

Protocolo de Pesquisa:

Avaliação do uso da radiofrequência fracionada microablativa vulvo vaginal em mulheres portadoras de Síndrome Urogenital, que foram submetidas à radioterapia pélvica.

Data: Maio, 2017

Autores:

Maricy Tacla
Celso Luiz Borrelli
Juliana Moreira
José Maria Soares Junior
Edmund Chada Baracat

Índice

- 1) Resumo
- 2) Introdução
- 3) Justificativa
- 4) Objetivos
- 5) Hipótese
- 6) Sujeitos e Métodos
 - 6.1 Tipo de Estudo
 - 6.2 Local
 - 6.3 Pacientes - Critérios de inclusão e exclusão
 - 6.4 Coleta de dados
 - 6.5 Intervenção
 - 6.6 Análise Estatística
- 7) Ética
- 8) Análise dos riscos e benefícios do estudo
- 9) Infraestrutura básica e de apoio técnico
- 10) Orçamento da pesquisa
- 11) Cronograma da pesquisa
- 12) Referências

1) Resumo

Introdução: Pacientes submetidas à Radioterapia pélvica e/ou Braquiterapia, independentemente da idade, podem desenvolver ou agravar a Síndrome Urogenital (SUG) caracterizada por : sintomas genitais, como ressecamento vaginal, queimação, ardor e irritação vulvovaginal; sintomas sexuais como falta de lubrificação e dispareunia; sintomas urinários como incontinência, urgência miccional, polaciúria e disúria. Em analogia a estudos que trataram com outro tipo de energia fracionada (LASER), a Radiofrequência Fracionada Microablativa (RFFMA) pode ser uma opção terapêutica.

Objetivos: Avaliar resposta clínica de pacientes que se submeteram à RDT /BQT após 3 séries de aplicações de RFFMA na vagina e intróito vaginal, através de questionários que avaliem sintomas da SUG, função sexual, satisfação após procedimento, pontuação do índice de saúde vaginal e avaliação histológica da mucosa vaginal.

Sujeitos e Métodos: 20 pacientes com sintomas da Síndrome Urogenital pós RDT/BQT serão submetidas a 3 aplicações de RFFMA com intervalo de 30 dias, utilizando aparelho Wavetronic 6000 Touch acoplado ao sistema Megapulse HF-FRAXX e eletrodo para uso vaginal com 64 microagulhas de 0,6mm de comprimento/0,2mm de largura, para emissão de radiofrequência fracionada ajustada para 45 watts de potência e duração de 40ms (modo Low energy). A análise será feita através de: 1- Questionários de avaliação dos sintomas da SUG e da FSFI (Female Sexual Function Index); 2- Aplicação de pontuação do índice de saúde vaginal (VHIS - Vaginal Health Index Score), realizados antes das sessões e 30 dias após o último procedimento; 3- Biópsia da mucosa vaginal 15 dias antes da primeira aplicação e 30 dias após o último procedimento; 4- Avaliação de satisfação das pacientes 30 dias após o último procedimento com índice de Likert. Os dados serão agrupados e submetidos à análise estatística.

Palavras chave: radioterapia; braquiterapia; vulvovaginite actínica; atrofia vulvovaginal; atrofia vaginal; dispareunia; radiofrequência fracionada microablativa; laser fracionado; síndrome urogenital

2) Introdução

As Vulvovaginites (VV) englobam um grupo de patologias e/ou condições ginecológicas que originam sinais e sintomas no trato genital feminino, e as causas incluem: infecciosas, químicas, reações alérgicas, alterações do pH, patologias cutâneas, mucosas não-neoplásicas e físicas, como pós radioterapia e braquiterapia.

Na atrofia Vulvovaginal (AVV), terminologia frequentemente utilizada para retratar sintomas decorrentes de diminuição do estrogênio e outros esteróides sexuais, está presente na síndrome climatérica, envolvendo alterações vulvares, vaginais, da uretra e bexiga. Por outro lado o termo Síndrome Urogenital (SUG) da Menopausa, vem ganhando notoriedade desde 2012 quando o conselho diretor da International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) e o conselho de administração da North American Menopause Society (NAMS) reconheceram a necessidade de rever a denominação AVV associada a sintomas que ocorrem no trato genitourinário no período pós menopausal.

Assim, a SUG pode incluir mas não está limitada a sintomas genitais, como ressecamento na vagina e vestibulo vulvar, queimação, ardor e irritação vulvovaginal, apresentando também sintomas sexuais de falta de lubrificação, dispareunia e desconforto levando a uma função coital prejudicada e sintomas urinários como incontinência, urgência miccional, polaciúria, disúria e infecções urinárias recorrentes.¹

Clinicamente o epitélio genital que se apresenta fino, pálido e seco, pode ocasionar restrição e encurtamento vaginal. A mucosa pode se apresentar menos elástica, com perda gradual da rugosidade e alteração da microbiota vaginal, pH e diminuição do fluxo sanguíneo. Na atrofia intensa a superfície do vestibulo e da vagina pode se apresentar friável, com petéquias e ulcerações, facilmente sangrante, podendo chegar a estenose e afunilamento dos fórnices vaginais. O desconforto associado à SUG pode ter um impacto significativo na saúde e qualidade de vida global da mulher, mas pacientes sem vida sexual ativa poderão passar pelo climatério sem a maioria dos sintomas aqui relacionados.^{1,3,4,5,6,17}

O baixo nível estrogênico afeta a estrutura e função dos tecidos, contribuindo substancialmente para perda da elasticidade, através da indução de fusão e hialinização das fibras de colágeno e da fragmentação das fibras de elastina. A hidratação da mucosa vaginal é reduzida na camada dérmica com redução de mucopolissacarídeos e ácido hialurônico intercelular, o que gera um epitélio estratificado afilado, apenas com camadas basal e parabasal^{3,7,8,19}. Tais alterações podem ser substancialmente agravadas pelo efeito físico e progressivo da radioterapia.

A literatura é vasta em explorar não só a SUG pós menopausa, mas também tratamentos clássicos e inovações tecnológicas para seu manejo³². Entretanto, em relação à SUG pós radioterapia/braquiterapia, são raríssimos os estudos e incluem tratamentos essencialmente tópicos (como Tantum rosa e hormonais).^{27,28,29,30} O manejo local causa ainda extremo receio nos profissionais da saúde, pois além da preocupação das recidivas, maiores sequelas cirúrgicas e progressão dos efeitos actínicos, os sinais e sintomas podem atingir uma faixa etária mais jovem e com atividade sexual mais ativa que a SUG pós menopausa.¹

Recomendações iniciais de tratamento da SUG sintomática consistem no uso de lubrificantes durante o ato sexual e hidratantes vaginais de longa duração. Naquelas que não respondem e/ou apresentem sintomas mais severos, tratamento local com reposição de estrogênio de baixa dose tem sido considerado como padrão, uma vez que a reposição

hormonal sistêmica nem sempre é acompanhada de melhora significativa dos sintomas locais ^{2,3,19,20,21}.

Embora as terapias com estrogênio local sejam eficazes e seguras, a taxa de aderência à medicação é bastante variável (52-74%), principalmente devido a preocupações com as contraindicações, inconveniência da aplicação e resolução parcial dos sintomas.¹⁷ Abordagens não farmacológicas são benéficas principalmente nas mulheres com contraindicações ou que não aceitam o uso de terapêutica hormonal substitutiva.^{7,8}

Métodos físicos como laser (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) e Radiofrequência (RF) nas formas não ablativa e microablativa, vêm sendo utilizados com intenção de rejuvenescimento na pele da face, pescoço, corpo. Da mesma forma, o laser ablativo fracionado, bem como a RF não ablativa estão sendo utilizados na mucosa vaginal, com objetivo de promover neocolagênese, neoelastogênese e neoangiogênese.^{7,8,9,10,15,16,17,24}

Com tecnologias fracionadas na radiofrequência e no laser se observou redução do período de recuperação cutânea em relação à ablação tradicional, apesar da necessidade de reaplicação em alguns casos para se obter o mesmo resultado, porém com menor índice de complicações, e com melhora clínica consistente ou mais persistente em relação aos métodos não ablativos. ^{11,12,13,14,22,23,24}

Aparelhos de eletrocirurgia convencional amplificam a corrente elétrica alternada fornecida de 60 ciclos/segundo (60Mhz) e trabalham na faixa de 500.000 (500 KHz) à 1.500.000 ciclos/segundo (1,5Mhz). Ao atingir 4.000.000 ciclos por segundo (4Mhz) obtém-se a frequência de rádio FM, donde vem o nome eletrocirurgia de Radio Frequência (RF) ou eletrocirurgia de Alta Frequência (HF), que produz efeito no tecido biológico similar à tecnologia Laser, suave, sem trauma, corte e coagulação precisos dos tecidos , através da energia eletromagnética na frequência de megahertz(Mhz).

Trata-se de um processo de corte e/ou coagulação de tecido biológico, utilizando uma corrente alternada de alta frequência, que eleva instantaneamente a temperatura intra-celular, à 100°C, determinando expansão e rompimento das membranas celulares, fenômeno conhecido como vaporização, semelhante a ação do Laser.

A tecnologia de Radiofrequência foi sistematizada em ponteira formada por microelétrodos com exclusivo controle de disparo fracionado randômico “Smart Shot”, que distribui energia subablativa de forma precisa, com significativo impacto na derme e mínimo dano da epiderme. Este dispositivo gerador de radiofrequência fracionada, através dos microelétrodos, produz microablações teciduais randomizadas. O fracionamento da energia microablativa consiste em distribuí-la em ponto equidistantes, produzindo colunas microscópicas de lesão térmica (microinjúria) na epiderme e na derme superior.

Com esta característica de distribuição randômica, o tecido adjacente aos micropontos vaporizados, fica completamente intacto e saudável para formação de neocolagenese e neoelastogênese, através da estimulação de fibroblastos, resultando áreas de tecido tratado intercaladas com outras não tratadas, obtendo-se uma reepitelização mais rápida.²⁴

3) Justificativa

Necessidade de implementação de novas modalidades terapêuticas utilizando-se de tecnologias inovadoras, para pacientes com SUG pós RDT/BQT, frente à escassez de alternativas vigentes.

4) Objetivos

- Principal: Avaliação histológica com biópsia vaginal de pacientes com SUG pósradioterapia, antes e após aplicações vestibulo-vaginais da RFFMA.

- Secundários: Avaliação clínica através de:

1- Questionários de sintomas da SUG e função sexual

2- Satisfação após procedimento – índice de Likert

3- Pontuação do índice de saúde vaginal (VHIS - Vaginal Health Index Score)

5) Hipótese

Baseados na utilização da RF fracionada microablativa na pele e do laser fracionado na região genital, estudaremos os efeitos da RFFMA como técnica inovadora para aplicação vestibulo vaginal em pacientes portadoras da Síndrome Urogenital da Pós-Radioterapia/Braquiterapia, avaliando o benefício no alívio dos sintomas, melhora da função sexual e análise histológica da mucosa vaginal.

6) Sujeitos e Métodos

6.1 Tipo de Estudo

Estudo prospectivo e descritivo, através de análise clínica (questionários padronizados) e da histologia tecidual em 20 pacientes com SUG devido a sequelas actínicas pós radioterapia. A técnica terapêutica utilizada será RFFMA (que emite ondas eletromagnéticas e térmicas), aplicada por médicos ginecologistas em regime ambulatorial. Serão recrutadas mulheres submetidas a tratamento com radio e braquiterapia e abrangência na região pélvica, que apresentem manifestações de SUG.

6.2 Local

Ambulatório de ginecologia , setor Patologia do Trato Genital Inferior (PTGI) da Disciplina de Ginecologia, do departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

6.3 Pacientes

Critérios de inclusão:

- a) pacientes com queixa de SUG que foram submetidas à radioterapia pélvica ou braquiterapia
- b) exame de colpocitologia oncótica negativa para neoplasia, dentro do prazo de rotina preconizada pelo Ministério da Saúde/INCA
- c) sem infecções genitais ativas.

Critérios de exclusão:

- a) uso de terapia hormonal estrogênica e/ou androgênica nos últimos sessenta dias
- b) condições anatômicas adversas

- c) usuários de marca-passo ou desfibrilador interno ou algum outro implante elétrico ativo, em qualquer lugar do corpo
- d) implante permanente na área tratada, tal como placas e parafusos de metal ou substância química injetada (como preenchedores muco-cutâneos, telas de polipropileno)
- e) condições clínicas severas descompensadas (tais como disfunções cardíacas, diabetes, doenças psiquiátricas)
- f) colagenoses sistêmicas ativas
- g) imunodeficiências constatadas ou presumidas (SIDA, em tratamento quimioterápico ou em uso de medicamentos imunomodulares/imunossupressores sistêmicos)

6.4 Coleta de dados

Será realizada às segundas-feiras, no período da manhã, no Ambulatório de ginecologia, setor Patologia do Trato Genital Inferior (PTGI) da Disciplina de Ginecologia, do departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

6.5 Intervenção

Após anamnese e exame físico as pacientes serão selecionadas em relação aos critérios de inclusão e exclusão. Pacientes com histórico de Infecções recorrentes por Herpes Genital receberão medicação antiviral profilática específica. Pacientes com infecção genital ativa serão tratadas e reconduzidas ao protocolo. Todas serão orientadas sobre o procedimento e, após assinatura dos termos de consentimento livre e informado e autorização de documentação fotográfica, serão submetidas à biópsia da mucosa vaginal, sob anestesia local, com pinça de Gaylor-Medina (1 fragmento em terço médio de parede lateral direita).

As pacientes participantes da pesquisa serão submetidas à biópsia de mucosa vaginal de maneira padronizada em dois momentos, antes do tratamento e após 30-40 dias da última aplicação com o equipamento de RFFMA, com o intuito de evidenciar se houve resposta favorável da sintomatologia da SUG sob o ponto de vista histopatológico. Todas as pacientes receberão os resultados das biópsias e serão informadas sobre as conclusões destas avaliações.

A análise histopatológica das amostras teciduais da mucosa vaginal, incluirá avaliação através de técnicas como coloração com Hematoxilina-eosina (HE), Picrosírius e (estudo de IMH – imunohistoquímica). Desta maneira poderá ser mensurado se houve incremento de fibras colágenas e elastina, através do aumento de fibroblastos e produção de matriz estabelecendo-se a correlação com a melhora clínica.

Importante ressaltar que diversas pesquisas utilizadas neste projeto como referência para tratamento da SUG com Laser de CO2 utilizam o registro histopatológico para comprovar os resultados obtidos***. Kerkhof e col (2015) descrevem mudanças no tecido conectivo de pacientes com prolapso genital e métodos para análise tecidual, avaliando matriz extracelular, fibras colágenas e elastina.

Zerbinati e col (20..)*** realizaram biópsia por Punch da mucosa vaginal antes e após 30-60 dias de 3 sessões de Laser CO2 microablativo fracionado. O estudo evidenciou histopatologicamente completa recuperação de todas as estruturas que promovem suporte e funcionalidade dos compartimentos epiteliais e de tecido conectivo.

Este projeto tem como objetivo demonstrar os resultados obtidos com aplicação de

RFFMA e comparar com os descritos na literatura.

As pacientes serão orientadas a não praticar coito nos 3 dias subsequentes ao procedimento da biópsia vaginal. Serão submetidas à primeira aplicação da RFFMA, a partir de quinze dias após a biópsia, antecedido da aplicação do questionários de avaliação dos sintomas de SUG e FSFI (Female Sexual Function - Índice da Função Sexual Feminina), aplicação do índice de saúde vaginal (VHIS - Vaginal Health Index Score)^{15,19,22}.

Serão realizadas mais duas aplicações de RFFMA, distando mínimo de 30 dias entre elas, repetindo antes de cada aplicação: questionários de avaliação dos sintomas de SUG e FSFI, aplicação do VHIS.

Após 30 dias da última aplicação, será realizada nova biópsia da mucosa vaginal e aplicado o questionário de satisfação - índice de Likert.

• Tempo 0 (T0) :

Anamnese e exame físico para inclusão e exclusão no estudo
Assinatura do TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido)
Nenhuma aplicação de FRAAX
Primeira biópsia

• Tempo 1 (T1):

A partir de 15 dias após T0
Questionários de sintomas de SUG e FSFI
Avaliação VHIS
Primeira aplicação do FRAAX

• Tempo 2 (T2):

A partir de 30 dias após T1
Segunda aplicação de questionários SUG e FSFI
Segunda Avaliação VHIS
Segunda aplicação do FRAAX

• Tempo 3 (T3):

A partir de 30 dias após T2
Terceira aplicação de questionários SUG e FSFI
Terceira avaliação VHIS
Terceira aplicação do FRAAX

• Tempo 4 (T4)

A partir de 30 dias após T3
Segunda Biópsia
Quarta aplicação de questionários SUG e FSFI
Quarta avaliação VHIS
Nenhuma aplicação de FRAAX
Questionário de satisfação – índice de Likert

A Pontuação do Índice de Saúde Vaginal (VHIS) consiste em cinco parâmetros vaginais: 1. Elasticidade ; 2. Secreção / volume de fluido ;3. pH vaginal ; 4. Integridade do

epitélio ; 5. Lubrificação / umidade da parede vaginal. Cada parâmetro foi classificado de 1 a 5 (1 anormal a 5 normal - pontuação máxima 25, pontuação mínima ; VHIS <15, a vagina é considerada atrofica).²⁶

Pontuação	1	2	3	4	5
Elasticidade	Nenhum	Pobre	Razoável	Boa	Excelente
Secreção	Nenhum	Pouca quantidade	Quantidade superficial	Moderada	Normal
pH	maior ou igual 6,1	5,6 - 6,0	5,1 - 5,5	4,7 - 5,5	menor que 4,6
Integridade	Petequias observadas antes do contato	Sangra com leve contato	Sangra com fricção - Friável	Não friável - epitélio fino	Normal
Lubrificação	Nenhum, superfície inflamada	Nenhum, superfície não inflamada	Mínimo	Moderada	Normal

Técnica da aplicação: Para o procedimento vaginal não será necessário uso de anestésico. No vestíbulo vaginal será aplicada lidocaína spray a 10% três minutos antes do procedimento. O aparelho de radiofrequência utilizado Wavetronic 6000 Touch acoplado ao sistema Megapulse HF FRAXX (Loktal Medical Electronics, São Paulo, Brasil), é dotado de circuito eletrônico de fracionamento de energia, conectado a uma caneta vaginal com 64 microeletrodos de 0,2mm de diâmetro e 0,6mm de comprimento, montadas em corpo de teflon e divididas em uma matriz de oito colunas com oito agulhas cada.

Ao comprimir o pedal ativador, as 64 agulhas da caneta não são energizadas ao mesmo tempo, a entrega da energia é randomizada em colunas de oito agulhas em sequência pré- estabelecida de tal maneira que duas colunas subjacentes não disparam em sequência, evitando somações térmicas entre colunas. Isso permite resfriamento entre os pontos e preservação dos tecidos adjacentes aos pontos vaporizados (TRT – Tempo de resfriamento térmico). Concluindo, cada disparo da caneta realiza 64 microablações na mucosa.

Aplicação vestibulo-vaginal: Serão realizadas três aplicações de RFFMA, com intervalo de 30 dias entre as aplicações. Técnica: paciente em posição ginecológica; colocação do espéculo vaginal descartável; antisepsia com clorexidina aquosa 0,2% e limpeza com solução fisiológica a 0,9% estéril, removendo-se o excesso de conteúdo vaginal com gaze. Será realizada uma passada sequencial da RFFMA nas quatro paredes vaginais, desde o terço proximal até o vestíbulo, sob visão direta da aplicação, movendo-se o espéculo vaginal conforme necessário, com eletrodo mantido sempre paralelo e levemente

encostado na mucosa em cada disparo; no vestíbulo a aplicação será limitada ao redor do intróito vaginal, não incluindo clitóris, prepúcio do clitóris e pequenos lábios. Tempo médio do procedimento: 20 minutos.

Para os cuidados pós-tratamento, será orientado o uso de solução de dexpantenol a 5% no intróito vaginal, duas a três vezes ao dia, durante dois a cinco dias, e abstinência sexual por 7 dias.

6.6 Análise estatística

Os dados serão apresentados como média com desvio padrão, medianas ou percentuais (%); será considerado nível de significância de 0,05 que equivale a confiança de 95%; teste t-Student para amostras dependentes e avaliados se houver diferença significativa $p\text{-value} < 0,05$.

7) Ética

Será assegurada a manutenção da confidencialidade da fonte de informação. Toda paciente estará bem informada sobre as vantagens e possíveis desvantagens, sobre o direito de não participar e direito de abandonar a qualquer momento sua participação, no estudo. Para isso, o consentimento pós-informado (Anexo - TCLE) será lido e explicado para cada participante no estudo, assinado por ela e pelo médico. Os procedimentos serão realizados segundo os preceitos da Declaração de Helsinki e do procedimentos serão realizados segundo os preceitos da Declaração de Helsinki e do Comitê de Ética do Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

8) Análise dos riscos e benefícios do estudo

Riscos: Desconforto mínimo no momento T0, quando da biópsia da parede vaginal; Sangramento discreto pós biópsia. Abstinência sexual nos períodos pós biópsia (3 dias) e pós procedimentos (7 dias).

Benefícios: Alívio dos sintomas de SUG e restabelecimento de função coital sem desconforto. Abolir necessidade de terapia hormonal para tratamento de SUG.

9) Infraestrutura básica e de apoio técnico

O projeto utilizará a infra-estrutura e apoio técnico já existente no Departamento de Ginecologia e Patologia do HCFMUSP.

O aparelho de radiofrequência utilizado Wavetronic 6000 Touch acoplado ao sistema Megapulse HF FRAXX (Loktal Medical Electronics, São Paulo, Brasil) é disponível no departamento.

10) Orçamento da pesquisa

Estimativa de gastos:

- Materiais de impressão e papelaria: R\$450,00
- 40 Laminas com coloração de Hematoxilina-Eosina e Tricrômico de Masson: R\$ 1000,00
- 60 canetas vaginais: R\$ 2400,00

11) Cronograma da pesquisa

	Data Início	Data Fim
Coleta de Dados	01/07/2017	01/11/2017
Análise Estatística	01/11/2017	01/01/2018
Interpretação dos Resultados	01/01/2017	01/02/2018
Preparo do Manuscrito	01/02/2018	01/03/2018

12- Referências bibliográficas

1. Manual de Orientação Trato Genital Inferior – Febrasgo. 2010. Capítulo 06 – Vulvovaginites.
2. Portman D, Margery LS. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the Internacional Soc fot the Study of Women’s Sex Health and The North Am Menop Society. Menopause 2014;21:1-6
3. The 2012 hormone terapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2012;19:257-71
4. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2013;20:888-902
5. Bachmann GA, Cheng RJ, Rovner E. Vulvovaginal complaints. In: Lobo RA, ed. Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects, 3rd ed. Burlington, MA: Academic Press, 2007:263-270
6. Gambacciani M, Lenacini M, Cervigne M. Vaginal erbium laser: the secondgeneration thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause. Climateric 2015;18:757-763
7. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA): results from an international survey. Climacteric 2012;15:36-44.
8. Levine KB, Williams RE, Hartmann KE. Atrofia vulvovaginal é fortemente associada com disfunção sexual feminina entre sexualmente mulheres ativas na pós-menopausa. Menopause 2008; 15 (4 Pt 1): 661-666
9. Salvatore S, Maggiore U, Ahanasiou S at al. Histological study on the effects of microablative fractional CO2 laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study. Menopause 2015 Aug;22(8):845-9
10. Goretti FC, Rodrigo MVS, Joaquim JTMF et al. Avaliação dos efeitos da radiofrequência no tecido conjuntivo. RBM. Abril 11;vol68:10-25
11. Domyati et al. Radiofrequency facial rejuvenation: evidence-based effect. J Am Derm2011 Feb;64(3):524-35
12. Casabona G, Presti C, Manzini M, Machado Filho CDS. Radiofrequência Ablativa Fracionada: um estudo piloto com vinte casos para rejuvenescimento da pálpebra inferior. Surg Cosmt Dermatol 2014;6(1):505
13. Tanzi EL, Alster TS. Single-pass carbon dioxide versus multiple-pass Er: YAG laser skin resurfacing: a comparison of postoperative wound healing and sideeffect rates. Dermatol Surg. 2003 Jan;29(1):80-4
14. Manstein D, Herron S, Sink K, et all. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. Lasers Surg Med. 2004;34(5):426-38.
15. Salvatore S et al. Fractional CoÇ laser to treat vaginal atrophy. Jour of Endometriosis and pelvic pain disorders. 2014; 00(00):000-000
16. Patriota R. Estudo do laser Erbium Glass fracionado não ablativo no tratamento do fotoenvelhecimento cutâneo: avaliação clínica, histopatológica, microscopia eletrônica e imuno-histoquímica. Tese de doutorado. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo programa de Dermatologia. Nov 2011, versão corrigida 2013. USP/FM/DBD 250/13
17. Tierney EP, Hanke CW. Fracionated carbon dioxide laser treatment of

photoaging: prospective study in 45 patients and review of the literature.

Dermatol surg. 2011;37(9):1279-1990

18. Salvatore S, Nappi RE, Zerbinati N, et al. A 12-week treatment with fractional CO₂ laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climacteric* 2014; 17: 363 –

19. Salvatore S, Nappi R, Parma M. Sexual function after fractional microablative CO₂ laser in women with vulvovaginal atrophy. *Climacteric* 2014;17:1–7

20. Palacios S. Managing. Urogenital atrophy. *Maturitas* 2009;63:315-18

21. Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause* 2010;17:194-203

22. Berlin AL, Hussain M, Phelps R, Goldberg DJ. A prospective study of fractional scanned nonsequential carbon dioxide laser resurfacing: a clinical and

histopathologic evaluation. *Dermatol Surg* 2009;35:222-8

23. Mulholland RS et al. Fractional Ablative Radio-Frequency Resurfacing in Asian and Caucasian Skin: A Novel method for deep radiofrequency fractional skin rejuvenation. *Jour of Cosm Derm Scien and Applic*, 2012, 2, 144-150

24. Maness WL, Rober FW, Clark RE, Cataldo E, Haddad AW. Tissue damage from electrosurgical power output variations in hamster tongues. *J Prosthet Dent.*

1979;42(4):456-60

25. Karcher C, Sadick N. Vaginal rejuvenation using energy-based devices. *Int J ourl of Women's Dermat* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijwd.2016.05.003>

26. Maness WL, Rober FW, Clark RE, Cataldo E, Haddad AW. Tissue damage from electrosurgical power output variations in hamster tongues. *J Prosthet Dent.*

1979;42(4):456-60. Bachmann GA, Notelovitz M, Kelly SJ, et al: Long-term nonhormonal treatment of vaginal dryness. *Clin Pract Sex* 8:8, 1992.

27. *Vopr Onkol.* 2003;49(2):224-6. Experience with tantum rosa treatment for the prevention and management of radiation-induced proctitis and vaginitis in uterine and vaginal cancer. Kanaev SV, Baranov SB.

28. *Vopr Onkol.* 2010;56(6):715-8. Ten-year experience with use of Tantum Rosa drug for prevention and therapy of radiation-related rectitis and vaginitis in uterine and vaginal cancer. Kanaev SV, Baranov SB.

29. *J Obstet Gynaecol Res.* 2002 Jun;28(3):123-40. Radiation therapy for gynecologic cancer. Tewari KS1, DiSaia PJ.

30. *Osterr Z Erforsch Bekampf Krebskr.* 1970;25(4):266-77. Radiotherapy of cancer of the female sex organs and the breast]. Wachtler F.

31. *Med Welt.* 1966 May 14;20:1105-12. Current problems of radiotherapy of female genital carcinomas. Kapp-Schwoerer H.

32. *Menopause.* 2015 Aug;22(8):845-9. Histological study on the effects of microablative fractional CO₂ laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study.

Salvatore S1, Leone Roberti Maggiore U, Athanasiou S, Origoni M, Candiani M, Calligaro A, Zerbinati N.

Anexo

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO:CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2.RESPONSÁVEL LEGAL

.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO:Nº APTO:
.....
BAIRRO: CIDADE:
.....
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA:

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Avaliação da Radiofrequência Fracionada
Microablativa (RFFMA) em mulheres submetidas à Radioterapia (RDT) Pélvica e/ou
Braquiterapia (BQT)

PESQUISADOR : Maricy Tacla

CARGO/FUNÇÃO: Médica assistente do Departamento de Ginecologia

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 38171

PESQUISADORES e COLABORADORES:

Celso Luiz Borrelli

Juliana Moreira

José Maria Soares Junior

Edmund Chada Baracat

UNIDADE DO HCFMUSP: Divisão de Clínica Ginecologia - PTGI

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO(x) RISCO MÉDIO () RISCO BAIXO ()

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 12 meses

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE

DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Estamos convidando a senhora a participar de uma pesquisa que tem como
objetivo investigar os efeitos terapêuticos da Radiofrequência Fracionada
Microablativa (RFFMA) em mulheres com Síndrome Urogenital Pós-
Radioterapia (RDT)/Braquiterapia(BQT), que se manifesta principalmente pelos
sintomas de ressecamento, desconforto vaginal e sexual, decorrentes do
tratamento.

Baseados na utilização da RFFMA na pele e do laser fracionado na região
genital, estudaremos os efeitos da RFFMA como técnica inovadora para

aplicação vaginal em pacientes portadoras da Síndrome Urogenital da Pós-RDT/BQT, avaliando o benefício no alívio dos sintomas, melhora da função sexual e análise com biópsia da mucosa vaginal. Para tanto, será utilizado o Aparelho Wavetronic 6000 - FRAXX de Radiofrequência pulsada, com uma ponteira especialmente desenvolvida para aplicações vulvovaginais. Realizaremos três aplicações com intervalo de 30 dias, utilizando a Radiofrequência Fracionada Microablativa (RFFMA) via vaginal. O procedimento consiste na aplicação na mucosa vaginal através de uma ponteira vaginal, semelhante a uma caneta com microagulhas. A senhora estará em posição ginecológica, receberá anestesia tópica local, e será utilizado o espéculo (mesmo aparelho que é utilizado na coleta do Papanicolaou) para a visualização da sua vagina. O procedimento dura em média 20 minutos. Como consequência da aplicação, você poderá sentir desconforto leve na vagina, como cólica e dor discreta, vermelhidão e inchaço temporários, mas sendo minimizados com o uso da pomada prescrita (Solução de dexpantenol a 5% na entrada da vagina, duas a três vezes ao dia, durante dois a cinco dias). A senhora não poderá ter relação sexual por 10 dias após o procedimento.

Faz parte desta pesquisa uma entrevista detalhada sobre seus sintomas vaginais, avaliação da sua função sexual e exame ginecológico. Esses questionários serão realizados antes de cada aplicação da RFFMA, e 30 dias após a última sessão, com duração de aproximadamente 15 minutos.

Como parte da investigação, serão realizadas duas biópsias vaginais, 15 dias antes do início do tratamento e 30 dias após a última aplicação de RFFMA.

Nesta biópsia, será retirado um pequeno fragmento da sua mucosa, menor que meio centímetro, com pinça apropriada e anestesia local. Durante a biópsia (que dura aproximadamente 2 minutos) pode haver um desconforto passageiro e sangramento leve, tratados imediatamente. Será recomendado não ter relações sexuais durante 3 dias após biópsia.

Tanto a realização do procedimento de RFFMA quanto a aplicação dos questionários, serão realizados por médicos ginecologistas capacitados, pesquisadores envolvidos no projeto. Sempre com o seu consentimento e todos os passos sendo explicados à senhora.

Ao participar desta pesquisa, a senhora terá benefício com alívio dos sintomas de atrofia vaginal e conforto durante as relações sexuais. Não há despesas pessoais caso decida participar. Também não há compensação financeira.

A qualquer momento terá acesso garantido aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas com a pesquisadora Dra Juliana Moreira, que pode ser encontrado na Clínica Obstétrica do HCFMUSP, 5º andar do Prédio dos Ambulatórios do Hospital das Clínicas, na Avenida Enéas de Carvalho Aguiar N 155, Telefone [2661-6054](tel:2661-6054).

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CapPesq) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – Tel: [2661-7585](tel:2661-7585) ou pelo e-mail:

marcia.carvalho@hc.fm.usp.br.

Este consentimento poderá ser retirado e é garantida a desistência da participação na pesquisa a qualquer momento, sem qualquer prejuízo à

continuidade do tratamento prévio que a senhora realizava na instituição. Todas as informações obtidas serão mantidas em sigilo, seu nome e das demais pacientes não serão divulgados em nenhuma publicação, e os dados serão utilizados exclusivamente para fins científicos.

A senhora poderá se manter atualizada sobre os resultados parciais desta pesquisa, podendo questionar a qualquer momento informações ou resultados que sejam do conhecimento do pesquisador.

CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO

Li e compreendi essas informações, e todos os detalhes para esse estudo me foram explicados por meu médico. Tive a oportunidade de fazer perguntas e elas foram respondidas. Tive tempo suficiente para analisar minha participação. Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Avaliação da Radiofrequência Fracionada Microablativa (RFFMA) em mulheres submetidas à Radioterapia (RDT) Pélvica e/ou Braquiterapia (BQT)”.

Voluntariamente aceito participar desse estudo e concordo em seguir as instruções de meu médico. Sei que posso desistir a qualquer momento sem que isso afete meu tratamento futuro. Recebi uma cópia desse documento com todas as informações necessárias para minha participação. Ao assinar este formulário, dou o meu consentimento para participar desse estudo clínico.

São Paulo, _____ de _____ de _____.

Nome do Paciente

Assinatura do paciente

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo