do maior RN \_\_\_\_\_ Ganho de Peso \_\_\_\_\_

Fórceps ( ) Sim ( ) Não Episiotomia ( ) Sim ( ) Não

Complicações puerperais: ( ) Sim ( ) Não Qual \_\_\_\_\_

IU na gravidez ( ) Não ( ) Antes ( ) Durante ( ) Depois Tempo \_\_\_\_\_

ITU na gestação ( ) Sim ( ) Não

#### EXAMES COMPLEMENTARES

---



---



---

#### EXAME FÍSICO

Altura \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_ IMC \_\_\_\_\_

#### INSPEÇÃO ABDOMINAL

( ) Cicatriz ( ) Flácido ( ) Adenóclias ( ) Flatos  
 ( ) Diástase ( ) Globoso ( ) Algias ( ) Hipotônico  
 ( ) Hêmias ( ) Distendido ( ) Impactação ( ) Tônus Normal

#### AVALIAÇÃO PERINEAL

Coloração vaginal ( ) Normal ( ) Esbranquiçada ( ) Avermelhada  
 Lubrificação ( ) Normal ( ) Diminuída ( ) Sem lubrificação  
 Aspecto da Vulva ( ) Trófico ( ) Atrófico  
 Sensibilidade ( ) Normal ( ) Diminuída ( ) Aumentada  
 Prolapsos ( ) Cistocele ( ) Retocele Grau \_\_\_\_\_  
 Toque Vagina ( ) Contraturas ( ) Dor ( ) Ponto Gatilho ( ) Normal  
 Tônus ( ) Hipotônico ( ) Hipertônico ( ) Normal  
 Consciência Perineal ( ) Presente ( ) Ausente ( ) 1ª Vez ( ) A partir da 2ª vez  
 Coordenação ( ) Sim ( ) Não

Força Perineal (AFA) (0-5) \_\_\_\_\_

P: \_\_\_\_\_ E: \_\_\_\_\_ R: \_\_\_\_\_ F: \_\_\_\_\_ E: \_\_\_\_\_ C: \_\_\_\_\_ T: \_\_\_\_\_

Uso de musculatura. Acessória: ( ) abdominais ( ) adutores ( ) glúteos

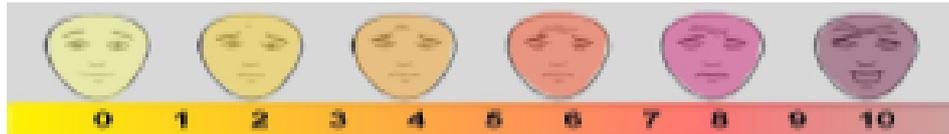
Cicatriz ( ) Sim ( ) Não QUAL: \_\_\_\_\_

#### Reflexos

Anocutâneo ( ) Areflexia ( ) Hipo ( ) Hiper ( ) Normal  
 Bulbocavemoso ( ) Areflexia ( ) Hipo ( ) Hiper ( ) Normal  
 Da tosse ( ) Areflexa ( ) Hipo ( ) Hiper ( ) Normal

Guardião ( ) Arreflexa ( ) Hipo ( ) Hiper ( ) Normal  
 PAD TEST antes: \_\_\_\_\_ g PAD TEST depois: \_\_\_\_\_ g

Como você se sente hoje em relação ao seu problema?



**Índice de Saúde Vaginal (VHI)**

	1	2	3	4	5	OBS.
Elasticidade	Nenhum	Pouco	Razoável	Bom	Excelente	
Volume do fluido	Nenhum	Quantidade escassa	Quantidade superficial	Moderada quantidade de ressecamento	Quantidade normal	
pH	≥6.1	5.6–6.0	5.1–5.5	4.7–5.0	<4.6	
Integridade epitelial	Petéculas notadas antes do contato	Sangra com leve contato	Sangra com raspagem	Não frável, epitélio fino	Normal	
Hidratação	Nenhuma, superfície inflamada	Nenhuma, superfície não-inflamada	Mínima	Moderada	Normal	
<b>ESCORE TOTAL</b>						

Avallador: \_\_\_\_\_



## FICHA DE REAVALIAÇÃO

Síndrome Genitourinária- LEDV/CÂNCER

Nome: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**GRADUAÇÃO** *Common Toxicity Criteria do National Cancer Institute* (cheçar tabela)

