



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

JULIA BRANDÃO BOUZAS

Eficácia do uso de laser e radiofrequência para tratamento de síndrome geniturinária em pacientes com história de câncer de mama: uma revisão sistemática da literatura

RIO DE JANEIRO

2024

Trabalho de Conclusão de Curso em Ginecologia e Obstetrícia apresentada, ao Programa de Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador: Prof. Dr. Afrânio Coelho de Oliveira

Rio de Janeiro

2024

Julia Brandão Bouzas

Eficácia do uso de laser e radiofrequência para tratamento de síndrome geniturinária em pacientes com história de câncer de mama: uma revisão sistemática da literatura

Trabalho de Conclusão de Curso em Ginecologia e Obstetrícia apresentada, ao Programa de Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia.

Aprovada em 13/12/2024,

(Prof. Dr. Afrânio Coelho de Oliveira, UFRJ)

(Prof. Dr. Roberto de Azevedo Antunes, UFRJ)

(Prof. Dra. Vera Lúcia da Mota Fonseca, UFRJ)

RESUMO

O tratamento do câncer de mama pode resultar em síndrome geniturinária, uma condição que afeta significativamente a qualidade de vida das pacientes. Quando comparado a mulheres pós menopausa sem demais comorbidades, pacientes com histórico de câncer de mama apresentam sintomas mais graves de síndrome geniturinária da menopausa, devido a tratamentos propostos que por muitas vezes diminuem a exposição ao estrogênio de forma precoce nesse grupo de mulheres. Como a terapia de reposição hormonal deve ser evitada em mulheres com história de câncer de mama, é urgente encontrar uma terapia eficaz e segura para tratar os sintomas vaginais e a disfunção sexual. Métodos físicos podem ser alternativas promissoras para as especificidades desse grupo de mulheres. Esta revisão tem como objetivo avaliar a eficácia e a segurança de métodos físicos (laser e radiofrequência) para tratar síndrome genitourinária em paciente com câncer de mama. A pesquisa inclui uma análise detalhada dos estudos clínicos e ensaios randomizados publicados sobre o tema.

ABSTRACT

Breast cancer treatment can result in genitourinary syndrome, a condition that significantly affects patients' quality of life. When compared to postmenopausal women without other comorbidities, patients with a history of breast cancer present more severe symptoms of genitourinary menopausal syndrome, due to proposed treatments that often reduce exposure to estrogen early in this group of women. It's known that hormone replacement therapy should be avoided in women with a history of breast cancer. Therefore, it is urgent to find an effective and safe therapy to treat vaginal symptoms and sexual dysfunction. Physical methods can be promising alternatives for the specificities of this group of women. This review aims to evaluate the efficacy and safety of physical methods (laser and radiofrequency) to treat genitourinary syndrome in patients with breast cancer. The research includes a detailed analysis of clinical studies and randomized trials published on the topic.

LISTA DE ABREVIATURAS

BCS, Sobreviventes de câncer de mama
FSDI, Índice de Angústia Sexual Feminina
FSDS-R, Escala de Angústia Sexual Feminina Revisada
FSFI, Índice de Função Sexual Feminina
GSM, síndrome geniturinária da menopausa
LASER, Light Amplification by Stimulated Emission
MCS12, Resumo do Componente Mental 12
PCS, Resumo do Componente Físico
PEG, Impressão Global de Mudança do Paciente
PGI, Impressão Global do Paciente
RCT, Ensaio clínico randomizado
S-BIS, Escala Espanhola de Imagem Corporal
SF-12, Formulário Curto 12
SPEQ, Questionário Curto de Experiências Pessoais
VAS, Escala Visual Analógica
VEE, Elasticidade do epitélio vaginal
VEL, Laser de érbio vaginal (modo SMOOTH)
VET, Espessura do epitélio vaginal
VHIS, Pontuação do Índice de Saúde Vaginal
VMI, Índice de Maturação Vaginal
VVA, Atrofia vulvovaginal

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	OBJETIVOS	11
3	MATERIAIS E MÉTODOS	12
4	RESULTADOS	13
5	DISCUSSÃO	25
6	CONCLUSÃO	27
	REFERÊNCIAS	28

1.INTRODUÇÃO

A síndrome geniturinária é uma complicação comum em pacientes com histórico de câncer de mama devido aos efeitos colaterais dos tratamentos, como quimioterapia, radioterapia e terapia hormonal. Essa é uma condição multifacetada que afeta a saúde do trato geniturinário, incluindo a vagina, uretra, bexiga. Os tratamentos convencionais para o câncer de mama, como cirurgia, quimioterapia, radioterapia e terapia hormonal, podem resultar em efeitos colaterais adversos, levando a sintomas como ressecamento vaginal, disfunção sexual, dor pélvica, incontinência urinária, impactando no cotidiano e qualidade de vida dessas pacientes.

A expectativa de vida da população feminina submetida a tratamentos para câncer de mama está aumentando conforme o surgimento de técnicas cirúrgicas e terapias farmacológicas mais efetivas para esta condição. Desse modo, muitas pacientes apresentarão sintomas da síndrome geniturinária da menopausa com passar do tempo (1). Um dos sintomas mais relatados pelas mulheres é a atrofia urogenital, com dados demonstrando que até 70% das sobreviventes de câncer de mama apresentam pelo menos um sintoma geniturinário devido a alterações fisiológicas na menopausa ou efeitos adversos de tratamentos oncológicos (quimioterapia, tamoxifeno, inibidores de aromatase e supressão ovariana), usados para causar um estado hipoestrogênico basal. (2,3) A Síndrome geniturinária é uma condição comum e subnotificada que resulta da diminuição dos níveis circulantes de estrogênio no tecido genital. (4)

O hipoestrogenismo leva ao afinamento e ressecamento do epitélio vaginal, devido a diminuição do número de fibras de colágeno e elastina com menor vascularização do subepitélio, levando a redução da elasticidade das paredes vaginais e alterações no pH vaginal e na flora comensal. Todas essas modificações levam a alterações funcionais e sexuais, incluindo ressecamento vaginal, dispareunia, ardor e irritação, prurido vulvovaginal, disúria e aumento da frequência de infecções geniturinárias. Alterações vaginais podem levar a sintomas crônicos que pioram com o tempo e dificilmente se resolvem sem tratamento. (5) Foram

relatados como um fator importante no comprometimento da qualidade de vida em pacientes com câncer de mama. (6–8)

O estrogênio tópico é o tratamento mais eficaz para os sintomas de síndrome genitourinária. No entanto, preocupações sobre a absorção sistêmica limitam seu uso, e é comum que haja hesitação em prescrevê-los na comunidade médica para pacientes com câncer de mama. (9,10)

Terapias não hormonais, como lubrificantes e hidratantes vaginais, são as terapias de primeira linha nessa população. No entanto, essas terapias fornecem alívio temporário, não reverte o envelhecimento urogenital e não melhoram as características epiteliais vaginais. (11,12)

Tratamentos não hormonais seguros e eficazes são necessários para melhorar a saúde em longo prazo de mulheres com câncer de mama. Métodos baseados em energia intravaginal (laser e radiofrequência) foram recentemente propostos como opções terapêuticas não farmacológicas para o tratamento de síndrome genitourinária.

Novos dispositivos baseados em energia foram os mais amplamente investigados: laser erbium:YAG não ablativo (laser Er:YAG), laser de CO₂ microablativo fracionado e radiofrequência. Sua principal ação é baseada em efeitos térmicos, resultando em alterações morfológicas nas fibras de colágeno no tecido epitelial vaginal.

O laser de CO₂ funciona vaporizando colunas de tecido por meio da interação entre aquela área específica onde um jato de laser pulsado de CO₂ atua 13. Já o laser Er:YAG tem um modo suave com rajadas sequenciais de pulsos de erbium sem danificar a mucosa. (14) O tipo mais popular de radiofrequência é a radiofrequência transcutânea controlada por temperatura, que usa uma corrente alternada de alta frequência, resultando na desnaturação do colágeno, promovendo a contração de suas fibras, ativando fibroblastos e levando à neocolagênese e subsequente remodelação do tecido (15,16). Eles diferem em suas características e mecanismos de ação. No entanto, presume-se que o efeito fundamental seja uma

via de remodelação vaginal envolvendo neocolagênese e neoangiogênese, estimulando a reestruturação do tecido e revertendo o envelhecimento urogenital. (17–19)

Os dados atuais sugerem resultados positivos promissores na melhora da saúde vaginal e de sintomas como ressecamento vaginal, dispaurenia e disfunção sexual em mulheres pós-menopausa e com histórico de câncer de mama, com eficácia equivalente e sem eventos adversos significativos (20,21). No entanto, poucas revisões sistemáticas avaliaram todos os métodos de energia física para esse contexto, com evidências insuficientes e sem dados sobre radiofrequência. (8, 22, 23)

A radiofrequência é outra técnica minimamente invasiva que está sendo explorada para o tratamento da síndrome geniturinária. Ao aplicar energia de radiofrequência controlada nas camadas mais profundas do tecido vaginal, esta tecnologia estimula a neocolagênese e melhora a vascularização local, resultando em melhora dos sintomas geniturinários, como ressecamento vaginal e disfunção sexual. (30).

O uso de energia física na prática clínica requer mais discussão. Portanto, uma revisão sistemática que visa avaliar o uso de energia física para pacientes com síndrome geniturinária com histórico de câncer de mama se faz necessária.

A melhora da neocolagênese e da vascularização local proporcionada pela tecnologia de radiofrequência tem sido associada à melhora dos sintomas geniturinários. Isso inclui a redução da secura vaginal, dor durante a relação sexual e outros sintomas relacionados (32).

2. OBJETIVO

Esta revisão sistemática da literatura visa avaliar a eficácia e a segurança de métodos físicos (laser e radiofrequência) para tratar síndrome genitourinária em pacientes com histórico de câncer de mama.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Uma busca sistemática foi realizada nas principais bases de dados médicas, incluindo PubMed, MEDLINE e Cochrane Library, utilizando termos de pesquisa relevantes, como "síndrome geniturinária", "câncer de mama" e "laser e radiofrequência". Foram incluídos estudos clínicos randomizados, ensaios controlados e revisões sistemáticas. Nenhuma restrição de idioma ou data foi imposta. Desse modo, o período da busca foi realizado entre dezembro de 2023 e agosto de 2024, sendo os artigos selecionados publicados entre os anos de 2014 a 2023. Os critérios de inclusão e exclusão foram aplicados para selecionar os estudos relevantes para esta revisão.

Os critérios de inclusão utilizados foram os seguintes: ensaios clínicos randomizados e quase randomizados que investigam a eficácia e a segurança de qualquer energia física intravaginal (laser e radiofrequência) em pacientes com histórico de câncer de mama não metastáticos, independentemente da idade, que ainda são sexualmente ativos ou desejam retomar a atividade sexual com um ou mais sintomas de síndrome geniturinária.

Os critérios de exclusão utilizados foram os seguintes: Estudos envolvendo mulheres com câncer recorrente ou metastático, cirurgia pélvica reconstrutiva prévia, infecções genitais ativas e estudos que não avaliam os resultados foram excluídos. Estudos observacionais, relatos de caso, artigos de revisão, relatórios e séries de casos também serão excluídos.

Essa revisão de literatura visou estudos que envolviam população de mulheres com histórico de câncer de mama, que foram submetidas a intervenção de uso de energia intravaginal (laser ou radiofrequência), comparada com grupo de controle, placebo e/ou outro tratamento. Foram selecionados estudos que focavam em elucidar se houve melhorias na atrofia vaginal (ressecamento, dispareunia, prurido e queimação), disfunção sexual, sintomas urinários (incontinência, urgência e frequência) e saúde vaginal.

4. RESULTADOS

Na presente revisão de literatura, foram incluídos 26 estudos que mostravam a utilização do laser vaginal em pacientes com síndrome genitourinária em pacientes pós menopausa. Dentre eles, 23 estudaram laser de dióxido de carbono, 2 estudaram laser de érbio-alumínio e 1 estudou terapia de radiofrequência microablativa. Não foram identificados estudos controlados por placebo. Três estudos incluindo 179 participantes foram ensaios randomizados comparando energia com outros tratamentos, com o tamanho da amostra do estudo variando de 45 a 72, e com a duração de acompanhamento mais longa de 16 semanas após o tratamento. Um total de 16 estudos incluindo 1303 participantes foram prospectivos, e 7 estudos incluindo 1196 participantes foram retrospectivos.

Os resultados histológicos da biópsia vaginal foram relatados em 2 estudos não cegos (13,23) que descreveram alterações consistentes com a restauração do estado pré-menopausa, incluindo aumento de colágeno, coloração de elastina, glicogênio e espessura da mucosa vaginal; descolamento na superfície celular; e um grau melhorado de maturação da superfície de 1 a 3 meses após o tratamento. Os resultados citológicos foram descritos em 3 estudos randomizados (9-11) e 3 estudos prospectivos (12,25,28).

No geral, nenhum evento adverso grave foi relatado nesses estudos. Os efeitos adversos mais comuns pós-tratamento foram sangramento/manchas/corrimento, dor/desconforto vulvovaginal e edema, e descritos como leves a moderados em gravidade, sendo a incidência relatada de 2% a 55%. Disúria, infecção do trato urinário, candidíase e coceira vulvovaginal também foram relatados como efeitos adversos do tratamento. A piora da dispareunia foi relatada em um ensaio randomizado no grupo do laser (9,36). Nenhuma diferença estatística ou clínica em eventos adversos foi determinada entre os grupos em 2 estudos randomizados.

Quando averiguado estudos focados em pacientes com histórico de câncer de mama e síndrome genitourinária, apenas um ensaio clínico randomizado está disponível atualmente (61). Em Mension et al. envolvendo 35 pacientes com história

de câncer de mama com sintomas de atrofia urogenital recebendo inibidores de aromatase, o tratamento com laser de CO2 vaginal mostrou a mesma eficácia que o tratamento com placebo no acompanhamento de um mês (61). Além disso, vários estudos empregaram principalmente modelos prospectivos de braço único, e houve apenas quatro estudos retrospectivos (7,60,71,72) Os tamanhos das amostras foram relativamente pequenos, variando de 16 (72) a 234 (60) pacientes.

Várias configurações usando lasers Er:YAG e CO2 foram usadas em pacientes com câncer de mama. Protocolos de pesquisa envolvem sessões de laser que variam de três a cinco vezes, com intervalos de quatro a oito semanas. Em muitos estudos, três tratamentos de laser são comumente usados. Recentemente, a irradiação a laser para a vagina e toda a genitália externa foi sugerida como mais eficaz. Foi relatado que os lasers Er:YAG e CO2 melhoram a saúde vaginal. A melhora nos sintomas de síndrome genitourinária foi avaliada usando uma VAS de 0 a 10. O tratamento resultou na recuperação da atrofia vaginal e melhorou significativamente a qualidade de vida. Estudos que avaliam a função sexual por meio de pontuações FSFI ou Female Sexual Distress Scale (FSDS) confirmaram melhorias no estado de saúde vaginal. Esses estudos conduziram períodos de acompanhamento estendidos de 24 (60) e 18 meses (8). Os períodos de investigação em muitos estudos variaram de 1 a 12 meses.

Quatro estudos (8,25,65,66) avaliaram a sustentabilidade a longo prazo da melhora dos sintomas de síndrome genitourinária em pacientes com câncer de mama, e os resultados foram promissores. Okui et al. (60) também relataram eficácia em 24 meses em um estudo retrospectivo. Quick et al. (64) destacaram um potencial benefício a longo prazo da terapia a laser ao observar que a função sexual foi melhorada mesmo dois anos após a conclusão do tratamento. Veron et al. (67) demonstraram melhora sustentada na função urinária e sexual por meio de um estudo de acompanhamento de 18 meses. No entanto, houve uma tendência para os efeitos diminuírem seis meses após o tratamento. Siliquini et al. (66) relataram melhorias até 12 meses após a conclusão do tratamento em BCSs. Gambacciani et al. (8) indicaram uma duração de 12-18 meses para a persistência dos efeitos do tratamento a laser.

Salvatore et al. (64) relataram um estudo envolvendo 40 pacientes com histórico de cancer de mama que avaliaram a eficácia da terapia com laser de CO2 fracionado microablativo para sintomas de síndrome genitourinária. Os participantes foram divididos em dois grupos com base em seu status de terapia hormonal. O estudo não encontrou diferenças significativas nos sintomas, saúde vaginal e função sexual entre os dois grupos, sugerindo que a terapia adjuvante não afeta os resultados do tratamento, independentemente do status da terapia hormonal. Pagano et al. (72) relataram que a eficácia da terapia com laser de CO2 foi significativa em 82 pacientes com história de cancer de mama, conforme confirmado por uma análise multivariada, independentemente da idade dos pacientes e do tipo de terapia adjuvante.

Os estudos de Okui et al. (60) e Fidecicchi et al. (62) demonstraram que a expansão da terapia a laser não apenas para a vagina, mas também para a genitália externa melhorou a eficácia do tratamento em pacientes com história de câncer de mama; isso sugere que a causa da síndrome genitourinária em pacientes com história de câncer de mama não se limita à vagina.

Cucinella et al. (76) concluíram a partir de estudos revisados que o laser de érbio vaginal e o ácido hialurônico local são opções seguras para tratar sintomas genitourinários em pacientes com história de câncer de mama. Ambos os tratamentos demonstraram melhorias na saúde urogenital e na qualidade de vida.

A tabela 1 a seguir resume os achados dos presentes estudos disponíveis para população de pacientes com história de câncer de mama e utilização de energia para tratamento de síndrome genitourinária.

Primeiro autor	Ano	País	Projeto	Tipo de laser	Participantes	Número da amostra	Método	Resultados avaliados	Monitoramento subsequente	Resultado	Análise dos resultados
Okui [60]	2023	Japão	Estudo de caso-control e retrospectivo	Laser VEL e Nd:YAG (VEL+Nd:YAG, Fotona)	BCS com GSM, vulvodínia e dispareunia	234	Intervalo de um mês com três sessões de laser	Sintomas avaliados com VAS, FSFI, VHIS e teste de esfregaço de vulvodínia	1, 3, 6, 12 e 24 meses	Ambos os lasers foram eficazes no tratamento da dor GSM.	VEL+Nd:YAG foi mais eficaz para dor vulvar superficial.
Mension [61]	2023	Espanha	ECR	Monalisa Touch (SmartXide2 V2lr, DeKa), laser de CO2 fracionado microablativo	BCSs em tratamento com inibidores de aromatase impactados por VVA	35 tratadas com laser vaginal; 37 tratadas com simulação vaginal	Intervalo de um mês com cinco sessões de laser	VEE, VAS (dispareunia), VHIS, VMI, FSFI, S-BIS, SF-12	1 mês	VEE (↓), VAS (↓), VHI (↑), VMI (↑), FSFI (↑), S-BIS (↓). Demonstrou melhora significativa sem disparidades entre os grupos.	Após um período de acompanhamento de seis meses, o tratamento com laser de CO2 foi observado como seguro. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa em comparação ao grupo placebo.

Fidecicch i [62]	2022	Itália	Estudo de braço duplo, prospectivo	Modo Hyperstack Laser Er:YAG + Laser VEL (Fotona)	Sobreviventes de câncer de mama pós-menopausa com GSM	68	Intervalo de três meses com três sessões de laser	A dispareunia superficial melhorou significativamente em ambos os grupos; o grupo Hyperstack apresentou melhora maior e persistente.	3 meses	O tratamento Hyperstack do introito e do vestíbulo na SBC leva a uma melhora mais significativa na dispareunia superficial.	O grupo VEL+HyperStack resultou em melhorias mais pronunciadas em comparação ao VEL sozinho.
Quick [63]	2021	EUA	Estudo de braço único, prospectivo	Monalisa Touch (SmartXide2 V2lr, DeKa), laser de CO2 fracionado microablativo	VVA em BCSs	59	Intervalo de 30 a 45 dias; total de 3 sessões de laser	FSDS-R, FSFI	12 meses	FSDS-R, FSFI (↑). Melhorou significativamente	Em BCSs, o tratamento com laser de CO2 demonstrou melhorar a função sexual e aliviar a AVV.
Salvatore [64]	2021	Itália	Estudo de braço	Monalisa Touch (SmartXide2 V2lr, DeKa), laser de CO2 fracionado microablativo	VVA em BCSs	40	Intervalo de um mês com 5 sessões de laser	VHIS, SF-12, FSFI, VAS, PCS,	1 mês	VHI (↑), VAS (↓), FSFI (↑). A	Em BCSs, o tratamento com laser de

			único, prospectivo	e2 V2lr, DeKa), laser de CO ₂ fracionado microablativo				MCS12		qualidade de vida apresentou uma melhora significativa, sem distinção discernível entre aqueles que receberam terapia adjuvante e aqueles que não receberam .	CO ₂ fracionado demonstrou melhorar a VVA e a saúde vaginal. Essas melhorias foram observadas sem nenhuma variação relacionada à terapia adjuvante.
Siliquini [65]	2021	Itália	Estudo de braço único, prospectivo	Monalisa Touch (SmartXide2 V2lr, DeKa), laser de CO ₂ fracionado microablativo	VVA em BCSs	45	Intervalo de um mês com três sessões de laser	VHIS, VAS, VVHI	3, 6 e 12 meses	VHIS, VAS e VVHI experimentaram uma melhora substancial e duradoura	Em BCSs, o tratamento com laser vaginal fracionado de CO ₂ resulta em uma melhora duradoura dos sintomas de GSM, oferecendo uma alternativa eficaz e não hormonal.

Veron [66]	2021	França	Estudo de braço único, prospectivo	Monalisa Touch (SmartXide2 V2lr, DeKa), laser de CO2 fracionado microablativo	VVA em BCSs	46	Intervalo de um mês com três sessões de laser	SF-12, FSFI	6 e 12 meses	SF-12 (↓) e FSFI (↑). Nos últimos seis meses, a melhoria nas pontuações FSFI exibiu uma redução, mas o nível de melhoria permaneceu mais alto em comparação à medição inicial de base.	Em BCSs, o tratamento com laser de CO2 demonstrou eficácia na melhoria da saúde vaginal e da função sexual.
Hersante [67]	2020	França	Estudo de braço único, prospectivo	Laser de CO2 (Gynelasetm da Intermedic)	VVA em BCSs	20	Intervalo de um mês com duas sessões de laser	VHIS, FSDI, VAS	6 meses	VHI (↑), FSDI (↑), VAS (↓). Experimentou uma melhoria estatisticamente	Em BCSs, o tratamento com laser de CO2 demonstrou eficácia na melhoria da AVV e da saúde vaginal geral.

										significativa.	
Quick [68]	2020	EUA	Estudo de braço único, prospectivo	Monalisa Touch (SmartXide2 V2lr, DeKa), laser de CO ₂ fracionado microablativo	VVA em BCSs	64	Intervalo de 30 a 45 dias com três a quatro sessões de laser	pH vaginal, PGI, VAS, FSFI	No final do tratamento	VAS (↓), FSFI (↑). Houve melhora na qualidade de vida. O pH vaginal melhorado apresentou redução.	Foi demonstrado que o tratamento com laser de CO ₂ melhora a saúde vaginal, a função sexual e alivia a AVV em SBCs.
Áreas [69]	2019	Brasil	Estudo de braço único, prospectivo	Laser Ethereal-mX Er:YAG (Vydance, Brasil)	VVA em BCSs	24	Intervalo de um mês com três sessões de laser	Função sexual, VHIS, SPEQ	1 mês	Pontuação da função sexual (↑), VHIS (↑). SPEQ melhorou significativamente.	O tratamento com laser Er:YAG demonstrou eficácia na melhoria da saúde vaginal e da função sexual entre BCSs.
Pearson [70]	2019	Austrália	Estudo de braço único, prospectivo	Monalisa Touch (SmartXide2 V2lr, DeKa), laser de CO ₂	VVA em BCSs	25	Intervalo de um mês com três sessões de laser	FSFI, SF-12, VAS, escala Likert	1 mês	FSFI (↑), VAS (↓) Experimentou melhora significativa.	O tratamento com laser de CO ₂ demonstrou eficácia na melhoria da AVV, da função sexual e da

				fracionad o microabla tivo						Qualidade de vida mostrou melhora. satisfação com o tratamento .	qualidade de vida geral em pacientes com BCS.
Mothés [71]	2018	Aleman ha	Estudo de braço único, retrosp ectivo	MCI 31 (Asclepio n, Alemanh a) Dermabla te protocolo dual- phase laser Er:YAG ablativo pulsado	VVA em BCSs	16	Uma sessão	VHIS, pH vaginal	6 semanas	VHIS (↑). Nenhuma diminuição estatística mente significativ a no pH vaginal.	O tratamento a laser Er:YAG demonstrou eficácia na melhoria da saúde vaginal entre os BCSs
Pagano [72]	2018	Itália	Estudo de braço único, retrosp ectivo	Monalisa Touch (SmartXide 2 V2lr, DeKa), la ser de CO 2 fracionad o	VVA em BCSs	82	Intervalo de um mês com três sessões de laser	VAS	1 mês	VAS (↓)	Foi demonstrado que o tratamento com laser de CO 2 melhora a AVV em BCSs.

				microabla tivo							
Becorpi [73]	2017	Itália	Estudo de braço único, prospe ctivo	Monalisa Touch (SmartXid e2 V2lr, DeKa), la ser de CO 2 fracionad o microabla tivo	VVA em BCSs	20	Intervalo de um mês com duas sessões de laser	VHIS, FSFI, VAS	1 mês	VHI (↑), FSFI (↑), VAS (↓)	O tratamento com laser de CO 2 demonstro u melhora na saúde vaginal, função sexual e AVV em BCSs.
Gambacc iani [8]	2017	Itália	Estudo de braço duplo, prospe ctivo	Laser VEL (Fotona)	VVA em BCSs	37	Intervalo de um mês com três sessões de laser	VHIS, VAS	1, 3, 6, 12 e 18 meses	VHIS (↑) e VAS (↓) em 12 meses. Nenhuma diferença estatística mente significativ a observada em 18 meses.	Foi demonstrado que o tratamento com laser Er:YAG melhora a saúde vaginal e alivia a AVV em BCSs.
Pagano [74]	2016	Itália	Estudo de braço único,	Monalisa Touch (SmartXid e2 V2lr,	VVA em BCSs	26	Intervalo de um mês com três sessões de laser	VHIS, VAS	VHIS: 4 semanas; VAS: 11 meses	VHIS (↑) e VAS (↓). Experimen taram uma	Foi demonstrado que o tratamento com

			retrospectivo	DeKa), laser de CO ₂ fracionado microablativo						melhora significativa (sem distinções entre o grupo inibidor de aromatase, tamoxifeno e nenhum grupo de terapia adjuvante).	laser de CO ₂ melhora a saúde vaginal e alivia a AVV em SBCs, sem variações relacionadas à terapia adjuvante.
Pieralli [75]	2016	Itália	Estudo de braço único, prospectivo	Monalisa Touch (SmartXide ² V2lr, DeKa), laser de CO ₂ fracionado microablativo	VVA em BCSs	50	Intervalo de um mês com três sessões de laser	VHIS, VAS	11 meses	VHIS (↑) e VAS (↓)	Foi demonstrado que o tratamento com laser de CO ₂ melhora a saúde vaginal e alivia a AVV em SBCs.
Bojanini [7]	2016	Colômbia	Estudo de braço único, prospectivo	Laser VEL (Fotona)	VVA em BCSs	40	Intervalo de três semanas com duas sessões de laser	Redução da secura vaginal, dispareunia e evitação de relações	12 meses	Melhoria estatisticamente significativa	O tratamento a laser é eficaz e seguro para reduzir os sintomas de GSM em

								sexuais			pacientes com menopausa natural e induzida por terapia.
Bojanini [6]	2014	Colômbia	Intervencionista	Laser VEL (Fotona)	Mulheres com menopausa natural após câncer pós-ginecológico	20 (Grupo A), 20 (Grupo B)	Intervalo de três semanas com duas sessões de laser	Secura vaginal, dispareunia, frequência, satisfação	3 meses	Melhoria estatisticamente significativa	O estudo demonstrou a eficácia e a segurança do tratamento a laser para atrofia vaginal em todos os grupos de mulheres. Os efeitos adversos transitórios foram mínimos.

Tabela 1

Pesquisa de laser vaginal para BCSs

BCS, sobreviventes de câncer de mama; RCT, ensaio clínico randomizado; FSFI, Índice de Função Sexual Feminina; FSDS-R, Escala de Angústia Sexual Feminina Revisada; SF-12, Formulário Curto 12; PCS, Resumo do Componente Físico; MCS12, Resumo do Componente Mental 12; VAS, Escala Visual Analógica; FSDI, Índice de Angústia Sexual Feminina; GSM, síndrome geniturinária da menopausa; ND:YAG, ítrio-alumínio-granada dopado com neodímio; PEG, Impressão Global de Mudança do Paciente; PGI, Impressão Global do Paciente; SPEQ, Questionário Curto de Experiências Pessoais; S-BIS, Escala Espanhola de Imagem Corporal; VEE, elasticidade do epitélio vaginal; VEL, laser de érbio vaginal (modo SMOOTH); VET, espessura do epitélio vaginal; VHIS, Pontuação do Índice de Saúde Vaginal; VMI, Índice de Maturação Vaginal; VVA, atrofia vulvovaginal

5. DISCUSSÃO

A terapia com laser vaginal é uma abordagem não invasiva que está ganhando popularidade no tratamento da síndrome geniturinária. Utilizando tecnologia laser de baixa potência, esta terapia estimula a produção de colágeno e promove a regeneração tecidual na mucosa vaginal, melhorando a lubrificação, elasticidade e saúde geral da vagina. Estudos têm demonstrado que a energia do laser pode penetrar nas camadas mais profundas do tecido vaginal, ativando fibroblastos e promovendo a síntese de novo colágeno. (24)

De acordo com as diretrizes internacionais, terapias não hormonais (hidratantes ou lubrificantes) são o tratamento de primeira linha para atrofia urogenital leve a moderado em pacientes com histórico de câncer de mama. (11) Elas são menos eficazes do que terapias hormonais, frequentemente promovem alívio temporário dos sintomas e requerem reaplicação frequente. Notavelmente, elas não induzem mudanças no epitélio local ou reverterem o envelhecimento urogenital. (42 43)

A energia física intravaginal foi proposta como uma alternativa terapêutica não farmacológica para o tratamento de síndrome genitourinária. Vários estudos avaliaram a eficácia e a segurança da terapia a laser e radiofrequência em mulheres na pós-menopausa com síndrome genitourinária (44). No entanto, a maioria deles exclui mulheres com câncer de mama. Estudos sobre pacientes com histórico de cânceres de mama têm baixa ou muito baixa qualidade de evidência, com poucos dados sobre terapia de radiofrequência intravaginal, embora em 2018, a Food and Drug Administration (FDA) tenha publicado uma declaração sobre o uso de dispositivos vaginais para “rejuvenescimento vaginal, procedimentos cosméticos vaginais ou sintomas da menopausa, incontinência urinária ou função sexual” (45).

Em resposta ao aviso da FDA, um painel de especialistas destacou que todos os dispositivos devem ser credenciados pelas agências reguladoras, e apenas profissionais com habilidades apropriadas e que conheçam as indicações precisas devem ter permissão para usá-los. Eles descrevem que técnicas médicas e cirúrgicas semelhantes podem estar associadas a efeitos adversos. Além disso, eles concordam que estudos de segurança e eficácia de longo prazo são necessários

antes que o tratamento baseado em energia possa ser recomendado como terapia padrão (46).

A estimulação da produção de colágeno e a regeneração tecidual resultantes da terapia com laser vaginal estão associadas à melhoria da lubrificação e elasticidade vaginal. Isso pode beneficiar diretamente pacientes com síndrome geniturinária, aliviando sintomas como secura vaginal e dispareunia (26).

Antecipamos limitações nesta revisão de forma que a maioria dos estudos é realizada na população sem câncer de mama e na alta heterogeneidade de estudos que investigam os efeitos e a segurança dos métodos físicos. A maioria é de centro único e não duplo cego, com acompanhamento de curto prazo.

Até o momento, não há consenso sobre o tratamento de Síndrome Genitourinário moderado/grave em pacientes com câncer de mama. Mais alternativas para tratamento neste grupo são urgentemente necessárias, uma vez que a terapia hormonal é contraindicada, e seus sintomas são mais intensos com tratamentos oncológicos. Evidências robustas são garantidas para serem introduzidas na prática clínica e melhorar a qualidade de vida e a função sexual. Nosso objetivo é superar isso colocando vastas evidências para apoiar diferentes métodos físicos para tratar Síndrome genitoruinaría em pacientes com histórico de câncer de mamas nesta revisão sistemática.

8. CONCLUSÃO

Desse modo, pode-se concluir que há uma necessidade de busca por novos métodos de tratamento de síndrome geniturinária em pacientes com histórico de câncer de mama. A energia com radiofrequência e laser torna-se uma alternativa promissora frente a pacientes que mantêm queixas genituriárias em pacientes que apresentam contraindicação a uso de terapia hormonal e em pacientes que não respondem adequadamente a terapia de primeira linha. Assim, faz-se imprescindível a realização de estudos de boa qualidade para que essa tecnologia seja utilizada de forma segura e eficaz.

REFERÊNCIAS

1. Talaulikar V. Menopause transition: physiology and symptoms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2022;81:3–7. 10.1016/j.bpobgyn.2022.03.003
2. Marino JL, Saunders CM, Emery LI, et al.. Nature and severity of menopausal symptoms and their impact on quality of life and sexual function in cancer survivors compared with women without a cancer history. *Menopause* 2014;21:267–74. 10.1097/GME.0b013e3182976f46
3. Gupta P, Sturdee DW, Palin SL, et al.. Menopausal symptoms in women treated for breast cancer: the prevalence and severity of symptoms and their perceived effects on quality of life. *Climacteric* 2006;9:49–58. 10.1080/13697130500487224
4. Phillips NA, Bachmann GA. The Genitourinary syndrome of Menopause. *Menopause* 2021;28:579–88. 10.1097/GME.0000000000001728
5. Gandhi J, Chen A, Dagur G, et al.. Genitourinary syndrome of Menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:704–11. 10.1016/j.ajog.2016.07.045
6. Quick AM, Zvinovski F, Hudson C, et al.. Fractional Co2 laser therapy for Genitourinary syndrome of Menopause for breast cancer survivors. *Support Care Cancer* 2020;28:3669–77. 10.1007/s00520-019-05211-3
7. Portman DJ, Gass MLS, Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel . Genitourinary syndrome of Menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International society for the study of women's sexual health and the North American Menopause society. *Menopause* 2014;21:1063–8. 10.1097/GME.0000000000000329
8. 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. 10.1016/j.maturitas.2020.08.010
9. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016:CD001500. 10.1002/14651858.CD001500.pub3
10. Biglia N, Bounous VE, D'Alonzo M, et al.. Vaginal atrophy in breast cancer survivors: attitude and approaches among Oncologists. *Clin Breast Cancer* 2017;17:611–7. 10.1016/j.clbc.2017.05.008
11. 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;25:596–608. 10.1097/GME.0000000000001121

12. Garzon S, Apostolopoulos V, Stojanovska L, et al.. Non-Oestrogenic modalities to reverse Urogenital aging. *Prz Menopauzalny* 2021;20:140–7. 10.5114/pm.2021.109772
13. Perino A, Calligaro A, Forlani F, et al.. Vulvo-vaginal atrophy: a new treatment modality using Thermo-Ablative fractional Co2 laser. *Maturitas* 2015;80:296–301. 10.1016/j.maturitas.2014.12.006
14. Vizintin Z, Lukac M, Kazic M, et al.. Erbium laser in Gynecology. *Climacteric* 2015;18 Suppl 1:4–8. 10.3109/13697137.2015.1078668
15. Wańczyk-Baszak J, Woźniak S, Milejski B, et al.. Genitourinary syndrome of Menopause treatment using lasers and temperature-controlled radiofrequency. *Prz Menopauzalny* 2018;17:180–4. 10.5114/pm.2018.81743
16. Kamilos MF, Costa APF, Sarmiento ACA, et al.. New therapeutic option in Genitourinary syndrome of Menopause: pilot study using Microablative fractional radiofrequency. *Front Reprod Health* 2021;3:779421. 10.3389/frph.2021.779421
17. Jugulytė N, Žukienė G, Bartkevičienė D. Emerging use of vaginal laser to treat Genitourinary syndrome of Menopause for breast cancer survivors: A review. *Medicina (Kaunas)* 2023;59:132. 10.3390/medicina59010132
18. Becorpi A, Campisciano G, Zanotta N, et al.. Fractional CO. *Lasers Med Sci* 2018;33:1047–54. 10.1007/s10103-018-2471-3
19. Sarmiento ACA, Lirio JF, Medeiros KS, et al.. Physical methods for the treatment of Genitourinary syndrome of Menopause: A systematic review. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;153:200–19. 10.1002/ijgo.13561
20. Filippini M, Porcari I, Ruffolo AF, et al.. Co2-laser therapy and Genitourinary syndrome of Menopause: A systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2022;19:452–70. 10.1016/j.jsxm.2021.12.010
21. Jang YC, Leung CY, Huang HL. Comparison of severity of Genitourinary syndrome of Menopause symptoms after carbon dioxide laser vs vaginal estrogen therapy: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2232563. 10.1001/jamanetworkopen.2022.32563
22. Athanasiou S, Pitsouni E, Douskos A, et al.. Intravaginal energy-based devices and sexual health of female cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2020;35:1–11. 10.1007/s10103-019-02855-9
23. Knight C, Logan V, Fenlon D. A systematic review of laser therapy for vulvovaginal atrophy/Genitourinary syndrome of Menopause in breast cancer survivors. *Ecancermedicalscience* 2019;13:988. 10.3332/ecancer.2019.988
24. Farage, M. A., Miller, K. W., & Ledger, W. J. (2015). Determining the cause of vulvovaginal symptoms. *Obstetrics and Gynecology Clinics*, 42(3), 331–346.
25. Gaspar, A., Brandi, H., Gomez, V., & Luque, D. (2016). Efficacy of Erbium: YAG Laser Treatment Compared to Topical Estriol Treatment for Symptoms of

Genitourinary Syndrome of Menopause. *Lasers in Surgery and Medicine*, 48(2), 160–168.

26. Zerbinati, N., Serati, M., Origoni, M., Candiani, M., Iannitti, T., & Salvatore, S. (2017). Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers in Medical Science*, 32(3), 685–691.

27. Karabacak, O. R., Ozcan, S. S., Çelen, Ş., & Coşkun, B. (2020). The effect of fractional carbon dioxide laser treatment on sexual function, quality of life, and self-esteem in women with stress urinary incontinence. *International Urogynecology Journal*, 31(5), 1043–1048.

28. Athanasiou, S., Pitsouni, E., Antonopoulou, S., Zacharakis, D., Salvatore, S., & Falagas, M. E. (2016). The effect of microablative fractional CO2 laser on vaginal flora of postmenopausal women. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 204, 1–4.

29. Salvatore, S., Nappi, R. E., Zerbinati, N., Calligaro, A., Ferrero, S., Origoni, M., ... Candiani, M. (2018). A 12-week treatment with fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy: A pilot study. *Climacteric*, 21(1), 51–55.

30. Alinsod, R. M. (2017). Transcutaneous temperature-controlled radiofrequency for orgasmic dysfunction. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 24(2), 211–215.

31. Salvatore, S., Nappi, R. E., Zerbinati, N., Calligaro, A., Ferrero, S., Origoni, M., ... Candiani, M. (2015). A 12-week treatment with fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy: A pilot study. *Climacteric*, 21(1), 51–55.

32. Zerbinati, N., Serati, M., Origoni, M., Candiani, M., Iannitti, T., & Salvatore, S. (2017). Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers in Medical Science*, 32(3), 685–691.

33. Athanasiou, S., Pitsouni, E., Antonopoulou, S., Zacharakis, D., Salvatore, S., & Falagas, M. E. (2017). The effect of microablative fractional CO2 laser on vaginal flora of postmenopausal women. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 204, 1–4

34. Lukacz ES, Lawrence JM, Burchette RJ, et al.. The use of visual analog scale in Urogynecologic research: a Psychometric evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:165–70. 10.1016/j.ajog.2004.04.047

35. Wiegel M, Meston C, Rosen R. The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J Sex Marital Ther* 2005;31:1–20. 10.1080/00926230590475206

36. Skorupska K, Grzybowska ME, Kubik-Komar A, et al.. Identification of the Urogenital distress Inventory-6 and the Incontinence impact Questionnaire-7 cutoff

scores in urinary incontinent women. *Health Qual Life Outcomes* 2021;19:87. 10.1186/s12955-021-01721-z

37. Bristol Urological Institute . *The International consultation on Incontinence questionnaire [online] 2014-2022*. Available: <https://iciq.net>

38. Weber MA, Limpens J, Roovers JPWR. Assessment of vaginal atrophy: a review. *Int Urogynecol J* 2015;26:15–28. 10.1007/s00192-014-2464-0

39. McEndree B. Clinical application of the vaginal maturation index. *Nurse Pract* 1999;24:48,

40. Chee WJY, Chew SY, Than LTL. Vaginal Microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. *Microb Cell Fact* 2020;19:203. 10.1186/s12934-020-01464-4 Available: 10.1186/s12934-020-01464-4

41. Ware J, Kosinski M, Keller SD. A 12-item short-form health survey: construction of scales and preliminary tests of Reliability and validity. *Med Care* 1996;34:220–33. 10.1097/00005650-199603000-00003

42. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/Genitourinary syndrome of Menopause: how important is vaginal lubricant and Moisturizer composition *Climacteric* 2016;19:151–61. 10.3109/13697137.2015.1124259

43. Sarmento ACA, Kamilos MF, Costa APF, et al.. Use of Moisturizers and lubricants for vulvovaginal atrophy. *Front Reprod Health* 2021;3:781353. 10.3389/frph.2021.781353

44. Sarmento ACA, Fernandes FS, Maia RR, et al.. Microablative fractional radiofrequency for sexual dysfunction and vaginal Trophism: A randomized clinical trial. *Clinics (Sao Paulo)* 2023;78:100293. 10.1016/j.clinsp.2023.100293

45. Gottlieb S. Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D . On efforts to safeguard women’s health from deceptive health claims and significant risks related to devices marketed for use in medical procedures for vaginal rejuvenation. 2018.

46. Escribano JJ, González-Isaza P, Tserotas K, et al.. In response to the FDA warning about the use of Photomedicine in Gynecology. *Lasers Med Sci* 2019;34:1509–11. 10.1007/s10103-019-02744-1

47. Politano CA, Costa-Paiva L, Aguiar LB, et al.. Fractional Co2 laser versus Promestriene and lubricant in Genitourinary syndrome of Menopause: a randomized clinical trial. *Menopause* 2019;26:833–40. 10.1097/GME.0000000000001333

48. Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, et al.. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional Co2 laser compared with topical Estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* 2018;25:21–8. 10.1097/GME.0000000000000955

49. 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;28:1243–51. 10.1007/s12282-021-01260-x

50. Li F, Picard-Fortin V, Maheux-Lacroix S, et al.. The efficacy of vaginal laser and other energy-based treatments on genital symptoms in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2021;28:668–83. 10.1016/j.jmig.2020.08.001
51. Lukač M, Hreljac I, Terlep S, Tettamanti M: Intense heat-shock biomodulation (i-HBM) of skin and mucous cells with the Fotona SMOOTH® Er:YAG laser modality. *J Laser Health Acad.* 2022, 1:1-10.
52. Franić D, Fističić I: Laser therapy in the treatment of female urinary incontinence and genitourinary syndrome of menopause: an update. *Biomed Res Int.* 2019, 019:1576359. 10.1155/2019/1576359
53. Lapii GA, Yakovleva AY, Neimark AI: Structural reorganization of the vaginal mucosa in stress urinary incontinence under conditions of Er:YAG laser treatment. *Bull Exp Biol Med.* 2017, 162:510-4. 10.1007/s10517-017-3650-0
54. Gaspar A, Silva J, Calderon A, Di Placido V, Vizintin Z: Histological findings after non-ablative Er:YAG laser therapy in women with severe vaginal atrophy. *Climacteric.* 2020, 23:S11-3. 10.1080/13697137.2020.1764525
55. Okui N, Okui M, Gambacciani M: Is erbium/neodymium laser combination therapy an effective treatment option for interstitial cystitis/bladder pain syndrome with vulvodynia?. *Cureus.* 2022, 14:e31228. 10.7759/cureus.31228
56. Bizjak Ogrinc U, Senčar S, Luzar B, Lukanović A: Efficacy of non-ablative laser therapy for lichen sclerosus: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019, 41:1717-25. 10.1016/j.jogc.2019.01.023
57. Salvatore S, Athanasiou S, Candiani M: The use of pulsed CO2 lasers for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015, 27:504-8. 10.1097/GCO.0000000000000230
58. Salvatore S, Leone Roberti Maggiore U, Athanasiou S, Origoni M, Candiani M, Calligaro A, Zerbinati N: Histological study on the effects of microablative fractional CO2 laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study. *Menopause.* 2015, 22:845-9. 10.1097/GME.0000000000000401
59. Lev-Sagie A: Vulvar and vaginal atrophy: physiology, clinical presentation, and treatment considerations . *Clin Obstet Gynecol.* 2015, 58:476-91.
60. Okui N, Okui M, Kouno Y, Nakano K, Gambacciani M: Efficacy of two laser treatment strategies for breast cancer survivors with genitourinary syndrome of menopause. *Cureus.* 2023, 15:e38604. 10.7759/cureus.38604
61. Mension E, Alonso I, Anglès-Acedo S, et al.: Effect of fractional carbon dioxide vs sham laser on sexual function in survivors of breast cancer receiving aromatase inhibitors for genitourinary syndrome of menopause. *JAMA Netw Open.* 2023, 6:e2255697. 10.1001/jamanetworkopen.2022.55697
62. Fidecicchi T, Gaspar A, Gambacciani M: Superficial dyspareunia treatment with hyperstacking of erbium:yttrium-aluminum-garnet SMOOTH laser: a short-term, pilot

study in breast cancer survivors. *Menopause*. 2023, 30:174-8. 10.1097/GME.0000000000002118

63. Quick AM, Zvinovski F, Hudson C, et al.: Patient-reported sexual function of breast cancer survivors with genitourinary syndrome of menopause after fractional CO₂ laser therapy. *Menopause*. 2021, 28:642-9. 10.1097/GME.0000000000001738

64. Salvatore S, Pitsouni E, Grigoriadis T, Zacharakis D, Pantaleo G, Candiani M, Athanasiou S: CO₂ laser and the genitourinary syndrome of menopause: a randomized sham-controlled trial. *Climacteric*. 2021, 24:187-93. 10.1080/13697137.2020.1829584

65. Siliquini GP, Bounous VE, Novara L, Giorgi M, Bert F, Biglia N: Fractional CO₂ vaginal laser for the genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors. *Breast J*. 2021, 27:448-55. 10.1111/tbj.14211

66. Veron L, Wehrer D, Annerose-Zéphir G, et al.: Effects of local laser treatment on vulvovaginal atrophy among women with breast cancer: a prospective study with long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2021, 188:501-9. 10.1007/s10549-021-06226-3

67. Hersant B, Werkoff G, Sawan D, et al.: Carbon dioxide laser treatment for vulvovaginal atrophy in women treated for breast cancer: preliminary results of the feasibility EPIONE trial. *Ann Chir Plast Esthet*. 2020, 65:e23-31. 10.1016/j.anplas.2020.05.002

68. Quick AM, Zvinovski F, Hudson C, et al.: Fractional CO₂ laser therapy for genitourinary syndrome of menopause for breast cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2020, 28:3669-77. 10.1007/s00520-019-05211-3

69. Arêas F, Valadares AL, Conde DM, Costa-Paiva L: The effect of vaginal erbium laser treatment on sexual function and vaginal health in women with a history of breast cancer and symptoms of the genitourinary syndrome of menopause: a prospective study. *Menopause*. 2019, 26:1052-8. 10.1097/GME.0000000000001353

70. Pearson A, Booker A, Tio M, Marx G: Vaginal CO₂ laser for the treatment of vulvovaginal atrophy in women with breast cancer: LAAVA pilot study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019, 178:135-40. 10.1007/s10549-019-05384-9

71. Mothes AR, Runnebaum M, Runnebaum IB: Ablative dual-phase erbium:YAG laser treatment of atrophy-related vaginal symptoms in post-menopausal breast cancer survivors omitting hormonal treatment. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018, 144:955-60. 10.1007/s00432-018-2614-8

72. Pagano T, De Rosa P, Vallone R, et al.: Fractional microablative CO₂ laser in breast cancer survivors affected by iatrogenic vulvovaginal atrophy after failure of nonestrogenic local treatments: a retrospective study. *Menopause*. 2018, 25:657-62. 10.1097/GME.0000000000001053

73. Becorpi A, Campisciano G, Zanotta N, et al.: Fractional CO₂ laser for genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: clinical,

immunological, and microbiological aspects. *Lasers Med Sci.* 2018, 33:1047-54. 10.1007/s10103-018-2471-3

74. Pagano T, De Rosa P, Vallone R, et al.: Fractional microablative CO2 laser for vulvovaginal atrophy in women treated with chemotherapy and/or hormonal therapy for breast cancer: a retrospective study. *Menopause.* 2016, 23:1108-13. 10.1097/GME.0000000000000672

75. Pieralli A, Fallani MG, Becorpi A, et al.: Fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy (VVA) dyspareunia relief in breast cancer survivors. *Arch Gynecol Obstet.* 2016, 294:841-6. 10.1007/s00404-016-4118-6

76. Cucinella L, Tiranini L, Cassani C, Martella S, Nappi RE: Genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: current perspectives on the role of laser therapy. *Int J Womens Health.* 2023, 15:1261-82. 10.2147/IJWH.S414509