



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

BÁRBARA DE CARVALHO CAMPOS MARTIN

**Avaliação da efetividade do gel hidratante vaginal
não hormonal sobre a saúde vaginal de mulheres na
pós-menopausa com câncer de mama**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Orientadora: Profa. Dra. Heloísa De Luca Véspoli
Coorientadora: Profa. Titular Eliana Aguiar Petri Nahás**

**Botucatu
2025**

BÁRBARA DE CARVALHO CAMPOS MARTIN

**Avaliação da efetividade do gel hidratante vaginal
não hormonal sobre a saúde vaginal de mulheres
na pós-menopausa com câncer de mama**

**Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Botucatu, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do Título de Mestre no
Programa de Pós- Graduação em
Tocoginecologia.**

**Orientadora: Profa. Dra. Heloísa De Luca Véspoli
Coorientadora: Profa. Titular Eliana Aguiar Petri Nahás**

**Botucatu
2025**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Martin, Barbara de Carvalho Campos.

Avaliação da efetividade do gel hidratante vaginal não hormonal sobre a saúde vaginal de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama: ensaio clínico randomizado aberto controlado / Barbara de Carvalho Campos Martin. - Botucatu, 2025

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientador: Heloísa De Luca Véspoli
Coorientador: Eliana Aguiar Petri Nahás
Capes: 40101150

1. Mamas - Câncer. 2. Menopausa. 3. Vagina - Saúde.

Palavras-chave: Câncer de mama; Menopausa; Saúde vaginal.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE BÁRBARA DE CARVALHO CAMPOS MARTIN, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TOCOGINECOLOGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 27 dias do mês de fevereiro do ano de 2025, às 14h, no(a) Sala 2 de Reuniões do Prédio da Administração da FMB/Unesp, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de BÁRBARA DE CARVALHO CAMPOS MARTIN, intitulada **Avaliação da efetividade do gel hidratante vaginal não hormonal sobre a saúde vaginal de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. HELOISA MARIA DE LUCA VESPOLI (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Ginecologia e Obstetrícia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. BENEDITO DE SOUSA ALMEIDA FILHO (Participação Presencial) do(a) Depto. de Ginecologia e Obstetrícia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. MÁRCIO ALEXANDRE HIPÓLITO RODRIGUES (Participação Virtual) do(a) Depto. de Ginecologia e Obstetrícia / FM/Belo Horizonte - UFMG. Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: Aprovado . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.


Profa. Dra. HELOISA MARIA DE LUCA VESPOLI

DEDICATÓRIAS

A Deus por me permitir a plenitude da vida e suas nuances.

Aos meus amados pais, Mônica e Ricardo, pelo incentivo diário aos meus sonhos profissionais e pessoais.

A minha irmã, Eduarda, pelo apoio em minha jornada.

Ao meu namorado, Maurício, pelo companheirismo em todas as minhas decisões e entusiasmo para juntos alcançarmos este objetivo.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À minha querida orientadora, Professora Heloísa Maria de Luca Véspoli, pela forma afetuosa, profissional e científica que me acolheu e me ensinou.

À minha querida coorientadora, Professora Eliana Aguiar Petri Nahás, por todo auxílio, participação e empenho neste trabalho.

À minha amiga e companheira de projeto, Dra. Caroline Nakano Vitorino, por todo apoio, ensinamento, compartilhamento de conhecimento, carinho e zelo por nosso trabalho, bem como pelo incentivo ao mundo acadêmico.

À Dra. Maria Luiza Cotrim, médica responsável pelo serviço de Patologia, por todo apoio, carinho e zelo na leitura e interpretação de lâminas.

À Mariana Vulcano Neres, enfermeira responsável pelo desenvolvimento prático deste projeto.

Às graduandas em Medicina, Rafaela Caroline de Souza e Mariana Moura Ferreira, excelentes alunas, que foram parceiras nas coletas de dados assim como no delineamento e execução deste projeto.

A todos os responsáveis pela coordenação desde projeto na Unidade de Pesquisa Clínica da Faculdade de Medicina de Botucatu (Upeclin), em especial a Natália Bronzatto Medolago, Gerente de Projeto, pela dedicação e importância científica que possuem.

A todos os responsáveis pelo Programa de Pós- Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, desde professores a funcionários, pela dedicação aos alunos e pela importância científica que possuem.

Às pacientes pela coragem e disponibilidade em dividir e compartilhar suas angústias e intimidades sabendo que estão contribuindo imensamente com nosso conhecimento e progresso científico.

Esta pesquisa é um Projeto de Incentivo a Pesquisa (PIP)
financiado pela Libbs Farmacêutica Ltda (número LITT 2202).

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia de um gel hidratante vaginal não hormonal sobre a saúde vaginal de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama.

Métodos: Trata-se de um ensaio clínico randomizado, aberto, controlado de centro único. Foram incluídas mulheres na pós-menopausa, idade 45-65 anos, diagnóstico de câncer de mama, estágios I-III, e que completaram tratamento do câncer (cirurgia, quimioterapia ou radioterapia), exceto a terapia endócrina adjuvante, com sintomas vaginais (ressecamento vaginal e/ou dispareunia) e sexualmente ativas (pelo menos uma relação heterossexual no mês anterior). As participantes foram randomizadas em dois grupos: grupo intervenção, um hidratante vaginal (composto por hialuronato de sódio e poliacarboxilato, aplicado à noite, 3x/semana, n=50) ou grupo controle, um lubrificante vaginal (à base de água, aplicado durante a relação sexual, n=50). O tempo de intervenção foi de 16 semanas, com avaliações na visita inicial, 8 semanas e 16 semanas. Saúde vaginal foi avaliada pela Escala de Avaliação Vaginal (VAS, sintomas autorrelatados), Índice de Saúde Vaginal (VHI, avaliação clínica), pH vaginal e Índice de Maturação Vaginal (IMV, análise citológica). O desfecho primário foi a melhora na saúde vaginal pelo VHI. A análise estatística foi *per protocol*, utilizando o teste t de Student, o teste qui-quadrado, a distribuição de Poisson e o teste de múltiplas comparações de Wald.

Resultados: Das 100 mulheres randomizadas, 12 descontinuaram o estudo antes das 16 semanas (4 no grupo intervenção, 8 no grupo controle). A adesão ao hidratante foi alta (85,9%) e sem eventos adversos graves em ambos os grupos. As características basais e os parâmetros vaginais (VAS, VHI, pH, IMV) foram semelhantes entre os grupos ($p > 0,05$). No seguimento com 8 e 16 semanas, o grupo do hidratante apresentou melhora significativa nas pontuações totais do VAS ($p = 0,014$). Com aumento significativo nas pontuações do VHI,

refletindo a melhora na elasticidade, volume de fluido, integridade epitelial, pH e umidade vaginal ($p < 0,0001$) em comparação com o grupo controle. O pH vaginal diminuiu significativamente no grupo do hidratante até o final do estudo em comparação ao grupo controle ($p = 0,016$). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos no IMV após 16 semanas ($p = 0,213$).

Conclusão: O hidratante vaginal não hormonal foi eficaz na melhora dos parâmetros de saúde vaginal em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama em comparação ao lubrificante vaginal.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effectiveness of a non-hormonal vaginal moisturizing gel on vaginal health in postmenopausal women with breast cancer.

Methods: This single-center, open-label, randomized controlled trial included postmenopausal women, aged 45–65years, with breast cancer (stages I–III), who had completed cancer treatment (surgery, chemotherapy, and/or radiotherapy), reported vaginal symptoms (dryness and/or dyspareunia), and were sexually active (at least one heterosexual relationship in the past month). Women on adjuvant endocrine therapy were eligible. Participants were randomized into two groups: intervention group, a vaginal moisturizing (composed of sodium hyaluronate and polycarbophil, applied at night, 3x/week, n=50) or control, a vaginal lubricant (water-based, applied during sexual intercourse, n=50). The intervention lasted 16 weeks, with assessments at baseline, 8 and 16 weeks. Vaginal health was assessed using the Vaginal Assessment Scale (VAS, self-reported symptoms), Vaginal Health Index (VHI, clinical evaluation), vaginal pH, and Vaginal Maturation Index (VMI, cytological analysis). The primary outcome was improvement in VHI. Statistical analysis was performed per protocol, using Student's t-test, Chi-square test, Poisson distribution, and Wald's multiple comparison test.

Results: Of 100 randomized women, 12 discontinued before 16weeks (4 in the moisturizer group, 8 in the control group). Adherence to the moisturizer was high (85,9%), with no serious adverse events in either group. Baseline characteristics and measures (VAS, VHI, pH, VMI) were similar between groups ($p>0.05$). At 8 and 16 weeks, the moisturizer group showed significant improvements in VAS total scores ($p=0.014$). And significant increases in VHI scores, reflecting improved elasticity, fluid volume, epithelial integrity, pH, and moisture ($p<0.0001$) compared to the control group. Vaginal pH decreased significantly in the moisturizer group by

the end of the study compared to the control group ($p=0.016$). No significant differences were observed between groups in VMI after 16 weeks ($p=0.213$).

Conclusion: The non-hormonal vaginal moisturizer was effective in improving vaginal health parameters in postmenopausal women with breast cancer compared to a water-based lubricant.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACS – *American Cancer Society*

ACOG – *American College of Obstetricians and Gynecologists*

AJCC – *American Joint Commission on Cancer*

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ASCO – *American Society of Clinical Oncology*

CAAE – Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

CC – Circunferência da Cintura

CONSORT – *Consolidated Standards of Reporting Trials*

EAP – Escritório de Apoio à Pesquisa

FMB – Faculdade de Medicina de Botucatu

FSFI – *Female Sexual Function Index*

GLOBOCAN – *Global Cancer Statistics*

IA – Inibidor de Aromatase

IMC – Índice de Massa Corpórea

INCA – Instituto Nacional de Câncer

IMV – Índice de Maturação Vaginal

NAMS – *North American Menopause Society*

OMS – Organização Mundial da Saúde

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PAD – Pressão Arterial Diastólica

ReBEC – Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

RE – Receptor de Estrogênio

RP – Receptor de Progesterona

SAS – *Statistical Analyses System*

SERM – Modulador Seletivo do Receptor de Estrogênio

SGM – Síndrome Geniturinária da Menopausa

SUS – Sistema Único de Saúde

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TH – Terapia Hormonal

UNESP – Universidade Estadual Paulista

VAS – *Vaginal Assessment Scale*

VHI – *Vaginal Health Index Score*

VUS – *Vulvar Assessment Scale*

WHO – World Health Organization

SUMÁRIO

	Página
1. Introdução	16
2. Objetivos	34
3. Métodos	36
4. Resultados	46
4.1. Artigo original	
<i>Avaliação da efetividade de um gel hidratante vaginal não hormonal sobre a saúde vaginal e vulvar de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama: ensaio clínico randomizado</i>	
5. Conclusões	82
6. Referências	84
7. Anexos	94
7.1. Anexo I - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.	
7.2. Anexo II- Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB.	
7.3. Anexo III – CONSORT 2010	



INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Menopausa e Saúde Vaginal

Na menopausa, pela crescente deficiência estrogênica, as mulheres apresentam sintomas vulvovaginais que incluem ressecamento vaginal, prurido, ardor, perda da elasticidade e dispareunia (NAMS, 2020). Esses sintomas são frequentemente associados a atrofia vulvovaginal, condição que resulta da diminuição de estrogênio nos tecidos de vulva e vagina (Phillips & Bachmann, 2021). Em consenso, a *International Society for the Study of Women's Sexual Health* e a *North American Menopause Society* sugeriram o termo síndrome geniturinária da menopausa (SGM), definido como um conjunto de sinais e sintomas associados à diminuição nos níveis de estrogênio e outros esteroides sexuais, envolvendo alterações nos grandes e pequenos lábios, clitóris, introito, vagina, uretra e bexiga (Portman et al, 2014). Os sintomas do hipoestrogenismo presentes na SGM podem ser divididos em três categorias: os genitais, como ressecamento vulvovaginal, prurido, ardor, irritação; os sexuais, como diminuição da lubrificação, desconforto, dor/dispareunia, disfunção sexual; e os urinários, como disúria, urgência miccional, infecção do trato urinário recorrente (Portman et al, 2014).

O estrogênio desempenha papel crucial na manutenção da anatomia e fisiologia do sistema geniturinário (Lev-Sagie. 2015; Carlson & Nguyen, 2025). Receptores estrogênicos (RE α e β) são expressos no epitélio, no tecido conjuntivo e na musculatura lisa da vagina, vulva, uretra e trígono vesical (Phillips & Bachmann, 2021). O RE α está presente nos tecidos vaginais de mulheres na pré-menopausa e na pós-menopausa, enquanto RE β parece ter baixa expressão no tecido vaginal na pós-menopausa. A densidade do RE é mais alta na vagina, decrescendo na genitália externa até a pele. Por outro lado, a densidade do receptor de androgênio é inversa, com número mais baixo na vagina e mais alto na genitália externa

(NAMS 2020). Os RE respondem à estimulação do estrogênio mantendo o fluxo sanguíneo normal, espessura do tecido, rugosidade, elasticidade e umidade das superfícies epiteliais (Carlson & Nguyen, 2025).

A vagina é composta por um epitélio escamoso estratificado, uma camada muscular média e uma camada fibrosa externa. Na presença de estrogênio endógeno após a puberdade, o revestimento da vagina é caracterizado por superfície espessada e rugosa, e bem vascularizada e lubrificada na maioria das mulheres (NAMS, 2020). Os estrogênios levam a proliferação celular e espessamento tecidual do epitélio escamoso, com prevalência de células vaginais superficiais e intermediárias na citologia vaginal (NAMS 2020). Durante os anos reprodutivos, a vagina é rica em glicogênio, que é convertido pela flora normal de lactobacilos, em ácido láctico. Esse processo cria ambiente ácido na vagina, com pH variando de 3.5 a 4.5, permitindo que os lactobacilos continuem a crescer e proteger o trato geniturinário de infecções (Bachmann & Nevadunsky, 2000; Carlson & Nguyen, 2025).

À medida que as mulheres se aproximam da menopausa, mudanças hormonais - particularmente a redução do estrogênio - levam a alterações estruturais e funcionais nos tecidos da vagina, vulva, bexiga e uretra (Carlson & Nguyen, 2025). Na pós-menopausa, o epitélio se torna pálido, fino, menos elástico e menos vascularizado. Na citologia vaginal observa-se redução na proporção de células vaginais superficiais e aumento de células basais e parabasais (NAMS, 2020). As alterações hormonais influenciam o microbioma vaginal na pós-menopausa (NAMS, 2020; Micks et al, 2024). Com redução de células superficiais glicogenadas, há diminuição na quantidade de lactobacilos e na produção de ácido láctico, levando a aumento no pH vaginal (≥ 5.0) e alterações na microbiota vaginal, mudando de uma flora predominantemente de lactobacilos para bastonetes Gram-negativos anaeróbicos e flora de cocos Gram-positivos (Lev-Sagie, 2015; NAMS, 2020; Carlson & Nguyen, 2024).

A SGM pode ser diagnosticada com base nos sintomas relatados pela paciente e no exame ginecológico (NAMS, 2020; Phillips & Bachmann, 2021). No exame físico, uma avaliação muito utilizada é o Índice de Saúde Vaginal (VHI, *Vaginal Health Index*). O VHI pontua a umidade vaginal, o volume de líquido vaginal, a elasticidade vaginal, o pH e a integridade epitelial vaginal em uma escala de 1 (pior) a 5 (melhor). A umidade vaginal é avaliada pela aparência ou consistência das secreções que recobrem a vagina. A elasticidade vaginal é uma medida da capacidade do tecido vaginal de esticar ao toque do examinador. A integridade epitelial leva em consideração a cor, a espessura e a ausência de sangramento vaginal. Quanto menor a pontuação, maior a atrofia (Di Pace & Portuesi, 2018). A avaliação da atrofia vaginal também pode ser realizada pela citologia vaginal, para verificar a porcentagem de células escamosas parabasais, intermediárias e superficiais que aparecem em um esfregaço vaginal e, dessa forma, calcular o Índice de Maturação Vaginal (IMV, *Vaginal Maturation Index*). A maturação da mucosa vaginal é evidenciada por uma diminuição das células parabasais e um aumento na proporção das células superficiais e intermediárias e associada a um maior valor do IMV (Van der Laak et al, 1999).

A SGM afeta cerca de 50% das mulheres na peri-menopausa e pós-menopausa. Entretanto, essa incidência é provavelmente sub-reportada e subestimada (Palacios et al, 2015). A SGM frequentemente tem efeitos adversos significativos na saúde vaginal, sexual e na qualidade de vida (QV) da mulher na pós-menopausa (NAMS 2020). Em 2016, o estudo AGATA avaliou os sintomas da SGM em 913 mulheres na pós-menopausa (média de idade $59,3 \pm 7,4$ anos). O diagnóstico de SGM foi baseado na sensação subjetiva de ressecamento vaginal pela paciente, qualquer sinal objetivo de atrofia vulvovaginal no exame ginecológico e $\text{pH} > 5.0$. A SGM foi diagnosticada em 79,1% das mulheres com ocorrência variando de 64,7% a 84,2%, iniciando de 1 a 6 anos após a menopausa. Os sintomas relatados pelas mulheres com SGM foram ressecamento vaginal (100%), dispareunia (77,6%), ardor (56,9%), prurido

(56,6%) e disúria (36,1%). Os sinais detectados pelos ginecologistas foram ressecamento da mucosa (99%), afinamento do pregueamento vaginal (92,1%), palidez da mucosa (90,7%), fragilidade da mucosa (71,9%) e petéquias (46,7%) (Palma et al, 2016).

O estudo VIVA (*Vaginal Health: Insights, Views and Attitudes*), multicêntrico internacional, avaliou 3250 mulheres (55-65 anos), por meio de questionário eletrônico, e relatou sintomas de ressecamento vaginal em 80% das participantes, seguido de dispareunia em 50% e desconforto/prurido em 45%. A maioria das mulheres (62%) referiu a gravidade dos sintomas como moderada ou grave. As mulheres responderam que a SGM trouxe consequências negativas para a vida sexual em 80%, e 68% das mulheres sentem-se menos sensuais, com interferência no relacionamento em 40% e piora da qualidade de vida em 25% (Nappi et al, 2012). Na América Latina, o VIVA-LATAM, com foco no Brasil, avaliou 504 mulheres brasileiras, observando sintomas de atrofia vaginal em 56%, sendo em 76% moderados ou graves. Mais de 50% das mulheres conheciam a terapia local de uso vaginal e apenas 40% trataram. Em conclusão, mulheres brasileiras na pós-menopausa se beneficiariam com maior conscientização sobre a SGM e as opções de tratamento disponíveis (Pompei et al, 2021).

Importante reconhecer que além do hipostrogenismo decorrente da menopausa natural, a SGM pode ocorrer em outras condições associadas ao hipostrogenismo e ao desenvolvimento de atrofia vulvovaginal que incluem: menopausa cirúrgica (ooforectomia bilateral); lactação; amenorreia hipotalâmica causada por exercícios excessivos ou distúrbios alimentares; hiperprolactinemia; tratamentos oncológicos que tornam os ovários inativos (radioterapia pélvica, quimioterapia); e uso de certos medicamentos, como agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), e inibidores da aromatase (IAs) no tratamento adjuvante do câncer de mama (Lev-Sagie. 2015; NAMS, 2020).

1.2. Câncer de Mama e Saúde Vaginal

Com o diagnóstico precoce do câncer de mama possibilitado pelo programa de rastreamento, são indicados tratamentos que permitem o aumento significativo da sobrevivência das pacientes (Moss et al, 2015; Pan et al, 2017). De acordo com dados de 2024, do *American Cancer Society*, a taxa de sobrevivência em 5, 10 e 15 anos para o câncer de mama foram 91%, 86%, e 81%, respectivamente (ACS, 2024). Para o câncer de mama receptor hormonal positivo, que corresponde a aproximadamente 70-80% dos casos (ACS, 2024), a terapia endócrina por cinco anos reduz o risco de recorrência locorregional e à distância, do câncer de mama contralateral e mortalidade por câncer de mama (EBCTCG 2015). Uma metanálise analisou 88 ensaios envolvendo aproximadamente 62 mil mulheres com câncer de mama receptor estrogênio (RE) positivo que utilizaram terapia endócrina por cinco anos e que foram acompanhadas de cinco a 20 anos. O risco de recorrência à distância foi fortemente correlacionado com o comprometimento axilar, e tamanho e grau do tumor, com risco variando de 10 a 41%. O risco pode ser reduzido estendendo a duração da terapia endócrina por 10 anos, com maiores benefícios para aqueles tumores com maior risco de recorrência (Pan et al, 2017).

Tratamentos adjuvantes do câncer de mama melhoraram claramente a sobrevivência, mas muitas pacientes apresentam efeitos adversos que podem comprometer a qualidade de vida anos após o diagnóstico e o tratamento do câncer (Roine et al, 2020). Assim, com o aumento da população de mulheres tratadas do câncer de mama, é essencial investigar a percepção de saúde e o bem-estar e identificar o que pode impactar a qualidade de vida, sendo capaz de focar na sua reabilitação depois do tratamento do câncer de mama (Roine et al, 2020). Com especial atenção aos sintomas geniturinários decorrentes do hipoestrogenismo das terapias contra o câncer ou pela menopausa precoce em mulheres tratadas de câncer de mama (Jasra et al, 2019; Lubián López, 2022). Os tratamentos contra o câncer podem resultar no

agravamento dos sintomas da SGM devido ao início abrupto do hipoestrogenismo (Dugan et al, 2024).

A saúde vaginal é um componente essencial do envelhecimento ativo e saudável em mulheres na pós-menopausa (Nappi et al, 2019). Com o aumento nas taxas de sobrevivência ao câncer de mama, muitas mulheres experimentam efeitos a curto e longo prazo dos tratamentos relacionados ao câncer (Pinto et al, 2022). Aproximadamente 25% das pacientes estão abaixo dos 50 anos no momento do diagnóstico do câncer de mama (ACS 2024), com risco potencial de receber tratamentos antineoplásicos que podem afetar a função ovariana ou tratamentos antiestrogênicos que imitam um estado de pós-menopausa (Francis et al, 2015). Esse estado hipoestrogênico pode levar a sintomas climatéricos, induzindo alterações significativas na qualidade de vida (Lubián López, 2022). Por outro lado, para as mulheres na pós-menopausa no momento do diagnóstico, os tratamentos pioram o estado hipoestrogênico basal, o que aumenta os problemas associados (Lubián López, 2022). Mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa podem apresentar sintomas de privação de estrogênio, incluindo a SGM, em taxas mais altas que mulheres de mesma idade sem câncer de mama (Chin et al, 2009).

A SGM representa uma condição progressiva de alta prevalência que pode prejudicar a saúde vaginal, a sexualidade e a qualidade de vida de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama (Jasra et al, 2019). A insuficiência ovariana prematura iatrogênica desencadeada pelo tratamento do câncer é qualitativamente diferente da menopausa natural; é tipicamente abrupta, com sintomas de privação de estrogênio mais intensos e prolongados, muitas vezes resultando em efeitos colaterais mais crônicos para a vagina e tecidos circundantes que com declínio estrogênico gradual da menopausa (Carter et al, 2021). A maioria das mulheres com câncer de mama receptor hormonal positivo recebe hormônio

terapia adjuvante por pelo menos cinco anos para reduzir o risco de recorrência e morte. Diretrizes atuais recomendam até 10 anos (Burstein et al, 2014).

Os tratamentos hormonais adjuvantes incluem o tamoxifeno, um modulador seletivo do receptor de estrogênio na mama (SERM) e os inibidores da aromatase (IA). Estes são efetivos em suprimir os níveis de estrogênios circulantes, efeito este desejado para eficácia (Burstein et al, 2014; Francis et al, 2015). Os IA exercem sua atividade inibindo a enzima aromatase, que promove a conversão periférica de androgênios em estrogênios (Sussman et al, 2019). Esses medicamentos podem desencadear o aparecimento da SGM ou exacerbar os sintomas existentes (Sussman et al, 2019; Lubián López, 2022). Mulheres tratadas com IA podem apresentar forma grave da SGM com taxas significativamente mais altas de ressecamento vaginal e dispareunia quando comparadas as mulheres tratadas com tamoxifeno conforme relatado no estudo *Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Adjuvant Breast Cancer* (Baum et al, 2002). Um estudo de acompanhamento de mulheres com câncer de mama (idade entre 50 a 59 anos) por 6 anos em média após o diagnóstico, demonstrou que 72,8% das mulheres relataram sintomas vasomotores e 80,8% sintomas sexuais (Davis et al, 2014). Recente estudo, avaliando a função sexual de mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama (n=178) comparadas às mulheres sem câncer de mama (n=178), demonstrou que mulheres com câncer de mama apresentaram maior risco para disfunção sexual quando comparadas a mulheres sem câncer de mama, impactado pelo uso da hormonioterapia no tratamento do câncer de mama (Vitorino et al, 2024).

Embora a SGM afete mais de 50% da população geral de mulheres na pós-menopausa, é ainda mais prevalente em mulheres com câncer de mama (mais de 70%), sendo a maioria subdiagnosticada e subtratada (Cook et al, 2017; Biglia et al, 2017; Lubián López, 2022). Mulheres tratadas de câncer de mama podem experimentar intensa sintomatologia decorrente das SGM por efeitos adversos do tratamento oncológico, mas também pela

relutância e medo em usar terapias convencionais para a SGM (Jasra et al, 2019). Pela elevada prevalência da SGM em mulheres com câncer de mama, é importante que médicos questionem sobre esses sintomas, pois muitas mulheres podem não trazer à tona o tema da saúde vaginal e sexual e ficam aliviadas quando seus médicos iniciam uma conversa (Faubion et al, 2018). Por outro lado, muitos médicos não têm certeza sobre como tratar esses sintomas em mulheres com câncer de mama e a falta de tratamento geralmente leva a piora da SGM ao longo do tempo (Sussman et al, 2019; Lubián López, 2022). Um estudo retrospectivo avaliando 800 prontuários de mulheres seguidas por câncer de mama encontrou que apenas 39,8% das pacientes com sintomas de SGM receberam qualquer forma de tratamento (Cook et al, 2017). E apesar dos profissionais de saúde frequentemente encontrarem sintomas da SGM em pacientes com câncer de mama, e observarem algumas interromperem as terapias endócrinas prematuramente, apenas 16% se sentiram confiantes no tratamento desses sintomas. Educação e treinamento para profissionais de saúde são necessários para abordar melhor a SGM (Pearson et al, 2021).

1.3. Tratamento da Síndrome Geniturinária da Menopausa e o Câncer de Mama

O principal objetivo do tratamento na SGM é o alívio dos sintomas geniturinários. As terapias de primeira linha recomendadas pela *North American Menopause Society* (NAMS) para sintomas leves a moderados incluem os lubrificantes durante atividade sexual e os hidratantes vaginais de longa ação (NAMS 2020). Para as mulheres com sintomas da SGM moderados a intensos que não respondem a terapia inicial, os tratamentos incluem os estrogênios vaginais de baixa dosagem, o prasterone (DHEA) vaginal, o ospemifeno oral (SERM) ou a terapias a laser vaginal (NAMS, 2020; Giarenis et al, 2024). A melhora dos sintomas da SGM com o tratamento pode levar de 1 a 3 meses e o uso contínuo geralmente é necessário, pois os sintomas tendem a retornar com a cessação do tratamento (NAMS,

2020). Uma revisão da *Cochrane Library* que incluiu dados de 30 ensaios clínicos randomizados com a participação de 6.235 mulheres demonstrou que os estrogênios tópicos vaginais são eficazes no alívio das manifestações atróficas vaginais. Não houve evidência de diferença na eficácia entre as várias preparações estrogênicas intravaginais (Lethaby et al, 2016). A terapêutica estrogênica administrada localmente atua diretamente nos tecidos sensíveis ao estrogênio do trato geniturinário, promovendo maturação celular, recolonização com lactobacilos com diminuição do pH vaginal, aumento do fluxo sanguíneo vaginal, melhora da espessura e da elasticidade vaginal e da resposta sexual, com repercussões positivas para a saúde vaginal (Lethaby et al, 2016; NAMS 2020).

Para mulheres com histórico de câncer de mama, recomendam-se, em primeira linha, tratamentos não hormonais para SGM, devido a preocupações com a absorção sistêmica de preparações de estrogênio tópico (Hirschberg et al, 2021; Phillips & Bachmann 2021; Dugan et al, 2024). Mulheres com câncer de mama e sintomas intensos ou refratários ao tratamento não hormonal podem receber estrogênio vaginal após discussão informada sobre os riscos e benefícios, de preferência em avaliação conjunta com oncologista (Faubion et al 2018; Sussman et al, 2019). Nesses casos, as preparações de estrogênio em baixa dose e com menor absorção, como comprimido de 10 µg de estradiol, são escolha razoável (Farrell et al, 2016; Sussman et al, 2019). O uso de estrogênio vaginal pode aumentar os níveis séricos de estrogênio, resultando em possível aumento de risco de recorrência do câncer de mama (Merlino et al, 2023). Estudo avaliando uma coorte norte-americana de 42.113 mulheres, com até 5 anos de seguimento pós-tratamento de câncer de mama, encontrou que 5,0% (n=2.111) fizeram uso de estrogênio terapia vaginal por até 1 ano para tratamento da SGM. Na análise geral de todos os cânceres de mama, o risco de recorrência foi semelhante entre as pacientes que usaram estrogênio vaginal comparadas a não usuárias (RR 1,3 IC 95% 0,91-1,18). Em subanálise de tumores RE positivo foi observado risco de recorrência maior entre as mulheres

que receberam estrogênio vaginal concomitante ao uso de IA (RR 2,65 IC 95% 1,55-4,47) (Agrawal et al, 2023). Recente revisão sistemática avaliando a dosagem sérica de estradiol como marcador de segurança para uso de estrogênio vaginal em mulheres com câncer de mama, concluiu que dados de boa qualidade são necessários para permitir que médicos e pacientes se sintam confiantes ao prescrever e utilizar estrogênios vaginais (Pearson et al, 2024).

Assim, para sobreviventes de cânceres as opções de tratamento podem diferir. Questões como a segurança do estrogênio vaginal no cenário do câncer de mama e câncer endometrial de alto grau exigem uma abordagem individualizada (Dugan et al, 2024). Além disso, a dor, o desconforto e os efeitos negativos associados a SGM podem levar algumas mulheres a descontinuar suas terapias contra o câncer, o que pode afetar o prognóstico do câncer (Kyvernitakis et al, 2014; Pearson et al, 2021; Merlino et al, 2023). Diretrizes das principais organizações como a *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, *American Cancer Society (ACS)* e todas as *Menopause Societies* recomendam opções não hormonais, especialmente lubrificantes e hidratantes vaginais, como tratamentos de primeira linha da SGM para sobreviventes com cânceres hormônio dependentes (Runowicz et al, 2016; NAMS, 2020; Dugan et al, 2024).

A base do tratamento da SGM em mulheres com câncer de mama são produtos não hormonais, que podem aliviar os sintomas aumentando a lubrificação e a umidade vaginal (Sussman et al, 2019). Os lubrificantes vaginais têm ação temporária e são utilizados imediatamente antes e/ou durante a relação sexual para diminuir a irritação causada pelo atrito, fornecendo alívio de curto prazo dos sintomas de ressecamento vaginal (Edwards & Panay, 2016; Potter & Panay, 2021; Sarmiento et al, 2021). Podem melhorar o desconforto vaginal e o prazer sexual, mas não têm a capacidade de reverter as alterações atróficas da mucosa vaginal (Edwards & Panay, 2016). São produtos não hormonais de venda livre, e estão

disponíveis a base de água, silicone ou óleo (Nams, 2020). Não existem muitas pesquisas sobre segurança e efeitos adversos dos lubrificantes (Potter & Panay, 2021). É aconselhável dar preferência para aqueles que são isosmolares e fisiologicamente mais semelhantes às secreções vaginais naturais (NAMS, 2020; Potter & Panay, 2021). Os lubrificantes solúveis em água, em geral, estão associados a menos efeitos colaterais genitais como irritação da mucosa que os de silicone (Sarmiento et al, 2021). Contudo, os lubrificantes fornecem apenas alívio temporário e não têm impacto na melhora da umidade vaginal em longo prazo (Lester et al, 2015; Sarmiento et al 2021).

Por outro lado, o papel dos hidratantes vaginais é manter a integridade e a elasticidade da vagina (Merlino et al, 2023), e atuam reidratando a mucosa vaginal (Phillips & Bachmann 2021). Destinam-se a substituir as secreções vaginais normais, devendo ser usados regularmente e mostraram-se mais eficazes que os lubrificantes vaginais no alívio dos sintomas (Sussman et a, 2019). Os hidratantes vaginais reidratam o tecido vaginal ressecado e aderem ao revestimento vaginal, mimetizando assim as secreções naturais da vagina (Edwards & Panay, 2016). São produtos não hormonais com ação prolongada, que ao contrário dos lubrificantes, devem ser usados regularmente duas a três vezes por semana e podem diminuir o ressecamento e reduzir o pH vaginal (Lev-Sagie. 2015; Edwards & Panay, 2016). A frequência do uso é diretamente proporcional a severidade da atrofia, isto é, quanto mais severa a atrofia, mais frequente deve ser a aplicação (Edwards & Panay, 2016). Os hidratantes vaginais são produtos que contêm componentes bioadesivos, que se ligam as células epiteliais vaginais e mantem a hidratação, levando a uma melhora no volume do fluido vaginal, umidade e elasticidade (Sinha & Ewies, 2013).

A policarbofila é um dos componentes mais utilizados por ser um polímero que se adere à superfície epitelial vaginal (por 24 a 72 horas) e se liga às moléculas de água. Essas então são liberadas para o tecido vaginal, com o objetivo de recriar as secreções vaginais e

promover hidratação prolongada (Edwards & Panay, 2016; Phillips & Bachmann 2021). A policabofila age como “cola biológica”, podendo ser incorporados a outros produtos permitindo que se ligue ao tecido-alvo (Edwards & Panay, 2016). Os hidratantes vaginais contêm também na composição ácidos como o poliacrílico ou o hialurônico, indicados no tratamento não hormonal do ressecamento vaginal. Em alguns hidratantes também há a adição de ácido lático para tornar o pH mais ácido (Dos Santos et al, 2021). O ácido hialurônico, naturalmente presente no epitélio vaginal e outros tecidos corporais é responsável por manter os níveis adequados de hidratação celular em ambientes sensíveis a umidade (Sinha & Ewies, 2013). As propriedades hidratantes do ácido hialurônico são atribuídas as características deste biopolímero a base de um polissacarídeo constituído de unidades dissacarídicas de ácido D-glicurônico e N-acetilglicosamina, que liberam moléculas de água no tecido, aliviando o ressecamento vaginal sem irritar a mucosa (Kogan et al, 2007). Desempenha um papel importante na reparação tecidual, por ser parte da matriz extracelular. Sabe-se que, com a progressão da idade, há uma diminuição do ácido hialurônico no organismo e, conseqüentemente, redução na hidratação e na elasticidade da pele e das mucosas. Por sua propriedade hidrofílica e viscoelástica, o ácido hialurônico é amplamente usado em situações onde se deseja restauração da consistência tecidual, pois há facilitação de migração celular em casos de inflamação e reparação de dano tecidual (Kogan et al, 2007; Litwiniuk et al, 2016).

1.4. Hidratante Vaginal na Síndrome Geniturinária da Menopausa e o Câncer de Mama

O hidratante vaginal com aplicação independente do ato sexual é possibilidade terapêutica indicada para todas as mulheres com ressecamento vaginal, sendo especialmente uma opção para aquelas que não desejam ou não podem fazer uso da terapia estrogênica (NAMS, 2020; Sarmiento et al, 2021). Os hidratantes contendo ácido hialurônico produzem

aumento da elasticidade da vagina, da lubrificação e restauração do pH vaginal normal (Dos Santos et al, 2021). No hidratante vaginal, o ácido hialurônico libera moléculas de água no tecido vaginal, aliviando o ressecamento além de desempenhar um papel na reparação tecidual (Lubián Lopez, 2022). Ensaio controlado randomizado compararam o ácido hialurônico com estrogênio vaginal em mulheres na pós-menopausa com melhora significativa dos sintomas de ressecamento vaginal com ambos tratamentos (Chen et al, 2013; Jokar et al, 2016). Estudo de revisão sistemática avaliou os efeitos do hidratante vaginal com ácido hialurônico na atrofia vaginal. Foram incluídos cinco estudos com a participação de 355 mulheres, não sendo possível realizar metanálise devido à grande heterogeneidade entre os estudos. Os resultados sugerem que o tratamento com ácido hialurônico, quando comparado ao uso de estrogênios, não apresenta diferença significativa nos resultados obtidos para os desfechos: atrofia epitelial, pH vaginal e dispareunia. Os autores concluem que o ácido hialurônico tem perfil de eficácia, segurança e tolerabilidade comparável aos estrogênios vaginais para o tratamento dos sintomas de atrofia vaginal. É uma alternativa possível para mulheres que não podem usar o tratamento hormonal (Dos Santos et al, 2021). Recente estudo controlado incluiu um total de 300 mulheres com atrofia vulvovaginal randomizadas para estrogênio vaginal ou ácido hialurônico, com avaliação do índice de saúde vaginal (VHI) pré e após 4 semanas de tratamento. Foi observada diferença significativas entre os escores totais do VHI em ambos os grupos sem diferença entre os tratamentos. O ácido hialurônico foi considerado significativamente mais eficaz para queixas de prurido/ardor, enquanto o estrogênio foi considerado mais eficaz para ressecamento vaginal. Os autores concluem que ácido hialurônico pode ser preferido para mulheres em que a TH está contraindicada ou para aquelas que preferem terapia não hormonal (Jafarzade et al, 2024). Contudo, importante considerar o pequeno tempo de seguimento do estudo.

Apesar da recomendação de opções não hormonais, especialmente lubrificantes e hidratantes vaginais como tratamentos de primeira linha da SGM em mulheres com câncer de mama (Runowicz et al, 2016; Sarmiento et al, 2021; Dugan et al, 2024), existem poucos estudos publicados até o momento nessa população específica (Loprinzi et al, 1997; Biglia et al, 2010; Lee et al, 2011; Juliato et al, 2017; Advani et al, 2017; Carter et al, 2021; Gold et al, 2023). Um pequeno estudo randomizado controlado que incluiu 45 mulheres tratadas de câncer de mama, com ressecamento vaginal ou prurido, demonstrou que hidratante vaginal à base de policarbofila não foi mais eficaz que o placebo no alívio dos sintomas e da dispareunia (Loprinzi et al, 1997). Por outro lado, estudo randomizado com 52 mulheres com câncer de mama em tratamento com tamoxifeno observou que o hidratante e o lubrificante vaginal melhoraram a função sexual; no entanto, o hidratante com ácido poliacrílico foi superior ao lubrificante em alguns domínios da função sexual (Juliato et al, 2017). Outro estudo clínico randomizado avaliou um gel vaginal com pH balanceado (apenas com ácido láctico) em 88 mulheres com câncer de mama na pós-menopausa com SGM. O tratamento ou placebo foi usado três vezes por semana durante 12 semanas. O estudo mostrou melhora clinicamente significativa no ressecamento vaginal e dispareunia no grupo do gel com ácido láctico em comparação ao placebo, bem como redução no pH vaginal e aumento no índice de maturação vaginal (Lee et al, 2011).

Estudo avaliando a eficácia de dois tratamentos vaginais de estrogênio (estriol ou estradiol) e um hidratante vaginal não hormonal (policarbofila) em 26 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama e atrofia vulvovaginal, observou que após 4 semanas, o índice de saúde vaginal melhorou significativamente em ambos os grupos com estrogênio vaginal com melhora adicional após 12 semanas. Por outro lado, o hidratante vaginal melhorou saúde vaginal com 4 semanas e sem melhora adicional com 12 semanas (Biglia et al, 2010). Um estudo piloto avaliou 49 mulheres (59 anos em média) com câncer de mama,

usuárias de IA randomizadas em três grupos: hidratante vaginal com ácido hialurônico ou probiótico vaginal ou controle (lubrificante). A função sexual foi prejudicada na linha de base, mas permaneceu estável no seguimento para todos os grupos. Os grupos com tratamentos ativos apresentaram significativamente menos dispareunia e disfunção sexual em 6 meses comparado ao controle. O grupo de usuárias de hidratante vaginal apresentou significativamente maior pontuação final total do índice de função sexual quando comparado ao grupo com probiótico (Advani et al, 2017).

Estudo prospectivo, não comparativo, incluindo 101 pacientes na pós-menopausa com câncer de mama receptor hormonal positivo (média de idade 55 anos), avaliou a eficácia de um gel vaginal de ácido hialurônico na melhora dos sintomas da SGM, por 24 semanas. As participantes usaram o gel diariamente nas primeiras duas semanas e depois três vezes por semana. Houve melhora significativa nas escalas empregadas para avaliação da saúde vaginal (Vaginal Assessment Scale, VAS), vulvar (Vulvar Assessment Scale, VUS) e sexual (Female Sexual Function Index, FSFI). Os autores concluíram que a hidratação vaginal com ácido hialurônico melhorou a saúde vulvovaginal e a função sexual de mulheres com câncer de mama. Enquanto a administração de ácido hialurônico duas vezes por semana é recomendada para mulheres na pós-menopausa natural, um esquema de pelo menos três vezes por semana parece ser mais eficaz para o alívio dos sintomas geniturinários em mulheres com câncer de mama (Carter et al, 2021).