**SINAIS E SINTOMAS URINÁRIOS** (Informar Frequência diária/Observações)

Frequência Miccional: Diurna \_\_\_\_\_ Noturna \_\_\_\_\_

- Urgência: ( ) Sim ( ) Não (Urinary urgency) GRAU: \_\_\_\_ (0-2)  
 Disúria: ( ) Sim ( ) Não (Dysuria) GRAU: \_\_\_\_ (0-1)  
 Dor Supra Púlica: ( ) Sim ( ) Não (Other) GRAU: \_\_\_\_ (0-3)  
 Ardência: ( ) Sim ( ) Não (Other) GRAU: \_\_\_\_ (0-3)  
 Esforço Urinário: ( ) Sim ( ) Não (Other) GRAU: \_\_\_\_ (0-3)  
 Poliúria: ( ) Sim ( ) Não (Urinary frequency) GRAU: \_\_\_\_ (0-2)  
 Hematúria: ( ) Sim ( ) Não (Hematuria) GRAU: \_\_\_\_ (0-4)  
 Noctúria: ( ) Sim ( ) Não (Other) GRAU: \_\_\_\_ (0-3)  
 Assadura na região: ( ) Sim ( ) Não (Other) GRAU: \_\_\_\_ (0-3)  
 Incontinência urinária ( ) Sim ( ) Não (Urinary incontinence) GRAU: \_\_\_\_ (0-3)  
 Ciclo Menstrual: ( ) Regular ( ) Irregular (Irregular menstruation) GRAU: \_\_\_\_ (0-2) ( ) Não se aplica  
 Dismenorreia ( ) Sim ( ) Não (Other) GRAU: \_\_\_\_ (0-3) ( ) Não se aplica  
 Corrimento Vaginal ( ) Sim ( ) Não (Vaginal discharge) GRAU: \_\_\_\_ (0-2)  
 ( ) Ressecamento vaginal (Vaginal dryness) GRAU: \_\_\_\_ (0-3)  
 ( ) Dispareunia (Dyspareunia) GRAU: \_\_\_\_ (0-3)  
 ( ) Frouidão vaginal (Other) GRAU: \_\_\_\_ (0-3)  
 ( ) Prurido (Other) GRAU: \_\_\_\_ (0-3)  
 ( ) Sensação de queimação (Other) GRAU: \_\_\_\_ (0-3)  
 ( ) Dor pélvica (Pelvic pain) GRAU: \_\_\_\_ (0-3)  
 ( ) Inflamação (Vaginal inflammation) GRAU: \_\_\_\_ (0-4)  
 ( ) Dor no introito vaginal (Vaginal pain) GRAU: \_\_\_\_ (0-3)

### AVALIAÇÃO PERINEAL

- Coloração vaginal ( ) Normal ( ) Esbranquiçada ( ) Avermelhada  
 Lubrificação ( ) Normal ( ) Diminuída ( ) Sem lubrificação  
 Aspecto da Vulva ( ) Trófico ( ) Atrófico  
 Sensibilidade ( ) Normal ( ) Diminuída ( ) Aumentada  
 Prolapsos ( ) Cistocele ( ) Retocele Grau \_\_\_\_\_  
 Toque Vagina ( ) Contraturas ( ) Dor ( ) Ponto Gatilho ( ) Normal  
 Tônus ( ) Hipotônico ( ) Hipertônico ( ) Normal  
 Consciência Perineal ( ) Presente ( ) Ausente ( ) 1ª Vez ( ) A partir da 2ª vez  
 Coordenação ( ) Sim ( ) Não  
 Força Perineal (AFA) (0-5) \_\_\_\_\_

P: \_\_\_\_\_ E: \_\_\_\_\_ R: \_\_\_\_\_ F: \_\_\_\_\_ E: \_\_\_\_\_ C: \_\_\_\_\_ T: \_\_\_\_\_

Uso de musculatura. Acessória: ( ) abdominais ( ) adutores ( ) glúteos

Cicatriz ( ) Sim ( ) Não QUAL: \_\_\_\_\_

Reflexos

Anocutâneo ( ) Areflexia ( ) Hipo ( ) Hiper ( ) Normal

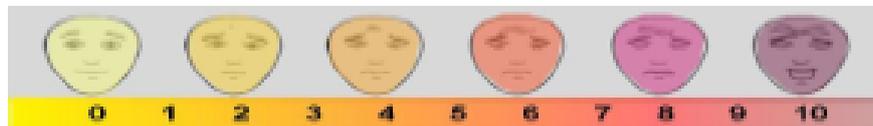
Bulbocavernoso ( ) Areflexia ( ) Hipo ( ) Hiper ( ) Normal

Da tosse ( ) Areflexia ( ) Hipo ( ) Hiper ( ) Normal

Guardião ( ) Areflexia ( ) Hipo ( ) Hiper ( ) Normal

PAD TEST antes: \_\_\_\_\_ g PAD TEST depois: \_\_\_\_\_ g

Como você se sente hoje em relação ao seu problema?



