



POLIANA CORDEIRO CÉSAR PACHELLO

**ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS E FUNCIONAIS DA MUCOSA VAGINAL
E SUA RELAÇÃO COM A FUNÇÃO SEXUAL DE MULHERES COM
FALÊNCIA OVARIANA PREMATURA**

***MICROBIOLOGICAL AND FUNCTIONAL ASPECTS OF THE VAGINAL
MUCOSA AND ITS RELATIONSHIP WITH SEXUAL FUNCTION OF
WOMEN WITH PREMATURE OVARIAN FAILURE***

**CAMPINAS
2013**



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

POLIANA CORDEIRO CÉSAR PACELLO

**ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS E FUNCIONAIS DA MUCOSA
VAGINAL E SUA RELAÇÃO COM A FUNÇÃO SEXUAL DE
MULHERES COM FALÊNCIA OVARIANA PREMATURA**

Orientadora: Prof^a. Dr^a. CRISTINA LAGUNA BENETTI PINTO
Coorientador: Prof. Dr. PAULO CÉSAR GIRALDO

***MICROBIOLOGICAL AND FUNCTIONAL ASPECTS OF THE VAGINAL
MUCOSA AND ITS RELATIONSHIP WITH WOMEN WITH PREMATURE
OVARIAN FAILURE***

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do Título de Mestra em Ciências da
Saúde, área de concentração em Fisiopatologia Ginecológica.

*Dissertation submitted to the Programme of Obstetrics
and Gynecology of the Faculdade de Ciências Médicas for
obtaining the title of Master in Health Sciences in the
concentration area of Gynechological Fisiophathology.*

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO
DEFENDIDA PELA ALUNA POLIANA CORDEIRO CÉSAR PACELLO
E ORIENTADA PELA Prof^a. Dr^a. CRISTINA LAGUNA BENETTI PINTO**

Assinatura do Orientador

Campinas, 2013

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
MARISTELLA SOARES DOS SANTOS – CRB8/8402
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

P115a Pacello, Poliana Cordeiro César, 1966-
Aspectos microbiológicos e funcionais da mucosa vaginal e sua relação com função sexual de mulheres com falência ovariana prematura / Poliana Cordeiro César Pacello. -- Campinas, SP : [s.n.], 2013.

Orientador: Cristina Laguna Benetti Pinto.
Coorientador: Paulo César Giraldo.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Dispareunia. 2. Insuficiência ovariana primária.
3. Sexualidade. I. Pinto, Cristina Laguna Benetti, 1959-.
II. Giraldo, Paulo César, 1956-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Microbiological and functional aspects of the vaginal mucosa and its relationship with sexual function of women with premature ovarian failure.

Palavras-chave em inglês:

Dyspareunia
Primary ovarian insufficiency
Sexuality

Área de concentração: Fisiopatologia Ginecológica

Titulação: Mestra em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Cristina Laguna Benetti Pinto [Orientador]
Ilza Maria Urbano Monteiro
Eliana Aguiar Petri Nahas

Data da defesa: 07-08-2013

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

Diagramação e arte-final: Assessoria Técnica do CAISM (ASTEC)

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: POLIANA CORDEIRO CÉSAR PACELLO

Orientador: Prof^a. Dr^a. CRISTINA LAGUNA BENETTI PINTO

Coorientador: Prof. Dr. PAULO CÉSAR GIRALDO

Membros:

1. Cristina Laguna Benetti Pinto

2. Ilza Maria Urbano Monteiro

3. Eliana Aguiar Petri Nahas

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 07/08/2013

201323111

Dedico este trabalho...

*Ao meu marido Paulo,
pelas horas de paciência, de discussões e críticas que
me permitiram o crescimento intelectual neste projeto,
e pelo grande incentivo profissional que sempre recebo com amor.*

*Às minhas filhas Isadora e Helena,
que são a fonte da minha inspiração.*

Agradecimentos

Agradeço à minha orientadora, Profa. Dra. Cristina Laguna Benetti Pinto, por me ajudar a transformar um estágio no desafio do mestrado.

Agradeço ao meu coorientador, Prof. Dr. Paulo César Giraldo, pelas intervenções precisas e resolutivas.

Agradeço aos meus pais, Elen e Ely, que sempre me estimularam e investiram no meu desenvolvimento intelectual e profissional, e por toda a paciência para os meus desabafos.

Agradeço às professoras Sirlei Siani Moraes e Cleide Aparecida Moreira Silva, pela disponibilidade em receber minhas dúvidas e transformá-las em resultados.

Agradeço a todas as pacientes por mim atendidas durante este projeto, que contribuíram para que esta pesquisa se realizasse.

Agradeço a todos os funcionários do CAISM, em especial à Edinalva Rodrigues de Oliveira, companheira das manhãs de segundas-feiras e que tanto me ajudou no atendimento às pacientes.

Agradeço à Márcia Fatobeni pela presteza em me ajudar a distância.

Agradeço aos amigos e professores deste Departamento pelas aulas construtivas e críticas durante o curso.

Agradeço a toda equipe do Ambulatório de Planejamento Familiar pelo carinho e apoio incondicional.

Agradeço aos funcionários da Comissão de Pós- Graduação, em especial à Denise Barbosa Amadio, por sua solicitude de sempre em tirar as minhas dúvidas e pelo grande carinho.

Agradeço à Cylene Camargo e à Maria do Rosário G. R. Zullo. pelo carinho e paciência para a realização da arte-final de minha dissertação.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	viii
Resumo	x
Summary	xii
1. Introdução	14
1.1. Falência ovariana prematura.....	14
1.2. Sexualidade feminina	19
1.3. Hipoenstrogonismo e Mucosa Vaginal.....	23
1.4. Falência ovariana prematura e disfunção sexual.....	25
2. Objetivos	30
2.1. Objetivo geral	30
2.2. Objetivos específicos.....	30
3. Publicação.....	31
4. Conclusões.....	53
5. Referências Bibliográficas.....	54
6. Anexos	62
6.1. Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	62
6.2. Anexo 2 – Ficha de identificação	63
6.3. Anexo 3 – IFSF – Índice de Função Sexual Feminina.....	64
6.4. Anexo 4 – Características da população em estudo e exame ginecológico.....	69
6.5. Anexo 5 – Escore vaginal (<i>Vaginal Health Index</i>)	71
6.6. Anexo 6 – Aprovação do Comitê de Ética	72

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

BISF-W – *Brief Index of Sexual Function for Women*

CAISM – Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher

CID-10 – Classificação Internacional de Doenças

CSFQ – *Changes in Sexual Functioning Questionnaire*

DISF/DISF-SR – *Derogatis Interview for Sexual Functioning*

DS – Disfunção Sexual

ER-alpha – Receptor de Estrogênio alfa

ER-beta – Receptor de Estrogênio beta

FIV – Fertilização *in vitro*

FOP – Falência ovariana prematura

FSFI – *Female Sexual Function Index*

FSH – Hormônio Folículo-Estimulante

FSHR – Receptor do Hormônio Folículo-Estimulante

GALT – Galactose-1-fosfatase uridiltransferase

GRISS – *Golombok-Rust Inventory of Sexual Satisfaction*

- LH** – Hormônio Luteinizante
- LRH** – Receptor do Hormônio Luteinizante
- MDM-IV** – Manual de Doença Mental- 4ª edição
- OMS** – Organização Mundial da Saúde
- SPEQ** – *Short Personal Experience Questionnaire*
- TH** – Terapia Hormonal
- UNICAMP** – Universidade Estadual de Campinas
- WHI** – *Women's Health Initiative*

Resumo

Introdução: Em mulheres com falência ovariana prematura (FOP) em uso de terapia hormonal (TH) os aspectos microbiológicos e funcionais da mucosa vaginal e sua relação com a função sexual (FS) não está clara. Não está claro também se a FS em mulheres com FOP está mais relacionada a questões emocionais ou a problemas orgânicos. **Objetivo:** Avaliar a função sexual em mulheres com FOP em uso de TH e correlacioná-la com algumas características da mucosa vaginal de mulheres. Identificar o escore de lubrificação e dor no ato sexual e relacioná-los com as características da mucosa vaginal. **Desenho do estudo:** Corte transversal com 36 mulheres com FOP em uso de TH, acompanhadas no Ambulatório de Ginecologia Endócrina do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, pareadas por idade (± 2 anos) com 36 mulheres com função gonadal normal; todas sexualmente ativas e referindo pelo menos uma relação sexual no último mês. Avaliou-se função sexual através do *questionário Female Sexual Function Index (FSFI)*, o trofismo vaginal através da citologia hormonal vaginal, pH e escore vaginal e a flora vaginal através do teste de amina, bacterioscopia e cultura de fungo. **Resultados:** As mulheres pareadas por idade apresentaram no grupo FOP $33,8 \pm 6,1$ anos e controles $34,9 \pm$

6,1 anos e tinham relacionamento conjugal estável (91,7% e 97,2% para FOP e controle, respectivamente). O *FSFI* mostrou escore total para o grupo FOP e controles, respectivamente, de $21,3 \pm 6,3$ vs. $27,9 \pm 3,4$ ($p < 0,0001$), com pior desempenho sexual na presença da falência gonadal. Também se observou diferença significativa, com mais dor e pior lubrificação, no grupo com FOP do que nos controles. O escore vaginal mostrou pior trofismo da mucosa vaginal no grupo FOP ($20,8 \pm 3,5$) em relação ao controle ($23,4 \pm 1,8$), $p < 0,0001$. O estudo de citologia hormonal e do pH vaginal não evidenciou diferenças. Da mesma forma, a flora vaginal, o teste de amina, a bacterioscopia e a cultura de fungo foram semelhantes nos dois grupos. . O escore vaginal não apresentou correlação direta ou indireta com os domínios dor e lubrificação ou escore total no questionário *FSFI*.

Conclusão: Mulheres com FOP em uso de TH apresentaram aspectos microbiológicos e funcionais normais, com exceção do escore vaginal, além de pior FS do que mulheres de mesma idade na menacme. Estes achados sugerem que o uso de estrógeno sistêmico em mulheres com FOP não foi suficiente para melhorar a lubrificação e a dispareunia, apesar de conferir trofismo e flora vaginais normais indicando a necessidade de terapêutica sexual específica.

Palavras-chave: Falência ovariana prematura, sexualidade, disfunção sexual, escore vaginal, *FSFI*.

Summary

Introduction: In women with Premature Ovarian Failure (POF) using hormonal therapy (HT) the microbiological and functional aspects of the vaginal mucosa and its relationship with sexual function (SF) is not clear. It is also unclear if SF in women with POF is more related to issues in emotional or physical problems.

Objective: To evaluate SF in women with POF using HT and to correlate to some characteristics of the vaginal mucosa. To identify the lubrication and pain score during the intercourse and to correlate with the vaginal mucosa characteristics. **Study design:** Matched cross-sectional study between 36

women with POF and 36 women of the same age (± 2 years) with normal ovarian function, accompanied by the Endocrine Gynecology Clinic, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences at the State University of Campinas. Women were sexually active and had at least one sexual intercourse in the last month. Sexual function was assessed using the Female Sexual Function Index questionnaire (FSFI). The trophism was determined by vaginal hormonal cytology, pH and vaginal health index. The vaginal flora was identified by amine test, bacterioscopy and culture for fungi.