Em revisão sistemática sobre as opções de tratamento para SGM em mulheres com câncer de mama, foram incluídos nove estudos relacionados a opções não hormonais, sendo sete estudos avaliando a eficácia de lubrificantes vaginais e apenas dois estudos com hidratantes vaginais com ácido poliacrílico. De acordo com os autores, na análise de eficácia do tratamento, concluiu-se que houve melhora nos sintomas de ressecamento vaginal e dispareunia, apesar de todos os ensaios empregarem variáveis subjetivas de melhora, como

a Escala Visual Analógica (*Visual Analogue Scale*, VAS) para dor, o Índice de Saúde Vaginal (*Vaginal Health Score*, VHS) ou o Índice de Função Sexual Feminina (*Female Sexual Function Index*, FSFI). Não foram avaliadas alterações objetivas na mucosa vaginal. Em relação a segurança, nenhum dos estudos revisados incluiu status de receptor hormonal ou tratamento adjuvante para o câncer de mama (Mension et al, 2021).

Recente estudo comparou a eficácia do tratamento com Erbium:Yag Laser vaginal (duas sessões) com hidratante vaginal de ácido hialurônico (3 vezes/semana por três meses) em 43 mulheres (média de idade de 54 anos) tratadas de câncer de mama com sintomas de atrofia vaginal. Aos 3 meses, a pontuação no Índice de Saúde Vaginal melhorou significativamente em ambos os grupos, sem diferença significativa entre os grupos de tratamento. Melhora significativa também foi observada em ambos os grupos na qualidade de vida e saúde sexual, sem diferenças significativas entre a terapia com laser ou ácido hialurônico (Gold et al, 2023). De acordo com recente posicionamento do *European Board and College of Obstetrics and Gynaecology*, tratamentos com energia parecem ser seguros quando realizados por clínicos com treinamento apropriado para o uso do laser. Entretanto, o laser vaginal é caro, não custo-efetivo quando comparado a estrogenerapia vaginal, mas poderia ter valor em mulheres que não respondem ou não querem ou não podem utilizar estrogenerapia, como mulheres com SGM e câncer de mama (Giarenis et al, 2024).

Em 2024, uma revisão sistemática e metanálise avaliou opções terapêuticas para atrofia vulvovaginal de mulheres com câncer de mama (Lóczy et al, 2024). Entre os 32 estudos incluídos na revisão apenas seis empregaram hidratantes vaginais como intervenção ou comparador. Na meta-análise apenas os estudos com terapia de laser intravaginal foram incluídos, pois outras opções de tratamento não tinham dados comparáveis. A principal limitação foi variabilidade em qualidade, abrangendo estudos observacionais, estudos autocontrolados de antes e depois e ensaios clínicos randomizados, diminuindo a

confiabilidade geral e a robustez dos achados. O número de estudos incluídos foi insuficiente para produzir resultados confiáveis ou significativos de análises de subgrupos como com hidratante vaginal em mulheres com câncer de mama (Lóczy et al, 2024).

1.5. Justificativa do Estudo

A crescente conscientização sobre questões de qualidade de vida em mulheres com câncer de mama faz com que a avaliação da saúde vaginal seja cada vez mais enfatizada como um grande problema que o oncologista deva conhecer. A chave é determinar a gravidade dos sinais e sintomas da SGM e o grau de desconforto, adaptando o tratamento às necessidades individuais da mulher (Lubián López, 2022). O tratamento do SGM envolve a tomada de decisão compartilhada. O início do tratamento deve ser baseado no impacto dos sintomas nas necessidades pessoais da mulher. Esta deve ser informada de que a SGM pode progredir ao longo do tempo e a discussão contínua deve ser incentivada (Phillips & Bachmann, 2021). Poucos estudos avaliaram a eficácia do uso de hidratantes vaginais sobre os sintomas da SGM em mulheres com câncer de mama. Portanto, o tratamento da SGM nessa população continua sendo uma área de necessidade não atendida e mais estudos são importantes.



OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar a efetividade do gel hidratante vaginal não hormonal sobre a saúde vaginal de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama.

2.2. Objetivos Específicos

2.2.1 Analisar a efetividade do gel hidratante vaginal não hormonal sobre os sintomas vaginais e vulvares de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama.

2.2.2. Estudar a efetividade do gel hidratante vaginal não hormonal sobre a maturação do epitélio vaginal de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama.



MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1. Desenho do Estudo e Seleção da Amostra

Foi realizado um ensaio clínico randomizado, aberto, controlado, em centro único, e tempo de intervenção de 16 semanas. O grupo populacional foi constituído por mulheres em seguimento no Centro de Avaliação em Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) – UNESP atendidas entre julho de 2023 a novembro de 2024. Para o cálculo do tamanho amostral considerou-se a prevalência de sintomas de ressecamento vaginal e dispareunia em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama de 50% (Faubion et al, 2018) e melhora dos sintomas com uso do hidratante vaginal de ácido hialurônico de 70% (Carter et al, 2021). Considerando essas prevalências, com confiabilidade de 95% e margem de erro de 5% foi estimada a necessidade de avaliar, no mínimo 46 mulheres com câncer de mama. Reconhecendo perda de seguimento ao redor de 10%, o tamanho amostral adotado foi de 50 mulheres por grupo (estudo e controle).

Foram incluídas mulheres com: 1- data da última menstruação há pelo menos 12 meses; 2- idade entre 45 e 65 anos; 3- diagnóstico histológico de câncer de mama, e que completaram o tratamento oncológico (cirurgia, quimioterapia ou radioterapia), exceto a terapia endócrina adjuvante; 4- estádios I, II e III; 5- sexualmente ativas (pelo menos uma relação sexual no último mês); 6- presença de sintomas vaginais de ressecamento vaginal e/ou dispareunia; 7- capacidade de compreender e consentir a sua participação no estudo. E foram excluídas aquelas com: 1- estágio IV; 2- vigência de radioterapia ou quimioterapia; 3- etilista ou drogaditas; 4- uso atual produtos vaginais/vulvares; 5-deficit cognitivo; 6- analfabetismo.

Todas as voluntárias participantes do estudo foram informadas sobre os objetivos da pesquisa, procedimentos e confidencialidade dos dados, sem quaisquer prejuízos para as mesmas. Foi solicitada a assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(Anexo I), de acordo com exigência da resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB- UNESP (número do parecer: 6.057.155, CAAE: 65400522.7.0000.5411, Anexo II). O estudo foi registrado e aprovado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), com número RBR-5cf7vzj. Este ensaio clínico foi realizado de acordo com o *Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) 2010* (Schulz et al, 2010) (Anexo III).

3.2. Avaliação Dados Clínicos Iniciais

No dia da consulta na rotina do Ambulatório de Mastologia foram coletados dados clínicos: idade, idade da menarca, paridade, idade da menopausa, tempo de menopausa, idade da coitarca, paridade, tabagismo atual, uso de terapia hormonal da menopausa prévia, atividade sexual (presença de pelo menos uma relação heterossexual, no último mês), histórico de doenças crônicas, a pressão arterial e atividade física. Foram definidas como tabagistas as pacientes com o hábito de fumar diariamente, não importando o número de cigarros fumados. Foram consideradas ativas as mulheres que praticarem exercícios físicos aeróbicos de intensidade moderada, pelo menos 30 minutos, cinco vezes na semana (150/min/sem) ou exercícios de resistência três dias por semana (WHO, 2023). Foram obtidos os seguintes dados para avaliação antropométrica: peso, altura, índice de massa corpórea ($IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$) e circunferência da cintura. Para medir a estatura, a paciente permaneceu com os braços ao longo do corpo ereto, mantendo os olhos fixos em plano horizontal paralelo ao chão, medida por haste vertical com graduação de 0,5 cm, acoplada à balança. Foram empregados os critérios da *World Health Organization* de 2002 para classificação das pacientes, conforme o $IMC: \leq 24,9 \text{ kg/m}^2$ normal, de 25 a $29,9 \text{ kg/m}^2$ sobrepeso, e $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Para a medida da cintura foi considerada menor circunferência entre a última costela e a crista ilíaca ântero-

superior, sendo a leitura feita no momento da expiração. Foi considerada aumentada acima de 88 cm (NCEP ATPIII).

A partir da análise dos prontuários foram obtidos os seguintes dados: diagnóstico histopatológico do câncer de mama, grau histológico, *status* de receptor hormonal (receptor de estrogênio, RE; receptor de progesterona, RP), *status* do receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2 (HER2), atividade proliferativa epitelial (Ki67), estágio do tumor, tratamentos realizados (cirurgia, radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia). O envolvimento linfonodal foi avaliado após a cirurgia ou pela avaliação do linfonodo sentinela. O diâmetro do tumor foi obtido a partir dos laudos histopatológicos, e o grau histológico graduado em grau I (bem diferenciado), II (moderadamente diferenciado) e III (indiferenciado), de acordo com o método proposto por Elston & Ellis (1993), que utiliza como critérios os aspectos arquiteturais, o grau de diferenciação nuclear e o índice mitótico. O estadiamento patológico do tumor foi definido de acordo com a 8ª edição do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC, 2017), sistema TNM (tamanho do tumor, *status* linfonodal, metástase), sendo: estágio 0 (TisN0M0), estágio I (T1N0M0), estágio IIA (T0N1M0, T1N1M0 e T2N0M0), estágio IIB (T2N1M0 e T3N0M0), estágio IIIA (T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0 e T3N2M0), estágio IIIB (T4N0M0, T4N1M0 e T4N2M0), estágio IIIC (qualquer TN3M0) e estágio IV (qualquer T qualquer N M1).

3.3. Protocolo de intervenção

Após a seleção inicial, todas as participantes foram randomizadas de acordo com a ordem de inclusão no estudo. Por meio de uma ferramenta específica foi criada uma lista de randomização bloqueada (<https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists>) realizada pela Unidade de Pesquisa Clínica (Upeclin) da Faculdade de Medicina de Botucatu, responsável pela randomização, armazenamento, dispensação e contabilidade dos produtos.

As pacientes foram randomizadas em dois grupos: grupo intervenção para o gel hidratante vaginal (n=50) e grupo controle para o lubrificante vaginal (n=50). Os investigadores e as pacientes tiveram conhecimento prévio dos referidos grupos e dos produtos utilizados. Assim, as 50 pacientes randomizadas para o grupo intervenção receberam orientações para uso do produto do estudo (gel hidratante vaginal não hormonal composto) aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para manutenção da hidratação vaginal, promovendo o alívio do ressecamento vaginal. O produto é composto por dois principais componentes, a poliacarboxilato (polímero sintético de bioadesão de ação prolongada) e o hialuronato de sódio (biopolímero a base de mucopolissacarídeos que age na hidratação celular efetiva). Outros componentes incluem: um carbômero (polímero de viscosidade), glicerina (ação umectante), benzoato de sódio (conservante) e água purificada. O produto é livre de fragrância e apresenta osmolaridade dentro das recomendações da OMS, que não deve exceder a 380 mOsm/kg, para minimizar qualquer risco de dano epitelial e com pH entre 3,8-4,5 (WHO, 2012). O produto é apresentado em aplicador anatômico (bisnaga), descartável, embalado individualmente e pré-embalado com quantidade de hidratante vaginal que disponibilize 2,5g do produto intravaginal. As participantes foram instruídas a utilizar uma bisnaga, inserindo-a na vagina em posição agachada ou supina (deitada), com aplicação completa do hidratante vaginal, à noite, três vezes por semana. As outras 50 pacientes, do grupo controle, receberam orientação para uso do gel lubrificante vaginal. As participantes foram instruídas a utilizar em região externa de vulva e vagina em todas as relações sexuais. O produto utilizado é composto por água, glicerina, propilenoglicol, hidroxietil celulose, fosfato de sódio dibásico, fosfato de sódio monobásico, metilparabeno e propilparabeno.

Para a supervisão e controle da intervenção, as participantes foram orientadas a trazer as bisnagas não utilizadas para determinar a aderência. A segurança foi avaliada coletando e analisando eventos adversos durante o período de estudo. O tempo de intervenção foi de 16

semanas. Nesse período foram programadas três visitas e dois contatos telefônicos. Foram realizadas: visita inicial de inclusão (V1, momento 0, pré-tratamento), visita de acompanhamento (V2, com 8 semanas de intervenção) e uma visita final (V3, com 16 semanas de intervenção). Além de dois contatos telefônicos com 4 semanas e 12 semanas do estudo. Na visita inicial (V1) foram verificados os critérios de inclusão e exclusão e solicitada a assinatura do TCLE. Nessa visita foi orientado o uso do hidratante vaginal ou do lubrificante e entregue os produtos para 8 semanas. A visita de acompanhamento (V2), 8 semanas após a visita inicial, avaliou a eficácia e a aderência, sendo entregue produtos para as próximas 8 semanas. A visita final (V3), 16 semanas após a visita inicial, avaliou a eficácia e aderência, com o término do estudo (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Cronograma do Estudo e Pontos de Avaliações.

Avaliações/Momentos	Pré randomização	Visita Basal/Inicial	Contato Telefônico (4 sem)	Visita Segmento (8 sem)	Contato Telefônico (12 sem)	Visita Final (16 sem)
Recrutamento (Presencial/Telefônica)	X					
Avaliação dos prontuários (dados clínicos e oncológicos)	X					
Avaliação presencial clínica (VuAS e VAS)		X		X		X
Exame Ginecológico (VHI e pH)		X		X		X
Citologia Vaginal (IMV)		X				X
Questionário Aderência e Efeitos Adversos			X		X	

VAS, *Vaginal Assessment Scale*; VuAS, *Vulvar Assessment Scale*; VHI, *Vaginal Health Index Score*; IMV, Índice de Maturação Vaginal.

3.4. Avaliação da Saúde Vaginal e Vulvar

3.4.1. Escala de Avaliação Vaginal e da Escala de Avaliação Vulvar

Para avaliação da saúde vaginal e vulvar foi realizada entrevista clínica para pontuar subjetivamente os principais sintomas vaginais e vulvares associados a SGM por meio da Escala de Avaliação Vaginal (VAS, *Vaginal Assessment Scale*) e da Escala de Avaliação Vulvar (VuAS, *Vulvar Assessment Scale*). Essas escalas avaliam quatro principais sintomas: ressecamento, dor/queimação, irritação/coceira e dispareunia/dor ao toque. O escore total da percepção da mulher foi dado pelo relato individualizado de cada sintoma, em pontos de acordo com a gravidade percebida (0=ausente, 1=leve, 2=moderado, 3=intenso) (Eaton et al, 2017; Carter et al, 2021).

As participantes foram orientadas a lembrar se experimentaram sintomas específicos (sim ou não) durante as últimas 4 semanas e classificar cada sintoma como leve, moderado ou grave. Os itens 1 a 3 avaliam ressecamento vaginal, dor e irritação durante as atividades de rotina fora do ambiente de intimidade. O item 4 avalia desconforto ou dor no contexto da atividade sexual, de ambas escalas. Foram calculadas as pontuações para escores da VAS e da VuAS. Escore total varia de 0-12, sendo que escores mais baixos indicam melhor função/saúde (Eaton et al, 2017) **(Tabelas 2 e 3)**. A avaliação subjetiva da saúde vaginal (VAS) e da saúde vulvar (VuAS) foi realizada na visita inicial (V1), no acompanhamento (V2) e ao final do estudo (V3). O diagnóstico foi confirmado pelo exame ginecológico, incluindo inspeção da vulva e vagina para reconhecer os sinais da atrofia vulvovaginal da SGM.

Tabela 2 - Escala de Avaliação Vaginal (VAS, *Vaginal Assessment Scale*) (Eaton et al, 2017).

	0	1	2	3
Ressecamento	Ausente	Leve	Moderado	Intenso
Dor/Queimação	Ausente	Leve	Moderado	Intenso
Irritação/Coceira	Ausente	Leve	Moderado	Intenso
Dispareunia	Ausente	Leve	Moderado	Intenso

Score Total: 0 – 12, sendo que os escores mais baixos indicam melhor função/saúde

Tabela 3 - Escala de Avaliação Vulvar (VuAS, *Vulvar Assessment Scale*) (Eaton et al, 2017).

	0	1	2	3
Ressecamento	Ausente	Leve	Moderado	Intenso
Dor/Queimação	Ausente	Leve	Moderado	Intenso
Irritação/Coceira	Ausente	Leve	Moderado	Intenso
Dor ao Toque	Ausente	Leve	Moderado	Intenso

Score Total: 0 – 12, sendo que os escores mais baixos indicam melhor função/saúde

3.4.2. Índice de Saúde Vaginal

O Índice de Saúde Vaginal (VHI, *Vaginal Health Index Score*) é uma ferramenta clínica, em que o avaliador por meio do exame ginecológico avalia cinco parâmetros: 1- umidade vaginal, avaliação da aparência e umidade da mucosa vaginal; 2- volume de fluido vaginal ou viscosidade, avaliação do tipo e consistência da secreção vaginal; 3- elasticidade vaginal, medida da capacidade do tecido vaginal de esticar ao toque do examinador; 4- pH vaginal, avaliada pela medida direta; 5- integridade epitelial vaginal leva em consideração a cor, a espessura, a capacidade do tecido de resistir à ruptura secundária ao toque e a ausência de sangramento vaginal (Di Pace & Portuesi, 2018). O VHI permite obter pontuação final que

define o grau de atrofia vaginal atribuindo uma pontuação única a cada parâmetro. A pontuação total varia de 5 a 25, com pontuações mais baixas correspondendo a maior atrofia (Bachman et al, 1992; Nappi et al, 2019) (**Tabela 4**). O VHI foi realizado nas visitas, inicial (V1) e final (V3).

Tabela 4 - Índice de Saúde Vaginal (VHI, *Vaginal Health Index Score*) (Bachman et al, 1992).

	Elasticidade	Viscosidade	pH	Mucosa vaginal	Umidade
1	Nenhuma	Nenhuma	≥ 6.1	Petéquia pré contato	Nenhuma, mucosa inflamada
2	Pobre	Pouca quantidade sem cobrir mucosa	5.6 - 6.0	Sangramento contato superficial	Nenhuma, mucosa não inflamada
3	Limítrofe	Superficial cobrindo a mucosa	5.1 - 5.5	Sangramento ao atrito	Mínima
4	Boa	Moderada quantidade	4.7-5.0	Epitélio fino não friável	Moderada
5	Excelente	Normal	≤ 4.6	Epitélio normal não friável	Normal

Escore Total: 5 a 25, com pontuações mais baixas correspondendo a maior atrofia

3.4.3. Índice de Maturação Vaginal e pH Vaginal

Para avaliação direta da mucosa vaginal foi utilizado a medida do pH vaginal e índice de maturação vaginal (IMV). O pH vaginal foi avaliado por meio de fitas de papel indicador de pH (Merck®), graduadas de 4 a 7, colocadas contra a parede vaginal lateral, evitando contato com o muco cervical. O pH vaginal foi definido com pontos de corte ≥ 6,1, entre 5.6-6.0, 5.1-5.5 e 4.7-5.0 e ≤ 4.6 com fitas de alta precisão, conforme os escores do VHI (Bachman et al, 1992;

Nappi et al, 2019). O pH vaginal foi avaliado nas visitas inicial (V1), de acompanhamento (V2) e final (V3).

A avaliação da atrofia vaginal foi realizada pela citologia vaginal por meio do IMV ou Índice de Meisels, que representa uma avaliação objetiva e qualitativa da resposta vaginal hormonal, identificando inicialmente a proporção relativa de células epiteliais vaginais parabasais, intermediárias e superficiais, obtido a partir da contagem celular dos esfregaços vaginais em aproximadamente 300 células epiteliais (Frost et al, 1962). A maturação da mucosa vaginal é evidenciada pela diminuição das células parabasais e aumento na proporção das células superficiais e intermediárias e associada ao maior valor do IMV (Van der Laak et al, 1999). Para o cálculo do IMV multiplica-se os diferentes tipos de células por fatores da seguinte forma: $(1 \times \% \text{ células superficiais}) + (0,5 \times \% \text{ células intermediárias}) + (0,0 \times \% \text{ células parabasais})$. A interpretação do IMV é definida como hiperestrogenismo valores de 90-100, hipoestrogenismo 31-55, atrofia 0-30 e normal 60-90 (Meisels, 1967). O esfregaço vaginal foi coletado durante o exame especular de raspado do terço superior da parede vaginal lateral e fixado em lâmina para avaliação citológica, nas visitas inicial (V1) e final (V3).

3.5. Análise estatística

Os dados coletados foram anotados em protocolos específicos e armazenados em banco de dados desenvolvido em planilha do software Microsoft Excel for Windows devidamente adaptado para análise estatística. O método de análise estatística entre grupos e momentos foi *per protocol*, com a inclusão de todas as participantes que cumpriram o protocolo nas 16 semanas. A medida do desfecho primário foi a melhora na saúde vaginal pelo VHI. E como desfechos secundários foram a melhora do pH e do IMV. As variáveis foram analisadas quanto à normalidade de distribuição pelo Teste de Shapiro-Wilk e a homogeneidade pelo Teste de Levene. Para análise dos dados foi calculado média e desvio-

padrão para variáveis quantitativas e, frequência e porcentagem para variáveis qualitativas. Foram analisadas: 1- variáveis clínicas, 2- variáveis oncológicas, e 3- variáveis saúde vaginal. Para comparação entre os grupos (estudo e controle) em relação às características iniciais foi empregado o Teste *t-student* (variáveis quantitativas simétricas), distribuição Gama (variáveis quantitativas assimétricas) e o teste do Qui-quadrado ou o Exato de Fisher (variáveis qualitativas).

Na associação entre os grupos quanto as variáveis categorizadas, foram utilizados o teste do Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher (para valor esperado menor ou igual a cinco). Na comparação das variáveis entre os momentos (basal, 8 e 16 semanas) e entre os grupos, utilizou-se o delineamento em medidas repetidas no tempo ajustando uma distribuição de Poisson aos escores seguido do teste de comparação múltipla de Wald para a interação entre grupo x momento. Os testes estatísticos foram bilaterais e o nível de significância adotado foi de 5%. As análises foram realizadas usando o software Statistical Analyses System (SAS)[®] for Windows, versão 9.2, pelo Escritório de Apoio à Pesquisa (EAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu.



RESULTADOS

4- RESULTADOS

4.1- Artigo original

Avaliação da efetividade de um gel hidratante vaginal não hormonal sobre a saúde vaginal e vulvar de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama: ensaio clínico randomizado

Assessment of the Effectiveness of a Non-Hormonal Vaginal Moisturizing Gel on Vaginal and Vulvar Health in Postmenopausal Women with Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial

Campos Martin BC, Vitorino CN, Souza RC, Ferreira MM, Vespoli HL, Nahas EAP

Resumo

Objetivo: Avaliar a eficácia de um gel hidratante vaginal não hormonal sobre a saúde vaginal e vulvar de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama.

Métodos: Foi realizado ensaio clínico randomizado, aberto, envolvendo mulheres na pós-menopausa, de 45-65 anos, com câncer de mama (estágios I-III), que completaram tratamento oncológico, exceto a terapia endócrina adjuvante, e com sintomas vaginais (ressecamento vaginal e/ou dispareunia). As participantes foram randomizadas em dois grupos: grupo intervenção com hidratante vaginal (3x/semana, à noite, n=50) ou grupo controle, lubrificante vaginal (na relação sexual, n=50). O tempo de intervenção foi de 16 semanas, com avaliações na visita inicial, 8 e 16 semanas. Saúde vaginal e vulvar foram

avaliadas pelas Escalas de Avaliação Vaginal e Vulvar (VAS e VuAS, autorrelatos), Índice de Saúde Vaginal (VHI, avaliação clínica), pH vaginal e Índice de Maturação Vaginal (IMV, análise citológica). O desfecho primário foi a melhora na saúde vaginal pelo VHI.

Resultados: Das 100 mulheres randomizadas, 12 descontinuaram o estudo (4 no grupo do hidratante, 8 no grupo controle). A adesão ao hidratante foi alta (85,9%) e sem eventos adversos graves em ambos os grupos. No momento basal os grupos foram homogêneos para todos os parâmetros avaliados ($p > 0,05$). Com 8 e 16 semanas, o grupo hidratante apresentou melhora significativa nas pontuações totais do VAS ($p = 0,014$) e VuAS ($p = 0,003$), e aumento significativo nas pontuações do VHI, por melhora na elasticidade, volume de fluido, integridade epitelial, pH e umidade vaginal ($p < 0,0001$) em comparação ao grupo controle. O pH vaginal diminuiu significativamente no grupo do hidratante em comparação ao grupo controle ($p = 0,016$). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos no IMV após 16 semanas ($p = 0,213$).

Conclusão: O hidratante vaginal não hormonal foi eficaz na melhora dos parâmetros de saúde vaginal e vulvar em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama em comparação ao lubrificante vaginal.

Palavras-Chaves: Câncer de mama; Saúde Vaginal; Hidratante Vaginal

Abstract

Objective: To evaluate the effectiveness of a non-hormonal vaginal moisturizer on vaginal and vulvar health in postmenopausal women with breast cancer.

Methods: A randomized, open-label clinical trial was conducted with postmenopausal women aged 45–65 years, diagnosed with breast cancer (stages I–III), who had completed oncological treatment, excluding adjuvant endocrine therapy, and who experienced vaginal symptoms (vaginal dryness and/or dyspareunia). Participants were randomized into two groups:

intervention group with vaginal moisturizer (3 times/week, at night, n=50) or control group with vaginal lubricant (during sexual intercourse, n=50). The intervention period lasted 16 weeks, with evaluations at baseline, 8, and 16 weeks. Vaginal and vulvar health were assessed using the vaginal and Vulvar Assessment Scales (VAS and VuAS, self-reports), Vaginal Health Index (VHI, clinical assessment), vaginal pH, and Vaginal Maturation Index (VMI, cytological analysis). The primary outcome was improvement in vaginal health as measured by the VHI.

Results: Of the 100 randomized women, 12 discontinued the study (4 in the moisturizer group, 8 in the control group). Adherence to the moisturizer was high (85.9%), with no serious adverse events in either group. At baseline, the groups were homogeneous for all assessed parameters ($p > 0.05$). At 8 and 16 weeks, the moisturizer group showed significant improvement in total VAS scores ($p = 0.014$) and VuAS scores ($p = 0.003$), as well as a significant increase in VHI scores, reflecting improvements in elasticity, fluid volume, epithelial integrity, pH, and vaginal moisture ($p < 0.0001$) compared to the control group. Vaginal pH significantly decreased in the moisturizer group compared to the control group ($p = 0.016$). No significant differences were observed between groups in IMV after 16 weeks ($p = 0.213$).

Conclusion: The non-hormonal vaginal moisturizer was effective in improving vaginal and vulvar health parameters in postmenopausal women with breast cancer compared to vaginal lubricant.

Keywords: Breast Cancer; Vaginal Health; Vaginal Moisturizer

Introdução

Com o aumento nas taxas de sobrevivência ao câncer de mama, muitas mulheres experimentam efeitos a curto e longo prazo dos tratamentos relacionados ao câncer (1). Aproximadamente 25% das pacientes estão abaixo dos 50 anos no momento do diagnóstico do câncer de mama (2), com risco potencial de receber tratamentos antineoplásicos que podem afetar a função ovariana ou tratamentos antiestrogênicos que imitam um estado de pós-menopausa (3). Por outro lado, para as mulheres na pós-menopausa no momento do diagnóstico, os tratamentos oncológicos pioram o estado hipoestrogênico basal. Tratamentos adjuvantes do câncer de mama melhoraram claramente a sobrevida, mas muitas pacientes apresentam efeitos adversos que podem comprometer a qualidade de vida anos após o diagnóstico e o tratamento do câncer (4, 5).

Com o aumento da população de mulheres tratadas do câncer de mama, é essencial investigar a percepção de saúde e o bem-estar e identificar o que impacta na qualidade de vida, e focar na reabilitação após o tratamento do câncer de mama (4). Especial atenção deve ser dada aos sintomas geniturinários decorrentes do hipoestrogenismo das terapias contra o câncer ou pela menopausa precoce em mulheres tratadas de câncer de mama (5, 6). Os tratamentos oncológicos resultam no agravamento dos sintomas da síndrome geniturinária da menopausa (SGM) devido ao início abrupto do hipoestrogenismo (7). A SGM representa uma condição progressiva de alta prevalência que pode prejudicar a saúde vaginal, a sexualidade e a qualidade de vida de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama (6). Embora a SGM afete mais de 50% da população geral de mulheres na pós-menopausa, é ainda mais prevalente em mulheres com câncer de mama (mais de 70%), sendo a maioria subdiagnosticada e subtratada (5, 8, 9).

A saúde vulvovaginal é um componente essencial do envelhecimento ativo e saudável em mulheres na pós-menopausa (10). Mulheres tratadas de câncer de mama podem

experimental intensa sintomatologia de atrofia vulvovaginal por efeitos adversos do tratamento oncológico, mas também pela relutância e medo em usar terapias convencionais para a SGM(6). A dispareunia e o ressecamento vaginal associados a SGM levam algumas mulheres a descontinuar suas terapias contra o câncer, o que pode afetar o prognóstico do câncer (11-13). Apesar dos profissionais de saúde frequentemente encontrarem sintomas da SGM em pacientes com câncer de mama, apenas 16% se sentem confiantes no tratamento desses sintomas. Educação e treinamento para profissionais de saúde são necessários para abordar e tratar a SGM (13).

O principal objetivo do tratamento na SGM é o alívio dos sintomas geniturinários(14). Para mulheres com histórico de câncer de mama recomendam-se, tratamentos não hormonais para os sintomas da SGM devido a preocupações com a absorção sistêmica de preparações estrogênicas (7, 15, 16) Diretrizes das principais organizações e sociedades de oncologia e de menopausa internacionais recomendam opções não hormonais, especialmente lubrificantes e hidratantes vaginais, como tratamentos de primeira linha da SGM para mulheres com cânceres hormônio dependentes (7, 14, 17). Os hidratantes vaginais com aplicação independentemente do ato sexual é possibilidade terapêutica indicada para todas as mulheres com ressecamento vaginal, sendo uma opção para aquelas que não desejam ou não podem fazer uso da terapia estrogênica (14, 18). Apesar da recomendação de opções não hormonais para SGM, especialmente lubrificantes e hidratantes vaginais, em mulheres com câncer de mama (7, 17, 18), existem poucos estudos publicados até o momento nessa população específica (9, 19-24). Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia de um gel hidratante vaginal não hormonal sobre a saúde vaginal e vulvar de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama.

Métodos

Desenho do Estudo e Seleção da Amostra

Foi realizado um ensaio clínico randomizado, aberto, controlado, em centro único. O grupo populacional foi constituído por mulheres em seguimento no Centro de Avaliação em Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) – UNESP atendidas entre julho de 2023 a novembro de 2024. Para o cálculo do tamanho amostral considerou-se a prevalência de sintomas de ressecamento vaginal e dispareunia em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama de 50% (25) e melhora dos sintomas com uso do hidratante vaginal de ácido hialurônico de 70% (23). Considerando essas prevalências, com confiabilidade de 95% e margem de erro de 5% foi estimada a necessidade de avaliar, no mínimo 46 mulheres com câncer de mama. Reconhecendo perda de seguimento ao redor de 10%, o tamanho amostral adotado foi de 50 mulheres por grupo (estudo e controle).

Foram incluídas mulheres com data da última menstruação há pelo menos 12 meses; idade entre 45 e 65 anos; diagnóstico histológico de câncer de mama, estádios I a III, e que completaram o tratamento oncológico (cirurgia, quimioterapia ou radioterapia), exceto a terapia endócrina adjuvante, sexualmente ativas e com sintomas vaginais de ressecamento vaginal e/ou dispareunia. E foram excluídas aquelas em estágio IV ou na vigência de radioterapia ou quimioterapia e em uso atual produtos vaginais/vulvares. Foi solicitada a todas as participantes a assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB- UNESP (número do parecer: 6.057.155). O estudo foi registrado e aprovado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC), com número RBR-5cf7vzj.

Avaliação Dados Clínicos Iniciais

Em entrevista foram coletados os seguintes dados clínicos: idade, idade da menarca, paridade, idade da menopausa, tempo de menopausa, idade da coitarca, paridade, tabagismo atual, uso de terapia hormonal da menopausa prévia, atividade sexual (presença de pelo menos uma relação heterossexual, no último mês), histórico de doenças crônicas, pressão arterial e atividade física. Foram obtidos os seguintes dados para avaliação antropométrica: peso, altura, índice de massa corpórea ($IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$) e circunferência da cintura. Foram empregados os critérios da *World Health Organization* de 2002 para classificação das pacientes, conforme o IMC: $\leq 24,9 \text{ kg/m}^2$ normal, de 25 a $29,9 \text{ kg/m}^2$ sobrepeso, e $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Para a medida da cintura foi considerada menor circunferência entre a última costela e a crista ilíaca ântero-superior. Foi considerada aumentada acima de 88 cm (26).

A partir da análise dos prontuários foram obtidos os seguintes dados: diagnóstico histopatológico do câncer de mama, grau histológico, *status* de receptor hormonal (receptor de estrogênio, RE; receptor de progesterona, RP), *status* do receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2 (HER2), atividade proliferativa epitelial (Ki67), estágio do tumor, tratamentos realizados (cirurgia, radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia). O envolvimento linfonodal foi avaliado após a cirurgia ou pela avaliação do linfonodo sentinela. O diâmetro do tumor foi obtido a partir dos laudos histopatológicos, e o grau histológico graduado em grau I (bem diferenciado), II (moderadamente diferenciado) e III (indiferenciado), de acordo com o método proposto por Elston & Ellis (27). O estadiamento patológico do tumor foi definido de acordo com a 8ª edição do *American Joint Committee on Cancer* (28), sistema TNM (tamanho do tumor, *status* linfonodal, metástase), sendo: estágio 0 (TisN0M0), estágio I (T1N0M0), estágio IIA (T0N1M0, T1N1M0 e T2N0M0), estágio IIB (T2N1M0 e T3N0M0), estágio IIIA (T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0 e T3N2M0), estágio IIIB (T4N0M0, T4N1M0 e T4N2M0), estágio IIIC (qualquer TN3M0) e estágio IV (qualquer T qualquer N M1).

Protocolo de intervenção

Após a seleção inicial, todas as participantes foram randomizadas de acordo com a ordem de inclusão no estudo. Por meio de uma ferramenta específica foi criada uma lista de randomização bloqueada (<https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists>). As pacientes foram randomizadas em dois grupos: grupo intervenção para o gel hidratante vaginal (n=50) e grupo controle para o lubrificante vaginal (n=50). As participantes do grupo intervenção receberam orientações para uso de um gel hidratante vaginal não hormonal, compostos principais a policarbofila (polímero sintético de bioadesão de ação prolongada) e o hialuronato de sódio (biopolímero a base de mucopolissacarídeos que age na hidratação celular efetiva). Foram instruídas a utilizar uma bisnaga pré-embalada com 2,5g do hidratante intra-vaginal, à noite, três vezes por semana. Aquelas do grupo controle receberam orientações para uso do lubrificante vaginal a base de água na região externa de vulva e vagina em todas as relações sexuais. Os investigadores e as pacientes tiveram conhecimento prévio dos referidos grupos e dos produtos utilizados.

Para a supervisão e controle da intervenção, as participantes foram orientadas a trazer as bisnagas do hidratante não utilizadas para determinar a aderência. A segurança foi avaliada coletando e analisando eventos adversos durante o período de estudo. O tempo de intervenção foi de 16 semanas. Nesse período foram programadas três visitas, uma inicial de inclusão (momento 0, pré-tratamento), uma de acompanhamento (8 semanas de intervenção) e uma final (16 semanas de intervenção); e dois contatos telefônicos com 4 e 12 semanas (Tabela 1).

Tabela 1 - Cronograma do Estudo e Pontos de Avaliações.

Avaliações/Momentos	Pré randomização	Visita Basal/ Inicial	Contato Telefônico (4 sem)	Visita Segmento (8 sem)	Contato Telefônico (12 sem)	Visita Final (16 sem)
Recrutamento (Presencial/Telefônica)	X					
Avaliação dos prontuários (dados clínicos e oncológicos)	X					
Avaliação presencial clínica (VuAS e VAS)		X		X		X
Exame Ginecológico (VHI e pH)		X		X		X
Citologia Vaginal (IMV)		X				X
Questionário Aderência e Efeitos Adversos			X		X	

VAS, *Vaginal Assessment Scale*; VuAS, *Vulvar Assessment Scale*; VHI, *Vaginal Health Index Score*; IMV, Índice de Maturação Vaginal.

Avaliação da Saúde Vaginal e Vulvar

Para avaliação da saúde vaginal e vulvar foram utilizadas as seguintes ferramentas: a Escala de Avaliação Vaginal (VAS, *Vaginal Assessment Scale*), a Escala de Avaliação Vulvar (VuAS, *Vulvar Assessment Scale*), o Índice de Saúde Vaginal (VHI, *Vaginal Health Index Score*), o pH vaginal e o Índice de Maturação Vaginal (IMV). Todas os instrumentos foram realizados por dois avaliadores treinados (Campos Martin BC, Vitorino CN).

As escalas VAS e VuAS foram realizadas por meio de entrevista clínica para pontuar subjetivamente os sintomas associados a SGM, avaliando quatro principais sintomas: ressecamento, dor/queimação, irritação/coceira e dispareunia/dor ao toque. O escore total

da percepção da mulher foi dado pelo relato individualizado de cada sintoma, em pontos de acordo com a gravidade percebida (0=ausente, 1=leve, 2=moderado, 3=intenso) (23, 29). As participantes foram orientadas a lembrar se experimentaram sintomas específicos (sim ou não) durante as últimas 4 semanas e classificar cada sintoma como leve, moderado ou grave. Os itens 1 a 3 avaliam ressecamento vaginal, dor e irritação durante as atividades de rotina fora do ambiente de intimidade. O item 4 avalia desconforto ou dor no contexto da atividade sexual, de ambas escalas. Foram calculadas as pontuações para escores da VAS e da VuAS. Escore total varia de 0-12, sendo que escores mais baixos indicam melhor função/saúde (Eaton et al, 2017). A avaliação subjetiva da saúde vaginal (VAS) e da saúde vulvar (VuAS) foi realizada em três momentos, inicial, acompanhamento e final (**Tabela 1**).

O Índice de Saúde Vaginal (VHI, *Vaginal Health Index Score*) é uma ferramenta clínica, em que o avaliador por meio do exame ginecológico avalia cinco parâmetros: 1- umidade vaginal, avaliação da aparência e umidade da mucosa vaginal; 2- volume de fluido vaginal ou viscosidade, avaliação do tipo e consistência da secreção vaginal; 3- elasticidade vaginal, medida da capacidade do tecido vaginal de esticar ao toque do examinador; 4- pH vaginal, avaliada pela medida direta; 5- integridade epitelial vaginal leva em consideração a cor, a espessura, a capacidade do tecido de resistir à ruptura secundária ao toque e a ausência de sangramento vaginal (30). O VHI permite obter pontuação final que define o grau de atrofia vaginal atribuindo uma pontuação única a cada parâmetro. A pontuação total varia de 5 a 25, com pontuações mais baixas correspondendo a maior atrofia (10, 31). O VHI foi realizado em dois momentos, inicial e final (**Tabela 1**).

Para avaliação direta da mucosa vaginal foi utilizado a medida do pH vaginal e o IMV. O pH vaginal foi avaliado na parede vaginal lateral por meio de fitas graduadas de 4 a 7 de papel indicador de pH (Merck®), e apresentadas em pontos de corte $\geq 6,1$, entre 5.6-6.0, 5.1-5.5 e 4.7-5.0 e ≤ 4.6 , conforme os escores do VHI (10, 31). O pH vaginal foi avaliado em três

momentos, inicial, acompanhamento e final (**Tabela 1**). O IMV ou Índice de Meisels representa avaliação objetiva e qualitativa da resposta vaginal hormonal, por meio da identificação da proporção relativa de células epiteliais vaginais parabasais, intermediárias e superficiais, obtido a partir da contagem celular dos esfregaços vaginais em aproximadamente 300 células epiteliais (Frost et al, 1962). Para o cálculo do IMV multiplica-se os diferentes tipos de células por fatores: $(1 \times \% \text{ células superficiais}) + (0,5 \times \% \text{ células intermediárias}) + (0,0 \times \% \text{ células parabasais})$ (Van der Laak et al, 1999). A interpretação do IMV é definida como hiperestrogenismo valores de 90-100, hipoestrogenismo 31-55, atrofia 0-30 e normal 60-90 (Meisels, 1967). O esfregaço vaginal foi coletado durante o exame especular de raspado do terço superior da parede vaginal lateral e fixado em lâmina para avaliação citológica, nas visitas inicial e final (**Tabela 1**).

Análise estatística

O método de análise estatística entre grupos e momentos utilizado foi *per protocol*. A medida do desfecho primário foi a melhora na saúde vaginal pelo VHI. E como desfechos secundários foram a melhora do pH e do IMV. As variáveis foram analisadas quanto à normalidade de distribuição pelo Teste de Shapiro-Wilk e a homogeneidade pelo Teste de Levene. Para análise dos dados foi calculado média e desvio-padrão para variáveis quantitativas e, frequência e porcentagem para variáveis qualitativas. Para comparação entre os grupos (estudo e controle) em relação às características iniciais foi empregado o Teste *t-student* (variáveis quantitativas simétricas), distribuição Gama (variáveis quantitativas assimétricas) e o teste do Qui-quadrado ou o Exato de Fisher (variáveis qualitativas). Na associação entre os grupos quanto as variáveis categorizadas, foram utilizados o teste do Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher (para valor esperado menor ou igual a cinco). Na comparação das variáveis entre os momentos (basal, 8 e 16 semanas) e entre os grupos,

utilizou-se o delineamento em medidas repetidas no tempo ajustando uma distribuição de Poisson aos escores seguido do teste de comparação múltipla de Wald para a interação entre grupo x momento. Os testes estatísticos foram bilaterais e o nível de significância adotado foi de 5%. As análises foram realizadas usando o software Statistical Analyses System (SAS)® for Windows, versão 9.4, pelo Escritório de Apoio à Pesquisa (EAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Resultados

Das 100 mulheres randomizadas, 12 mulheres descontinuaram o estudo antes das 16 semanas, sendo quatro participantes do grupo hidratante (três por perda de seguimento em V2 e uma suspendeu uso por incomodo pelo aumento do conteúdo vaginal) e oito no grupo controle (sete por perda de seguimento, sendo seis em V2 e uma em V3, e uma por progressão da doença. Assim, 88 participantes completaram o período de intervenção (**Figura 1**). Não foram relatados eventos adversos graves com a intervenção em ambos os grupos. A taxa de adesão foi de 85,9% entre as participantes do grupo intervenção que completaram o estudo.

A comparação das características clínicas iniciais entre as mulheres na pós-menopausa com câncer de mama submetidas ao hidratante vaginal (grupo intervenção) (n=50) ou lubrificante vaginal (grupo controle) (n=50) está demonstrada na Tabela 2. Observa-se que os grupos foram homogêneos para a maioria das variáveis avaliadas ($p>0,05$). A média de idade das pacientes incluídas foi de $53,9 \pm 5,2$ anos para o grupo do hidratante e de $54,7 \pm 5,4$ anos para o grupo controle ($p>0,05$). As pacientes foram classificadas como sobrepeso no grupo hidratante ($27,9 \pm 4,0$ kg/m²) e no controle ($29,0 \pm 3,9$ kg/m²), com diferença significativa entre os grupos ($p=0,015$). Apesar da diferença entre a medida da circunferência da cintura, ambos os grupos apresentavam obesidade abdominal (grupo hidratante $90,2 \pm 10,7$ cm e grupo controle $94,7 \pm 10,5$ cm, $p=0,031$) (**Tabela 2**).

A Tabela 3 demonstra a comparação das características anatomopatológicas e imunohistoquímicas do câncer de mama e dos tratamentos oncológicos. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos nas variáveis avaliadas. A maioria das participantes estavam nos estágios I e II no momento do diagnóstico do câncer de mama, com tumores ≤ 2 cm, com axila negativa e receptores hormonais positivos, sendo submetidas a cirurgia conservadora com maior frequência em ambos os grupos. Em relação aos tratamentos oncológicos, em ambos os grupos, aproximadamente 90% das mulheres foram submetidas a radioterapia, 70% a quimioterapia e 80% a endocrinoterapia (**Tabela 3**). Entre estas, no grupo hidratante 65,1% das mulheres (28/43) tratadas com inibidor da aromatase e 34,9% (15/43) com tamoxifeno e no grupo controle, 60,5% (23/38) e 39,5% (15/38), respectivamente, sem diferença entre os grupos ($p=0,669$) (dados não demonstrados).

A comparação entre escores dos sintomas vaginais autorrelatados e o escore total da VAS entre os grupos, nos momentos basal, 8 e 16 semanas de intervenção foi apresentada na Tabela 4. No momento inicial não foram observadas diferenças entre os grupos em relação ao relato de sintomas vaginais de ressecamento, dor/queimação, irritação/coceira, dispareunia e no valor total do escore do VAS ($p>0,05$). No seguimento, nos momentos 8 e 16 semanas foi observada diferença significativa com melhora do sintoma de irritação/coceira entre os momentos no grupo hidratante e quando comparado ao grupo controle ($p<0,05$). No escore total do VAS houve redução com melhora e diferença significativa entre os grupos com 8 semanas de intervenção ($p<0,05$) (**Figura 2**). Na interação entre grupos e momentos foi observada diferença significativa no escore total do VAS ($p=0,014$) (**Tabela 4**).

A Tabela 5 demonstra a comparação entre escores dos sintomas vulvares autorrelatados e o escore total da VuAS entre os grupos, nos momentos basal, 8 e 16 semanas de intervenção. No momento inicial não foram observadas diferenças entre os grupos em relação ao relato de sintomas vaginais de ressecamento, dor/queimação, irritação/coceira,

dor ao toque e no valor total do escore do VuAS ($p>0,05$). No seguimento, nos momentos 8 e 16 semanas foi observada diferença significativa com melhora do sintoma de dor/queimação e irritação/coceira entre os momentos no grupo hidratante e quando comparado ao grupo controle com 8 semanas ($p<0,05$). No sintoma dor ao toque foi observada melhora no grupo hidratante com diferença significativa do grupo controle com 8 e 16 semanas ($p<0,05$). No escore total do VuAS houve redução com melhora e diferença significativa entre os grupos com 8 e 16 semanas de intervenção ($p<0,05$) (**Figura 3**). Na interação entre grupos e momentos foi observada diferença significativa no escore total do VuAS ($p=0,003$) (**Tabela 5**).

A comparação entre os parâmetros clínicos e a pontuação final do Índice de Saúde Vaginal (VHI) entre as mulheres submetidas ao hidratante vaginal ou lubrificante vaginal, nos momentos basal, 8 e 16 semanas de intervenção estão demonstrados na Tabela 6. No momento inicial não foram observadas diferenças entre os grupos em relação ao VHI ($p > 0,05$). No seguimento, nos momentos 8 e 16 semanas, houve melhora no grupo hidratante em relação ao controle em todos os parâmetros da escala avaliados (elasticidade, viscosidade, pH, mucosa vaginal, umidade) bem como em seu escore total ($p < 0,05$) (Figura 4). Na interação entre grupos e momentos foi observada diferença significativa no escore total do VHI ($p<0,0001$) (**Tabela 6**).

Na Tabela 7 estão apresentados a comparação dos resultados categorizados do pH vaginal e IMV. No momento basal não houve diferença na comparação entre os grupos, com aproximadamente 75% das participantes com valores de pH acima de 5.0 em ambos os grupos ($p>0,05$). Ao final do estudo foi observada melhora com redução do pH apenas no grupo hidratante vaginal com diferença significativa quando comparado ao controle ($p=0,016$). Em relação ao IMV não foram observadas diferenças entre os grupos no momento basal e ao final de 16 semanas de intervenção ($p>0,05$) (**Tabela 7**) (**Figura 5**). Os valores em média do IMV no momento inicial e final demonstraram hipoestrogenismo em ambos os grupos. No grupo

hidratante momento inicial $35,7 \pm 22,2$ e final $42,5 \pm 19,3$ e no grupo controle $33,9 \pm 23,7$ e $36,18 \pm 22,5$, respectivamente, sem diferença entre os grupos ($p=0,396$) (dados não demonstrados).

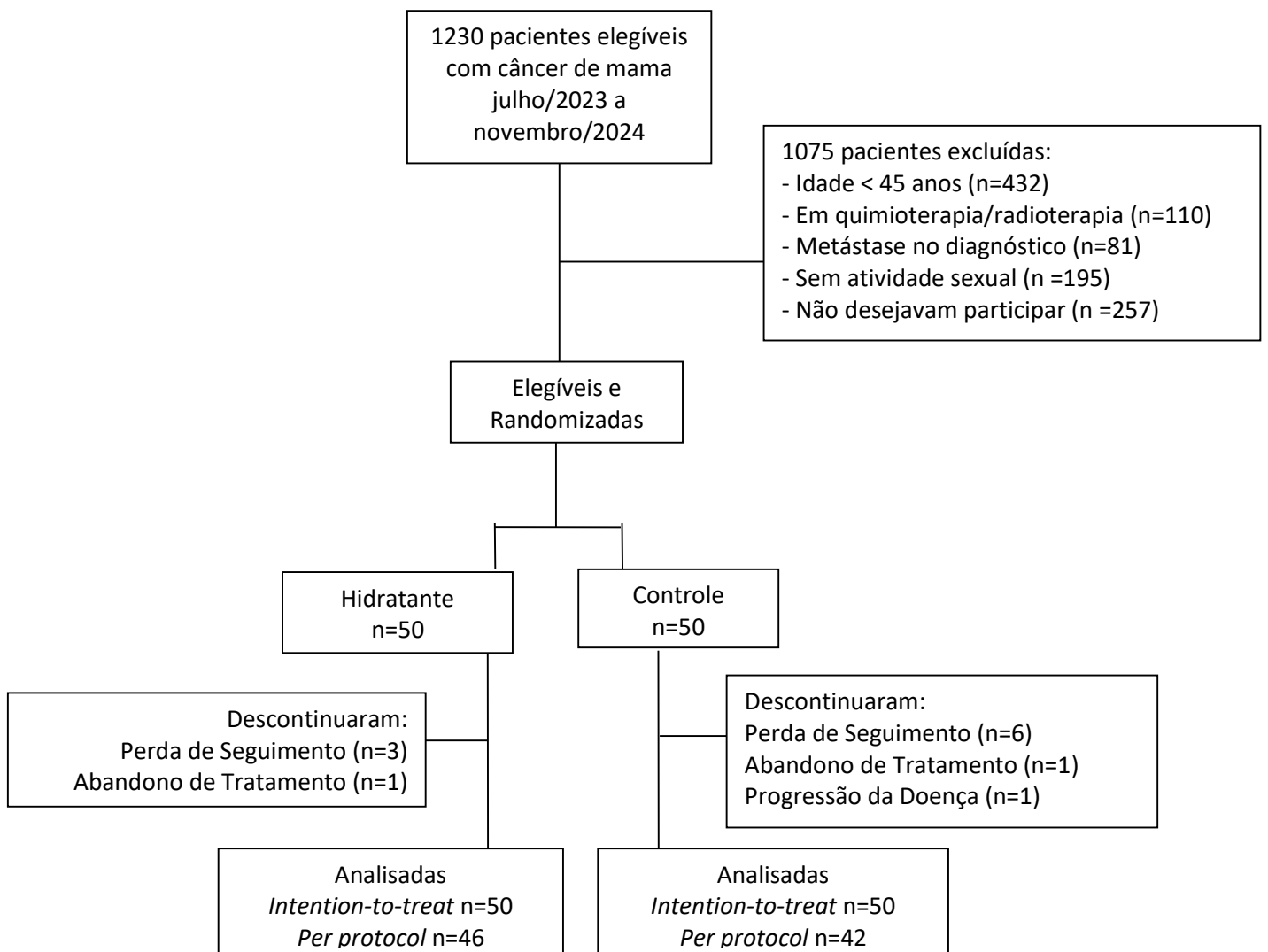


Figura 1- Fluxograma do estudo.

Tabela 2. Comparação das características clínicas iniciais entre as mulheres na pós-menopausa com câncer de mama submetidas ao hidratante vaginal (grupo intervenção) (n=50) ou lubrificante vaginal (grupo controle) (n=50).

Variáveis	Hidratante	Lubrificante	Valor de P*
Idade (anos)	53.9 ± 5.2	54.7 ± 5.4	0.425 ^a
Idade da menarca (anos)	13.0 ± 1.9	12.7 ± 2.5	0.472 ^a
Idade da coitarca (anos)	19.5 ± 4.5	18.0 ± 3.2	0.106 ^a
Paridade (número de filhos)	1.9 ± 1.1	1.8 ± 1.0	0.063 ^b
Idade menopausa (anos)	47.6 ± 4.2	47.4 ± 4.5	0.123 ^a
Tempo de Menopausa (anos)	7.0 ± 5.2	7.1 ± 5.3	0.617 ^b
PAS (mmHg)	119.3 ± 14.4	123.8 ± 18.6	0.205 ^a
PAD (mmHg)	77.4 ± 8.3	79.7 ± 9.9	0.237 ^a
IMC (kg/m ²)	27.9 ± 4.4	29.0 ± 3.9	0.015^a
CC (cm)	90.2 ± 10.7	94.7 ± 10.5	0.031^a
IMV	35.7 ± 22.2	33.9 ± 23.7	0.106 ^b
Tabagismo, n (%)	8 (16.0)	2 (4.0)	0.096 ^c
Exercício físico, n (%)	26 (52.0)	30 (60.0)	0.420 ^c
Hipertensão, n (%)	18 (36.0)	21 (42.0)	0.538 ^c
Diabetes, n (%)	2 (4.0)	3 (6.0)	0.989 ^c
Uso prévio de TH, n (%)	4 (8.0)	2 (4.0)	0.398 ^c

Valores médios (± desvio padrão) ou número (n) (%).

PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; IMC, índice de massa corporal; CC, circunferência da cintura; TH, terapia hormonal da menopausa; IMV, índice de maturação vaginal.

*Diferença significativa se $P < 0,05$ (^aTeste-Student, ^bTeste de Distribuição Gama ou ^cTeste do Qui-Quadrado ou Exato de Fisher).

Tabela 3- Comparação das características anatomopatológicas e tratamentos do câncer de mama entre as mulheres na pós-menopausa submetidas ao hidratante vaginal (grupo intervenção) (n=50) ou lubrificante vaginal (grupo controle) (n=50).

Variáveis	Hidratante	Lubrificante	Valor de P*
Tamanho do Tumor			0.461
≤ 2 cm	29 (58.0)	28(56.0)	
2-5 cm	19 (38.0)	16 (32.0)	
≥ 5 cm	2 (4.0)	5 (10.0)	
Tipo Histológico			0.234
Ductal	45 (90.0)	48 (96.0)	
Lobular	5 (10.0)	2 (4.0)	
Grau Histológico			0.788
Baixo (grau 1)	10 (20.0)	7 (14.0)	
Intermediário (grau 2)	23 (46.0)	22 (44.0)	
Alto (grau 3)	17 (34.0)	21 (42.0)	
Estádio Clínico AJCC			0.857
I	22 (44.0)	24 (48.0)	
II	25 (50.0)	24 (48.0)	
III	3 (6.0)	2 (4.0)	
Linfonodos Axilares			0.826
Negativo	35 (70.0)	36 (72.0)	
Positivo	15 (30.0)	14 (28.0)	
Receptor Estrogênio			0.294
Positivo	44 (88.0)	38 (76.0)	
Negativo	6 (12.0)	12 (14.0)	
Receptor Progesterona			0.389
Positivo	40 (80.0)	34 (68.0)	
Negativo	10 (20.0)	16 (32.0)	
HER2			0.829

Positivo	15 (30.0)	16 (32.0)	
Negativo	35 (70.0)	34 (68.0)	
Ki67			0.564
<20%	23 (46.0)	24 (48.0)	
≥ 20%	27 (54.0)	26 (52.0)	
Subtipo			0.148
Luminal A	16 (32.0)	17 (34.0)	
Luminal B	20 (40.0)	16 (32.0)	
HER2 puro	3 (6.0)	5 (10.0)	
Híbrido	7 (14.0)	6 (12.0)	
Triplo negativo	4 (8.0)	5 (10.0)	
Tipo de Cirurgia			0.075
Quadrantectomia	32 (64.0)	39 (78.0)	
Mastectomia	13 (26.0)	4 (8.0)	
Com reconstrução	5 (10.0)	7 (14.0)	
Quimioterapia			0.648
Sim	36 (72.0)	38 (76.0)	
Não	14 (28.0)	12 (24.0)	
Radioterapia			0.603
Sim	46 (92.0)	45 (90.0)	
Não	4 (8.0)	5 (10.0)	
Hormonioterapia			0.202
Sim	43 (86.0)	38 (76.0)	
Não	7 (14.0)	12 (24.0)	

Valores em frequência e porcentagem (%).

AJCC, American Joint Committee on Cancer; HER2, human epidermal growth factor receptor type 2.

* Diferença significativa se $P < 0,05$ (Teste do Qui-Quadrado ou Exato de Fisher).

Tabela 4. Comparação entre escores dos sintomas vaginais e o escore total da Escala de Avaliação Vaginal (VAS, *Vaginal Assessment Scale*) entre as mulheres na pós-menopausa com câncer de mama submetidas ao hidratante vaginal (grupo intervenção, n=46) ou lubrificante vaginal (grupo controle, n=42), nos momentos basal, 8 e 16 semanas de intervenção.

Parâmetros /Grupo	Basal	8 semanas	16 semanas	Interação Grupo x
				momento Valor de p**
Ressecamento				0.065
Hidratante	1.8 ± 0.6a	0.8 ± 0.7b	0.7 ± 0.6b	
Controle	1.7 ± 0.9a	1.1 ± 0.7b	1.0 ± 0.8b	
Valor de p*	0.203	0.217	0.086	
Dor/queimação				0.162
Hidratante	1.2 ± 0.9a	0.5 ± 0.8b	0.4 ± 0.5b	
Controle	1.0 ± 0.8a	0.8 ± 0.8a	0.6 ± 0.7b	
Valor de p*	0.463	0.166	0.526	
Irritação/coceira				0.001
Hidratante	0.9 ± 0.8a	0.2 ± 0.4b	0.2 ± 0.4b	
Controle	0.8 ± 0.9a	0.6 ± 0.7a	0.5 ± 0.6b	
Valor de p*	0.396	0.001	0.015	
Dispareunia				0.107
Hidratante	1.9 ± 0.9a	0.6 ± 0.8b	0.5 ± 0.6b	
Controle	1.8 ± 0.7a	1.0 ± 1.0b	0.7 ± 0.7c	
Valor de p*	0.506	0.076	0.227	
VAS total				0.014
Hidratante	5.8 ± 2.2a	2.2 ± 2.0b	1.8 ± 1.6b	
Controle	5.2 ± 2.0a	3.4 ± 2.7b	2.6 ± 2.2c	
Valor de p*	0.114	0.030	0.061	

Valores médios (desvio padrão) de escores. VAS, *Vaginal Assessment Scale*

*p-valor mostra a diferença entre grupos (significante se $p < 0.05$); ** p-valor mostra interação entre grupos x momentos (significante se $p < 0.05$); letras mostram diferenças entre momentos sendo (a,b,c) diferença significativa ($p < 0.05$) e (a,a) sem diferença entre momentos (Ajuste em distribuição de Poisson no desenho de medidas repetidas seguido pelo teste de comparação múltipla de Wald).

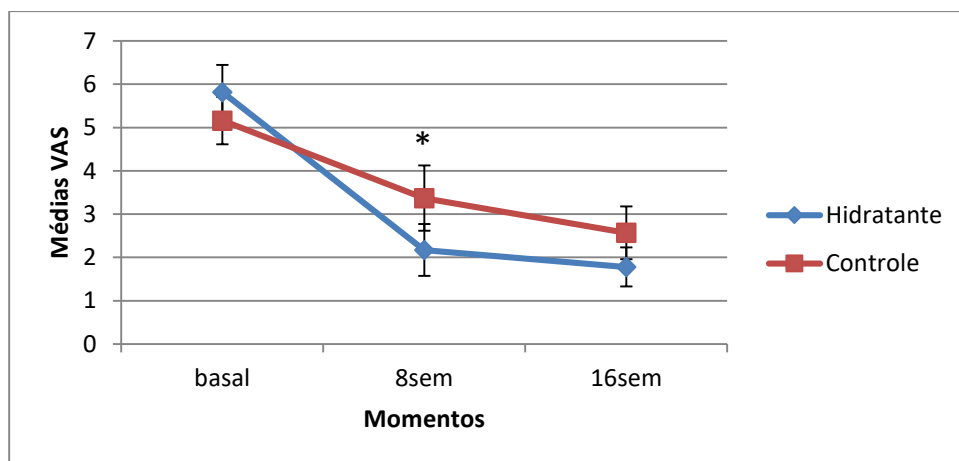


Figura 2 –Escala de Avaliação Vaginal (VAS, *Vaginal Assessment Scale*) entre as mulheres na pós-menopausa com câncer de mama submetidas ao hidratante vaginal (grupo intervenção) ou lubrificante vaginal (grupo controle), nos momentos basal, 8 e 16 semanas de intervenção. (Valores do escore total médio e intervalo de confiança a 95%)

*p-valor mostra a diferença entre grupos (significante se $p < 0.05$) (Ajuste em distribuição de Poisson no desenho de medidas repetidas seguido pelo teste de comparação múltipla de Wald).

Tabela 5. Comparação entre escores dos sintomas vulvares e o escore total da Escala de Avaliação Vulvar (VuAS, *Vulvar Assessment Scale*) entre as mulheres na pós-menopausa com câncer de mama submetidas ao hidratante vaginal (grupo intervenção, n=46) ou lubrificante vaginal (grupo controle, n=42), nos momentos basal, 8 e 16 semanas de intervenção.

Parâmetros /Grupo	Basal	8 semanas	16 semanas	Interação Grupo x momento Valor de p**
Ressecamento				0.092
Hidratante	1.6 ± 0.8a	0.7 ± 0.6b	0.7 ± 0.6b	
Controle	1.5 ± 0.9a	1.0 ± 0.7b	0.9 ± 0.8b	
Valor de p*	<i>0.496</i>	<i>0.06</i>	<i>0.105</i>	
Dor/queimação				0.044
Hidratante	1.0 ± 0.8a	0.3 ± 0.5b	0.3 ± 0.5b	
Controle	0.9 ± 0.8a	0.7 ± 0.8b	0.4 ± 0.6c	
Valor de p*	<i>0.803</i>	0.008	<i>0.488</i>	
Irritação/coceira				0.008
Hidratante	0.8 ± 0.8a	0.2 ± 0.5b	0.2 ± 0.4b	
Controle	0.7 ± 0.8a	0.7 ± 0.7b	0.4 ± 0.6b	
Valor de p*	<i>0.250</i>	0.003	<i>0.134</i>	
Dor ao toque				0.012
Hidratante	0.9 ± 0.9a	0.3 ± 0.5b	0.2 ± 0.4b	
Controle	0.7 ± 0.8a	0.7 ± 0.8a	0.5 ± 0.6b	
Valor de p*	<i>0.484</i>	0.003	0.022	
VuAS total				0.003
Hidratante	4.3 ± 2.1a	1.6 ± 1.5b	1.3 ± 1.5b	
Controle	3.8 ± 2.2a	3.1 ± 2.7a	2.1 ± 2.1b	
Valor de p*	<i>0.305</i>	0.001	0.041	

Valores médios (desvio padrão) em escores. VuAS, *Vulvar Assessment Scala*.

*p-valor mostra a diferença entre grupos (significante se $p < 0.05$); ** p-valor mostra interação entre grupos x momentos (significante se $p < 0.05$); letras mostram diferenças entre momentos sendo (a,b,c) diferença significativa ($p < 0.05$) e (a,a) sem diferença entre momentos (Ajuste em distribuição de Poisson no desenho de medidas repetidas seguido pelo teste de comparação múltipla de Wald).

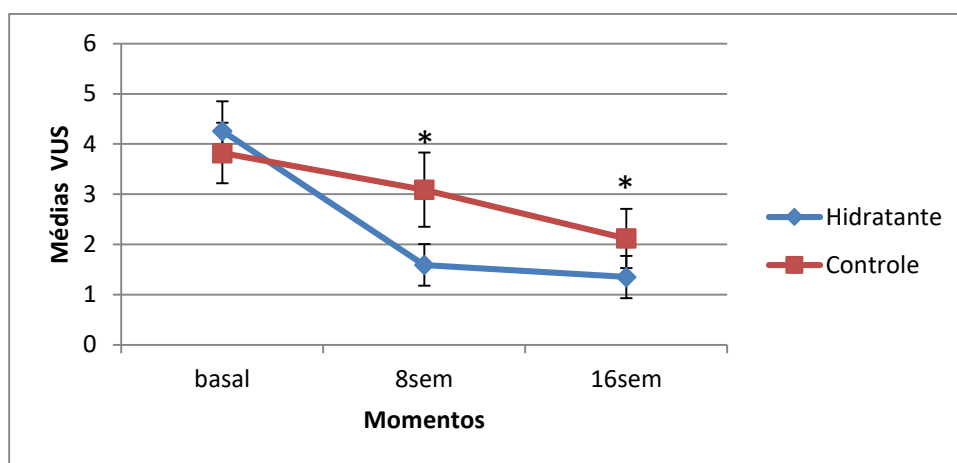


Figura 3- Escala de Avaliação Vulvar (VuAS, *Vulvar Assessment Scale*) entre as mulheres na pós-menopausa com câncer de mama submetidas ao hidratante vaginal (grupo intervenção) ou lubrificante vaginal (grupo controle), nos momentos basal, 8 e 16 semanas de intervenção. (Valores do escore total médio e intervalo de confiança a 95%)

*p-valor mostra a diferença entre grupos (significante se $p < 0.05$) (Ajuste em distribuição de Poisson no desenho de medidas repetidas seguido pelo teste de comparação múltipla de Wald).

Tabela 6. Comparação entre os parâmetros clínicos e a pontuação final do Índice de Saúde Vaginal (VHI, *Vaginal Health Index Score*) entre as mulheres na pós-menopausa com câncer de mama submetidas ao hidratante vaginal (grupo intervenção, n=46) ou lubrificante vaginal (grupo controle, n=42), nos momentos basal, 8 e 16 semanas de intervenção.

Parâmetros/ Grupo	Basal	8 semanas	16 semanas	Interação Grupo x momento Valor de p**
<i>Elasticidade</i>				0.001
Hidratante	2.9 ± 0.7a	3.7 ± 0.6b	4.0 ± 0.5c	
Controle	3.0 ± 0.7a	3.3 ± 0.7b	3.3 ± 0.6b	
p-valor*	0.462	0.001	<.0001	
<i>Viscosidade</i>				0.001
Hidratante	2.8 ± 0.8a	3.6 ± 0.6b	3.8 ± 0.5c	
Controle	2.9 ± 0.7a	3.1 ± 0.8a	3.1 ± 0.6a	
p-valor*	0.486	0.001	<.0001	
<i>pH</i>				0.008
Hidratante	2.5 ± 1.3a	3.1 ± 1.4b	3.3 ± 1.4b	
Controle	2.4 ± 1.2a	2.5 ± 1.4a	2.2 ± 1.3a	
p-valor*	0.749	0.09	0.001	
<i>Mucosa vaginal</i>				0.358
Hidratante	3.3 ± 0.9a	4.1 ± 0.6b	4.0 ± 0.6b	
Controle	3.0 ± 1.0a	3.3 ± 0.7a	3.0 ± 0.6a	
p-valor*	0.157	0.001	0.001	
<i>Umidade</i>				0.001
Hidratante	3.9 ± 0.4a	4.0 ± 0.4b	4.1 ± 0.5b	
Controle	3.1 ± 0.8a	3.1 ± 0.8a	3.4 ± 0.6b	
p-valor *	0.432	<.0001	<.0001	
<i>VHI total</i>				
Hidratante	14.5 ± 3.0a	18.6 ± 2.5b	19.3 ± 2.7b	<.0001

Controle	14.2 ± 3.1a	15.4 ± 3.4b	15.4 ± 2.9b
p-valor*	0.531	<.0001	<.0001

Valores médios (desvio padrão) em escores. VHI, *Vaginal Health Index Score*

*p-valor mostra a diferença entre grupos (significante se $p < 0.05$); ** p-valor mostra interação entre grupos x momentos (significante se $p < 0.05$); letras mostram diferenças entre momentos sendo (a,b,c) diferença significativa ($p < 0.05$) e (a,a) sem diferença entre momentos (Ajuste em distribuição de Poisson no desenho de medidas repetidas seguido pelo teste de comparação múltipla de Wald).

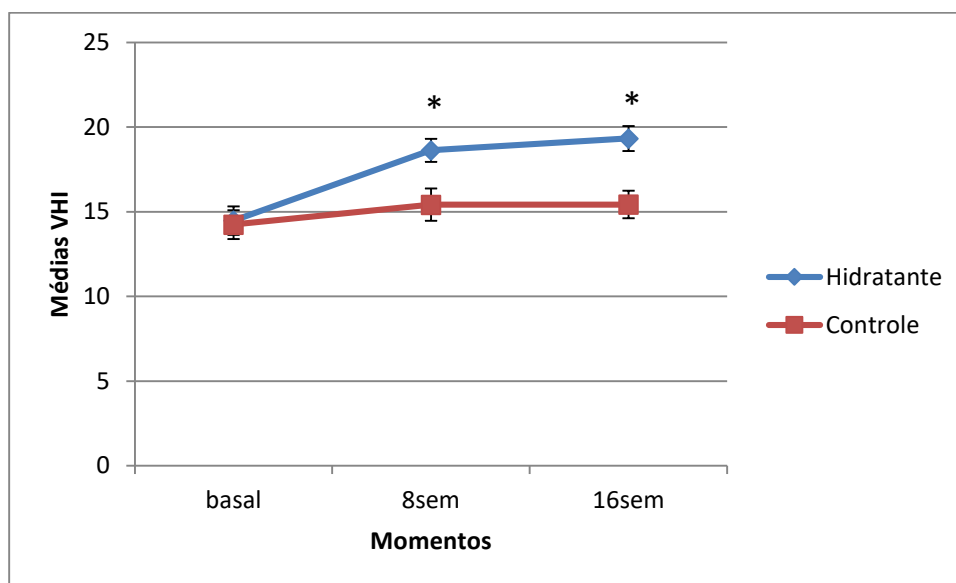


Figura 4- Índice de Saúde Vaginal (VHI, *Vaginal Health Index Score*) entre as mulheres na pós-menopausa com câncer de mama submetidas ao hidratante vaginal (grupo intervenção) ou lubrificante vaginal (grupo controle), nos momentos basal, 8 e 16 semanas de intervenção. (Valores do escore total médio e intervalo de confiança a 95%)

*p-valor mostra a diferença entre grupos (significante se $p < 0.05$) (Ajuste em distribuição de Poisson no desenho de medidas repetidas seguido pelo teste de comparação múltipla de Wald).

Tabela 7. Comparação do pH e do Índice de Maturação Vaginal (IMV) entre as mulheres na pós-menopausa com câncer de mama submetidas ao hidratante vaginal (grupo intervenção) ou lubrificante vaginal (grupo controle), nos momentos basal e após 16 semanas de intervenção.

pH/momentos	Hidratante	Controle	Valor p**
Basal			0.900
≥ 6.1	16 (32.0)	15 (30.0)	
5.6 – 6.0	10 (20.0)	10 (20.0)	
5.1 – 5.5	12 (24.0)	13 (26.0)	
4.7 – 5.0	8 (16.0)	7 (14.0)	
≤ 4.6	4 (8.0)	5 (10.0)	
16 semanas			0.016
≥ 6.1	8 (17.4)	18 (43.0)	
5.6 – 6.0	4 (8.7)	6 (14.4)	
5.1 – 5.5	10 (21.7)	10 (23.8)	
4.7 – 5.0	13 (28.4)	5 (11.9)	
≤ 4.6	11 (24.0)	3 (7.1)	
IMV/momentos			
Basal			0.743
Hipoestrogenismo	30 (60.0)	33 (66.0)	
Atrofia	18 (36.0)	16 (32.0)	
Normal	2 (4.0)	1 (2.0)	
16 semanas			0.213
Hipoestrogenismo	33 (71.7)	25 (59.5)	

Atrofia	9 (19.6)	15 (35.7)
Normal	4 (8.7)	2 (4.8)

Valores em frequência e porcentagem (%).

Índice de Maturação Vaginal (IMV) categorias: hiperestrogenismo valores de 90-100, hipoestrogenismo 31-55, atrofia 0-30 e normal 60-90.

* número de participantes aos 16 meses: grupo hidratante n=46 e grupo controle n=42

**p-valor significativo se $p < 0.05$ * Diferença significativa se $P < 0,05$ (Teste do Qui-Quadrado ou Exato de Fisher).

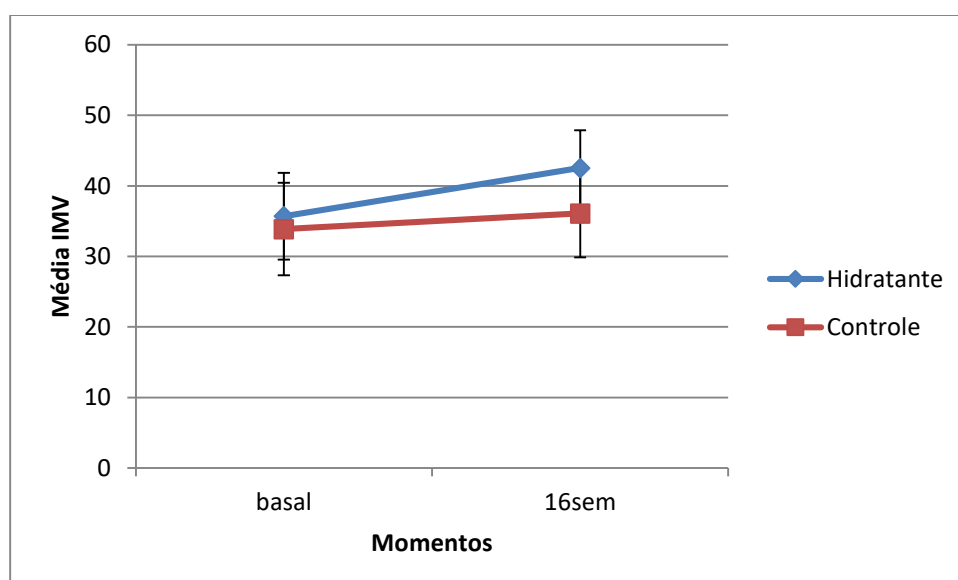


Figura 5- Índice de Maturação Vaginal (IMV) por ponto de tempo entre as mulheres na pós-menopausa com câncer de mama submetidas ao hidratante vaginal (grupo intervenção) (n=50) ou lubrificante vaginal (grupo controle) (n=50), nos momentos basal e após 16 semanas de intervenção.

(Valores do escore total médio e intervalo de confiança a 95%)

*p-valor mostra a diferença entre grupos (significante se $p < 0.05$) (Ajuste em distribuição de Poisson no desenho de medidas repetidas seguido pelo teste de comparação múltipla de Wald).

Discussão

No presente estudo, mulheres na pós-menopausa com câncer de mama usuárias do gel hidratante vaginal não hormonal apresentaram melhora significativa na saúde vaginal e vulvar quando comparadas às mulheres que utilizaram lubrificante vaginal, demonstrada por meio de avaliação clínica e objetiva realizada pelo Índice de Saúde Vaginal (VHI) e pH vaginal, ou pelo autorrelato dos sintomas demonstrados pelas escalas de avaliação dos sintomas vaginais (VAS) e vulvares (VuAS). Conforme demonstrado neste estudo, os hidratantes destinam-se a substituir as secreções vaginais normais, devendo ser usados regularmente e mostraram-se mais eficazes que os lubrificantes vaginais no alívio dos sintomas. No tratamento da SGM em mulheres com câncer de mama preconiza-se inicialmente produtos não hormonais, que podem aliviar os sintomas, aumentando a lubrificação e a umidade vaginal, como o hidratante não hormonal (14, 32). O papel dos hidratantes vaginais é manter a integridade e a elasticidade da vagina (12), reidratando a mucosa vaginal (15).

Neste estudo, na avaliação das participantes pela escala dos sintomas vaginais (VAS), encontrou-se melhora autorreferida no grupo hidratante da irritação/coceira com 8 e 16 semanas, com melhora significativa no escore total com 8 semanas em comparação ao momento basal e ao grupo controle. Na escala dos sintomas vulvares (VuAS), as mulheres relataram melhora na queimação, irritação/coceira e na dor ao toque, com repercussão de melhora no escore total com 8 e 16 semanas, quando comparadas ao momento basal e ao grupo controle. Essas escalas avaliam a percepção da mulher sobre os principais sintomas vulvovaginais da SGM, sendo questionadas se experimentaram algum dos sintomas no último mês e classificar como leve, moderado ou grave (23, 29). As escalas VAS e VuAS são ferramentas simples empregadas no ambiente da prática oncológica para identificar e abordar sintomas vulvovaginais em mulheres tratadas de câncer (29). Nossos resultados estão em concordância com um estudo prospectivo, não comparativo, que avaliou a eficácia de um gel

vaginal de ácido hialurônico na melhora dos sintomas da SGM em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama receptor hormonal positivo, por 24 semanas. Houve melhora significativa nas escalas VAS e VuAS ao final do seguimento. Os autores concluíram que a hidratação vaginal com ácido hialurônico melhorou a saúde vulvovaginal de mulheres com câncer de mama (23).

Em nosso estudo, a melhora relatada pelas participantes usuárias do hidratante vaginal pode ser confirmada clinicamente pelo Índice de Saúde Vaginal (VHI). Nos momentos 8 e 16 semanas foi observada melhora significativa no grupo hidratante em relação ao controle em todos os parâmetros da escala avaliados, bem como no escore total. O VHI considera cinco parâmetros na avaliação ginecológica: a umidade vaginal, o volume de líquido vaginal, a elasticidade vaginal, o pH e a integridade epitelial vaginal. A umidade vaginal é avaliada pela aparência ou consistência das secreções que recobrem a vagina. A elasticidade vaginal é uma medida da capacidade do tecido vaginal de esticar ao toque do examinador. A integridade epitelial leva em consideração a cor, a espessura e a ausência de sangramento vaginal. Quanto menor a pontuação, maior a atrofia (30). O VHI é uma escala frequentemente utilizada em estudos clínicos na avaliação direta da mucosa vaginal ao exame ginecológico (30).

Em recente revisão sistemática e metanálise que avaliou opções terapêuticas para atrofia vulvovaginal de mulheres com câncer de mama, entre os 32 estudos incluídos, o VHI foi empregado em 13 estudos (2). Na comparação de nossos resultados com estudos prévios, um pequeno estudo randomizado controlado que incluiu 45 mulheres tratadas de câncer de mama, com ressecamento vaginal ou prurido, demonstrou que hidratante vaginal à base de policarbofila não foi mais eficaz que o placebo no alívio dos sintomas e da dispareunia avaliados pelo VHI (19). Por outro lado, outro estudo avaliando a eficácia de dois tratamentos vaginais de estrogênio (estriol ou estradiol) e um hidratante vaginal não hormonal (policarbofila) em apenas 26 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama e atrofia

vulvovaginal, observou que após 4 semanas, o VHI melhorou significativamente em ambos os grupos com estrogênio vaginal com melhora adicional após 12 semanas. Por outro lado, o hidratante vaginal melhorou saúde vaginal com 4 semanas e sem melhora adicional com 12 semanas (9). Recente estudo comparou a eficácia do tratamento de laser vaginal (Erbium:Yag, duas sessões) com hidratante vaginal de ácido hialurônico (3 vezes/semana por três meses) em 43 mulheres tratadas de câncer de mama com sintomas de atrofia vaginal. Aos 3 meses, a pontuação no VHI melhorou significativamente em ambos os grupos, sem diferença significativa entre a terapia com laser ou ácido hialurônico (24).

Diferentemente de estudos prévios na população de mulheres com câncer de mama, no presente estudo foi utilizado um hidratante vaginal, aprovado por agência regulatória, composto por dois componentes principais associados, a policarbofila e o ácido hialurônico, que poderia potencializar o efeito. Os hidratantes vaginais são produtos que contém componentes bioadesivos, que se ligam as células epiteliais vaginais e mantém a hidratação, levando a melhora no volume do fluido vaginal, umidade e elasticidade (33). A policarbofila é um polímero que se adere à superfície epitelial vaginal (por 24 a 72 horas) e se liga às moléculas de água que são liberadas para o tecido vaginal, recriando as secreções vaginais e promovendo hidratação prolongada (15, 34). O ácido hialurônico, responsável por manter níveis adequados de hidratação celular em ambientes sensíveis a umidade, libera moléculas de água no tecido vaginal, aliviando o ressecamento além de desempenhar um papel na reparação tecidual, por ser parte da matriz extracelular (5, 33, 35).

Estudo de revisão sistemática, avaliando os efeitos do hidratante vaginal com ácido hialurônico na atrofia vaginal, incluiu apenas cinco estudos com a participação de 355 mulheres pós-menopausa sem câncer. Os resultados sugerem que o tratamento com ácido hialurônico, quando comparado ao uso de estrogênios, não apresenta diferença significativa para os desfechos: atrofia epitelial, pH vaginal e dispareunia (36). O hidratante com ácido

hialurônico pode ser preferido para mulheres em que a estrogênio terapia está contraindicada ou para aquelas que preferem terapia não hormonal (37). Recente revisão sistemática e metanálise, avaliando opções terapêuticas para atrofia vulvovaginal de mulheres com câncer de mama, entre os estudos incluídos na revisão apenas seis empregaram hidratantes vaginais como intervenção ou comparador. Contudo, não foi possível realizar metanálise dos estudos com hidratante vaginal devido a variabilidade em qualidade do desenho do estudo e número insuficiente para produzir resultados confiáveis ou significativos (2), demonstrando a necessidade de mais estudos bem desenhados e randomizados.

No presente estudo, de forma mais objetiva, avaliamos o pH vaginal e o índice de maturação vaginal (IMV). Foi observado redução nos valores do pH vaginal no grupo hidratante vaginal com diferença significativa quando comparado ao controle. No momento basal 24% das participantes do grupo hidratante apresentavam $\text{pH} \leq 5.0$ e ao final da intervenção 52,4%, diferentemente do grupo lubrificante que variou de 24% para 19%, respectivamente. Os hidratantes contendo ácido hialurônico produzem aumento da elasticidade da vagina, da lubrificação e restauração do pH vaginal normal (36). São produtos com ação prolongada, que ao contrário dos lubrificantes, devem ser usados regularmente duas a três vezes por semana e podem diminuir o ressecamento e reduzir o pH vaginal (34, 38) conforme observado neste estudo. Em concordância com nosso resultado Carter et al avaliando mulheres com câncer de mama, encontraram diminuição no pH com o uso consistente do hidratante vaginal com ácido hialurônico, em especial em mulheres com pH severamente elevado (≥ 6.5) (23). Por outro lado, Biglia et al., em estudo com mulheres tratadas de câncer de mama, não observaram alterações no pH vaginal com uso do hidratante vaginal a base de policarbofila (9). Em relação ao IMV não foram observadas diferenças entre os grupos no momento basal e ao final de 16 semanas de intervenção. Os valores em média do IMV no momento inicial e final demonstraram hipoestrogenismo em ambos os grupos.

Embora o IMV não tenha melhorado estatisticamente em relação ao valor basal, não esperávamos mudanças significativas, uma vez que as mulheres do estudo não estavam utilizando estrogênios vaginais. A terapêutica estrogênica administrada localmente atua diretamente nos tecidos sensíveis ao estrogênio do trato geniturinário, promovendo maturação celular do epitélio vaginal (39).

A crescente conscientização sobre questões de qualidade de vida em mulheres com câncer de mama faz com que a avaliação da saúde vaginal seja cada vez mais enfatizada como um grande problema que o oncologista deve conhecer (5). Pela elevada prevalência da SGM em mulheres com câncer de mama é importante que médicos questionem sobre esses sintomas, pois muitas mulheres podem não trazer à tona o tema da saúde vaginal e ficam aliviadas quando seus médicos iniciam uma conversa (25). Um estudo retrospectivo avaliando 800 prontuários de mulheres seguidas por câncer de mama encontrou que apenas 39,8% das pacientes com sintomas de SGM receberam qualquer forma de tratamento (8). Muitos médicos não têm certeza sobre como tratar esses sintomas em mulheres com câncer de mama e a falta de tratamento geralmente leva a piora dos sintomas da atrofia vulvovaginal ao longo do tempo (5, 32). A chave é determinar a gravidade dos sinais e sintomas da SGM e o grau de desconforto, adaptando o tratamento às necessidades individuais da mulher (5).

O presente estudo tem pontos fortes, bem como limitações. Sua principal força reside no desenho de estudo, pois até onde sabemos na literatura, existem poucos ensaios clínicos randomizados controlados que avaliaram a eficácia do uso de hidratantes vaginais sobre os sintomas da SGM em mulheres com câncer de mama. Este estudo também apresentou alta taxa de adesão das participantes ao hidratante (85,9%), que pode ter repercutido na resposta positiva ao tratamento. Outro ponto forte foi a avaliação vulvar muito pouco estudada, e abordar a saúde vulvar de forma independente foi um resultado clinicamente significativo deste estudo. Apesar de demonstrarmos que uso do hidratante vaginal melhora

significativamente a saúde vaginal e vulvar este estudo tem algumas limitações, pelo fato de ser um estudo de centro único com número relativamente baixo de pacientes e tempo limitado de seguimento. No entanto, apesar do pequeno tamanho da amostra, este estudo foi adequadamente desenvolvido para detectar relações significativas entre os grupos, e conseguimos incluir participantes para poder estatístico. E por tratar-se de uma população de estudo relativamente homogênea, nossos resultados não podem ser generalizados para outros grupos raciais/étnicos. Outra limitação do nosso estudo foi a impossibilidade de realizar o cegamento, uma vez que o gel hidratante vaginal empregado é comercialmente pré-embalado individualmente (grupo intervenção) sendo difícil realizar o emvasamento semelhante do lubrificante vaginal (grupo controle). Assim, tanto as participantes como os avaliadores tinham conhecimento do produto utilizado em cada grupo. Contudo, as pacientes ao longo do estudo foram avaliadas em todas as visitas pelo mesmo profissional, reduzindo assim possíveis vieses da avaliação ginecológica.

Conclusão

No presente estudo mulheres na pós-menopausa com câncer de mama usuárias do gel hidratante vaginal não hormonal apresentaram melhora significativa na saúde vaginal e vulvar quando comparadas às mulheres que utilizaram lubrificante vaginal, demonstrada por meio de avaliação clínica e objetiva realizada pelo Índice de Saúde Vaginal e pH vaginal, ou pela melhora dos sintomas autorreferidos nas escalas de avaliação dos sintomas vaginais e vulvares. Esses resultados enfatizam a necessidade de conscientização e de uma abordagem simples e eficaz com o hidratante vaginal sobre questões de saúde vaginal e vulvar em mulheres com câncer de mama.

Referências

1. Pinto M, Calafiore D, Piccirillo MC, Costa M, Taskiran OO, de Sire A. Breast Cancer Survivorship: the Role of Rehabilitation According to the International Classification of Functioning Disability and Health-a Scoping Review. *Curr Oncol Rep.* 2022;24(9):1163-75.
2. Lőczi LL, Vleskó G, Éliás M, Turan C, Kajtár P, Tóth R, et al. Effect of Vaginal Laser and Topical Therapies on Vulvovaginal Atrophy Symptoms in Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2024;13(20).
3. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Láng I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(5):436-46.
4. Roine E, Sintonen H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Penttinen H, Utriainen M, Vehmanen L, et al. Health-related Quality of Life of Breast Cancer Survivors Attending an Exercise Intervention Study: A Five-year Follow-up. *In Vivo.* 2020;34(2):667-74.
5. Lubián López DM. Management of genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: An update. *World J Clin Oncol.* 2022;13(2):71-100.
6. Jasra B, Samiian L, Kaunitz AM. Breast Cancer and the Obstetrician-Gynecologist: A Focus on Screening, Risk Assessment and Treatment of Survivors With Genitourinary Syndrome of Menopause. *Clin Obstet Gynecol.* 2019;62(4):634-43.
7. Dugan CL, Othieno AA, Goldman ME. Genitourinary Syndrome of Menopause in Cancer Survivors. *Clin Obstet Gynecol.* 2024;67(1):89-100.
8. Cook ED, Iglehart EI, Baum G, Schover LL, Newman LL. Missing documentation in breast cancer survivors: genitourinary syndrome of menopause. *Menopause.* 2017;24(12):1360-4.
9. Biglia N, Bounous VE, D'Alonzo M, Ottino L, Tuninetti V, Robba E, et al. Vaginal Atrophy in Breast Cancer Survivors: Attitude and Approaches Among Oncologists. *Clin Breast Cancer.* 2017;17(8):611-7.
10. Nappi RE, Martini E, Cucinella L, Martella S, Tiranini L, Inzoli A, et al. Addressing Vulvovaginal Atrophy (VVA)/Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) for Healthy Aging in Women. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:561.
11. 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.
12. Merlino L, D'Ovidio G, Matys V, Piccioni MG, Porpora MG, Senatori R, et al. Therapeutic Choices for Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Update. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16(4).
13. Pearson A, Dhillon HM, Kiely BE. Genitourinary symptoms in women with breast cancer: what do oncology health professionals think and do about them? *Breast Cancer.* 2021;28(6):1243-51.
14. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2020;27(9):976-92.
15. Phillips NA, Bachmann GA. The genitourinary syndrome of menopause. *Menopause.* 2021;28(5):579-88.
16. Hirschberg AL, Bitzer J, Cano A, Ceausu I, Chedraui P, Durmusoglu F, et al. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: An EMAS clinical guide. *Maturitas.* 2021;148:55-61.

17. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):43-73.
18. Sarmiento ACA, Kamilos MF, Costa APF, Vieira-Baptista P, Eleutério J, Jr., Gonçalves AK. Use of Moisturizers and Lubricants for Vulvovaginal Atrophy. *Front Reprod Health*. 2021;3:781353.
19. Loprinzi CL, Abu-Ghazaleh S, Sloan JA, vanHaelst-Pisani C, Hammer AM, Rowland KM, Jr., et al. Phase III randomized double-blind study to evaluate the efficacy of a polycarbophil-based vaginal moisturizer in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15(3):969-73.
20. Lee YK, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB. Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2011;117(4):922-7.
21. Juliato PT, Rodrigues AT, Stahlschmidt R, Juliato CR, Mazzola PG. Can polyacrylic acid treat sexual dysfunction in women with breast cancer receiving tamoxifen? *Climacteric*. 2017;20(1):62-6.
22. Advani P, Brewster AM, Baum GP, Schover LR. A pilot randomized trial to prevent sexual dysfunction in postmenopausal breast cancer survivors starting adjuvant aromatase inhibitor therapy. *J Cancer Surviv*. 2017;11(4):477-85.
23. Carter J, Baser RE, Goldfrank DJ, Seidel B, Milli L, Stabile C, et al. A single-arm, prospective trial investigating the effectiveness of a non-hormonal vaginal moisturizer containing hyaluronic acid in postmenopausal cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2021;29(1):311-22.
24. Gold D, Nicolay L, Avian A, Greimel E, Balic M, Pristauz-Telsnigg G, et al. Vaginal laser therapy versus hyaluronic acid suppositories for women with symptoms of urogenital atrophy after treatment for breast cancer: A randomized controlled trial. *Maturitas*. 2023;167:1-7.
25. Faubion SS, Larkin LC, Stuenkel CA, Bachmann GA, Chism LA, Kagan R, et al. 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.
26. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001;285(19):2486-97.
27. Elston EW, Ellis IO. Method for grading breast cancer. *J Clin Pathol*. 1993;46(2):189-90.
28. Edition S, Edge S, Byrd D. *AJCC cancer staging manual*. AJCC cancer staging manual. 2017.
29. Eaton AA, Baser RE, Seidel B, Stabile C, Canty JP, Goldfrank DJ, et al. Validation of Clinical Tools for Vaginal and Vulvar Symptom Assessment in Cancer Patients and Survivors. *J Sex Med*. 2017;14(1):144-51.
30. Di Pace R, Portuesi R. Vaginal health index score and urogenital syndrome of menopause. *Gazz Med Ital-Arch Sci Med*. 2018;177:741-4.
31. Bachmann G, Notelovitz M, Kelly S, Thompson C, Owens A. Long-term non-hormonal treatment of vaginal dryness. *Clin Pract Sexuality*. 1992;8:3-8.
32. 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.
33. Sinha A, Ewies AA. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric*. 2013;16(3):305-12.
34. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric*. 2016;19(2):151-61.

35. Litwiniuk M, Krejner A, Speyrer MS, Gauto AR, Grzela T. Hyaluronic Acid in Inflammation and Tissue Regeneration. *Wounds*. 2016;28(3):78-88.
36. Dos Santos CCM, Uggioni MLR, Colonetti T, Colonetti L, Grande AJ, Da Rosa MI. Hyaluronic Acid in Postmenopause Vaginal Atrophy: A Systematic Review. *J Sex Med*. 2021;18(1):156-66.
37. Jafarzade A, Mungan T, Aghayeva S, Yıldırım Baydemir B, Ekiz OU, Biri A. A comparison of hyaluronic acid and estradiol treatment in vulvovaginal atrophy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2024;28(2):571-6.
38. Lev-Sagie A. Vulvar and Vaginal Atrophy: Physiology, Clinical Presentation, and Treatment Considerations. *Clin Obstet Gynecol*. 2015;58(3):476-91.
39. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):Cd001500.



CONCLUSÕES

5- CONCLUSÕES

No presente estudo mulheres na pós-menopausa com câncer de mama usuárias do gel hidratante vaginal não hormonal apresentaram melhora significativa na saúde vaginal e vulvar quando comparadas às mulheres que utilizaram lubrificante vaginal, demonstrada de forma objetiva pelo Índice de Saúde Vaginal e pH vaginal, ou pela melhora dos sintomas autorreferidos nas escalas de avaliação dos sintomas vaginais e vulvares.

Nossos resultados enfatizam a necessidade de conscientização e de uma abordagem sobre questões de saúde vaginal e vulvar em mulheres com câncer de mama. Este estudo identificou o hidratante vaginal a base de ácido hialurônico e poliacarbofila como uma opção não hormonal simples, eficaz e segura para a saúde vulvovaginal em mulheres com câncer de mama. Esperamos que os resultados deste estudo sejam uma contribuição clínica valiosa para a prática clínica na oncologia. O benefício para saúde vaginal e vulvar com uso consistente do hidratante vaginal e seu impacto positivo na redução de sintomas da síndrome geniturinária da menopausa podem ser facilmente traduzidos para o ambiente clínico de mulheres com câncer de mama.



REFERÊNCIAS

6- REFERÊNCIAS

- ACOG- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Clinical Consensus—Gynecology. Treatment of Urogenital Symptoms in Individuals With a History of Estrogen-dependent Breast Cancer: Clinical Consensus. *Obstet Gynecol.* 2021;138(6):950-960.
- ACS- American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2024-2025. Atlanta: ACS, Inc. 2024. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/2024/breast-cancer-facts-and-figures-2024.pdf>
- Advani P, Brewster AM, Baum GP, Schover LR. A pilot randomized trial to prevent sexual dysfunction in postmenopausal breast cancer survivors starting adjuvant aromatase inhibitor therapy. *J. Cancer Surviv.* 2017; 11:477–485.
- Agrawal P, Singh SM, Able C, Dumas K, Kohn J, Kohn TP, Clifton M. Safety of Vaginal Estrogen Therapy for Genitourinary Syndrome of Menopause in Women With a History of Breast Cancer. *Obstet Gynecol.* 2023 Sep 1;142(3):660-668.
- Bachmann GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. *Am Fam Physician.* 2000;61(10):3090-6.
- Bachmann GA, Notelovitz M, Kelly SJ, Thompson C, Owens A. Long-term non-hormonal treatment of vaginal dryness. *Clin Pract Sexuality* 1992;8:3–8.
- Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al.; ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen vs tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2131-2139
- Biglia N, Bounous VE, D'Alonzo M, et al. Vaginal Atrophy in Breast Cancer Survivors: Attitude and Approaches Among Oncologists. *Clin Breast Cancer* 2017; 17: 611-617

Burstein HJ, Temin S, Anderson H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2255-2269.

Carlson K, Nguyen H. Genitourinary Syndrome of Menopause. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.

Carter J, Baser RE, Goldfrank DJ, et al. A single-arm, prospective trial investigating the effectiveness of a non-hormonal vaginal moisturizer containing hyaluronic acid in postmenopausal cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2021;29(1):311-322.

Chen J, Geng L, Song X, et al. Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: A multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group, clinical trial. *J Sex Med* 2013;10:1575-1584.

Chin SN, Trinkaus M, Simmons C, et al. Prevalence and severity of urogenital symptoms in postmenopausal women receiving endocrine therapy for breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2009; 9: 108-117

Cook ED, Iglehart EI, Baum G, et al. Missing documentation in breast cancer survivors: genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 2017;24:1360-1364.

Davis SR, Panjari M, Robinson PJ, Fradkin P, Bell RJ. Menopausal symptoms in breast cancer survivors nearly 6 years after diagnosis. *Menopause* 2014; 21: 1075-1081.

Di Pace R, Portuesi R. Vaginal health index score and urogenital syndrome of menopause. *Minerva Med*. 2018;177(12):741-4.

Dos Santos CCM, Uggioni MLR, Colonetti T, et al. Hyaluronic Acid in Postmenopausal Vaginal Atrophy: A Systematic Review. *J Sex Med*. 2021;18(1):156-66.

Dugan CL, Othieno AA, Goldman ME. Genitourinary Syndrome of Menopause in Cancer. *Clin Obstet Gynecol*. 2024 Mar 1;67(1):89-100.

Eaton AA, Baser RE, Seidel B, et al. Validation of clinical tools for vaginal and vulvar symptom assessment in cancer patients and survivors. *J Sex Med.* 2017;14:144–51.

EBCTCG- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015;386:1341-52.

Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trott A. *AJCC Cancer Staging Manual*, Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer, New York, NY, USA, 8th edition, 2017.

Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric.* 2016;19(2):151-61.

Elston EW, Ellis IO. Method for grading breast cancer. *J Clin Pathol.* 1993;46(2):189-90.

Fakhari A, Berkland C. Applications and emerging trends of hyaluronic acid in tissue engineering, as a dermal filler and in osteoarthritis treatment. *Acta Biomater.* 2013;9(7):7081-92.

Faubion SS, Larkin LC, Stuenkel CA, et al. 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 Jun;25(6):596-608

Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al; SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 436-446

Frost JK, Novak EI, Woodruff JD. *Gynecologic and Obstetric pathology.* W B Sanders, Philadelphia, p.602, 1962.

Giarenis I, Tsiapakidou S, Zacche M, Mukhopadhyay S, Mahmood T. European Board and

- College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG) position statement on the use of laser vaginal devices for treatment of genitourinary syndrome of menopause, vaginal laxity, pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2024;299:342-344.
- Gold D, Nicolay L, Avian A, Greimel E, Balic M, Pristauz-Telsnigg G, Tamussino K, Trutnovsky G. Vaginal laser therapy versus hyaluronic acid suppositories for women with symptoms of urogenital atrophy after treatment for breast cancer: A randomized controlled trial. *Maturitas.* 2023;167:1-7.
- Hirschberg AL, Bitzer J, Cano A, et al. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: An EMAS clinical guide. *Maturitas* 2021; 148:55–61.
- INCA- Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
- Jafarzade A, Mungan T, Aghayeva S, Yıldırım Baydemir B, Ekiz OU, Biri A. A comparison of hyaluronic acid and estradiol treatment in vulvovaginal atrophy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2024;28(2):571-576.
- Jasra B, Samiian L, Kaunitz AM. Breast Cancer and the Obstetrician-Gynecologist: A Focus on Screening, Risk Assessment and Treatment of Survivors with Genitourinary Syndrome of Menopause. *Clin Obstet Gynecol.* 2019;62(4):634-643.
- Jokar A, Davari T, Asadi N, et al. Comparison of the hyaluronic acid vaginal cream and conjugated estrogen used in treatment of vaginal atrophy of menopause women: A randomized controlled clinical trial. *Int J Community Based Nurs Midwifery* 2016;14:69-78.
- Juliato PT, Rodrigues AT, Stahlschmidt R, et al. Can polyacrylic acid treat sexual dysfunction in women with breast cancer receiving tamoxifen? *Climacteric* 2017;20 (1): 62–66.

Kogan G, Soltes L, Stern R, Gemeiner P. Hyaluronic acid: a natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications. *Biotechnol Lett.* 2007;29(1):17-25.

Kyvernitakis I, Ziller V, Hars O, et al. Prevalence of menopausal symptoms and their influence on adherence in women with breast cancer. *Climacteric.* 2014;17:252–259.

Lee YK, Chung HH, Kim JW, et al. Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011;117:922-927.

Lester J, Pahouja G, Andersen B, et al: Atrophic vaginitis in breast cancer survivors: A difficult survivorship issue. *J Pers Med* 2015;5:50-66.

Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(8):CD00150.

Lev-Sagie A. vulvar and vaginal atrophy: physiology, clinical presentation, and treatment considerations. *Clin Obstet Gynecol.* 2015;58(3):476-91.

Litwiniuk M, Krejner A, Speyrer MS, Gauto AR, Grzela T. Hyaluronic Acid in Inflammation and Tissue Regeneration. *Wounds.* 2016;28(3):78-88.

Lóczy LL, Vleskó G, Éliás M, Turan C, Kajtár P, Tóth R, Sipos M, Nagy R, Hegyi P, Ács N, Várbíró S, Keszthelyi M. Effect of Vaginal Laser and Topical Therapies on Vulvovaginal Atrophy Symptoms in Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2024;13(20):6131.

Loprinzi CL, Abu-Ghazaleh S, Sloan JA, et al. Phase III randomized double-blind study to evaluate the efficacy of a polycarbophil-based vaginal moisturizer in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 969-973.

Farrell R. ACOG Committee Opinion # 659. The use of vaginal estrogen in women with a history of estrogen dependent breast cancer. *Obstet Gynecol* 2016;127:e93-e96.

Lubián López DM. Management of genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: An update. *World J Clin Oncol*. 2022;13(2):71-100.

Meisels A. The maturation value. *Acta Cytol* 1967;11:249-53.

Mension E, Alonso I, Castelo-Branco C. Genitourinary Syndrome of Menopause: Current Treatment Options in Breast Cancer Survivors - Systematic Review. *Maturitas* 2021; 143: 47-58.

Merlino L, D'Ovidio G, Matys V, Piccioni MG, Porpora MG, Senatori R, Viscardi MF, Vitale A, Della Rocca C, On Behalf Of Policlinico Umberto I Collaborators. Therapeutic Choices for Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Update. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(4):550.

Micks E, Reed SD, Mitchell C. The Postmenopausal Vaginal Microbiome and Genitourinary Syndrome of Menopause. *Clin Obstet Gynecol*. 2024;67(1):79-88.

Moss SM, Wale C, Smith R, Evans A, Cuckle H, Duffy SW. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years' follow-up: A randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(9).

NAMS -The North American Menopause Society (NAMS). The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020;27(9):976-992.

Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) – results from an international survey. *Climacteric* 2012;15:36–44

Nappi RE, Martini E, Cucinella L, et al. Addressing Vulvovaginal Atrophy (VVA)/Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) for Healthy Aging in Women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:561.

NCEP - Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert

- Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;16;285(19):2486-97.
- Palacios S, Castelo-Branco C, Currie H, et al. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: A practical guide. *Maturitas* 2015;82:307–312.
- Palma F, Volpe A, Villa P, Cagnacci A; Writing group of AGATA study. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study. *Maturitas*. 2016;83:40-4.
- Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med*. 2017;377:1836-46.
- Pearson A, Dhillon HM, Kiely BE. Genitourinary symptoms in women with breast cancer: what do oncology health professionals think and do about them? *Breast Cancer*. 2021;28(6):1243-1251.
- Pearson A, Chen J, Dhillon HM, Kiely BE. Measuring serum oestrogen levels in breast cancer survivors using vaginal oestrogens: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2024;206(2):215-226.
- Phillips NA, Bachmann GA. The genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 2021;28(5):579-588.
- Pinto M, Calafiore D, Piccirillo MC, et al. Breast Cancer Survivorship: the Role of Rehabilitation According to the International Classification of Functioning Disability and Health—a Scoping Review. *Curr Oncol Rep*. 2022; 24(9):1163-1175.
- Pompei LM, Wender MCO, de Melo NR, Kulak J Jr, Pardini D, Machado RB, et al. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes survey in Latin America (VIVA-LATAM): focus on Brazil. *Climacteric*. 2021;24(2):157-163.
- Portman DJ, Gass MLS, on behalf of the Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for

vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Maturitas* 2014; 79:349–354.

Potter N, Panay N. Vaginal lubricants and moisturizers: a review into use, efficacy, and safety. *Climacteric*. 2021;24(1):19-24.

Roine E, Sintonen H, et al. Health-related Quality of Life of Breast Cancer Survivors Attending an Exercise Intervention Study: A Five-year Follow-up. *In Vivo* 2020;34(2):667-674.

Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *CA Cancer J Clin* 2016; 66:43-73.

Sarmiento ACA, Kamilos MF, Costa APF, Vieira-Baptista P, Eleutério J Jr, Gonçalves AK. Use of Moisturizers and Lubricants for Vulvovaginal Atrophy. *Front Reprod Health*. 2021;3:781353.

Sinha A, Ewies AA. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric*. 2013;16(3):305-12.

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):363-370.

Van der Laak JA, Schijf CP, Kerstens HM, Heijnen-Wijnen TH, de Wilde PC, Hanselaar GJ. Development and validation of a computerized cytomorphometric method to assess the maturation of vaginal epithelial cells. *Cytometry*. 1999;35(3):196-202.

Vitorino CN, Omodei MS, de Souza RC, Nahas GP, de Araujo Brito Buttros D, Carvalho-Pessoa E, Vespoli HL, Nahas EAP. Assessment of sexual function in postmenopausal breast cancer survivors. *Sex Med*. 2024;12(3):qfae035.

World Health Organization. (2012). Use and procurement of additional lubricants for male and female condoms: WHO/UNFPA/FHI360: advisory note. World Health Organization.

Disponível em:
https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/76580/WHO_RHR_12.33_eng.pdf

WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour [Internet]. [citado 13 de março de 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240015128>

Biglia, N. et al. Effects of surgical and adjuvant therapies for breast cancer on sexuality, cognitive functions, and body weight. *Journal of Sexual Medicine*, Wormerveer, v. 7, n. 5, p. 1891-1900, 2010.



ANEXOS

7- ANEXOS

7.1. Anexo I – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) RESOLUÇÃO 466/2012

CONVIDO, a senhora para participar do Projeto de Pesquisa intitulado “Avaliação da eficácia de gel hidratante vaginal não hormonal composto (ácido hialurônico e policarbofila) sobre a saúde vaginal e sexual em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama, que será desenvolvido pelas médicas Caroline Nakano e Barbara de Carvalho Campos e pelas Professoras Heloísa De Luca Vespoli e Eliana Aguiar Petri Nahas da Faculdade de Medicina de Botucatu –UNESP.

Nessa pesquisa estamos estudando um hidratante de uso vaginal (sem hormônios) na melhora dos sintomas de ressecamento (secura) vaginal e dor na relação sexual (coito) em mulheres com câncer de mama. Como a senhora faz seguimento no Ambulatório de Mastologia do Hospital das Clínicas de Botucatu, está sendo convidada a participar desta pesquisa.

Informamos que neste estudo as participantes serão divididas em dois grupos, realizado por meio de sorteio, onde um grupo será orientado a usar o gel hidratante vaginal e o outro grupo o lubrificante vaginal. Esclarecemos que se aceitar participar, e se a senhora for sorteada para o grupo do hidratante vaginal, deverá usar o gel hidratante na vagina, à noite 3 vezes na semana. E se senhora for sorteada para grupo do lubrificante vaginal, será orientada a usar o lubrificante durante a relação sexual (uso externo). O tempo de tratamento será de 16 semanas (4 meses).

Para sua participação, nesse período de 4 meses, deverá comparecer antes e ao final do estudo para responder questionários, com duração de 30 minutos, com perguntas sobre os

seus sintomas de ressecamento (secura) vaginal e dor na relação (coito) e sobre a sua vida sexual. E será realizado um exame ginecológico para avaliar o ressecamento (secura) vaginal antes e após o uso do hidratante vaginal ou do lubrificante vaginal. O risco de sua participação será possível ardência ou incômodo durante o exame ginecológico. Não são descritos desconfortos com o uso do hidratante vaginal ou lubrificante vaginal.

Solicito seu consentimento para consultar seu prontuário médico para coletar informações sobre seu tratamento para o câncer de mama. E a senhora deverá retornar as consultas agendadas para o seu tratamento. Esclarecemos que os benefícios desse estudo serão de melhora dos sintomas do ressecamento (secura) vaginal e dor na relação sexual (coito) com o uso do hidratante vaginal, que será fornecido para senhora sem custos (gastos).

O pesquisador responsável estará disponível para responder a quaisquer perguntas sobre sua participação e que senhora tem o direito de receber informações adicionais sobre o estudo. Fique ciente de que sua participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirá-lo a qualquer momento. Informamos que a sua participação nesta pesquisa não trará qualquer prejuízo na continuidade do seu tratamento para o câncer de mama e que a senhora continuará com o acompanhamento e assistência ao final do encerramento da sua participação nessa pesquisa junto ao Serviço de Mastologia do Hospital das Clínicas de Botucatu. Não haverá custo ou gasto para participar desta pesquisa.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 (duas) vias de igual teor, em que 01 via será entregue a Senhora devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa. Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira

das 8:00 às 11:30 horas e das 14:00 às 17:00 horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descritos.

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, EU,.....

CONCORDO EM PARTICIPAR de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, sem que minha identidade seja revelada.

Botucatu, ____/____/____

Pesquisador

Participante da Pesquisa

Bárbara de Carvalho Campos e-mail: barbaradecarvalhocampos@gmail.com

Fone: 11-943520289

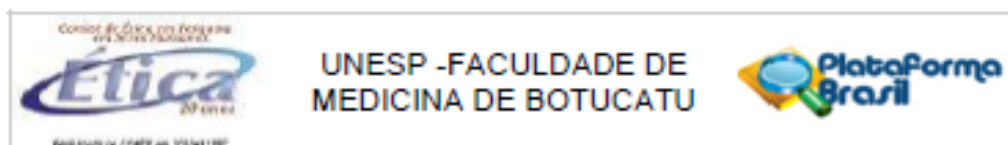
Caroline Nakano e-mail: dracarolinenakano@gmail.com

Fone: 19-992684093

Heloisa De Luca Véspoli e-mail: heloisa.vespoli@unesp.br

Fone: 14-996711430

7.2. Anexo II – Aprovação do Comitê em Ética e Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação da efetividade do gel hidratante vaginal não hormonal sobre a saúde vaginal e sexual em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama.

Pesquisador: Eliana Aguiar Petri Nahas

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 65400522.7.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.057.155

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda para adequação do desenho do estudo que visa a inclusão de um grupo controle para melhorar a resposta e evidência.

Resumo:

Objetivo: avaliar a efetividade do gel hidratante vaginal não hormonal sobre a saúde vaginal e sexual de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama. **Métodos:** Estudo clínico prospectivo aberto não controlado de centro único. Serão incluídas 65 mulheres com data da última menstruação 12 meses, idade 45-65 anos, diagnóstico de câncer de mama e que completaram tratamento do câncer (cirurgia, quimioterapia ou radioterapia) exceto a

terapia endócrina adjuvante, em estágio I, II ou III e com sintomas vaginais (ressecamento vaginal e/ou dispareunia). E serão excluídas aquelas com estágio IV e/ou doença metastática, na vigência de radioterapia ou quimioterapia, etilista ou drogaditas, uso atual de hidratantes vaginais, uso de estrogênio vaginal nos seis meses prévios, infecção do trato genital inferior e déficit cognitivo. O tempo de intervenção será de 16 semanas, com uma visita inicial de inclusão (V1), uma visita de acompanhamento (V2, com 8 semanas) e uma visita final (V3). Na V1 será aplicada a Escala de Avaliação Vaginal (VAS, Vaginal Assessment Scale) e o Índice de Função Sexual Feminina (FSFI), e realizado exame ginecológico para avaliar o Índice de Saúde Vaginal (VHI, Vaginal Health Index Score), medir o pH vaginal e coletar o Índice de Maturação Vaginal (IMV). Nessa visita será

Endereço: Chácara Butignoli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3885-1809

CEP: 18.618-070

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Protocolo: 0.057.155

orientado o uso do gel hidratante vaginal composto por hialuronato de sódio e poliacrilato, via vaginal, à noite, 3x/semana, sendo entregue o produto para oito semanas. Na visita V2 será realizado o VHI e o pH vaginal, sendo entregue produto para as próximas 8 semanas. A visita final (V3) será após 16 semanas da visita inicial e será aplicado a VAS e o FSFI e realizado exame ginecológico para avaliar o VHI, medir o pH vaginal e coletar o IMV. Nessa visita serão avaliadas a efetividade e a aderência ao produto, com o término do estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

avaliar a efetividade do gel hidratante vaginal não hormonal sobre a saúde vaginal e sexual de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama.

Objetivo Secundário:

O presente estudo tem dois subprojetos, com os objetivos secundários: **Subprojeto 1: Avaliação da efetividade do gel hidratante vaginal não hormonal sobre a saúde vaginal de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama.** Barbara Carvalho Campos (aluna mestrado), Ellana Nahas (Orientadora) e Heloisa Vespoli (coorientadora). **Objetivo: avaliar a efetividade do gel hidratante vaginal não hormonal sobre os sintomas vaginas da síndrome geniturinária em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama.** **Subprojeto 2: Avaliação do impacto do gel hidratante vaginal não hormonal sobre a saúde sexual de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama.** Caroline Nakano (aluna doutorado), Ellana Nahas (Orientadora) e Daniel Buttros (coorientador). **Objetivo: avaliar o impacto do gel hidratante vaginal não hormonal sobre a saúde sexual de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama.**

avaliação dos Riscos e Benefícios:

Tamanho da Amostra no Brasil: 100

verificados os critérios de inclusão e exclusão e solicitado a assinatura do TCLE e orientado o uso do hidratante vaginal e entregue o produto para 8 semanas (24 bisnagas). A V2 será após 8 semanas da V1 para avaliação de eficácia e aderência, sendo entregue produto para as próximas 8 semanas (24 bisnagas). A V3 será após 16 semanas da visita inicial para avaliar a eficácia e aderência, com o término do estudo.

Saúde vaginal

será avaliada por entrevista clínica, pontuando sintomas vaginais pela Escala de Avaliação Vaginal (VAS, Vaginal Assessment Scale), avaliando ressecamento, dor/queimadura, irritação/coceira e dispareunia. Escore total será pelo relato de cada sintoma,

e pontuado 0=ausente, 1=leve, 2=moderado, 3=Intenso(Eaton et al,2017;Carter et al,2021). No

Endereço: Chácara Sulgnoli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Telefone: (14)3880-1809

Município: BOTUCATU

CEP: 13.615-070

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 5.057.155

exame ginecológico será aplicado o Índice de Saúde Vaginal (VHI, Vaginal Health Index Score) avaliando Umidade vaginal; Volume de fluido vaginal/viscosidade; Elasticidade vaginal; pH vaginal e Integridade epitelial vaginal. VHI permite obter pontuação final que define o grau de atrofia vaginal atribuindo pontuação única a cada parâmetro, com pontuação total de 5 a 25, sendo valores mais baixos maior a atrofia (Bachman et al,1992; Nappi et al,2019). Avaliação objetiva da mucosa vaginal será pela medida do pH vaginal e Índice de maturação vaginal(IMV), que avalia a resposta vaginal hormonal pela contagem de células vaginais parabasais, intermediárias e superficiais, definido como hiperestrogenismo valores de 90-100, hipoestrogenismo 31-55, atrofia 0-30 e normal 60-90 (Meisels,1967). A saúde sexual será avaliada pelo Índice de Função Sexual Feminina(FSFI)(Rosen et al, 2000), validado para o Brasil (Thiel et al, 2008). Questionário auto aplicativo, composto por 19 questões, que informam sobre 6 domínios da resposta sexual: desejo, excitação, lubrificação, orgasmo, satisfação e dor/desconforto. Pontuações individuais serão obtidas em cada domínio, com escore de 0 a 5, de forma crescente quanto à ocorrência da função questionada. Escores de cada domínio serão multiplicados por um fator que homogeneiza a influência de cada domínio, chegando-se ao escore total. Se 26.5 indica disfunção sexual.

UNESP -FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU Continuação do Parecer: 5.977.623

Critério de Inclusão:

Serão incluídas mulheres com: 1- data da última menstruação há pelo menos 12 meses; 2- Idade entre 45 e 65 anos; 3- diagnóstico histológico de câncer de mama, e que completaram o tratamento do câncer (cirurgia, quimioterapia ou radioterapia),

exceto a terapia endócrina adjuvante; 4- estágio I, II e III; 5- sexualmente ativas (pelo menos uma relação sexual no último mês); 6- presença de sintomas vaginais da SGM (ressecamento vaginal e/ou dispareunia); 7- Capacidade de compreender e consentir a sua participação no estudo.

Critério de Exclusão:

Serão excluídas aquelas com: 1- estágio IV e/ou doença metastática; 2- vigência de radioterapia ou quimioterapia; 3- etilista ou drogaditas; 4- uso atual de hidratantes vaginais; 5- uso de estrogênio vaginal nos seis meses prévios; 6- Infecção do trato genital inferior; 7-deficit cognitivo.

Riscos:

Os riscos que se referem à participação direta na pesquisa seria pelo constrangimento ao responder questionário sobre função sexual e pela possível ardência ou incômodo durante o exame ginecológico. Não são descritos desconfortos diretos com o uso do hidratante vaginal ou

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
Bairro: Rubião Junior CEP: 13.618-970
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3885-1809 E-mail: csp@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 6.057.155

do lubrificante vaginal.

Benefícios:

os benefícios diretos desse estudo serão da esperada melhora dos sintomas do ressecamento vaginal e alívio na dor na relação sexual (coito) com o uso do hidratante vaginal

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de emenda que visa a inclusão de um grupo controle no desenho do estudo para melhorar a resposta e evidência.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos apresentados:

Projeto_CEP_com_destaque.pdf

Carta_resposta.pdf

TCLE_modificado_final.pdf

Recomendações:

-

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO da EMENDA apresentada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, a EMENDA apresentada encontra-se APROVADA.

Após a execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMações_BASICAS_210145 2 É1.pdf	17/04/2023 11:43:03		Aceito

Endereço: Chácara Butignoli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 16.618-070

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3685-1600

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 6.057.155

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP_com_destaque.pdf	17/04/2023 11:42:34	Eliana Agular Petri Nahas	Aceito
Outros	Carta_resposta.pdf	17/04/2023 11:41:52	Eliana Agular Petri Nahas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_modificado_final.pdf	17/04/2023 11:40:41	Eliana Agular Petri Nahas	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP_modificado.pdf	09/03/2023 19:24:37	Eliana Agular Petri Nahas	Aceito
Outros	Justificativa_Emenda.pdf	09/03/2023 19:22:02	Eliana Agular Petri Nahas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_modificado.pdf	09/03/2023 19:21:38	Eliana Agular Petri Nahas	Aceito
Cronograma	Cronograma_modificado.pdf	09/03/2023 19:20:40	Eliana Agular Petri Nahas	Aceito
Outros	TermoDeAnuenciainstitucional.pdf	22/11/2022 10:32:39	Eliana Agular Petri Nahas	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuenciadefmbstipe4102022.pdf	22/11/2022 10:29:52	Eliana Agular Petri Nahas	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderostoassinada.pdf	22/11/2022 10:28:42	Eliana Agular Petri Nahas	Aceito
Declaração de concordância	Anuenciadefmbstipe4102022.pdf	11/11/2022 18:56:13	Eliana Agular Petri Nahas	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:


Não

BOTUCATU, 12 de Maio de 2023

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butgnoli, s/n
Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-070
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3885-1600 E-mail: cep@fmb.unesp.br

7.3. Anexo III – CONSORT 2010

		Lista de informações CONSORT 2010 para incluir no relatório de um estudo randomizado	
Seção/Tópico	Item No	Itens da Lista	Relatado na pg No
Título e Resumo			
	1a	Identificar no título como um estudo clínico randomizado	_____
	1b	Resumo estruturado de um desenho de estudo, métodos, resultados e conclusões para orientação específica, consulte CONSORT para resumos	_____
Introdução			
Fundamentação e objetivos	2a	Fundamentação científica e explicação do raciocínio	_____
	2b	Objetivos específicos ou hipóteses	_____
Métodos			
Desenho do estudo	3a	Descrição do estudo clínico (como paralelo, factorial) incluindo a taxa de alocação	_____
	3b	Alterações importantes nos métodos após ter iniciado o estudo clínico (como critérios de elegibilidade), com as razões	_____
Participantes	4a	Critérios de elegibilidade para participantes	_____
	4b	Informações e locais de onde foram coletados os dados	_____
Intervenções	5	As intervenções de cada grupo com detalhes suficientes que permitam a replicação, incluindo como e quando eles foram realmente administrados	_____
Desfechos	6a	Medidas completamente pré-especificadas definidas de desfechos primários e secundários, incluindo como e quando elas foram avaliadas	_____
	6b	Quaisquer alterações nos desfechos após o estudo clínico ter sido iniciado, com as razões	_____
Tamanho da amostra	7a	Como foi determinado o tamanho da amostra	_____
	7b	Quando aplicável, deve haver uma explicação de qualquer análise de interim e diretrizes de encerramento	_____
Randomização			
Seqüência geração	8a	Método utilizado para geração de seqüência randomizada de alocação	_____
	8b	Tipos de randomização, detalhes de qualquer restrição (tais como randomização por blocos e tamanho do bloco)	_____
Alocação mecanismo de ocultação	9	Mecanismo utilizado para implementar a seqüência de alocação randomizada (como recipientes numerados seqüencialmente), descrevendo os passos seguidos para a ocultação da seqüência até as intervenções serem atribuídas	_____
Implementação	10	Quem gerou a seqüência de alocação randomizada, quem inscreveu os participantes e quem atribuiu as intervenções aos participantes	_____
Cegamento	11a	Se realizado, quem foi cegado após as intervenções serem atribuídas (ex. Participantes, cuidadores, assessores de resultado) e como	_____
	11b	Se relevante, descrever a semelhança das intervenções	_____
Métodos estatísticos	12a	Métodos estatísticos utilizados para comparar os grupos para desfechos primários e secundários	_____
	12b	Métodos para análises adicionais, como análises de subgrupo e análises ajustadas	_____
Resultados			
Fluxo de participantes (é fortemente recomendado a utilização de um diagrama)	13a	Para cada grupo, o número de participantes que foram randomicamente atribuídos, que receberam o tratamento pretendido e que foram analisados para o desfecho primário	_____
	13b	Para cada grupo, perdas e exclusões após a randomização, junto com as razões	_____
Recrutamento	14a	Definição das datas de recrutamento e períodos de acompanhamento	_____
	14b	Dizer os motivos de o estudo ter sido finalizado ou interrompido	_____
Dados de Base	15	Tabela apresentando os dados de base demográficos e características clínicas de cada grupo	_____
Números analisados	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluídos em cada análise e se a análise foi realizada pela atribuição original dos grupos	_____
Desfechos e estimativa	17a	Para cada desfecho primário e secundário, resultados de cada grupo e o tamanho efetivo estimado e sua precisão (como intervalo de confiança de 95%)	_____
	17b	Para desfechos binários, é recomendada a apresentação de ambos os tamanhos de efeito, absolutos e relativos	_____
Análises auxiliares	18	Resultados de quaisquer análises realizadas, incluindo análises de subgrupos e análises ajustadas, distinguindo-se as pré-especificadas das exploratórias	_____
Danos	19	Todos os importantes danos ou efeitos indesejados em cada grupo (observar a orientação específica CONSORT para danos)	_____
Discussão			
Limitações	20	Limitações do estudo clínico, abordando as fontes dos potenciais vieses, imprecisão, e, se relevante, relevância das análises	_____
Generalização	21	Generalização (validade externa, aplicabilidade) dos achados do estudo clínico	_____
Interpretação	22	Interpretação consistente dos resultados, balanço dos benefícios e danos, considerando outras evidências relevantes	_____
Outras informações			
Registro	23	Número de inscrição e nome do estudo clínico registrado	_____
Protocolo	24	Onde o protocolo completo do estudo clínico pode ser acessado, se disponível	_____
Fomento	25	Fontes de financiamento e outros apoios (como abastecimento de drogas), papel dos financiadores	_____

* Recomendamos fortemente a leitura desta norma em conjunto com o CONSORT 2010. Explicação e Elaboração de esclarecimentos importantes de todos os itens. Se relevante, também recomendamos a leitura das extensões do CONSORT para estudos cluster randomizados, estudos de não-inferioridade e de equivalência, tratamentos não-farmacológicos, intervenções de ervas e estudos pragmáticos. Extensões adicionais estão por vir: para aquelas e até dados de referências relevantes a esta lista de informações, ver www.consort-statement.org