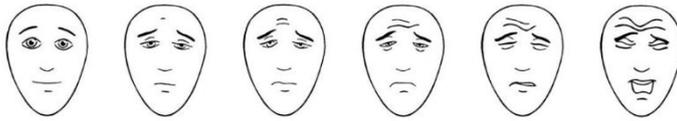
**Índice de Saúde Vaginal (VHI)**

	1	2	3	4	5	OBS.
Elasticidade	Nenhum	Pouco	Razoável	Bom	Excelente	
Volume do fluido	Nenhum	Quantidade escassa	Quantidade superficial	Moderada quantidade de ressecamento	Quantidade normal	
pH	≥6.1	5.6–6.0	5.1–5.5	4.7–5.0	<4.6	
Integridade epitelial	Petéquias notadas antes do contato	Sangra com leve contato	Sangra com raspagem	Não friável, epitélio fino	Normal	
Hidratação	Nenhuma, superfície inflamada	Nenhuma, superfície não-inflamada	Mínima	Moderada	Normal	
SCORE TOTAL						

Avallador: \_\_\_\_\_

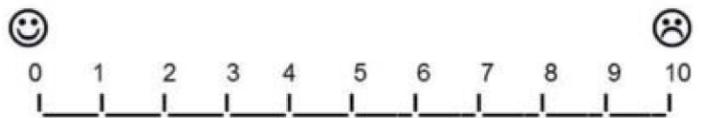
## ANEXO E- ESCALA VISUAL NUMÉRICA DE SINTOMAS AUTORREFERIDOS

### ESCALA VISUAL NUMÉRICA (EVN) PARA PERCEPÇÃO DOS SINTOMAS

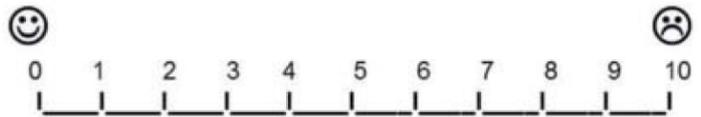


**0: nenhum sintoma**  
**10: o máximo de sintoma possível**

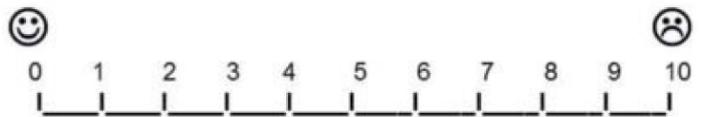
Ressecamento vaginal:



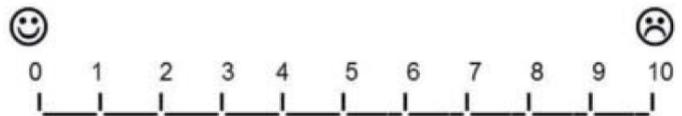
Dor durante atividade sexual:



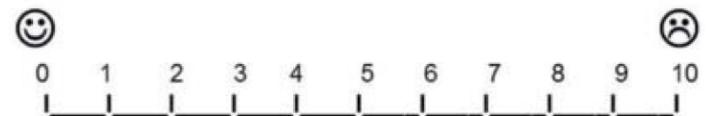
Frouxidão vaginal:



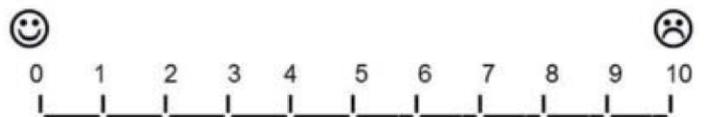
Coceira vaginal:



Sensação de queimação:



Dor na vagina:



Outros sintomas



## ANEXO F- FICHA DE AVALIAÇÃO CITOLÓGICA



Paciente: \_\_\_\_\_

CPF: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_

Sexo: **Feminino**

Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Tel: \_\_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_

Controle BMCITO: \_\_\_\_\_

Convênio: **Pesquisa**

Solicitante: \_\_\_\_\_

Conselho profissional: \_\_\_\_\_

Data da coleta: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data do resultado: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Exame: **Citologia oncótica cérvico-vaginal**

Tipo da amostra / Método: **Convencional / Coloração de Papanicolaou**

Adequabilidade da amostra: \_\_\_\_\_

Epitélios representados na amostra: \_\_\_\_\_

Microbiologia: \_\_\_\_\_

Conclusão: \_\_\_\_\_

OBS: \_\_\_\_\_

Exame: **Citologia Hormonal**

Índice de maturação: **P =**

**I =**

**S =**

PADRÃO	PREDOM. CELULAR	P %	I %	S %
HIPOTRÓFICO	I>S	0	70 a 100	0 a 30
NORMOTRÓFICO	I=S	0	30 a 70	30 a 70
HIPERTRÓFICO	I<S	0	0 a 30	70 a 100
ATRÓFICO LEVE	I>P	5 a 30	70 a 95	0
ATRÓFICO MODERADO	I=P	30 a 70	70 a 30	0
ATRÓFICO ACENTUADO	I<P	70 a 100	0 a 30	0

P = CÉLULAS PROFUNDAS | I = CÉLULAS INTERMEDIÁRIAS | S = CÉLULAS SUPERFICIAIS

Valor de maturação: \_\_\_\_\_

Sistema Bethesda 2014 – Nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos cérvico-vaginais

Comentários: A sensibilidade e especificidade do método citológico não são absolutas, podendo requerer nova investigação. Qualquer discordância ou dúvida do médico assistente, favor entrar em contato com o laboratório.

Laudado por: \_\_\_\_\_



**SBAC**  
Sociedade Brasileira de Análises Clínicas



**PNCQ**  
Programa Nacional de Controle de Qualidade

**DR. GAYA RIBEIRO RUAS**  
CITOPATOLOGISTA  
CRBM-BA 3522

## ANEXO G- PERMISSÃO DE USO DO QUESTIONÁRIO ICIQ-SF

Please reply to:

Dr. Nikki Cotterill, PhD BSc (Hons)  
Research Associate/Nurse  
Tel: (0117) 950 5050 x2228  
e-mail: nikki\_cotterill@bui.ac.uk

15:54

Daniela Barrios

Dear Daniela

Please find enclosed a copy of the **ICIQ-UI SF** questionnaire, as described in the paper Avery K, Donovan J, Peters T, Shaw C, Gotoh M, Abrams P. ICIQ: a brief and robust measure for evaluating the symptoms and impact of urinary incontinence. *Neurourology and Urodynamics*. 2004;23(4):322-30. A summary detailing the questionnaire's development and instructions for users is also enclosed. Please note that the questionnaire is under copyright. It may be used if it is quoted clearly, and it must be used in its entirety, as presented in the copy enclosed. It is not possible to use parts of the questionnaire in isolation in any studies without the written permission of the ICIQ study group. The scoring system is clearly stated on the questionnaire.

If you have any questions or comments, please do not hesitate to contact me. If you use the questionnaire I would be grateful if you could let me know details about your study, and any results that you present or publish.

With best wishes.

Yours sincerely

Dr. Nikki Cotterill (on behalf of the ICIQ study group)

Encl.

## ANEXO H- QUESTIONÁRIO DE SINTOMAS URINÁRIOS

<b>ICIQ - SF</b>																							
Nome do Paciente: _____ Data de Hoje: ____/____/____																							
Muitas pessoas perdem urina alguma vez. Estamos tentando descobrir quantas pessoas perdem urina e o quanto isso as aborrece. Ficaríamos agradecidos se você pudesse nos responder às seguintes perguntas, pensando em como você tem passado, em média nas ÚLTIMAS QUATRO SEMANAS.																							
1. Data de Nascimento: ____/____/____ ( Dia / Mês / Ano ) 2. Sexo: Feminino <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/>																							
3. Com que frequência você perde urina? (assinale uma resposta) <table style="width: 100%; margin-left: 400px;"> <tr><td>Nunca</td><td><input type="checkbox"/></td><td>0</td></tr> <tr><td>Uma vez por semana ou menos</td><td><input type="checkbox"/></td><td>1</td></tr> <tr><td>Duas ou três vezes por semana</td><td><input type="checkbox"/></td><td>2</td></tr> <tr><td>Uma vez ao dia</td><td><input type="checkbox"/></td><td>3</td></tr> <tr><td>Diversas vezes ao dia</td><td><input type="checkbox"/></td><td>4</td></tr> <tr><td>O tempo todo</td><td><input type="checkbox"/></td><td>5</td></tr> </table>		Nunca	<input type="checkbox"/>	0	Uma vez por semana ou menos	<input type="checkbox"/>	1	Duas ou três vezes por semana	<input type="checkbox"/>	2	Uma vez ao dia	<input type="checkbox"/>	3	Diversas vezes ao dia	<input type="checkbox"/>	4	O tempo todo	<input type="checkbox"/>	5				
Nunca	<input type="checkbox"/>	0																					
Uma vez por semana ou menos	<input type="checkbox"/>	1																					
Duas ou três vezes por semana	<input type="checkbox"/>	2																					
Uma vez ao dia	<input type="checkbox"/>	3																					
Diversas vezes ao dia	<input type="checkbox"/>	4																					
O tempo todo	<input type="checkbox"/>	5																					
4. Gostaríamos de saber a quantidade de urina que você pensa que perde (assinale uma resposta) <table style="width: 100%; margin-left: 400px;"> <tr><td>Nenhuma</td><td><input type="checkbox"/></td><td>0</td></tr> <tr><td>Uma pequena quantidade</td><td><input type="checkbox"/></td><td>2</td></tr> <tr><td>Uma moderada quantidade</td><td><input type="checkbox"/></td><td>4</td></tr> <tr><td>Uma grande quantidade</td><td><input type="checkbox"/></td><td>6</td></tr> </table>		Nenhuma	<input type="checkbox"/>	0	Uma pequena quantidade	<input type="checkbox"/>	2	Uma moderada quantidade	<input type="checkbox"/>	4	Uma grande quantidade	<input type="checkbox"/>	6										
Nenhuma	<input type="checkbox"/>	0																					
Uma pequena quantidade	<input type="checkbox"/>	2																					
Uma moderada quantidade	<input type="checkbox"/>	4																					
Uma grande quantidade	<input type="checkbox"/>	6																					
5. Em geral quanto que perder urina interfere em sua vida diária? Por favor, circule um número entre 0 (não interfere) e 10 (interfere muito) <table style="width: 100%; margin-left: 150px; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td>Não interfere</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>Interfere muito</td> </tr> </table>		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Não interfere										Interfere muito
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10													
Não interfere										Interfere muito													
ICIQ Score: soma dos resultados 3 + 4 + 5 = _____																							
6. Quando você perde urina? (Por favor assinale todas as alternativas que se aplicam a você) <table style="width: 100%; margin-left: 400px;"> <tr><td>Nunca</td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>Perco antes de chegar ao banheiro</td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>Perco quando tusso ou espiro</td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>Perco quando estou dormindo</td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>Perco quando estou fazendo atividades físicas</td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>Perco quando terminei de urinar e estou me vestindo</td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>Perco sem razão óbvia</td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>Perco o tempo todo</td><td><input type="checkbox"/></td></tr> </table>		Nunca	<input type="checkbox"/>	Perco antes de chegar ao banheiro	<input type="checkbox"/>	Perco quando tusso ou espiro	<input type="checkbox"/>	Perco quando estou dormindo	<input type="checkbox"/>	Perco quando estou fazendo atividades físicas	<input type="checkbox"/>	Perco quando terminei de urinar e estou me vestindo	<input type="checkbox"/>	Perco sem razão óbvia	<input type="checkbox"/>	Perco o tempo todo	<input type="checkbox"/>						
Nunca	<input type="checkbox"/>																						
Perco antes de chegar ao banheiro	<input type="checkbox"/>																						
Perco quando tusso ou espiro	<input type="checkbox"/>																						
Perco quando estou dormindo	<input type="checkbox"/>																						
Perco quando estou fazendo atividades físicas	<input type="checkbox"/>																						
Perco quando terminei de urinar e estou me vestindo	<input type="checkbox"/>																						
Perco sem razão óbvia	<input type="checkbox"/>																						
Perco o tempo todo	<input type="checkbox"/>																						
"Obrigado por você ter respondido às questões"																							

## ANEXO I- PERMISSÃO DE USO DO QUESTIONÁRIO FACT-B+4



PROVIDING A VOICE FOR PATIENTS WORLDWIDE

### FUNCTIONAL ASSESSMENT OF CHRONIC ILLNESS THERAPY (FACT) LICENSING AGREEMENT

*The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy system of Quality of Life questionnaires and all related subscales, translations, and adaptations ("FACT System") are owned and copyrighted by David Cella, Ph.D. The ownership and copyright of the FACT System - resides strictly with Dr. Cella. Dr. Cella has granted FACIT.org (Licensor) the right to license usage of the FACT System to other parties. Licensor represents and warrants that it has the right to grant the License contemplated by this agreement. The terms of this license will grant permission Licensor provides to Daniela de Oliveira ("Investigator") the licensing agreement outlined below.*

This letter serves notice that Daniela de Oliveira ("Investigator") is granted license to use the **Portuguese** version of the **FACT-B+4** in one not for profit study.

This current license is only extended to Investigator's research project subject to the following terms:

- 1) (Investigator) agrees to provide Licensor with copies of any publications which come about as the result of collecting data with any FACIT questionnaire.
- 2) Due to the ongoing nature of cross-cultural linguistic research, Licensor reserves the right to make adaptations or revisions to wording in the FACIT, and/or related translations as necessary. If such changes occur, Investigator will have the option of using either previous or updated versions according to its own research objectives.
- 3) (Investigator) and associated vendors may not change the wording or phrasing of any FACIT document without previous permission from Licensor. If any changes are made to the wording or phrasing of any FACIT item without permission, the document cannot be considered the FACIT, and subsequent analyses and/or comparisons to other FACIT data will not be considered appropriate. Permission to use the name "FACIT" will not be granted for any unauthorized translations of the FACIT items. Any analyses or publications of unauthorized changes or translated versions may not use the FACIT name. Any unauthorized translation will be considered a violation of copyright protection.
- 4) In all publications and on every page of the FACIT used in data collection, Licensor requires the copyright information be listed precisely as it is listed on the questionnaire itself.
- 5) This license is for paper administration only and is not extended to electronic data capture. Electronic versions of the FACIT questionnaires are considered derivative works and are not covered under this license. Permission for use of an electronic version of the FACIT must be covered under separate agreement between the electronic data capture vendor and FACIT.org



- 6) In no cases may any FACIT questionnaire be placed on the internet without password protection. To do so is considered a violation of copyright.
- 7) Licensor reserves the right to withdraw this license if Investigator engages in scientific or copyright misuse of the FACIT system of questionnaires.
- 8) There are no fees associated with this license.
- 9) This license is effective upon date issued by FACIT.org and expires at the completion of Investigator's project.
- 10) Investigator agrees to provide FACIT.org with a copy of any publication which results from this study.

Issued on: December 17, 2018

Shannon C Romo  
Assistant Business Manager  
FACIT.org  
381 S. Cottage Hill Avenue  
Elmhurst, IL 60126 USA  
[www.FACIT.org](http://www.FACIT.org)

## ANEXO J- QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA

## FACT-B + 4 (Versão 4)

Abaixo encontrará uma lista de afirmações que outras pessoas com a sua doença disseram ser importantes. Faça um círculo ou marque um número por linha para indicar a sua resposta no que se refere aos últimos 7 dias.

<b><u>BEM-ESTAR FÍSICO</u></b>		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitis- simo
001	Estou sem energia.....	0	1	2	3	4
002	Fico enjoado/a .....	0	1	2	3	4
003	Por causa do meu estado físico, tenho dificuldade em atender às necessidades da minha família .....	0	1	2	3	4
004	Tenho dores.....	0	1	2	3	4
005	Sinto-me incomodado/a pelos efeitos secundários do tratamento.....	0	1	2	3	4
006	Sinto-me doente .....	0	1	2	3	4
007	Sinto-me forçado/a a passar tempo deitado/a.....	0	1	2	3	4
<b><u>BEM-ESTAR SOCIAL/FAMILIAR</u></b>		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitis- simo
008	Sinto que tenho uma boa relação com os meus amigos.....	0	1	2	3	4
009	Recebo apoio emocional da minha família.....	0	1	2	3	4
010	Recebo apoio dos meus amigos .....	0	1	2	3	4
011	A minha família aceita a minha doença .....	0	1	2	3	4
012	Estou satisfeito/a com a maneira como a minha família fala sobre a minha doença .....	0	1	2	3	4
013	Sinto-me próximo/a do/a meu/minha parceiro/a (ou da pessoa que me dá maior apoio) .....	0	1	2	3	4
014	<i>Independentemente do seu nível atual de atividade sexual, por favor responda à pergunta a seguir. Se preferir não responder, assinale o quadrículo <input type="checkbox"/> e passe para a próxima seção.</i>					
015	Estou satisfeito/a com a minha vida sexual.....	0	1	2	3	4

## FACT-B + 4 (Versão 4)

Faça um círculo ou marque um número por linha para indicar a sua resposta no que se refere nos últimos 7 dias.

<b><u>BEM-ESTAR EMOCIONAL</u></b>		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitis- simo
001	Sinto-me triste.....	0	1	2	3	4
002	Estou satisfeito/a com a maneira como enfrento a minha doença.....	0	1	2	3	4
003	Estou perdendo a esperança na luta contra a minha doença.....	0	1	2	3	4
004	Sinto-me nervoso/a.....	0	1	2	3	4
005	Estou preocupado/a com a ideia de morrer.....	0	1	2	3	4
006	Estou preocupado/a que o meu estado venha a piorar.....	0	1	2	3	4

<b><u>BEM-ESTAR FUNCIONAL</u></b>		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitis- simo
001	Sou capaz de trabalhar (inclusive em casa).....	0	1	2	3	4
002	Sinto-me realizado/a com o meu trabalho (inclusive em casa).....	0	1	2	3	4
003	Sou capaz de sentir prazer em viver.....	0	1	2	3	4
004	Aceito a minha doença.....	0	1	2	3	4
005	Durmo bem.....	0	1	2	3	4
006	Gosto das coisas que normalmente faço para me divertir.....	0	1	2	3	4
007	Estou satisfeito/a com a qualidade da minha vida neste momento.....	0	1	2	3	4

## FACT-B + 4 (Versão 4)

Faça um círculo ou marque um número por linha para indicar a sua resposta no que se refere nos últimos 7 dias.

<b><u>PREOCUPAÇÕES ADICIONAIS</u></b>		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muiti- simo
01	Sinto falta de ar .....	0	1	2	3	4
02	Sinto-me insegura com a forma como me visto.....	0	1	2	3	4
03	Tenho inchaço ou dor em um ou ambos os braços .....	0	1	2	3	4
04	Sinto-me sexualmente atraente.....	0	1	2	3	4
05	Sinto-me incomodada com a queda do cabelo.....	0	1	2	3	4
06	Fico preocupada com a possibilidade de que outros membros da minha família um dia tenham a mesma doença que eu.....	0	1	2	3	4
07	Fico preocupada com o efeito do "stress" (estresse) sobre a minha doença .....	0	1	2	3	4
08	Sinto-me incomodada com a alteração de peso.....	0	1	2	3	4
09	Consigo sentir-me mulher .....	0	1	2	3	4
10	Sinto dores em algumas regiões do meu corpo.....	0	1	2	3	4
09	Em que seio foi a sua operação?  Esquerdo    Direito    (Marcar um deles com um círculo)					
010	Sinto dor ao mover o meu braço deste lado.....	0	1	2	3	4
011	A extensão de movimentos do meu braço deste lado é limitada.....	0	1	2	3	4
012	Sinto dormência no meu braço deste lado.....	0	1	2	3	4
013	Sinto rigidez no meu braço deste lado .....	0	1	2	3	4

## **ANEXO L- ESCALA LIKERT**

### **ESCALA LIKERT DE SATISFAÇÃO**

QUAL O SEU GRAU DE SATISFAÇÃO COM O TRATAMENTO COM O LED?

- 1) MUITO INSATISFEITA
- 2) INSATISFEITA
- 3) INALTERADA
- 4) SATISFEITA
- 5) MUITO SATISFEITA

## ANEXO M- QUESTIONÁRIO FSFI

Tabela 2

Versão final do Female Sexual Function Index em português.

Perguntas	Opções de respostas e pontuação
1- Nas últimas 4 semanas com que frequência (quantas vezes) você sentiu desejo ou interesse sexual?	5 = Quase sempre ou sempre 4 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo) 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo) 2 = Poucas vezes (menos da metade do tempo) 1 = Quase nunca ou nunca
2- Nas últimas 4 semanas como você avalia o seu grau de desejo ou interesse sexual?	5 = Muito alto 4 = Alto 3 = Moderado 2 = Baixo 1 = Muito baixo ou absolutamente nenhum
3- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você se sentiu sexualmente excitada durante a atividade sexual ou ato sexual?	0 = Sem atividade sexual 5 = Quase sempre ou sempre 4 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo) 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo) 2 = Poucas vezes (menos da metade do tempo) 1 = Quase nunca ou nunca
4- Nas últimas 4 semanas, como você classificaria seu grau de excitação sexual durante a atividade ou ato sexual?	0 = Sem atividade sexual 5 = Muito alto 4 = Alto 3 = Moderado 2 = Baixo 1 = Muito baixo ou absolutamente nenhum
5- Nas últimas 4 semanas, como você avalia o seu grau de segurança para ficar sexualmente excitada durante a atividade sexual ou ato sexual?	0 = Sem atividade sexual 5 = Segurança muito alta 4 = Segurança alta 3 = Segurança moderada 2 = Segurança baixa 1 = Segurança muito baixa ou Sem segurança
6- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você ficou satisfeita com sua excitação sexual durante a atividade sexual ou ato sexual?	0 = Sem atividade sexual 5 = Quase sempre ou sempre 4 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo) 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo) 2 = Poucas vezes (menos da metade do tempo) 1 = Quase nunca ou nunca
7- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você teve lubrificação vaginal (ficou com a "vagina molhada") durante a atividade sexual ou ato sexual?	0 = Sem atividade sexual 5 = Quase sempre ou sempre 4 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo) 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo) 2 = Poucas vezes (menos da metade do tempo) 1 = Quase nunca ou nunca
8- Nas últimas 4 semanas, como você avalia sua dificuldade em ter lubrificação vaginal (ficar com a "vagina molhada") durante o ato sexual ou atividades sexuais?	0 = Sem atividade sexual 1 = Extremamente difícil ou impossível 2 = Muito difícil 3 = Difícil 4 = ligeiramente difícil 5 = Nada difícil

Perguntas	Opções de respostas e pontuação
9- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você manteve a lubrificação vaginal (ficou com a "vagina molhada") até o final da atividade ou ato sexual?	0 = Sem atividade sexual 5 = Quase sempre ou sempre 4 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo) 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo) 2 = Poucas vezes (menos da metade do tempo) 1 = Quase nunca ou nunca
10- Nas últimas 4 semanas, qual foi sua dificuldade em manter a lubrificação vaginal ("vagina molhada") até o final da atividade ou ato sexual?	0 = Sem atividade sexual 1 = Extremamente difícil ou impossível 2 = Muito difícil 3 = Difícil 4 = Levemente difícil 5 = Nada difícil
11- Nas últimas 4 semanas, quando teve estímulo sexual ou ato sexual, com que frequência (quantas vezes) você atingiu o orgasmo ("gozou")?	0 = Sem atividade sexual 5 = Quase sempre ou sempre 4 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo) 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo) 2 = Poucas vezes (menos da metade do tempo) 1 = Quase nunca ou nunca
12- Nas últimas 4 semanas, quando você teve estímulo sexual ou ato sexual, qual foi sua dificuldade em você atingir o orgasmo ("clímax/gozou")?	0 = Sem atividade sexual 1 = Extremamente difícil ou impossível 2 = Muito difícil 3 = Difícil 4 = Levemente difícil 5 = Nada difícil
13- Nas últimas 4 semanas, o quanto você ficou satisfeita com sua capacidade de atingir o orgasmo ("gozar") durante atividade ou ato sexual?	0 = Sem atividade sexual 5 = Muito satisfeita 4 = Moderadamente satisfeita 3 = Quase igualmente satisfeita e insatisfeita 2 = Moderadamente insatisfeita 1 = Muito insatisfeita
14- Nas últimas 4 semanas, o quanto você esteve satisfeita com a proximidade emocional entre você e seu parceiro(a) durante a atividade sexual?	0 = Sem atividade sexual 5 = Muito satisfeita 4 = Moderadamente satisfeita 3 = Quase igualmente satisfeita e insatisfeita 2 = Moderadamente insatisfeita 1 = Muito insatisfeita
15- Nas últimas 4 semanas, o quanto você esteve satisfeita com o relacionamento sexual entre você e seu parceiro(a)?	5 = Muito satisfeita 4 = Moderadamente satisfeita 3 = Quase igualmente satisfeita e insatisfeita 2 = Moderadamente insatisfeita 1 = Muito insatisfeita
16- Nas últimas 4 semanas, o quanto você esteve satisfeita com sua vida sexual de um modo geral?	5 = Muito satisfeita 4 = Moderadamente satisfeita 3 = Quase igualmente satisfeita e insatisfeita 2 = Moderadamente insatisfeita 1 = Muito insatisfeita

<b>Perguntas</b>	<b>Opções de respostas e pontuação</b>
17- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você sentiu desconforto ou dor durante a penetração vaginal?	0 = Não tentei ter relação 1 = Quase sempre ou sempre 2 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo) 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo) 4 = Poucas vezes (menos da metade do tempo) 5 = Quase nunca ou nunca
18- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você sentiu desconforto ou dor após a penetração vaginal?	0 = Não tentei ter relação 1 = Quase sempre ou sempre 2 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo) 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo) 4 = Poucas vezes (menos da metade do tempo) 5 = Quase nunca ou nunca
19- Nas últimas 4 semanas, como você classificaria seu grau de desconforto ou dor durante ou após a penetração vaginal?	0 = Não tentei ter relação 1 = Muito alto 2 = Alto 3 = Moderado 4 = Baixo 5 = Muito baixo ou absolutamente nenhum

**ANEXO N- QUESTIONÁRIO FGSIS**

Instrução: ASSINALE APENAS UMA ALTERNATIVA POR PERGUNTA.

Me sinto confortável com a minha genitália.

- a. Concordo plenamente
- b. Concordo
- c. Discordo
- d. Discordo plenamente.

Estou satisfeita com a aparência da minha genitália.

- a. Concordo plenamente
- b. Concordo
- c. Discordo
- d. Discordo plenamente.

Eu me sentiria confortável se deixasse um companheiro sexual olhar minha genitália.

- a. Concordo plenamente
- b. Concordo
- c. Discordo
- d. Discordo plenamente.

Eu acredito que minha genitália cheira bem.

- a. Concordo plenamente
- b. Concordo
- c. Discordo
- d. Discordo plenamente.

Acho que minha genitália funciona da forma como deveria funcionar.

- a. Concordo plenamente
- b. Concordo
- c. Discordo
- d. Discordo plenamente.

Me sinto confortável ao deixar um cuidador/ médico/ profissional de saúde examina minha genitália.

- a. Concordo plenamente
- b. Concordo
- c. Discordo
- d. Discordo plenamente.

Não sinto vergonha da minha genitália.

- a. Concordo plenamente
- b. Concordo
- c. Discordo
- d. Discordo plenamente.

## ANEXO O- QUESTIONÁRIO QSF

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

### Quociente Sexual- Versão feminina (QS-F)

Responda esse questionário, com sinceridade, baseando-se nos últimos seis meses de sua vida sexual, considerando a seguinte pontuação:

- |               |                                   |
|---------------|-----------------------------------|
| 0 = nunca     | 3 = aproximadamente 50% das vezes |
| 1 = raramente | 4 = a maioria das vezes           |
| 2 = às vezes  | 5 = sempre                        |

1. Você costuma pensar espontaneamente em sexo, lembra de sexo ou se imagina fazendo sexo?  
 0     1     2     3     4     5
2. O seu interesse por sexo é suficiente para você participar da relação sexual com vontade?  
 0     1     2     3     4     5
3. As preliminares (carícias, beijos, abraços, afagos etc.) a estimulam a continuar a relação sexual?  
 0     1     2     3     4     5
4. Você costuma ficar lubrificada (molhada) durante a relação sexual?  
 0     1     2     3     4     5
5. Durante a relação sexual, à medida que a excitação do seu parceiro vai aumentando, você também se sente mais estimulada para o sexo?  
 0     1     2     3     4     5
6. Durante a relação sexual, você relaxa a vagina o suficiente para facilitar a penetração do pênis?  
 0     1     2     3     4     5
7. Você costuma sentir dor durante a relação sexual, quando o pênis penetra em sua vagina?  
 0     1     2     3     4     5
8. Você consegue se envolver, sem se distrair (sem perder a concentração), durante a relação sexual?  
 0     1     2     3     4     5
9. Você consegue atingir o orgasmo (prazer máximo) nas relações sexuais que realiza?  
 0     1     2     3     4     5
10. O grau de satisfação que você consegue com a relação sexual lhe dá vontade de fazer sexo outras vezes, em outros dias?  
 0     1     2     3     4     5