Results: Women showed a similar age – in the POF group were 33.8 ± 6.1

years and in the control group were 34.9 ± 6.1 ($p=0.296$) - and had stable marital status (91.7% and 97.2% respectively for POF and control, $p = ns$). The sexual function of women with POF resulted in the total score of 21.3 ± 6.3 vs. 27.9 ± 3.4 for control group ($p<0.0001$). The vaginal health index showed better trophism in the control group than in the POF group (23.4 ± 1.8 vs 20.8 ± 3.5 , $p < 0.0001$), both with trophic scores. There was more pain and poorer lubrication in the group with POF than in controls. The study of the vaginal hormonal cytology and vaginal pH showed no differences. Likewise the vaginal flora, the amine test, the bacterioscopy and culture for fungi were similar in both groups. The vaginal health index did not correlated directly or indirectly to the domains of pain and lubricating or FSFI total score on the questionnaire. **Conclusion:** There were no changes in the vaginal mucosa of women with POF in use of hormonal therapy to justify the worse lubrication or higher prevalence of pain during intercourse. These findings suggest that the use of systemic estrogen in women with POF is not enough to improve lubrication and to decrease pain despite conferring similar trophism and vaginal flora, which suggests the need of specific sexual therapeutic approach.

Key Words: Premature ovarian failure, vaginal trophism, vagina health index, sexual dysfunction, dyspareunia, *FSFI*.

1. Introdução

1.1. Falência ovariana prematura

A falência ovariana prematura (FOP) é definida como uma condição que leva à irregularidade menstrual e/ou amenorreia, com diminuição dos níveis de estrógeno e elevação das gonadotrofinas (amenorreia hipoestrogênica hipergonadotrófica) em mulheres abaixo dos 40 anos (1-8).

Historicamente, na década de 30, os clínicos já haviam observado elevação dos níveis de gonadotrofinas em condições de “menopausa precoce” (denominação dada a este quadro clínico à época). Nos anos 50, Atria, examinando 20 mulheres, descreveu características clínicas de FOP que incluíam amenorreia antes dos 40 anos, sintomas e sinais de hipoestrogenismo, associação com doença viral e a eficácia da terapia hormonal (1,6). Na década de 60, Jones e Moraes-Ruehsen descreveram pacientes com elevados níveis de gonadotrofinas, com inúmeros folículos e resistentes à indução ovariana (2).

Observando-se diferentes trabalhos ao longo de várias décadas, vê-se que os autores discutem qual seria o melhor termo para definir a condição de amenorreia intermitente hipoestrogênica e hipergonadotrófica. Inicialmente, nos anos 50, os autores referiam-se à menopausa precoce, termo posteriormente evitado pela conotação de envelhecimento que trazia ao diagnóstico de mulheres jovens. Propôs-se, então, o nome FOP - utilizado frequentemente até hoje. No entanto, o termo falência trazia a conotação de cessação total da função ovariana, o que se descobriu não ser correto, uma vez que essas mulheres poderiam apresentar irregularidades menstruais alternadas com períodos de amenorreia e, por isso mesmo, possibilitando que algumas engravidassem. Aceitou-se então o termo disfunção prematura ovariana. Atualmente, alguns autores preferem o termo insuficiência ovariana prematura para ratificar a ideia de que os ovários não estão definitivamente e irreversivelmente disfuncionais, mas o termo mais aceito e conhecido ainda é FOP (1,2,6).

A FOP tem baixa prevalência - aproximadamente 1% das mulheres - sendo 1:1000 em pacientes abaixo dos 30 anos, 1:250 ao redor dos 35 anos e 1:100 aos 40 anos (9). Ocorre em 10% a 28% das mulheres com amenorreia primária e 4% a 18% das com amenorreia secundária (3-7). Frequentemente é idiopática, podendo ser também resultante de causa genética, enzimática, síndrome metabólica, alteração autoimune, cirúrgica, ou após tratamento químico e radioterápico (1-8,10).

De acordo com a etiologia, a FOP pode ser subdividida em duas categorias: *depleção folicular* e *disfunção folicular* (1,6,11).

A *depleção folicular* pode ocorrer por uma *deficiência no número de folículos* devido à apoptose oocitária, com consequente diminuição dos oócitos ovarianos ao nascimento. Podem apresentar cariótipo normal e neste caso é idiopática. Outra causa da *depleção folicular decorre de atresia folicular acelerada*. Está associada a causas iatrogênicas, agentes virais, doenças autoimunes e causas genéticas (1,4,6).

A *disfunção folicular* pode ser idiopática e por deficiência enzimática. A disfunção folicular indica que há folículos remanescentes no ovário, porém um processo patológico impede seu funcionamento normal (1,4,6).

Na *depleção folicular com atresia acelerada* de causa genética, pode-se observar mulheres com cariótipo normal e as alterações que envolvem o cromossomo X estão associadas a algumas patologias, como síndrome de Turner e síndrome do X Frágil. Na síndrome de Turner, a incidência é de 1:2500 nascidos vivos do sexo feminino e geneticamente cerca de 57% apresentam cariótipo 45X, e os 43% restantes são representados por deleções completas do braço curto do X, resultando em isocromossomia para o braço longo do X [46,Xi (Xq)] e deleção parcial do braço curto do X [46,X (XP)]. As alterações cromossômicas mais frequentes são 45,XO, 46XX/45XO, 46,XX/47,XXX com incidência de 5% a 40% (4,6). A síndrome do X Frágil é caracterizada por premutações no gene FMR1 (que está ligado à formação de dendritos nos neurônios) e apresenta-se em aproximadamente 6% das mulheres com 46XX e FOP espontânea com história familiar. Clinicamente, as pacientes apresentam retardo mental e amenorreia primária (1,2,4,6,8).

Outro exemplo de patologia associada à *depleção folicular por atresia acelerada* é a galactosemia, um transtorno autossômico recessivo que leva à deficiência na enzima galactose-1-fosfatase uridiltransferase (GALT). Nesta patologia, as mulheres desenvolvem alterações hepatocelulares, renais, oculares e neurológicas decorrente da deposição de galactose e seus metabólitos. De acordo com um estudo, 81% de 47 mulheres afetadas pela galactosemia desenvolveram FOP com amenorreia primária. A autópsia de um neonato com galactosemia revelou folículos primordiais, mas nenhum folículo em desenvolvimento, reforçando a ideia de que uma atresia acelerada depleta os oócitos após o nascimento e antes da puberdade (6).

As gonadotrofinas FSH e LH e o eixo hipotálamo-hipófise-ovário são vitais para o funcionamento ovariano. Quando ocorrem mutações dos genes responsáveis pela síntese dos receptores de FSH (FSFR) e LH (LHR) pode ocorrer atresia folicular levando à FOP (7).

A *depleção com atresia folicular acelerada associada* a doenças autoimunes são múltiplas como: doenças endócrino-tireoideanas, hipoparatiroidismo, *diabetes mellitus*, e não endócrinas, como púrpura trombocitopênica idiopática, vitiligo, candidíase crônica, anemia hemolítica autoimune, anemia perniciosa, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, doença de Crohn, síndrome de Sjögren. No entanto, clinicamente, a insuficiência autoimune do ovário é mais discutida nos estudos sob três aspectos: em associação com a doença de Addison (cerca de 2% a 10%) ou isolada ou associada com outra doença autoimune como *Diabetes mellitus*, *Miastenia gravis* e Tireoidite de Hashimoto (4,7). Nas *causas*

iatrogênicas da depleção folicular podem ser observadas as cirurgias pélvicas com ooforectomia, ou mesmo cirurgias que afetam o suprimento sanguíneo ou causam intensos processos inflamatórios e levam às lesões nos ovários, bem como radioterapias pélvicas e quimioterapias (4,7).

Em relação à *disfunção folicular* observam-se *causas idiopáticas e causas por deficiência enzimática*, como colesterol desmolase, 17 α -hidroxilase e 17-20 desmolase (4,6). As pacientes com deficiência de colesterol desmolase são incapazes de produzir qualquer esteróide biologicamente ativo e, portanto, raramente sobrevivem à vida adulta. Pacientes com deficiência da enzima 17 α -hidroxilase e 17-20 desmolase, enzimas com importante papel na síntese ovariana de estradiol, apresentam amenorreia primária, retardo puberal e aumento dos níveis de gonadotrofinas, apesar da presença de folículos primordiais no ovário (hiperplasia adrenal congênita) (4,6,11).

A avaliação laboratorial através de duas dosagens de FSH, com intervalo de pelo menos um mês, mostra valores acima de 40 UI/L nas mulheres com amenorreia secundária e podem ser observados sinais e sintomas como irregularidade menstrual algum tempo antes de se tornarem amenorreicas. Nessa fase podem apresentar sintomas vasomotores como fogachos, suores noturnos, distúrbios do sono, além de sintomas urogenitais como vaginites, ressecamento vaginal e dispareunia (1,2,6,8).

No diagnóstico da FOP, a história clínica revela amenorreia primária ou secundária. Para mulheres com amenorreia secundária, a indicação de cariótipo

é discutível, mas na amenorreia primária está sempre indicado.(4). Outros autores realizam o exame abaixo de 35 anos (1,5,6). O teste de progesterona isoladamente não está indicado devido ao funcionamento intermitente do ovário. Cerca de 50% das mulheres respondem positivamente ao teste de progesterona, levando a um possível atraso no diagnóstico (2).

O tratamento das mulheres com FOP visa principalmente ao alívio dos sintomas e à prevenção da osteoporose (1,2,4,6,7). Por se tratar de um grupo de mulheres jovens, os estudos recomendam a manutenção do tratamento hormonal até os 50 anos, quando, então, os riscos e benefícios devem ser reavaliados como nos protocolos para menopausa em idade habitual (7). Em relação aos resultados do estudo *Women's Health Initiative (WHI)* (12), muitos autores reforçam que não se aplicam aos casos de FOP (1,2,4). A literatura é escassa na comparação das várias terapias hormonais utilizadas no tratamento. Assim, observa-se o uso da associação de estrogênio associado a progestágeno de forma cíclica ou contínua, oral ou transdérmica (1,2,4,6,7). O contraceptivo combinado aparece como opção em alguns estudos, com poucos dados prospectivos, e em mulheres que desejam evitar gravidez (1,2,7).

1.2. Sexualidade feminina

Mudanças hormonais e psicológicas afetam profundamente a vida das mulheres principalmente nas fases da puberdade, gravidez, período pós-parto e transição para a menopausa. Conforme a mulher envelhece, a segurança e a

estabilidade emocional decorrente da presença de um parceiro sexual, a duração do relacionamento, os sentimentos dessa mulher pelo seu parceiro, a importância do sexo na sua vida, bem como os níveis de estresse vivenciados por ela, mudam com a idade e, de uma forma ou de outra, têm impacto em sua sexualidade. A sexualidade é um tópico importante e complexo da qualidade de vida (13,14,15).

A disfunção sexual (DS) é um problema multicausal e multidimensional que combina problemas de ordem biológica, psicológica e de relacionamentos interpessoais (16,17). Segundo o Manual de Doença Mental, 4ª edição (MDM-IV), a DS inclui alterações no interesse/desejo, excitação, orgasmo e dor, bem como mudanças psicossociais que caracterizam o ciclo de resposta sexual, causando estresse e dificuldades interpessoais (18). De acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID-10), a definição de DS inclui “as várias maneiras na qual o indivíduo é incapaz de participar de um relacionamento sexual em que ele ou ela desejariam” (16). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), as disfunções sexuais se caracterizam pela incapacidade do indivíduo para participar do ato sexual com satisfação. Essa dificuldade pode ser persistente ou recorrente, além de vivenciada como algo indesejável, desconfortável e incontrolável (19).

Vários modelos teóricos têm sido desenhados em gráficos para descrever o ciclo de resposta sexual feminino que, desde a década de 60 até o final do século XX, acreditava-se ser igual ao modelo masculino (20). No tradicional ciclo humano de resposta sexual de Masters, Johnson e Kaplan, o desejo aumenta gradualmente transformando-se em excitação, a qual vai aumentando

até chegar a um platô de excitação que culmina em um ou vários picos de orgasmo e, então, é seguido pela resolução com a queda do nível de excitação (21). A partir do ano 2000, novos estudos propuseram um modelo diferente para o ciclo sexual feminino, quando o estímulo sexual e a excitação podem anteceder o desejo (19,20). Assim, após o entendimento de que a resposta sexual feminina é diferente da masculina, no novo ciclo (não mais linear, mas sim circular), a mulher pode ter intimidade emocional e estar em um estado de neutralidade sexual. Porém, quando estimulada em contexto apropriado, ela pode desenvolver excitação genital e/ou subjetiva que, por sua vez, leva a uma excitação maior e ao desejo, que leva a uma satisfação que, então, leva à intimidade emocional, fechando assim o ciclo (20,21).

Em relação à prevalência da DS, nos Estados Unidos, cerca de 40% da população feminina é afetada por problemas sexuais, e esse número aumenta para 50% quando se trata de mulheres mais próximas da e após a menopausa (17,22). Em estudo realizado em Portugal, o autor refere prevalência em torno de 40% (23). Um estudo brasileiro aponta dados similares, com resultado de 40% de dispareunia em uma avaliação de 378 mulheres entre 40 e 65 anos (24,25).

Inicialmente, seguindo as referências do MDM-IV, do CID-10 e da Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1992, os estudos propunham a análise de quatro domínios da sexualidade para estudar as DS: desejo, excitação, orgasmo e dor (26). Posteriormente, entendendo-se que as alterações no âmbito do domínio desejo causavam angústia e sofrimento que poderiam ser expressados na ausência subjetiva de excitação ou ausência de excitação

genital caracterizada por lubrificação, a Conferência e Desenvolvimento para o Consenso Internacional em Disfunção Sexual Feminina de 2000, acrescentou mais dois domínios: satisfação e lubrificação. Sendo assim, atualmente são aceitos seis domínios para FS: desejo, excitação, orgasmo, satisfação, dor e lubrificação (16,26,27). Segundo o Consenso Internacional de 2000, as definições dos domínios da disfunção sexual são as seguintes: *alteração do desejo* é a deficiência persistente/recorrente ou ausência de fantasias/pensamentos, e/ou desejo para a atividade sexual, que causa angústia. A *alteração da excitação* é a inabilidade persistente ou recorrente de obter ou manter excitação suficiente, causando angústia. A *alteração do orgasmo* é a dificuldade persistente ou recorrente de manter um orgasmo ou de alcançá-lo, apesar do estímulo e excitação suficientes, causando angústia. A *dispareunia ou dor* é a persistência ou recorrência de espasmos involuntários da musculatura do terço distal da vagina, que interfere na penetração e causa angústia. A *alteração da satisfação* é a não ocorrência de excitação subjetiva causando angústia e, por fim, a *alteração da lubrificação* é a ausência de excitação genital, causando angústia (16).

Para que se possa medir e analisar a DS, surgiram alguns instrumentos como: o *Brief Index of Sexual Function for Women (BISF-W)*, o *Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ)*, o *Derogatis Interview for Sexual Functioning (DISF/DISF-SR)*, o *Female Sexual Function Index (FSFI)*, o *Golombok-Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS)* e o *Short Personal Experiences Questionnaire (SPEQ)* (27,28,29,30). O *FSFI* foi validado em uma amostra de mulheres diagnosticadas com distúrbio de excitação sexual feminina, sendo

capaz de detectar diferenças entre mulheres com e sem distúrbios. O questionário mede seis domínios: desejo, excitação, lubrificação, orgasmo, satisfação e dor, e já foi validado em amostra brasileira (31).

1.3. Hipoestrogenismo e Mucosa Vaginal

Muito se discute a respeito dos efeitos do hipoestrogenismo na FS (24,32-40). A maioria dos estudos sobre disfunção sexual feminina aborda mulheres na peri e pós-menopausa. Para os domínios desejo, excitação, orgasmo e satisfação, após anamnese e exame físico cuidadosos, geralmente utiliza-se na terapêutica abordagem psicológica que inclui técnicas cognitivas comportamentais, terapias sexuais tradicionais e tratamento psicodinâmico, portanto, de âmbito multidisciplinar (38,40). Quando as queixas envolvem os domínios dor e lubrificação com ausência de excitação genital, (portanto, alterações de caráter físico), os estudos apontam para questões relacionadas ao trofismo vaginal, ou seja, os efeitos do hipoestrogenismo sobre a parede vaginal (33,35-37,39,41).

Os sintomas do hipoestrogenismo urogenital incluem ressecamento vaginal, dispareunia ou dor na relação sexual, urge-incontinência urinária e infecções repetidas do trato urinário, que levam a uma diminuição na frequência de coito vaginal, que, por sua vez, leva a uma diminuição da lubrificação vaginal e aumento da dor (33,35,36,39). A prevalência de alterações nos domínios dor e lubrificação ocorre de 10% a 40% em mulheres na perimenopausa e 10% a 25% em mulheres na pós-menopausa em vigência de terapia hormonal (39). Outros estudos apontam

27% a 55% para alterações de lubrificação e 32% a 41% para dispareunia em mulheres na pós-menopausa sem terapia hormonal (24,36).

Para compreender esses dados é necessário entender o mecanismo de funcionamento vaginal e os efeitos do hipoestrogenismo nesse sistema de funcionamento. Na vulva, vagina, bexiga, uretra e musculatura do assoalho pélvico foram identificados receptores estrogênicos e, portanto, estas estruturas respondem à ação hormonal. A reação à falta do estrógeno é expressa na forma de atrofia urogenital (36). A parede vaginal é composta por um epitélio escamoso estratificado, uma fina camada muscular e a camada adventícia, todos sob efeito estrogênico. No lúmen vaginal, um fino filme fluido reveste a parede, lubrificando-a e protegendo-a do atrito (33). Os receptores estrogênicos da parede vaginal ER-alpha e ER-beta são indiretamente responsáveis pela proliferação, maturação e estratificação do epitélio (42). Na pós-menopausa há uma queda nos níveis dos receptores beta, os quais não são recompostos com a terapia hormonal (33,37,43). Nesta condição, o epitélio vaginal torna-se muito fino, com degeneração do colágeno e da elastina, perde sua rugosidade habitual, torna-se pálido ou até eritematoso, com finas petéquias hemorrágicas (39). Há diminuição da camada muscular da vagina e das células ricas em glicogênio (36). A diminuição do glicogênio das células promove uma inibição da ação dos bacilos de Döderlein, presentes na vagina, que produzem ácido láctico para controlar outras populações de micro-organismos. Assim, ocorre também uma mudança do pH ácido e protetor de 3,5-4,5 para um pH mais alcalino acima de 5,0, favorecendo a presença de micro-organismos patógenos

(33). A bacterioscopia do conteúdo vaginal apresenta predomínio da flora vaginal tipo III, com mais vaginose bacteriana, e o teste de aminas é frequentemente mais positivo evidenciando a presença de flora bacteriana patogêna (44-47). A cultura de fungo evidencia mais crescimento de *Candida albicans* devido às condições favoráveis do pH (48). Na citologia hormonal vaginal observa-se que as células superficiais tornam-se escassas e ocorre um aumento das células intermediárias e parabasais (33,49,50). Clinicamente, a atrofia urogenital pode ter dois tipos de manifestação: sintomas vaginais, que levam à DS, e sintomas do trato urinário baixo, que levam à incontinência urinária e infecções recorrentes do trato urinário. Os pequenos lábios podem quase desaparecer. A vagina perde sua elasticidade e torna-se friável e mais susceptível às infecções; podem ocorrer ardência, prurido vaginal, ressecamento vaginal e dispareunia (51). No meato uretral pode aparecer a carúncula uretral e ainda ocorrer o prolapso genital como a cistocele, retoccele e prolapso uterino (39). Todo esse complexo mecanismo da atrofia genital, expressado pelas queixas de dor e lubrificação, leva à DS ainda maior, quando, além das alterações em domínios físicos, interfere nos outros aspectos da FS, uma vez que essas mulheres evitam a relação sexual por sentirem medo e vergonha (38).

1.4. Falência ovariana prematura e disfunção sexual

A relação da FOP com a presença ou não de disfunção sexual em seus domínios psicológicos (desejo, excitação, orgasmo e satisfação) e físicos (lubrificação e dor) ainda é pouco estudada (52-58). O enfoque adotado por

diversos estudos recai sobre a fisiopatologia da FOP, sem relacioná-la à DS (58). Outros estudos discutem a DS após a realização de histerectomia na pré e pós-menopausa, e não na FOP (13,57). Para Hayes e Dennerstein, os estudos que discutem DS geralmente não incluem mulheres com idade abaixo de 35 anos e isto limita a capacidade de determinar quão cedo se iniciam os problemas sexuais femininos (13). Segundo esses autores - em um estudo de revisão para avaliar a relação da idade com função sexual -, a atividade sexual declina com a idade, sendo a relação sexual o item mais avaliado. Não só da relação sexual, mas também há diminuição da masturbação, do desejo, do orgasmo e do interesse sexual. Ainda, os problemas de saúde aumentam e afetam a sexualidade e, finalmente, a dor na relação sexual pode diminuir com a idade ou permanecer constante (13). Estes aspectos são avaliados para a população em geral, sem caracterização da população com FOP.

Não há muitos estudos que relacionem FOP e DS. Observou-se que as mulheres com FOP em uso de terapia hormonal (TH) apresentam mais disfunção sexual, além de pior qualidade de vida, quando comparadas às mulheres de mesma idade com função gonadal preservada (52,53,59,60).

Quando se relaciona a FOP com a DS, observa-se que a sexualidade humana é afetada em três aspectos principais: a identidade sexual (que é a percepção de si mesmo como mulher), a função sexual (com parceiro e sem parceiro) e a dimensão dos relacionamentos sexuais (heterossexuais ou homossexuais) (56). Os fatores moduladores do impacto da FOP na questão sexual podem ser agrupados em quatro grupos (56):

- 1) *Etiologia*: se a FOP se apresenta isoladamente ou associada com outras causas genéticas, problemas médicos ou psicológicos adquiridos (56).
- 2) *Fase da vida*: o estresse associado com a FOP é muito pior nas mulheres entre 20 e 49 anos quando comparadas com as mulheres de 50 a 70 anos. A identidade sexual é particularmente afetada quando o diagnóstico da FOP interrompe o processo natural da maturidade psicosssexual. Aqui a questão mais importante é a baixa probabilidade de gravidez, pois a função reprodutiva é a dimensão mais vulnerável da autoimagem sexual (60,61). Os estudos são convergentes quanto às taxas de gravidez entre 5% a 10% na presença de FOP com amenorreia secundária que estejam em tratamento com estrógeno e progestágeno (1-7). Segundo Conway, a gravidez espontânea não é impossível, porém é muito improvável (8). Em amenorreia primária, a prevalência de gravidez é quase nula (4,7). Muitos concordam com doação de óvulo e fertilização *in vitro* (FIV) como alternativas para a obtenção de gravidez em mulheres com diagnóstico de FOP (3,7).
- 3) *Fatores pessoais* da mulher incluem feminilidade, erotismo, papel social e profissional, todos podendo sofrer impacto com a FOP. A perda do desejo, dificuldades no orgasmo, dor e insatisfação sexual que ocorrem na DS afetam a autopercepção erótica e a autoconfiança sexual (56).
- 4) *Fatores contextuais*: a FOP não é apenas um problema pessoal mas também afeta a dinâmica familiar e a dinâmica do casal. Os problemas

da atrofia genital dificultam o coito, causando dor, vergonha, e isso evita as relações sexuais bem como a intimidade sexual do casal (54,56,60).

Vários autores têm relatado em seus estudos o tremendo impacto que o diagnóstico da FOP pode causar na mulher jovem (57). Há relatos de mulheres que se sentiram “devastadas” e “chocadas” com o anúncio do seu diagnóstico (58). Outras relataram sentirem-se como se recebessem a notícia da perda de um familiar (2). No entanto, a condição traumática do diagnóstico da FOP se deve não apenas às implicações psíquicas e físicas da condição em si, mas também à falta de sensibilidade por parte dos clínicos no momento da consulta e durante o seguimento dessas mulheres (54,58,61). Um estudo qualitativo, em 2005, demonstrou que a maior queixa das mulheres no momento do diagnóstico da FOP foi a percepção de que seus médicos não foram sensíveis o bastante para abordar essa questão, e todas as implicações na vida da mulher (30). Muitas delas requerem ajuda, mas não sabem como pedi-la (1,2,58).

No manejo das mulheres com FOP e DS, o atendimento deve ser multidisciplinar para abordar simultaneamente os aspectos físicos, psicológicos, sexuais e nutricionais (52-54,56,59,60). No aspecto tratamento, o diagnóstico precoce é fundamental e os aspectos a serem considerados são o impacto psicológico do diagnóstico da FOP, os efeitos das perdas dos estrógenos e andrógenos sobre as questões sexuais, a severidade e o desconforto dos sintomas, e a perda da fertilidade e o seu significado para o casal (56,62). Em

relação ao uso de drogas terapêuticas para o tratamento da DS nas mulheres com FOP, ainda serão necessários mais estudos. As terapias hormonais convencionais para FOP são as mesmas utilizadas para as mulheres com menopausa em idade habitual, idade em que são conhecidos os efeitos sobre os sintomas do hipoestrogenismo bem como para a osteoporose. Porém, seu uso para tratamento de mulheres jovens com FOP e para as DS ainda merece pesquisas (56).

Frente a estas considerações a respeito da FOP, da sexualidade feminina, dos efeitos do hipoestrogenismo na mucosa vaginal e dos poucos estudos que relacionam FOP e FS, fica evidente a lacuna que se deseja preencher com os resultados deste trabalho, cujo objetivo é questionar se existe diferença entre a mucosa vaginal de mulheres com FOP fazendo uso de TH e de mulheres com função gonadal normal, que justifique a maior prevalência de queixas sexuais físicas, ou seja, de pior lubrificação e de dispareunia no primeiro grupo.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Avaliar aspectos microbiológicos e funcionais da mucosa vaginal e a função sexual das mulheres com falência ovariana prematura.

2.2. Objetivos específicos

- Avaliar o trofismo vaginal através de citologia hormonal vaginal, pH e escore vaginal de mulheres com FOP em uso de TH oral e compará-lo ao de mulher de mesma idade com função gonadal normal.
- Avaliar a flora vaginal através de teste de aminas, bacterioscopia e cultura de fungo de mulheres com FOP em uso de TH oral e compará-la à flora vaginal de mulheres de mesma idade com função gonadal normal.
- Comparar os escores de função sexual de mulheres com FOP em uso de TH oral aos de mulheres de mesma idade com função gonadal normal, relacionando-os às características microbiológicas e funcionais estudadas da mucosa vaginal.

3. Publicação

Journal of Sexual Medicine – Account Created in Manuscript Central

De: jsm@issm.info 

06-Jun-2013

Dear Dr. pacello:

A manuscript titled Sexual function in women with premature ovarian failure using hormonal therapy: a correlation with vaginal microbiological and cytological aspects. JSM-06-2013-383 has been submitted by Dr. poliana pacello to the Journal of Sexual Medicine.

You are listed as a co-author for this manuscript. The online peer-review system, Manuscript Central, automatically creates a user account for you. Your USER ID and PASSWORD for your account is as follows:

Site URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/jsm>

USER ID: polipacello@uol.com.br

PASSWORD:

To enter your account, please do the following:

1. Go to: <http://mc.manuscriptcentral.com/jsm>
2. Log in using this information:

Your USER ID is polipacello@uol.com.br

Your case-sensitive PASSWORD is *****

You can use the above USER ID and PASSWORD to log in to the site and check the status of papers you have authored/co-authored. This password is case-sensitive and temporary. Please log in to <http://mc.manuscriptcentral.com/jsm> to update your account information and change your password.

Thank you for your participation.

Sincerely,
Irwin Goldstein, MD
Journal of Sexual Medicine Editorial Office

Sexual function in women with premature ovarian failure using hormonal therapy: a correlation with vaginal microbiological and cytological aspects

Poliana Cordeiro César Pacello

Daniela A Yela

Silvia Rabelo

Paulo César Giraldo

Cristina Laguna Benetti-Pinto

Department of Obstetric and Gynecology, School of Medicine, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brazil.

Correspondence:

Poliana Cordeiro César Pacello. Divisão de Ginecologia

Rua Alexander Fleming, 101, Cidade Universitária

CEP 13083-881 - Campinas, SP, Brazil

Telephone/fax: +55 19 3521-9306

E-mail: polipacello@uol.com.br

This study was supported by Foundation for Research Support of the State of São Paulo (FAPESP), process # 2012/07187-6.

Abstract

Objective: To evaluate vaginal microbiological and functional aspects in women with and without premature ovarian failure (POF) and the relationship with sexual function (SF). **Methods:** A cross-sectional study with 36 women until 40 years old diagnosed with POF under hormonal therapy were age-matched with 36 women with normal gonadal function. The vaginal trophism was assessed through the hormonal vaginal cytology, vaginal pH and vaginal health index. Vaginal flora was obtained by the amine test, bacterioscopy and culture for fungi. Sexual function was evaluated through the questionnaire Female Sexual Function Index (FSFI). **Results:** Women in both groups had similar age (POF=33.8±6.1 years and control=34.9±6.1 years, $p=0.296$) and both groups also showed similar marital status (91.7% of POF and 97.2% of controls refer stable relationship). The two groups differed on the vaginal trophism according to vaginal health index with worse trophism among women in the POF regarding the control group (20.8±3.5 and 23.4±1.8 respectively, $p<0.0001$) despite both groups had trophic scores. No difference was observed with respect to hormonal cytology and pH. Vaginal flora was similar between groups (all methods). Women with POF showed worse sexual performance (FSFI 21.3±6.3; 27.9±3.4 respectively for POF and control group, $p<0.0001$) with more pain and poorer lubrication than women in control group. The vaginal health index, single parameter evaluated with statistical difference between groups, did not correlate with the domains of pain and lubricating in the FSFI. **Conclusion:** There were no changes in the vaginal mucosa of women with POF in use of hormonal therapy to justify the worse lubrication or higher prevalence

of pain during intercourse. These findings suggest that the use of systemic estrogen in women with POF is not enough to improve lubrication and to decrease pain despite conferring similar trophism and vaginal flora, which suggests the need of specific sexual therapeutic approach.

Introduction

Premature ovarian failure (POF) is defined as a condition that leads to amenorrhea with decreased levels of estrogen and increased gonadotropin in women under 40 years^{1,2}. It is often idiopathic, but can also be the result of genetic, enzymatic, metabolic syndrome, autoimmune changes, surgery, or after chemotherapy and radiotherapy causes³. According to the World Health Organization (WHO), sexual dysfunctions are characterized by the inability of the individual to participate in the sexual act with satisfaction. This difficulty can be persistent or recurrent, and is experienced as something undesirable, uncontrollable and uncomfortable⁴. The 2000 year Conference for Development and International Consensus on Female Sexual Dysfunction defined six areas for the study of sexual dysfunctions: desire, arousal, orgasm, satisfaction, pain and lubrication⁵.

Most studies on female sexual dysfunction deal with women in menopause and postmenopause conditions what means that there is a lot of discussion on the effects of hypoestrogenism in sexual dysfunction⁶. In the domains of pain and lubrication studies point to issues related to vaginal trophism and the effects of hypoestrogenism on the vaginal wall⁷. The relation of POF with the presence or absence of sexual dysfunction in their psychological domains (desire, arousal, orgasm and satisfaction) and physical domains (lubrication and pain) is still poorly studied⁸⁻¹⁰. Many studies that discuss sexual dysfunction include women at postmenopausal period and exclude young women and this limits the ability to determine how soon the female sexual problems begins¹¹.

Regarding prevalence, there are not many studies that relate both POF and sexual dysfunction at the same time¹². In a previous study we found that women with POF in use of hormone therapy (HT) have more sexual dysfunction and worse quality of life when compared to women of similar age with preserved gonadal function^{13,14}.

The aim of this study is to evaluate microbiological and functional aspects of the vaginal mucosa in women with and without (POF) and the relationship with sexual function (SF).

Methods

A cross-sectional study was conducted at the Endocrinology Gynecology Clinic, Obstetric and Gynecology Department, School of Medical Sciences, University of Campinas (UNICAMP). The protocol was approved by the Review Board of this Institute. All the women signed an informed consent form prior to enrollment in the study. This study was supported by Foundation for Research Support of the State of São Paulo (FAPESP), process # 2012/07187-6.

Thirty-six women between 18 and 40 years old with a diagnosis of POF who were taking hormonal replacement and reported at least one sexual intercourse were admitted in the study. Diagnosis of POF was based on presence of primary or secondary hypoestrogenic amenorrhea with two measurement of serum follicle-stimulating hormone (FSH) levels ≥ 40 UL/ml until age 40 years old¹⁵. Women with POF resulting from chemotherapy, radiotherapy or oophorectomy were excluded, as well the women with cronic disease or those who were taking antibiotics or antifungic or anti depressant medication. We also

excluded women with any type of cognitive deficiency that could jeopardize the understanding study instruments.

The women with POF were matched to women with normal ovarian function by age ± 2 years who were not taking any hormone pills or antibiotic or antifungic or anti depressant medication. Normal gonadal function was determined by spontaneous menstrual cycle between 24-35 days¹⁶. All the women should have a sexual life which means the women reported at least one sexual intercourse in the month preceding admission to the study.

Main Outcome Measures

In both groups the women were interviewed once by the same physician to answer the Female Sexual Function Index (FSFI) questionnaire and underwent a gynecological examination¹⁷.

The FSFI questionnaire, validated for the Portuguese language and for use in Brazilian population, was used to evaluate sexual function¹⁸. It consists of 19 questions grouped into six domains that measure desire (items 1 and 2), arousal (items 3-6), lubrication (items 7-10), orgasm (items 11-13), satisfaction (items 14-16) and pain (items 17-19). Each domain is awarded a score on a scale from 0 to 5. Higher scores indicate better sexual functioning in each domain. The cut-off point in the study was score ≤ 26.55 which is indicative of sexual dysfunction¹⁷.

Under the gynecological examination, the vaginal trophism was determined by hormonal vaginal cytology, vaginal pH test and by the vaginal health index. The vaginal flora was assessed by amine test or Whiff test,

bacterioscopy exam and culture for fungi. To the bacterioscopy, culture for fungi and hormonal vaginal cytology, the smears were processed at the hospital laboratory and reported by a cytologist with a master's level of training in cytology. To the amine test and vaginal health index, the examiner obtained the results by the timing of the speculum examination.

Statistics Analysis

We conducted a study including women with POF using TH accompanied at the Endocrinology Gynecology Clinic during 8 months who fulfilled the inclusion criteria of the study.

Descriptive analysis was performed for categorical variables and measures of dispersion and position for numeric variables. To compare proportions, we used the chi-square test or Fisher's exact test when necessary. Comparison of numerical measurements between two groups was performed using the Mann-Whitney test. To identify variables related to the domains of pain and lubrication and for total analysis it was used stepwise selection criterion. It was used the SPSS package for Windows version 15.0. The significance level for statistical tests was 5%.

Technique

The exams performed to evaluate the microbiological and functional aspects of the vaginal mucosa are described as follows.

Hormonal vaginal cytology

It was obtained getting the smear by rolling the Ayres spatula across the upper one third of the lateral vaginal wall and then onto a glass slide fixed in 70% iso propanol drops and kept in a small plastic box to be sent to laboratory to analysis the relationship between the superficial cells, intermediate cells and deep cells to make the classification in normotrophic: there were superficial and intermediate cells indicating the estrogen level was normal, atrophic: there were deep cells indicating there was no estrogen or the estrogen level was short¹⁹.

Vaginal pH

It was determined by color pH indicator sticks (Macherey-Nagel-Germany) applied directly against the lateral vaginal wall, avoiding contact with cervical mucus. The sticks were graduating from 0 to 14²⁰.

Vaginal Health Index

It consists in a graduate scale from 1 to 5 to each item: vaginal elasticity, fluid volume, pH, epithelial integrity and darkness. The total amount of the items shows a vaginal score. Highers scores (>15) indicates normal vagina or eutrophic vagina and scores ≤ 15 indicates hipotrophic vagina²¹.

Amine test

It was positive when release fishy amine odor from the vaginal fluid when mixed with 10% potassium hydroxide (positive whiff test)²².

Bacterioscopy

The smear was obtained at the same way by rolling a swab across the vaginal wall and then onto a glass slide fixed immediately in 70% iso propanol drops and kept in a small plastic box to be sent to laboratory. Gram stains were assessed using Nugent method, which have three categories: lactobacilli or Type I flora; intermediate or Type II flora and bacterial vaginosis or Type III flora. Scores fom 0 to 4 were given for increasing numbers of *G. vaginalis* and *Bacteroides species*, 0-2 for increasing numbers of *Mobiluncus species*, and 0-4 for decreasing numbers of lactobacilli. Total Nugent scores were then computed by summing the three scores. Totals of 0-3 were classified as lactobacilli Type I flora; 4-6 as intermediate or Type II flora; and scores from 7 to 10 were diagnosed as bacterial vaginosis Type III flora²³.

Culture for fungi

A swab was rolled across the vaginal wall and then onto a small test tube with a 0.9% salt solution. The test was positive if could show *Candida albicans*, or any other kind of fungus after 72 hours at 37°C on Sabouraud agar; and negative with the absence of fungus²⁰.

Results

Women in both groups had similar age, having been matched for this variable (POF = 33.8 ± 6.1 years and control = 34.9 ± 6.1 years, $p=0.296$).

Both groups showed similar marital status with 91.7% of POF group and 97.2% of women in the control group referring stable relationship ($p=0.328$).

Regarding sexual function, in the presence of POF women showed worse sexual performance (FSFI 21.3 ± 6.3 ; 27.9 ± 3.4 respectively for POF and control group, $p < 0.0001$) in all domains with more pain and poorer lubrication than women with normal gonadal function (Table 1).

In the evaluation of the vagina wall, it was found that the two groups differed on the vaginal trophism according to vaginal health index with worse trophism among women in the POF regarding the control group (20.8 ± 3.5 and 23.4 ± 1.8 respectively, $p < 0.0001$) despite both groups had trophic scores (normal score > 15). No difference was observed with respect to hormonal cytology and pH (Table 2).

The vaginal flora was similar between groups either through the amine test, bacterioscopy or culture for fungi (Table 2).

The vaginal health index, single parameter evaluated with difference between groups, did not correlate with the domains of pain and lubricating in the FSFI (Table 3).

Discussion

Women with POF in use of hormone therapy had worse sexual performance in all domains with more pain and poorer lubrication than women of the same age with normal gonadal function. In assessing the vaginal mucosa we observed that in the presence of POF, the vaginal trophism assessed by vaginal health index was worse than in the control group but in both groups there were trophic scores. However, no differences were observed for other methodologies for assessing trophism (hormonal cytology and pH) or the vaginal flora (amines

test, bacterioscopy and culture for fungi). Furthermore, we observed no correlation between lubrication or pain and vaginal health index.

One particular consequence of POF is sexual dysfunction, but very few studies have investigated this aspect^{12,13}. The difference we observed in FSFI score in relation to the domains of pain and lubrication in POF and control group confirmed previous studies showing more sexual dysfunction in these physical domains in women with POF in use of hormone therapy compared to women of similar age but without POF¹²⁻¹⁴. These complaints are associated with hypoestrogenism and are frequently treated using local estrogen therapy. However, we often observed no response to treatment, especially when the women were using HT, as in our study group. Contrary to this result, a 2003 study showed a positive influence of hormonal therapy on the response to sexual function, however, in older women, between 45-64 years²⁴.

In clinical practice, when evaluating such complaints, it has been considered that systemic hormone therapy prescribed for the treatment of ovarian failure does not adequately correct the vaginal mucosa, so it has been used in association with topic estrogens⁶ although the literature does not present conclusive evidence of adequacy of such conduct²⁵. Particularly we observed that the complaints often remained. These factors led us to question the vaginal trophism conditions when hormone replacement therapy was adopted. The women studied here used a combination of estradiol 1mg or 2mg and norethisterone, conjugated estrogen 1.25mg with medroxyprogesterone acetate for at least 12 months. We note that such HT was able to adequate the vaginal flora, which was similar to that of women of the same age with normal gonadal

function according to the evaluation by amine test, bacterioscopy or culture for fungi. The evaluation of vaginal flora showed predominant flora type I in both groups ($p = 0.358$). These findings suggest that HT was enough to keep the balance of the vaginal flora. After menopause without HT there is a reduction of lactobacilli and an increase of the bacteria causing the predomination of flora type III²⁶. However, when administering systemic or topical HT the predominante flora is type I²⁷. As there are no specific studies for women with POF, such results also support the conclusion that there would be prevalence of type I flora in women with POF in regular use of hormone therapy²⁷.

In the evaluation of vaginal trophism, we found that the two groups did not differ in the pH or hormonal cytology. The only difference was observed when using the vaginal health index²¹. In our study, we used a vaginal health index that included several parameters: the elasticity of the vaginal mucosa, fluid secretion, pH, appearance of the vaginal mucosa and humidity. Such parameters are often used separately in other studies²⁸. The use of these parameters in a single number score (vaginal health index) allows a more complete assessment of the various visible aspects in the vaginal mucosa, resulting in an easy, practical, easily repeatable diagnosis tool that can be applied by the gynecologist during a gynecological examination²¹.

Through this score it was found that women with POF had a worse score than women in the group with normal gonadal function but both scores meant normal trophism. The index components more affected were fewer vaginal discharge and a more friable appearance of the vaginal mucosa, with the presence of petechiae²⁸.

When evaluating vaginal trophism, several studies have reported changes in these parameters - poorer elasticity of the mucosa, loss of mucosa roughness, scant fluid secretion - in an isolated way, not as a vaginal health index⁷. The use of an index weighed by several parameters allows a more comprehensive review. A criticism that can be made to the vaginal health index regarding to other forms of laboratory evaluation of vaginal trophism is the fact that it is assessed by subjective evaluation of the physician who is conducting the examination and the examiner knew the diagnoses of women.

Regarding our results that did not show statistical differences for assessing trophism through the vaginal pH and vaginal cytology, we observed that some authors have also shown that such laboratory markers may not be consistent with the clinical findings²⁹. This result is understandable if we remember that the POF group was using systemic HT. Furthermore, the only parameter we evaluated that showed significant difference was the vaginal health index, but it showed no correlation with the pain and lubricating domains in the FSFI.

With these evidences, we question the validity of tests that evaluate isolated vaginal characteristics in order to treat sexual dysfunction related to pain and lubrication²⁹. We also can assume that hormone therapy employed was sufficient to maintain the characteristics of the vaginal flora and pH, but it was not able to eliminate the problems of pain and poor lubrication during intercourse²⁴. Unfortunately there are no studies in the literature to support or contradict these findings. Most studies relate postmenopausal women with other psychological domains like arousal and desire, as the few studies regarding POF³⁰. Pain and lubrication are usually isolated studied, without correlation to

sexual function^{6,26}. We also should consider that this is a study with a small number of women. These results need to be replicated because they question an usual clinical practice – the use of estrogen cream for women in use of HT complaining of inadequate lubrication and dyspareunia.

It is known that the sexual function of the population receives strong influence of psychological factors such as stress regarding reproductive function, anxiety after the diagnosis of POF and fears about affective bonds with the partner^{8,10}.

Studies dealing with women with POF are qualitative, using several different tools in the form of questionnaires to assess sexual function in all six domains (desire, arousal, satisfaction, orgasm, lubrication, and pain) confirmed the presence of more sexual dysfunction in this group but did not perform valuations of trophism and vaginal flora⁹.

There were no changes in the vaginal mucosa of women with POF in use of hormonal therapy to justify the worse lubrication or higher prevalence of pain during intercourse. These findings suggest that the use of systemic estrogen in women with POF is not enough to improve lubrication and to decrease pain despite conferring similar trophism and vaginal flora, which suggests the need of specific sexual therapeutic approach.

References

1. Nelson LM. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*. 2009; 360(6):606-14.
2. Anasti JN. Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril*. 1998; 70(1):1-15.
3. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: Long-term health consequences. *Maturitas*. 2010; 65:161-6.
4. Abdo CHN. Sexualidade humana e seus transtornos. 3ª ed. São Paulo: Leitura Médica, 2010. 343p.
5. Basson R, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J et al. Report of the International Consensus Development Conference on Female Sexual Dysfunction: definitions and classifications. *The J Urol*. 2000; 163:888-93.
6. Goldstein I, Alexander JL. Practical aspects in the management of vaginal atrophy and sexual dysfunction in perimenopausal women. *J Sex Med*. 2005; 3:154-65.
7. Mehta A, Bachmann G. Vulvovaginal complaints. *Clin Obst Gynecol*. 2008; 51(3):549-55.
8. Graziottin A, Basson R. Sexual dysfunction in women with premature menopause. *Menopause*. 2004; 11(6):766-77.
9. Taraciuk MB, Nolting M, Fernandez G, Colela D, Onetto C, Straminsky V. Psychological assessment of patients with premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol*. 2008; 24(1):44-53.

10. Groff AA, Covington SN, Halverson LR, Ray Fitzgerald O, Vanderhoof V, Calis K et al. Assessing the emotional needs of women with spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 2005; 83(6):1734-41.
11. Hayes R, Dennerstein L. The impact of aging on sexual function and sexual dysfunction in women: a review of population-based studies. *J Sex Med*. 2005; 2:317-30.
12. Kalantaridou SN, Vanderhoof VH, Calis KA, Corrigan EC, Troendle JF, Nelson LM. Sexual function in young women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril*. 2008; 90(5):1805-11.
13. De Almeida DMB, Benetti-Pinto CL, Makuch MY. Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause*. 2011; 18(3):262-6.
14. Benetti-Pinto CL, de Almeida DM, Makuch MY. Quality of life in women with premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol*. 2011; 27(9):645-9.
15. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Human Reprod*. 2005;11(4): 391-410.
16. Treolar AE, Boynton RE, Behn BG, Brown BW. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil*. 1970;12:77-126.
17. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R et al. The Female Sexual Function Index -FSFI: A multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marit Ther*. 2000; 26:191-208.

18. Thiel RRC, Dambros M, Palma PCR, Thiel M, Ricceto CLZ, Ramos MF.
Tradução para português, adaptação cultural e validação do Female Sexual Function Index. Rev Bras Ginecol Obstet. 2008; 30(10):504-10.
19. Gupta S, Kumar N, Singhal N, Manektala V, Jain S, Sodhani P. Cytohormonal and morphological alterations in cervicovaginal smears of postmenopausal women on hormone replacement therapy. Diag Cytopathol. 2006; 34(10):676-81.
20. Giraldo PC, Von Nowaskonski A, Gomes FAM, Linhares I, Neves NA, Witkin SS. Vaginal colonization by Candida in asymptomatic women with and without a history of recurrent vulvovaginal candidiasis. Obst Gynecol. 2000; 95(3):413-6.
21. Bachmann G. Urogenital ageing: An old problem newly recognized. Maturitas. 1995; 22:S1-S5.
22. Karani A, de Vuyst H, Luchters S, Othigo J, Mandaliya K, Chersich MF et al. The Pap smear for detection of bacterial vaginosis. Int J Gynecol Obst. 2007; 98:20-3.
23. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SI. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis improved by a standardized method of Gram stain interpretation. J ClinMicrobiol. 1991; 29(2):297-301.
24. Blumel MJE, Bravo MF, Recovarren AM, Sarra CS. Función sexual em mulheres usuarias de terapia de remplazo hormonal. Rev Med Chile. 2003; 131:1251-5.

25. Basson R. The complexities of female sexual arousal disorder: potential role of pharmacotherapy. *World J Urol.* 2002; 20:119-26.
26. Castelo Branco C, Cancelo MJ, Villero J, Nohaler F, Juliá MD. Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas.* 2005; 52S:S46-S52.
27. Pabich WZ, Film SD, Stamm WE, Scholes D, Boyko EJ, Gupta K. Prevalence and determinants of vaginal flora alterations in postmenopausal women. *J Infec Dis.* 2003; 188:1054-8.
28. Lara LAS, Useche B, Ferriani RA, Reis RM, de Sá MFS, de Freitas MMS et al. The effects of hypoestrogenism on the vagina wall: interference with the normal sexual response. *J Sex Med.* 2009; 6:30-9.
29. Nilsson K, Risberg B, Heimer G. The vaginal epithelium in postmenopause- cytology, histology and pH as methods of assessment. *Maturitas.* 1995; 21:51-6.
30. Dennerstein MBL, Randolph J, Taffe J, Dudley E, Burger H. Hormones, mood, sexuality and menopausal transition. *Fertil Steril.* 2002; 77(4):S42-S48.

Table 1. Comparison of all domains of FSFI questionnaire in POF group and Control group (N = 36 in each group)

	POF group			Control group			p
	Mean	SD	Median	Mean	SD	Median	
Desire	3.1	1.3	3.0	3.9	0.8	3.6	0.0019
Arousal	3.3	1.2	3.0	4.4	0.9	4.5	< 0.0001
Orgasm	3.6	1.5	3.2	4.6	1.1	4.8	0.0023
Satisfaction	3.9	1.4	3.8	5.3	1.0	5.6	< 0.0001
Lubrication	3.9	1.2	3.6	4.9	0.9	5.1	0.0002
Pain	3.6	1.5	3.8	4.8	0.9	4.8	0.0009
FSFI Total	21.3	6.3	21.5	27.9	3.4	28.0	< 0.0001

Test of Mann-Whitney

FSFI cut-off = 26.55 (Sexual dysfunction if FSFI total < 26.55)

POF = premature ovarian failure

FSFI = female sexual function index

SD = standard deviation

Table 2. Comparison of vaginal trophism (hormonal vaginal cytology, vaginal health index and pH test) and vaginal flora (amine or Whiff test, type of vaginal flora and culture for fungi) in POF and control groups (N = 36 in each group)

	POF group		Control group		p
VAGINAL TROPHISM					
Hormonal vaginal cytology	%		%		
Normal	47.22		37.14		
Hypotrophic	52.78		62.86		0.390
	Mean ± SD	Median	Mean ± SD	Median	
pH	5.3 ± 1.1	5.0	5.1 ± 1.0	5.0	0.431
Vaginal Health Index Score	20.8 ± 3.5	21.5	23.4 ± 1.8	24	< 0.0001
VAGINAL FLORA					
Amine test	%		%		
Positive	11.11		2.78		
Negative	88.89		97.22		0.357
Flora type					
Type I (0-3)	52.78		66.67		
Type II (4-6)	16.67		16.67		
Type III (7-10)	30.56		16.67		0.358
Culture for fungi					
Positive	13.89		13.89		
Negative	86.11		86.11		1.0

Tests of Fisher for amine test; test of chi-square for vaginal flora, culture for fungi and hormonal vaginal cytology; test of Mann-Whitney for vaginal health index.

POF = premature ovarian failure

SD = standard deviation

Table 3. Spearman correlation (R) between vaginal health index and pain and lubrication domains of the FSFI for women with POF and for women with normal gonadal function (N = 36 in each group)

	POF group		Control group	
	p	R	p	R
Pain	0.5064	0.114	0.2353	-0.203
Lubrication	0.0831	0.293	0.9601	0.009

POF = premature ovarian failure
FSFI = female sexual function index

4. Conclusões

- Não se observaram diferenças no trofismo vaginal de mulheres com FOP em uso de TH oral, comparadas ao de mulher de mesma idade com função gonadal normal, no que se refere à avaliação através de citologia hormonal e pH. Porém, houve pior avaliação na presença da FOP através do escore vaginal, a despeito de que em ambos os grupos o escore apresentou-se trófico.
- Não houve diferença na flora vaginal avaliada através de teste de aminas, bacterioscopia e cultura para fungo, entre mulheres com FOP em uso de TH oral e mulheres de mesma idade com função gonadal normal.
- As mulheres com FOP em uso de TH apresentaram mais disfunção sexual em todos os domínios, com mais queixas de dor e pior lubrificação vaginal durante o ato sexual, do que mulheres de mesma idade com função gonadal normal. Entretanto, estes índices não apresentaram correlação com as diferenças observadas na mucosa vaginal dos dois grupos de mulheres.

5. Referências Bibliográficas

1. Nelson LM. Primary ovarian insufficiency. N Engl J Med. 2009; 360(6):606-14.
2. Nelson LM, Covington SN, Rebar RW. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. Fertil Steril. 2005; 83(5):1327-32.
3. Santoro N, Pal L. Premature ovarian failure (POF): Discordance between somatic and reproductive ageing. Ageing Res Rev. 2002; 1:413-23.
4. Vilodre LC, Moretto M, Kohek MBF, Spritzer PM. Falência ovariana prematura: aspectos atuais. Arq Bras Endocrinol Metab. 2007; 51(6):920-9.
5. Beck-Peccoz P, Persani L. Premature ovarian failure. Orphanet J Rare Dis. 2006; 6:1-9.
6. Anasti JN. Premature ovarian failure: an update. Fertil Steril. 1998; 70(1):1-15.
7. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. Human Reprod. 2005;11(4): 391-410.
8. Conway GS. Premature ovarian failure. Br Med Bull. 2000; 56(3):643-9.
9. Vujović S, Ivović M, Tančić-Gajić M, Marina L, Barać M, Arizanović Z et al. Premature ovarian failure. Srp Arh Celok Lek. 2012;140(11-12):806-11.

10. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: Long-term health consequences. *Maturitas*. 2010; 65:161-6.
11. Van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Human Repr Update*. 1999; 5(5):483-92.
12. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288:321-33.
13. Hayes R, Dennerstein L. The impact of aging on sexual function and sexual dysfunction in women: a review of population-based studies. *J Sex Med*. 2005; 2:317-30.
14. Valadares AL, Pinto-Neto AM, Conde DM, Osis MJ, Souza MH, Costa-Paiva L et al. The sexuality of middle-aged women with a sexual partner: a population-based study. *Menopause*. 2008; 15(4):706-13.
15. Ponholzer A, Roehlich M, Racz U, Temml C, Madersbacher S. Female sexual dysfunction in a healthy Austrian cohort: prevalence and risk factors. *Eur Urol*. 2005; 47:366-75.
16. Basson R, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J et al. Report of the International Consensus Development Conference on Female Sexual Dysfunction: definitions and classifications. *The J Urol*. 2000; 163:888-93.
17. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States. Prevalence and predictors. *JAMA*. 1999; 281(6):537-44.

18. American Psychiatric Association. DSM IV Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. 4ª ed. Rio de Janeiro: Artmed, 2002.
19. Abdo CHN. Sexualidade humana e seus transtornos. 3ª ed. São Paulo: Leitura Médica, 2010. 343p.
20. Basson R. Hormones and sexuality: current complexities and future directions. *Maturitas*. 2007; 57:66-70.
21. Basson R. Rethinking low sexual desire in women. *BJOG: Int J Obst Gynaecol*. 2002; 109:357-63.
22. Palácios S, Cataño R, Graziottin A. Epidemiology of female sexual dysfunction. *Maturitas*. 2009; 63:119-23.
23. Nobre JP, Gouveia JP, Gomes FA. Prevalence and comorbidity of sexual dysfunction in a Portuguese clinical sample. *J Sex Marit Ther*. 2006; 32:173-82.
24. Valadares AL, Pinto- Neto AM, Conde DM, Sousa MH, Osis MJ, Costa- Paiva L. A population-based study of dyspareunia in a cohort of middle-aged Brazilian women. *Menopause*. 2008; 15(6):1184-90.
25. Valadares AL, Pinto-Neto AM, Osis MJ, Conde DM, Sousa MH, Costa- Paiva L. Sexuality in Brazilian women aged 40 to 65 years with 11 years or more of formal education: associated factors. *Menopause*. 2008; 15(2):264-9.
26. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R et al. The Female Sexual Function Index -FSFI: A multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marit Ther*. 2000; 26:191-208.
27. Wiegel M, Meston C, Rosen R. The Female Sexual Function Index (FSFI): cross validation and development of clinical cut off scores. *J Sex Marit Ther*. 2005; 31:1-20.

28. De Moraes-Ruehsen M, Jones GS. Premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 1967; 18(4):440-61.
29. Valadares ALR, Pinto-Neto AM, Souza MH, Osis MJD. Adaptação sociocultural do Short Personal Experiences Questionnaire (SPEQ) no Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010; 32(2):72-6.
30. Clegg M, Towner A, Wylie K. Should questionnaires of female sexual dysfunction be used in routine clinical practice? *Maturitas*. 2012; 72:160-4.
31. Thiel RRC, Dambros M, Palma PCR, Thiel M, Ricceto CLZ, Ramos MF. Tradução para português, adaptação cultural e validação do Female Sexual Function Index. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008; 30(10):504-10.
32. Verit FF, Verit A, Yeni E. The prevalence of sexual dysfunction and associated risk factors in women with chronic pelvic pain: a cross-sectional study. *Arch Gynecol Obstet*. 2006; 274:297-302.
33. Lara LAS, Useche B, Ferriani RA, Reis RM, de Sá MFS, de Freitas MMS et al. The effects of hypoestrogenism on the vagina wall: interference with the normal sexual response. *J Sex Med*. 2009; 6:30-9.
34. MacNeill C. Dyspareunia. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2006; 33:565-77.
35. Mehta A, Bachmann G. Vulvovaginal complaints. *Clin Obst Gynecol*. 2008; 51(3):549-55.
36. SOGC. The detection and management of vaginal atrophy. *Int J Gynecol Obst*. 2005; 88:222-8.
37. Gorodeski GI. Vaginal cervical epithelial permeability decreases after menopause. *Fertil Steril*. 2001; 76(4):753-61.

38. Goldstein I, Alexander JL. Practical aspects in the management of vaginal atrophy and sexual dysfunction in perimenopausal women. *J Sex Med.* 2005; 3:154-65.
39. Castelo Branco C, Cencel MJ, Villero J, Nohaler F, Juliá MD. Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas.* 2005; 52S:S46-S52.
40. Basson R, Althof S, Davis S, Fugl-Meyer K, Goldstein I, Leiblum S et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in women. *J Sex Med.* 2004; 1(1):24-34.
41. Çayan F, Dilek U, Pata O, Dilek S. Comparison of the effects of hormone therapy regimens, oral and vaginal estradiol, estradiol + drospirenone and tibolone, on sexual function in healthy postmenopausal women. *J Sex Med.* 2008; 5:132-8.
42. Tan O, Bradshaw K, Carr BR. Management of vulvovaginal atrophy -related sexual dysfunction in postmenopausal women: an up-to-date review. *Menopause.* 2012; 19(1):109-17.
43. Bachmann G, Bouchard C, Hoppe D, Ranganath R, Altomare C, Vieweg A et al. Efficacy and safety of low dose regimens of conjugated estrogens creams administered vaginally. *Menopause.* 2009; 16(4):719-27.
44. Karani A, de Vuyst H, Luchters S, Othigo J, Mandaliya K, Chersich MF et al. The Pap smear for detection of bacterial vaginosis. *Int J Gynecol Obst.* 2007; 98:20-3.
45. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SI. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis improved by a standardized method of Gram stain interpretation. *J Clin Microbiol.* 1991; 29(2):297-301.

46. Spiegel CA, Amsel R, Holmes KK. Diagnosis of bacterial vaginosis by direct Gram stain of vaginal fluid. *J Clin Microbiol.* 1983; 18(1):170-7.
47. Martínez MA, Ovalle A, Gaete AM, Lillo E, De la Fuente F, Araneda F et al. Comparación de los criterios de Nugent y Spiegel para el diagnóstico de vaginosis bacteriana y análisis de los resultados discordantes por el método de Ison y Hay. *Rev Med Chile.* 2011; 139:66-71.
48. Giraldo PC, Von Nowaskonski A, Gomes FAM, Linhares I, Neves NA, Witkin SS. Vaginal colonization by *Candida* in asymptomatic women with and without a history of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Obst Gynecol.* 2000; 95(3):413-6.
49. Gupta S, Kumar N, Singhal N, Manektala V, Jain S, Sodhani P. Cytohormonal and morphological alterations in cervicovaginal smears of postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Diag Cytopathol.* 2006; 34(10):676-81.
50. Nilsson K, Risberg B, Heimer G. The vaginal epithelium in postmenopause-cytology, histology and pH as methods of assessment. *Maturitas.* 1995; 21:51-6.
51. Bachmann G. Urogenital ageing: An old problem newly recognized. *Maturitas.* 1995; 22:S1-S5.
52. De Almeida DMB, Benetti-Pinto CL, Makuch MY. Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause.* 2011; 18(3):262-6.
53. Benetti-Pinto CL, de Almeida DM, Makuch MY. Quality of life in women with premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol.* 2011; 27(9):645-9.
54. Ventura JI, Ray Fitzgerald O, Koziol DE, Covington SN, Vanderhoof VH, Calis K et al. Functional well-being is positively correlated with spiritual well-being in women who have spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril.* 2007; 87(3):584-90.

55. Boughton MA. Premature menopause: multiple disruptions between the human's biological body experience and her lived body. *J Adv Nurs*. 2002; 37(5):423-30.
56. Graziottin A, Basson R. Sexual dysfunction in women with premature menopause. *Menopause*. 2004; 11(6):766-77.
57. Taraciuk MB, Nolting M, Fernandez G, Colela D, Onetto C, Straminsky V. Psychological assessment of patients with premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol*. 2008; 24(1):44-53.
58. Groff AA, Covington SN, Halverson LR, Ray-Fitzgerald O, Vanderhoof V, Calis K et al. Assessing the emotional needs of women with spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 2005; 83(6):1734-41.
59. Van der Stege JG, Groen H, van Zadelhoff SJN, Lambalk CB, Braat DDM, van Kasteren YM et al. Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. *Menopause*. 2008; 15(1):23-31.
60. Kalantaridou SN, Vanderhoof VH, Calis KA, Corrigan EC, Troendle JF, Nelson LM. Sexual function in young women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril*. 2008; 90(5):1805-11.
61. Nappi RE, Lachowsky M. Menopause and sexuality: prevalence of symptoms and impact on quality of life. *Maturitas*. 2009; 63:138-41.
62. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E et al. Sexual problems among women and men aged 40-80 years: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Research*. 2005; 17:39-57.

63. Basson R. The complexities of female sexual arousal disorder: potential role of pharmacotherapy. *World J Urol.* 2002; 20:119-26.
64. Blumel MJE, Bravo MF, Recovarren AM, Sarra CS. Función sexual em mujeres usuarias de terapia de remplazo hormonal. *Rev Med Chile.* 2003; 131:1251-5.
65. Pabich WZ, Film SD, Stamm WE, Scholes D, Boyko EJ, Gupta K. Prevalence and determinants of vaginal flora alterations in postmenopausal women. *J Infec Dis.* 2003; 188:1054-8.
66. Cauci S, Dreussi S, De Santo D, Penacchioni P, Iannicelli T, Lanzafame P et al. Prevalence of bacterial vaginosis and vaginal flora changes in perianal postmenopausal women. *J Clin Microbiol.* 2002; 40(6):2147-52.
67. Bachmann GA, Notelovitz M, Kelly SJ, Thompson C. Long term non hormonal treatment of vaginal dryness. *Clin Pract Sexuality.* 1992; 8:3-8.
68. Dennerstein MBL, Randolph J, Taffe J, Dudley E, Burger H. Hormones, mood, sexuality and menopausal transition. *Fertil Steril.* 2002; 77(4):S42-S48.

6. Anexos

6.1. Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS E FUNCIONAIS DA MUCOSA VAGINAL E SUA RELAÇÃO COM A FUNÇÃO SEXUAL DE MULHERES COM FALÊNCIA OVARIANA PREMATURA

Nº: _____ A Grupo de estudo DATA: ____/____/____
Nº: _____ B Grupo de comparação

Pesquisadora responsável: Poliana Cordeiro César Pacello

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome: _____ HC: _____
Idade: _____ RG: _____ Telefone: _____
Endereço: _____

Aceito participar voluntariamente de um estudo para avaliar minha parede vaginal e sua relação com minha vida sexual. Estou ciente de que para participar do estudo devo ser submetida a exame ginecológico com coleta de material para a realização de exames laboratoriais. Para isso, sei que o desconforto é o mesmo que nos exames de rotina que realizo quando colho Papanicolau. Além disso, vou responder a um questionário sobre minha função sexual.

Sei que meus dados pessoais serão mantidos em sigilo pelo pesquisador e que isso não irá prejudicar o meu tratamento na Unicamp. Fui orientada que os resultados poderão contribuir para futuras ações médicas no tratamento de mulheres com falência ovariana prematura (FOP).

Se tiver dúvidas, poderei procurar a pesquisadora pelo telefone (19) 3521-9306 ou a Comissão de Ética pelo telefone (19) 3521-8936.

Eu li/ouvi o conteúdo deste termo e recebi esclarecimentos sobre minhas dúvidas oralmente.

Voluntária

Pesquisadora responsável

Campinas, ____ de _____ de 2011.

Pesquisadores: Poliana Cordeiro César Pacello
Profª. Dra. Cristina Laguna Benetti Pinto

6.2. Anexo 2 – Ficha de identificação

ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS E FUNCIONAIS DA MUCOSA VAGINAL E SUA RELAÇÃO COM A FUNÇÃO SEXUAL DE MULHERES COM FALÊNCIA OVARIANA PREMATURA

Nº: _____ A Grupo de estudo DATA: ____/____/____

Nº: _____ B Grupo de comparação

Pesquisadora responsável: Poliana Cordeiro César Pacello

FICHA DE IDENTIFICAÇÃO

NOME: _____

ENDEREÇO: _____
rua/avenida

nº Cidade Estado CEP

Telefone Telefone de contato

HC SAME GE

6.3. Anexo 3 – IFSF – Índice de Função Sexual Feminina

ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS E FUNCIONAIS DA MUCOSA VAGINAL E SUA RELAÇÃO COM A FUNÇÃO SEXUAL DE MULHERES COM FALÊNCIA OVARIANA PREMATURA

Nº: _____ A Grupo de estudo DATA: ____/____/____

Nº: _____ B Grupo de comparação

Pesquisadora responsável: Poliana Cordeiro César Pacello

IFSF – Índice de Função Sexual Feminina

Instruções: Estas perguntas são sobre seus sentimentos e respostas sexuais nas últimas 4 semanas. Por favor, responda às seguintes perguntas da forma mais clara e honesta possível. Suas respostas serão mantidas em completo sigilo. As definições (explicações) que seguem são aplicadas para responder o questionário:

Atividade sexual: pode incluir carícias, estimulação sexual preliminar, masturbação e coito vaginal.

Relação sexual é definida como a penetração (entrada) do pênis na vagina.

Estimulação sexual: inclui estimulação sexual preliminar com o parceiro, autoerotismo (masturbação) ou fantasia sexual.

PARA CADA ITEM, MARQUE APENAS UMA RESPOSTA

O desejo ou interesse sexual é um sentimento que abrange a vontade de ter uma experiência sexual, a receptividade às iniciativas sexuais do parceiro, e pensamentos ou fantasias sobre o ato sexual.

1. Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você sentiu desejo ou interesse sexual?
 - () Sempre ou quase sempre
 - () Muitas vezes (mais da metade do tempo)
 - () Às vezes (aproximadamente a metade do tempo)
 - () Poucas vezes (menos do que a metade do tempo)
 - () Nunca ou quase nunca

2. Durante as últimas 4 semanas, como você classificaria seu nível (grau) de desejo ou interesse sexual?
- ☐ Muito alto
 - ☐ Alto
 - ☐ Moderado
 - ☐ Baixo
 - ☐ Muito baixo ou nenhum

A excitação sexual é uma sensação com aspectos físicos e mentais. Pode aparecer uma sensação de calor ou de vibração na genitália, lubrificação (umidade), ou contrações musculares.

3. Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você se sentiu excitada durante o ato ou atividade sexual?
- ☐ Sem atividade sexual
 - ☐ Sempre ou quase sempre
 - ☐ Muitas vezes (mais da metade do tempo)
 - ☐ Algumas vezes (metade das vezes)
 - ☐ Poucas vezes (menos da metade do tempo)
 - ☐ Nunca ou quase nunca
4. Durante as últimas 4 semanas, como você classificaria seu nível (grau) de excitação sexual durante a atividade sexual?
- ☐ Sem atividade sexual
 - ☐ Muito alto
 - ☐ Alto
 - ☐ Moderado
 - ☐ Baixo
 - ☐ Muito baixo ou nenhum
5. Durante as últimas 4 semanas, qual foi seu grau de confiança sobre sentir-se excitada durante a atividade sexual?
- ☐ Sem atividade sexual
 - ☐ Altíssima confiança
 - ☐ Alta confiança
 - ☐ Moderada confiança
 - ☐ Baixa confiança
 - ☐ Baixíssima ou nenhuma confiança

6. Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você ficou satisfeita com seu nível (grau) de excitação durante a atividade sexual?
- ☐ Sem atividade sexual
 - ☐ Sempre ou quase sempre
 - ☐ Muitas vezes (mais da metade do tempo)
 - ☐ Algumas vezes (aproximadamente a metade do tempo)
 - ☐ Poucas vezes (menos da metade do tempo)
 - ☐ Nunca ou quase nunca
7. Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você ficou lubrificada ("molhada") durante a atividade sexual?
- ☐ Sem atividade sexual
 - ☐ Sempre ou quase sempre
 - ☐ Muitas vezes (mais da metade do tempo)
 - ☐ Algumas vezes (aproximadamente a metade do tempo)
 - ☐ Poucas vezes (menos da metade do tempo)
 - ☐ Nunca ou quase nunca
8. Durante as últimas 4 semanas, qual foi o grau de dificuldade para ficar lubrificada ("molhada") durante a atividade sexual?
- ☐ Sem atividade sexual
 - ☐ Extremamente difícil ou impossível
 - ☐ Muito difícil
 - ☐ Difícil
 - ☐ Pouco difícil
 - ☐ Nada difícil
9. Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você manteve sua lubrificação até o final da atividade sexual?
- ☐ Sem atividade sexual
 - ☐ Sempre ou quase sempre
 - ☐ Muitas vezes (mais da metade do tempo)
 - ☐ Algumas vezes (aproximadamente metade do tempo)
 - ☐ Poucas vezes (menos da metade do tempo)
 - ☐ Nunca ou quase nunca
10. Durante as últimas 4 semanas, qual foi o grau de dificuldade para manter sua lubrificação até terminar a atividade sexual?
- ☐ Sem atividade sexual
 - ☐ Extremamente difícil ou impossível
 - ☐ Muito difícil

- ☐) Difícil
- ☐) Pouco Difícil
- ☐) Nada Difícil

11. Durante as últimas 4 semanas, na atividade sexual ou quando sexualmente estimulada, com que frequência você atingiu o orgasmo (clímax)?

- ☐) Sem atividade sexual
- ☐) Sempre ou quase sempre
- ☐) Muitas vezes (mais da metade do tempo)
- ☐) Algumas vezes (aproximadamente metade do tempo)
- ☐) Poucas vezes (menos da metade do tempo)
- ☐) Nunca ou quase nunca

12. Durante as últimas 4 semanas, na atividade sexual ou quando sexualmente estimulada, qual foi o grau de dificuldade para atingir o orgasmo (clímax)?

- ☐) Sem atividade sexual
- ☐) Extremamente difícil ou impossível
- ☐) Muito difícil
- ☐) Difícil
- ☐) Pouco Difícil
- ☐) Nada Difícil

13. Durante as últimas 4 semanas, qual foi o grau de satisfação com sua habilidade de chegar ao orgasmo (clímax) durante a atividade sexual?

- ☐) Sem atividade sexual
- ☐) Muito satisfeita
- ☐) Moderadamente satisfeita
- ☐) Indiferente
- ☐) Moderadamente insatisfeita
- ☐) Muito insatisfeita

14. Durante as últimas 4 semanas, qual foi o grau de satisfação com a quantidade de envolvimento emocional entre você e seu parceiro durante a atividade sexual?

- ☐) Sem atividade sexual
- ☐) Muito satisfeita
- ☐) Moderadamente satisfeita
- ☐) Indiferente
- ☐) Moderadamente insatisfeita
- ☐) Muito insatisfeita

15. Durante as últimas 4 semanas, qual foi o grau de satisfação na relação sexual com seu parceiro?
- ☐ Muito satisfeita
 - ☐ Moderadamente satisfeita
 - ☐ Indiferente
 - ☐ Moderadamente insatisfeita
 - ☐ Muito insatisfeita
16. Durante as últimas 4 semanas, de forma geral, qual foi o grau de satisfação com sua vida sexual?
- ☐ Muito satisfeita
 - ☐ Moderadamente satisfeita
 - ☐ Indiferente
 - ☐ Moderadamente insatisfeita
 - ☐ Muito insatisfeita
17. Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você sentiu desconforto ou dor durante a penetração vaginal?
- ☐ Não houve tentativa de penetração
 - ☐ Sempre ou quase sempre
 - ☐ Muitas vezes (mais da metade do tempo)
 - ☐ Algumas vezes (aproximadamente a metade do tempo)
 - ☐ Poucas vezes (menos da metade do tempo)
 - ☐ Nunca ou quase nunca
18. Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você sentiu desconforto ou dor após a penetração vaginal?
- ☐ Não houve tentativa de penetração
 - ☐ Sempre ou quase sempre
 - ☐ Muitas vezes (mais da metade do tempo)
 - ☐ Algumas vezes (aproximadamente a metade do tempo)
 - ☐ Poucas vezes (menos da metade do tempo)
 - ☐ Nunca ou quase nunca
19. Durante as últimas 4 semanas, como você classificaria seu grau (nível) de desconforto ou dor durante ou após a penetração vaginal?
- ☐ Não houve tentativa de penetração
 - ☐ Altíssimo
 - ☐ Alto
 - ☐ Moderado
 - ☐ Baixo
 - ☐ Baixíssimo ou nenhum

6.4. Anexo 4 – Características da população em estudo e exame ginecológico

ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS E FUNCIONAIS DA MUCOSA VAGINAL E SUA RELAÇÃO COM A FUNÇÃO SEXUAL DE MULHERES COM FALÊNCIA OVARIANA PREMATURA

Nº: _____ A Grupo de estudo DATA: ____/____/____

Nº: _____ B Grupo de comparação

Pesquisadora responsável: Poliana Cordeiro César Pacello

CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO EM ESTUDO E EXAME GINECOLÓGICO

1) Características da população (Perguntas feitas à mulher)

1.1) Quantos anos completos a sra. tem? ____ anos

1.2) Até que série a sra. completou? ____ série ____ anos

1.3) A sra. é: (se a mulher responder item 2 pular a questão 1.4)

- (1) solteira
- (2) casada/união estável
- (3) separada/divorciada
- (4) viúva

1.4) Que tipo de convivência com o parceiro abaixo listada a sra. tem?

- (1) relacionamento não estável
- (2) relacionamento estável sob mesmo teto
- (3) relacionamento estável sob tetos diferentes

1.5) Qual a sua religião abaixo listada?

- (1) católica
- (2) evangélica
- (3) outras

1.6) Quantas relações sexuais a sra. teve nos últimos 30 dias? ____ relações

2) Exame ginecológico

2.1) pH Vaginal: _____

2.2) Teste das aminas:

(1) positivo (2) negativo

3) Bacterioscopia

3.1) Método de Nugent: _____

Flora tipo:

(1) Flora tipo I

(2) Flora tipo II

(3) Flora tipo III

4) Cultura para fungo:

(1) positiva (2) negativa Qual? _____

5) Citologia hormonal vaginal

(1) Nível de estrogênio adequado ou normotrófico

(2) Nível de estrogênio baixo ou atrofia celular

6.5. Anexo 5 – Escore vaginal (*Vaginal Health Index*)

ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS E FUNCIONAIS DA MUCOSA VAGINAL E SUA RELAÇÃO COM A FUNÇÃO SEXUAL DE MULHERES COM FALÊNCIA OVARIANA PREMATURA

Nº: _____ A Grupo de estudo DATA: ____/____/____

Nº: _____ B Grupo de comparação

Pesquisadora responsável: Poliana Cordeiro César Pacello

ESCORE VAGINAL

Ficha: _____ Data: ____/____/____

ESCORE: _____

	Elasticidade global	Secreção fluida	pH	Mucosa epitelial	Umidade
1	Nenhuma	Nenhuma	> 6,1	Petéquias antes do contato	Nenhuma, mucosa inflamada
2	Pobre	Escassa	5,6 – 6,0	Sangra com contato leve	Nenhuma, mucosa não inflamada
3	Discreta	Superficial	5,1 – 5,5	Sangra com contato tipo raspagem	Mínima
4	Boa	Moderada	4,7 – 5,0	Não friável Mucosa fina	Moderada
5	Excelente	Normal	≤ 4,6	Não friável Mucosa normal	Normal
TOTAL					

6.6. Anexo 6 – Aprovação do Comitê de Ética



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

 www.fcm.unicamp.br/fcm/pesquisa

CEP, 26/07/11
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 622/2011 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).
CAAE: 0548.0.146.000-11

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “AVALIAÇÃO DA MUCOSA VAGINAL DE MULHERES COM FALÊNCIA OVARIANA PREMATURA E SUA RELAÇÃO COM LUBRIFICAÇÃO, DISPAREUNIA E FUNÇÃO SEXUAL”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Poliana Cordeiro César Pacello

INSTITUIÇÃO: CAISM/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 05/07/2011

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 26/07/12 (O formulário encontra-se no *site* acima).

II – OBJETIVOS.

Avaliar a mucosa vaginal de mulheres com FOP em uso de terapia hormonal oral e sua relação com disfunção sexual nos domínios lubrificação e dor.

III – SUMÁRIO.

Será realizado um estudo piloto com 60 mulheres com falência ovariana prematura e seus respectivos controles pareados por idade. As mulheres serão avaliadas em uma única oportunidade e a avaliação da disfunção sexual será realizada através do questionário Índice de Função Sexual Feminino; o trofismo vaginal será obtido através do pH vaginal, escore vaginal e da citologia hormonal vaginal e a flora vaginal obtida pelo teste das aminas, bacterioscopia a fresco e corada pelo Gram e cultura para fungo.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES.

O projeto apresenta-se bem redigido, com metodologia adequada. Os critérios de inclusão, exclusão e descontinuação dos sujeitos estão bem definidos; cálculo do tamanho amostral e análise estatística embasados por cálculos estatísticos. Os aspectos éticos estão bem discutidos no corpo do projeto e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido é claro e adequado às recomendações. O orçamento é detalhado e prevê ressarcimento de custos com alimentação para as voluntárias.

V - PARECER DO CEP.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem



restrições o Protocolo de Pesquisa, o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, bem como todos os anexos incluídos na pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES.

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e).

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII – DATA DA REUNIÃO.

Homologado na VII Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 26 de julho de 2011.

Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP