



TATIANE FERNANDES

**INFLUÊNCIA DO USO TÓPICO DO ESTROGÊNIO OU TESTOSTERONA OU
ÁCIDO POLIACRÍLICO SOBRE A FUNÇÃO SEXUAL EM MULHERES NA
PÓS-MENOPAUSA: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO E ALEATORIZADO**

***INFLUENCE OF VAGINALLY APPLIED ESTROGEN, TESTOSTERONE,
POLYACRYLIC ACID ON SEXUAL FUNCTION IN POSTMENOPAUSAL
WOMEN: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL***

**CAMPINAS
2013**



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

TATIANE FERNANDES

**INFLUÊNCIA DO USO TÓPICO DE ESTROGÊNIO OU TESTOSTERONA OU
ÁCIDO POLIACRÍLICO SOBRE A FUNÇÃO SEXUAL EM MULHERES NA
PÓS-MENOPAUSA: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO E ALEATORIZADO**

Orientador: Prof. Dr. AARÃO MENDES PINTO NETO

***INFLUENCE OF VAGINALLY APPLIED ESTROGEN, TESTOSTERONE,
POLYACRYLIC ACID ON SEXUAL FUNCTION IN POSTMENOPAUSAL
WOMEN: A RANDOMIZED CONTROLLED TRAIL***

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

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

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO
DEFENDIDA PELA ALUNA TATIANE FERNANDES
E ORIENTADA PELO PROF. DR. AARÃO MENDES PINTO NETO

Assinatura do Orientador

Titulação correta

MESTRA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dr. Lício A. Velloso
Coordenador de Comissão de Pós-Graduação
FCM/UNICAMP
Matrícula 28314-8

Campinas, 2013

**FICHA CATALOGRÁFICA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
MARISTELLA SOARES DOS SANTOS - CRB 8/8402**

F391i	Fernandes, T. Influencia do uso tópico do estrogênio ou testosterona ou acido poliacrílico sobre a função sexual em mulheres na pós menopausa : ensaio clínico controlado e aleatorizado / Tatiane Fernandes. -- Campinas, SP : [s.n.], 2013. Orientador: Aarão Mendes Pinto-Neto. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas. . 1. Vagina. 2. Atrofia. 3. Menopausa. 4. Sexualidade. I. Pinto-Neto, Aarão Mendes. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.
-------	---

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Efficacy of vaginally applied estrogen, testosterone, polyacrylic acid on sexual function in postmenopausal women : a randomized controlled trial

Palavras-chave em inglês:

Vagina
Atrophy
Menopause
Sexuality

Área de concentração: Fisiopatologia Ginecológica

Titulação: Mestra em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Aarão Mendes Pinto-Neto [Orientador]
Eliana Aguiar Petri Nahás
Luis Otávio Zanatta Sarian

Data da defesa: 30-08-2013

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

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

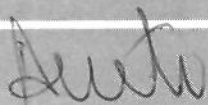
BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: TATIANE FERNANDES

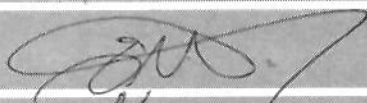
Orientador: Prof. Dr. AARÃO MENDES PINTO NETO

Membros:

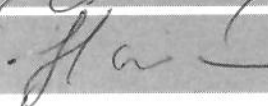
1.



2.



3.



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

Data: 30/08/2013

Dedico este trabalho...

*Ao meu filho, Pedro,
por mostrar o que realmente é prioridade na vida.*

*A minha mãe Izabel,
presente durante a execução de todos os meus sonhos.
A inspiração para este estudo.*

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Aarão Mendes Pinto Neto, pela oportunidade da realização deste trabalho e o apoio na trajetória acadêmica e pessoal.

À Profa. Dra. Adriana Orcesi Pedro pela colaboração e valiosa dedicação na elaboração deste estudo.

À Profa. Dra. Lucia Helena Simões da Costa Paiva por me ajudar a compreender os reais resultados deste estudo.

À Profa. Dra. Mary Angela Parpinelli pela ajuda na revisão deste estudo e dedicação durante os anos de minha formação na residência médica.

À Maria Helena, pela compreensão e análise estatística deste trabalho.

A Ednaura por acreditar e divulgar este projeto para inúmeras mulheres que frequentaram o CAISM, facilitando a sua conclusão.

Ao meu marido Marcelo, pela compreensão e apoio nos quilômetros que separam nossa casa de Campinas.

À família, por todo carinho e compreensão, sempre. Em especial ao meu pai, que durante a execução deste projeto precisou compreender a ausência de minha mãe.

Ao meu irmão, pelo incentivo. Fisicamente distante, mas muito presente e fundamental em minha vida.

Aos amigos da Medicina Unicamp, em especial a turma C. Companheiros constantes em todos os momentos. Obrigada!

À amiga Paula Colpas, pelo apoio, moradia e presença fundamental em minha vida.

A todos os professores, colegas da residência e do curso de pós-graduação do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, que muito contribuíram para a minha formação e êxito deste trabalho.

A todos os colaboradores do Ambulatório de Menopausa do CAISM-Unicamp, que de alguma maneira proporcionaram êxito a este trabalho.

À amiga Adriana Valério, por dividir este momento.

A FAPESP pelo suporte financeiro, sem o qual o estudo seria impossível.

Em especial: às mulheres que participaram deste estudo, meu sincero agradecimento, respeito e reconhecimento.

*Este estudo foi financiado pela Fundação de
Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
(FAPESP). Processo N° 2011/14775-9.*

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	ix
Resumo	x
Summary	xii
1. Introdução	14
2. Objetivos	21
2.1. Objetivo geral	21
2.2. Objetivos específicos	21
3. Publicação	22
4. Conclusões	46
5. Referências Bibliográficas	47
6. Anexos	51
6.1. Anexo 1 – Randomização aleatorizada	51
6.2. Anexo 2 – Ficha de Coleta de Dados	52
6.3. Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	60
6.4. Anexo 4 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	62

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

CAISM – Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti -
Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

FCM – Faculdade de Ciências Médicas

FSH – Hormônio Folículo-Estimulante

IC – Intervalo de confiança

IFSF – Índice de Função Sexual Feminina

IMC – Índice de Massa Corpórea

pH – Potencial Hidrogeniônico

ReBEC – Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas

Resumo

Introdução: A atrofia vaginal é uma condição crônica frequente em mulheres na pós-menopausa que acarreta alterações em sua sexualidade e consequentemente em sua qualidade de vida. Recentes estudos avaliam novas alternativas de tratamento para essa ascendente queixa da população feminina. Entretanto, atualmente dispomos de poucas opções terapêuticas adequadamente avaliadas. **Objetivo:** Comparar a função sexual feminina após o uso tópico de estrogênio, testosterona e ácido poliacrílico com o uso de lubrificante vaginal. **Métodos:** Ensaio clínico randomizado com 80 mulheres na pós-menopausa, entre 40 e 70 anos, em seguimento no Ambulatório de Menopausa do CAISM Unicamp. As mulheres foram randomizadas para o tratamento tópico via vaginal com estrogênio, testosterona, ácido poliacrílico e lubrificante, três vezes na semana, por um período de 12 semanas, entre novembro de 2011 a janeiro 2013. Utilizou-se o Índice de Função Sexual Feminina para avaliar as mudanças da resposta sexual no início e após 6 e 12 semanas. **Resultados:** O ácido poliacrílico e a testosterona tópica, em comparação com o lubrificante após 12 semanas de tratamento, apresentaram aumento nos domínios: desejo sexual, lubrificação, satisfação, dor na relação sexual e escore total. O tratamento com

o estrogênio tópico em comparação com o lubrificante apresentou melhora no domínio desejo. A análise intragrupo ao longo do tempo de tratamento evidenciou melhora nos domínios desejo, lubrificação, dor para as mulheres que utilizaram ácido poliacrílico, testosterona e estrogênio. Além disso, as mulheres que utilizaram testosterona apresentaram melhora ao longo do tempo nos domínios excitação, orgasmo e satisfação. **Conclusão:** O tratamento por 12 semanas em mulheres na pós-menopausa com sintomas de atrofia vaginal - realizado com ácido poliacrílico, testosterona e estrogênio demonstrou melhora na função sexual feminina. quando comparado ao uso de lubrificante vaginal.

Summary

Introduction. Female libido is multifactorial and complex. Declining estrogen levels in postmenopausal women affects vaginal function. **Aim.** To evaluate female sexual function after using topical estrogen, testosterone or polyacrylic acid as vaginal lubricants with K-Y jelly as a placebo lubricant. **Methods.** This was a randomized controlled clinical trial on 80 postmenopausal women between 40 and 70 years of age with follow-up at the Menopause Clinic of the CAISM / Unicamp. The women were randomized to treatment with topical vaginal estrogen, testosterone, polyacrylic acid or oil lubricant alone, three times a week for a period of 12 weeks from November 2011 to January 2013. **Main Outcome Measures.** We used the Female Sexual Function Index (FSFI) to assess changes in sexual response at baseline, and after 6 and 12 weeks. **Results.** After 12 weeks of treatment, polyacrylic acid and topical testosterone produced improvements in the FSFI domains of sexual desire, lubrication, satisfaction, reduced pain during intercourse and total score compared with lubricant alone. Treatment with topical estrogen in comparison with lubricant alone showed an improvement in the FSFI field of desire. The intragroup analysis over the time of the treatment showed improvements in the fields of

desire, lubrication, and reduced pain for polyacrylic acid, testosterone and estrogen. Furthermore, women who used testosterone showed improvements over time in the fields of arousal, orgasm and satisfaction. **Conclusions.** Treatment of postmenopausal women with symptoms of vaginal atrophy with polyacrylic acid, testosterone and estrogen for 12 weeks produced improvements in self-reported female sexual function when compared with a lubricant.

1. Introdução

O conhecimento sobre o envelhecimento da população humana constitui um fenômeno recente na história da Humanidade. O aumento da expectativa de vida nos últimos anos faz com que as populações femininas vivam em média um terço da vida no período pós-menopausa, no qual, os sintomas e doenças relacionados ao hipoestrogenismo tornam-se cada vez mais importantes para a saúde feminina (1).

O climatério e a pós-menopausa não representam doenças, mas são estados caracterizados por essa crescente carência estrogênica e pelos fenômenos do envelhecimento (2). Neste período, as mulheres observam mais as mudanças na pele e no trofismo genital, decorrentes de uma combinação de fatores intrínsecos e extrínsecos, como as alterações hormonais e o fotoenvelhecimento (3).

Entre as inúmeras alterações sofridas pela mulher nessa fase, a atrofia urogenital é motivo frequente de queixa entre as mulheres na pós-menopausa e causa impacto expressivo sobre a sua qualidade de vida. Os sintomas incluem

secura vaginal, prurido, queimação, ardor, perda da elasticidade, dispareunia e as alterações urinárias – disúria, infecções do trato urinário e incontinência urinária (4).

Segundo a Sociedade Americana de Menopausa, os sintomas relacionados à atrofia urogenital afetam aproximadamente 40% das mulheres. Porém, apenas 25% das mulheres sintomáticas recebem tratamento medicamentoso (4). No Brasil, poucos estudos avaliam a prevalência dos sintomas da atrofia urogenital em mulheres na pós-menopausa, principalmente da sexta década em diante. Entre os estudos existentes, Guarisi et. al. (5), em 2001, demonstraram que mesmo com sintomas decorrentes da atrofia urogenital, apenas 59% das mulheres com queixa procuram ajuda médica.

Ao contrário das ondas de calor, que são temporárias e desaparecem mesmo na ausência de tratamento, os problemas associados à atrofia urogenital aumentam com a idade e não regredem espontaneamente, levando essas mulheres a um tempo de sofrimento prolongado e silencioso. Sabe-se que condições médicas crônicas, como a atrofia urogenital, afetam o humor e a autoestima e podem alterar o ciclo de resposta sexual, facilitando o surgimento de disfunções sexuais. (6)

Um recente estudo, com 3046 mulheres americanas na pós-menopausa e que apresentavam sintomas de atrofia urogenital, demonstrou que 59% dessas mulheres consideravam que a atrofia urogenital alterava sua satisfação sexual (7).

Para a população feminina brasileira com parceiro sexual, Valadares et. al., em 2008, apresentaram, em estudo de corte transversal, que um dos fatores associados negativamente com a sexualidade das mulheres era estar na transição para a menopausa ou na pós-menopausa (8). Acredita-se, portanto, que a complexa interação de fatores que afetam a sexualidade em mulheres incluem a atrofia urogenital frequentemente associada à menopausa (9).

Para as mulheres que precisam de tratamento de seus sintomas urogenitais, diversos trabalhos clínicos documentaram de forma consistente a eficácia da terapia estrogênica, administrada via oral e via vaginal, quanto à melhora dos sintomas (10). O estrogênio, através do aumento do fluxo sanguíneo pélvico e da glicogenização do epitélio vaginal, proporciona uma melhora no trofismo do epitélio vaginal e das estruturas adjacentes (2).

Na revisão sistemática de Suckling et al.(12), em 2006, observou-se que todos os tratamentos por via vaginal com estrogênio foram mais eficientes do que o placebo no alívio dos sintomas da atrofia vaginal, portanto, o mais efetivo e rápido no tratamento da sintomatologia da atrofia vaginal (12).

Embora a formulação intravaginal tenha sido desenvolvida para diminuir a exposição sistêmica ao estrogênio, uma série de estudos evidenciou que as formulações tópicas também aumentam seu nível sérico (13). Com esse conhecimento, e associado aos riscos da estrogênioterapia na pós-menopausa, muitas mulheres não desejam ou possuem contraindicação para a utilização deste hormônio, restando apenas o uso dos lubrificantes vaginais durante o

coito. Tais lubrificantes à base de água não alteram o trofismo vaginal, limitando-se parcialmente à melhora de alguns sintomas como secura e dor durante a relação sexual. Contudo, mesmo com o aumento do número de mulheres afetadas com sintomas da atrofia urogenital, ainda existem poucas opções terapêuticas para o seu tratamento.

Atualmente, a testosterona, um hormônio esteróide produzido nos ovários e nas glândulas adrenais, também tem sido pesquisada no tratamento dos sintomas da menopausa, principalmente para as mulheres com queixa de diminuição da libido e do desejo sexual. Recente estudo com o uso da testosterona subcutânea por três meses demonstrou melhora dos sintomas fisiológicos e psicológicos da menopausa, entre eles a atrofia urogenital (14).

Entretanto, o uso da testosterona tópica vaginal ainda é pouco avaliado. Um estudo comparou o uso de estrogênio tópico com o uso da associação estrogênio e testosterona tópico por 12 semanas, demonstrando que em ambos os grupos houve melhora do trofismo vaginal em comparação com o grupo placebo, porém no grupo com a terapia estrogênio-androgênio combinados observou-se melhor pontuação na avaliação da sexualidade (15).

Outro estudo, mais recente, avaliou em mulheres com antecedente de câncer de mama apenas o uso da testosterona tópica nas doses 300µg e 150µg diariamente. Os resultados demonstraram que, independentemente da dosagem, após 28 dias de tratamento já ocorria melhora das queixas de

dispareunia e secura vaginal apresentadas na inclusão do estudo, além de mudanças no pH e citologia vaginal, com melhora do trofismo vaginal (16).

Sendo a testosterona tópica uma boa possibilidade terapêutica para os sintomas da atrofia urogenital e melhora da sexualidade feminina, torna-se necessário comparar seus resultados com os obtidos pelo uso do estrogênio tópico. Além disso, a via tópica para a testosterona precisa ser avaliada quanto a seus efeitos adversos, sendo os mais comuns na via sistêmica o aumento da pilificação e da acne.

Outra opção terapêutica não hormonal utilizada por mulheres no tratamento da atrofia vaginal é um hidratante vaginal composto pelo ácido poliacrílico (17). O ácido poliacrílico é um sal de cálcio ligado ao divinilglicol que em meio ácido libera o cálcio e consegue absorver 60 vezes seu peso em água. Essa notável capacidade de absorção é a base do seu efeito terapêutico e responsável pela hidratação e lubrificação vaginal, tendo, assim, seu poder na melhora dos sintomas da atrofia urogenital comparável ao uso do estrogênio (17). Outro estudo comparativo entre ácido poliacrílico com o estriol mostrou o efeito clínico semelhante entre os dois produtos na melhora da atrofia urogenital, porém sem mudança no pH vaginal (18).

Van der Laak et al. (19), em 2002, propuseram a avaliação do efeito citológico do ácido poliacrílico. Nesse estudo, o esfregaço vaginal de 38 mulheres com atrofia urogenital no início e após 12 semanas de tratamento,

apresentou um significativo aumento na área celular, porém sem efeito na maturação (19).

Atualmente a disfunção sexual é definida como a incapacidade persistente ou recorrente de participar de uma relação sexual como o indivíduo desejaria e que causa angústia pessoal. Como a satisfação sexual é importante fator de qualidade de vida, entende-se que é necessário investigar a resposta sexual das mulheres que sofrem com a atrofia urogenital, compreender suas dificuldades e implementar recursos terapêuticos.

Para avaliar a resposta sexual, inúmeros instrumentos foram desenvolvidos, entre eles o *Female Sexual Function Index* (FSFI). O FSFI é um questionário desenvolvido e validado na língua portuguesa como Índice de Função Sexual Feminina (IFSF). Constitui-se de autorrelato breve e multidimensional para avaliar as dimensões-chave da função sexual na mulher. É composto por 19 questões que informam sobre cinco domínios da resposta sexual: desejo (itens 1 e 2), estímulo subjetivo (itens 3-6), lubrificação (itens 7-10), orgasmo (itens 11-13), satisfação (itens 14-16) e dor ou desconforto (itens 17-19). Pontuações individuais são obtidas pela soma dos itens que compreendem cada domínio (escore simples), que são multiplicadas pelo fator desse domínio e fornecem o escore ponderado. A pontuação zero em um domínio indica que a mulher não referiu atividade sexual nas últimas 4 semanas. A pontuação final (escore total: mínimo de 2 e máximo de 36) é obtida pela soma dos escores ponderados de cada domínio. O sistema de escore das respostas permite avaliar os diferentes domínios da função sexual e

estabelecer comparação entre populações ou em indivíduos em diferentes fases de tratamento (20,21).

Este estudo, portanto, visa a comparar três diferentes tratamentos tópicos com lubrificante para a melhora da função sexual de mulheres na pós-menopausa com atrofia vaginal. A avaliação da função sexual será realizada através de questionário aplicado na inclusão dos sujeitos no estudo e após o uso do estrogênio, da testosterona e do ácido poliacrílico. Nesse sentido, a confirmação de novos tratamentos que possam trazer alívio sintomático e melhora sexualidade de mulheres na pós-menopausa, isento de efeitos estrogênicos, têm um importante papel.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Comparar a eficácia do uso tópico do estrogênio, testosterona e ácido poliacrílico e lubrificante na função sexual das mulheres na pós-menopausa com queixa de atrofia vaginal após 12 semanas de tratamento.

2.2. Objetivos específicos

- Comparar ao lubrificante os domínios desejo, excitação, lubrificação, orgasmo, satisfação, dor e escore total do IFSF das mulheres na pós-menopausa com queixa de atrofia vaginal após o tratamento tópico com estrogênio, testosterona e o ácido poliacrílico.
- Comparar os efeitos adversos do uso tópico do estrogênio, da testosterona e do ácido poliacrílico para a melhora da função sexual em mulheres na pós-menopausa durante 12 semanas.

3. Publicação

ARTIGO ENVIADO AO JOURNAL OF SEXUAL MEDICINE



Submission Confirmation

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

Thank you for submitting your manuscript to *Journal of Sexual Medicine*.

Manuscript ID: JSM-08-2013-531

Date Submitted: 08-Aug-2013

Efficacy of Vaginally Applied Estrogen, Testosterone or Polyacrylic Acid on Sexual Function in Postmenopausal Women: a Randomized Controlled Trial

Fernandes, Tatiane. Authors: Costa-Paiva, Lucia; Pinto Neto, Aarão

Efficacy of Vaginally Applied Estrogen, Testosterone or Polyacrylic Acid on Sexual Function in Postmenopausal Women: a Randomized Controlled Trial

Authors: Fernandes, Tatiane. Costa-Paiva, Lucia; Pinto Neto, Aarão

Departamento de Ginecologia e Obstetria, Faculdade de Ciências Médicas,
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo – SP.

Suporte Financeiro: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
– FAPESP, n 2011/14775-9

Conflito de interesse: os autores declaram não haver conflito de interesse.

Autor correspondente:

Aarão Mendes Pinto-Neto

Rua Alexander Fleming, 101, Cidade Universitária Zeferino Vaz

Barão Geraldo, 13083-881 Campinas, SP, Brazil

Telephone: 55 19 35219306

FAX: 55 31 35219306

e-mail: aarao@unicamp.br

Abstract

Introduction. Female libido is multifactorial and complex. Declining estrogen levels in postmenopausal women affects vaginal function. **Aim.** To evaluate female sexual function after using topical estrogen, testosterone or polyacrylic acid as vaginal lubricants with K-Y jelly as a placebo lubricant. **Methods.** This was a randomized controlled clinical trial on 80 postmenopausal women between 40 and 70 years of age with follow-up at the Menopause Clinic of the CAISM / Unicamp. The women were randomized to treatment with topical vaginal estrogen, testosterone, polyacrylic acid or oil lubricant alone, three times a week for a period of 12 weeks from November 2011 to January 2013. **Main Outcome Measures.** We used the Female Sexual Function Index (FSFI) to assess changes in sexual response at baseline, and after 6 and 12 weeks. **Results.** After 12 weeks of treatment, polyacrylic acid and topical testosterone produced improvements in the FSFI domains of sexual desire, lubrication, satisfaction, reduced pain during intercourse and total score compared with lubricant alone. Treatment with topical estrogen in comparison with lubricant alone showed an improvement in the FSFI field of desire. The intragroup analysis over the time of the treatment showed improvements in the fields of desire, lubrication, and reduced pain for polyacrylic acid, testosterone and estrogen. Furthermore, women who used testosterone showed improvements over time in the fields of arousal, orgasm and satisfaction. **Conclusions.** Treatment of postmenopausal women with symptoms of vaginal atrophy with polyacrylic acid, testosterone and estrogen for 12 weeks produced improvements in self-reported female sexual function when compared with a lubricant.

Keys words: vaginal atrophy, sexuality, trofism genital

Introduction

Female libido is multifactorial and complex. It is negatively affected by organic diseases, psychological factors and relationship difficulties with a partner. Declining estrogen levels in postmenopausal women affects vaginal function and often leads women to complain of dryness, itching, burning, dyspareunia and urinary dysfunction [1,2]. Such changes are often related to coital discomfort and pain, with a consequent negative influence on female sexual function [3,4]. A study involving 3046 postmenopausal women in the United States of America with symptomatic vaginal atrophy showed that 59% of women felt that this impaired their level of sexual satisfaction [5]. Therefore, it is believed that the complex interaction of factors that affect sexual dysfunction in women after menopause might be associated with progressive vaginal atrophy [6]. For women who need treatment for their urogenital symptoms, several clinical research studies have consistently documented the effectiveness of estrogen therapy administered orally and vaginally; moreover, topical application is more effective and faster [7–9]. Furthermore, the use of topical estrogen provides better sexual satisfaction and reduces pain during intercourse [10]. Although intravaginal formulations have been developed to decrease systemic exposure, it is known that topical use can also increase the serum level of estrogens [11]. Given the known risks of estrogen therapy, many postmenopausal women do not want to use this method or have a contraindication to it.

Testosterone has been investigated in the treatment of menopausal symptoms, especially for women complaining of decreased libido and sexual desire. Recent studies using subcutaneous injections of testosterone for 3

months showed improved physiological and psychological symptoms of menopause, including improvements in vaginal atrophy and sexual function [12–14]. Other studies showed that the use of topical testosterone and vaginal estrogen either alone or in combination showed improvements in vaginal trofism associated with an improvement in sexuality [15,16].

Alternatively, one nonhormonal therapy used by women for the treatment of vaginal atrophy is the topical moisturizer, polyacrylic acid [17]. This is a calcium salt of divinyl glycol that can absorb 60 times its weight in water. This remarkable absorption capacity is the basis of its therapeutic effect and provides vaginal lubrication and hydration. Its efficacy in improving symptoms of vaginal atrophy is similar to that of topical estrogen [17,19–20]. Such water-based lubricants, although widely used, do not improve vaginal trofism *per se* but partially improve some symptoms such as dryness and pain during intercourse [21].

Given that topical testosterone and polyacrylic acid provide good alternative treatments to estrogens for relieving the symptoms of vaginal atrophy and improving sexuality, it is necessary to compare the results for such agents with those obtained with topical estrogen. This could help in the development of other treatment options for improving sexual function in postmenopausal women. The present study aimed to evaluate sexual function in postmenopausal women during treatment for 12 weeks with topical estrogen, testosterone, polyacrylic acid or lubricant alone using the Female Sexual Function Index (FSFI) [22,23].

Methods

Study Participants

Out of a cohort of 1112 eligible postmenopausal women attending the Menopause Clinic at CAISM Unicamp, 80 women with vaginal atrophy were invited to participate in a randomized controlled clinical trial involving 12 weeks of topical treatment with an evaluation of sexual function.

Inclusion criteria were women aged 40–70 years with physiological menopause and a history of amenorrhea for >3 years with a follicle stimulating hormone level of >30 mIU/mL.

They had not taken hormonal treatment for menopausal symptoms in the past 6 months, had shown normal Pap smears and mammograms for the past 12 months and had complaints compatible with the symptoms of vaginal atrophy. Exclusion criteria consisted of women who were expected to undergo an oophorectomy or hysterectomy and those with a body mass index <18.5 kg/m² or >30 kg/m². We excluded those women with a contraindication for the use of estrogen or testosterone: namely those with a history of myocardial infarction, severe hypertension, diabetes mellitus, thromboembolic disease, liver failure, ulcerative colitis, Crohn's disease, breast or endometrial cancer, fibrocystic breast disease with atypical hyperplasia, genital bleeding of unknown origin, a family history of breast cancer, endometrial hyperplasia, or positive serology for HIV, hepatitis B or C. Finally, women were excluded if they had a vaginal infection at the time of their gynecological examination.

This study was conducted between November 2011 and January 2013. The protocol was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medical

Sciences—Unicamp number 990/2011. CONSORT guidelines were observed and cataloged in the Brazilian Registry of Clinical Trials (Rebec): UTN identifier U1111-11255434. All participants signed an informed consent form prior to the baseline evaluation.

Randomization

After the initial screening, 80 women were assigned to the four treatments, with 20 women in each group. All participants were given a number (1–80) according to their order of inclusion in the study and the corresponding allocation of topical treatment with polyacrylic acid, testosterone, estrogen or placebo lubricant. The randomized sequence was compiled in Microsoft Excel for Windows 2007 and its order was unknown to the investigator. Dispensation of the topical agent was done by a gynecologist who was not part of the selection/interview team. The drug was supplied in a sufficient dose for the 12 weeks of treatment.

Intervention

The women were randomly assigned to one of four treatment groups for vaginal application three times a week for 12 weeks as follows:

- Vaginal cream with polyacrylic acid ($n = 20$): one vaginal applicator with 3 g cream per application (Vagidrat®; Myralis Pharma Ltd., Aguai, Sao Paulo, Brazil).
- Vaginal cream with testosterone propionate ($n = 20$): one vaginal applicator with 1g of cream per application containing 300µg testosterone

propionate prepared using testosterone micronized powder in an emollient cream with silicone.

- Vaginal cream with conjugated estrogens ($n = 20$): one vaginal applicator with 1 g of cream per application containing 0.625 mg conjugated estrogens (Premarin®, Wyeth Pharmaceuticals).
- Lubricant with glycerin gel ($n = 20$): 3 g in one applicator per application (K-Y jelly®, Johnson & Johnson, Brazil) adjusted to maintain similarity with the polyacrylic acid application. This group was used as a control for the three other treatment groups.

Main Outcome Measures

Measurements

In the first interview, the women answered a standardized questionnaire with information on demographic characteristics including age, time since menopause, skin color, education level attained, smoking habit, parity and socioeconomic classification. They underwent interviews and completed the Sexuality FSFI questionnaire validated in Brazil by Thiel et al. [23] on admission and at weeks 6 and 12 of treatment. The FSFI is a brief, multidimensional questionnaire used to assess key dimensions of sexual function in women. It consists of 19 questions that inform on five domains of sexual response: desire (questions 1 and 2), arousal (questions 3–6), lubrication (questions 7–10), orgasm (questions 11–13), satisfaction (questions 14–16) and sexual pain or discomfort (questions 17–19). Individual scores are obtained by summing the items that comprise each domain (simple scores), and are multiplied by the

weighting factor for that domain to provide the weighted score. The total score is obtained by summing the weighted scores and ranges from 2 to 36 points. Any side effects were analyzed in accordance with the appearance of symptoms during treatment.

Compliance

Compliance was assessed by self-reporting on the proper use of medication.

Statistical Analysis

Data were analyzed according to intention-to-treat, including all participants in each group. Data from epidemiological and clinical characteristics were analyzed using Chi-squared, Fisher's exact, nonparametric Kruskal–Wallis and Snedecor's F tests, and analysis of variance (ANOVA). The mean score of each domain and the total FSFI score of each group were analyzed. Comparisons of the mean for each treatment group compared with the group using placebo lubricant were done using the Mann–Whitney nonparametric *U* test. Comparisons of each treatment over time were performed using the nonparametric Friedman's test. $P < 0.05$ was assumed significant. The software used was SPSS for Windows, version 20.0.

Sample Size

As we did not know of any studies comparing the use of topical testosterone with a lubricant, we chose to use an article comparing the

androgenic hormone dehydroepiandrosterone (DHEA) as a topical lubricant [23]. Therefore, the sample size was based on the difference found in that study. between DHEA and placebo groups for improving dyspareunia (1.5 ± 0.14). Considering a test power of 80%, and aiming at $P < 0.05$ using Student's t test, the sample size was calculated for $n = 4$ groups to meet the probable loss of follow-up. Accordingly, the sample size was increased to 20 in each group.

Results

The most frequent reasons for noninclusion in the study were a history of breast cancer or because the woman had been hysterectomized. This is because the Menopause Clinic is in a tertiary hospital with patients showing multiple morbidities.

Of the 80 women analyzed, four discontinued the study before 12 weeks. One woman using estrogen developed atopic vaginitis in week 4 and the treatment was suspended immediately. Another three women discontinued the study spontaneously (Figure 1). No other adverse effects were reported.

Table 1 shows the characteristics of the studied population according to treatment. We observed significant differences in the duration of education between the treatment groups compared with the placebo lubricant group. There were no significant differences between groups in terms of age, time after menopause, skin color, smoking habits, numbers of pregnancies, or socioeconomic status. After 12 weeks of follow-up, women treated with polyacrylic acid and topical testosterone showed significant improvements in scores of the domains of sexual desire, lubrication, satisfaction, pain during intercourse, and total

score, compared with the group treated with the placebo lubricant (Table 2). The group of women who used topical estrogen showed an improvement in the field of desire compared with the placebo lubricant group (Table 2).

None of the treatment groups showed improvements in arousal and orgasm compared with the placebo lubricant group. Analysis of the average intragroup scores over time showed that the use of polyacrylic acid and estrogen for 12 weeks improved the domains of desire, lubrication and pain during intercourse. Treatment with testosterone for 12 weeks showed significant improvements in all the areas assessed by the FSFI questionnaire: desire ($P < 0.001$), arousal ($P < 0.001$), lubrication ($P < 0.002$), orgasm ($P < 0.001$), satisfaction ($P < 0.001$) and reduced pain ($P < 0.001$) (Table 2). The group of women who used the placebo lubricant for 12 weeks showed improvements in the arousal and lubrication domains ($P = 0.032$ and $P = 0.011$, respectively). Finally, evaluation of the total intragroup scores for 12 weeks showed improved sexual function following topical treatments with polyacrylic acid, testosterone and placebo lubricant (Figure 2).

Discussion

The objective of this trial was to compare the use of vaginal creams containing polyacrylic acid, testosterone or conjugated estrogens with placebo lubricant on self-reported sexual function in postmenopausal women complaining of vaginal atrophy. In agreement with other studies, this study found that, compared with the placebo lubricant, topical treatments with estrogen, testosterone and polyacrylic acid improved sexual function in postmenopausal

women [9,16–18]. To our knowledge, this is the first randomized, controlled clinical trial literature comparing these treatments in relation to sexual response. Furthermore, we observed that the topical use of testosterone cream improved sexual function from the start of treatment. This showed the best response to therapy compared with other treatments, with improved scores in all domains of the FSFI over 12 weeks of treatment. The findings of an increase in sexual desire, improved lubrication and sexual satisfaction, in addition to decreased dyspareunia were similar to other studies evaluating testosterone therapy in postmenopausal women [12,15,25].

The influence of androgens on the vaginal wall has been the subject of research aimed at understanding their roles in vaginal pathophysiology. Recent studies, particularly in experimental animals, suggest that testosterone might have a direct effect on the structure and function of the vagina in an estrogen-independent manner [26]. The androgenic effects on collagen formation might explain the positive effect of testosterone, reducing vaginal atrophy and consequently decreasing the symptoms of discomfort [27]. Another study showed a decrease in androgen receptors in the vaginal mucosa of postmenopausal women [28]. This decline in androgen receptors must make the vagina of such women even more insensitive to lower circulating levels of testosterone, which would explain the impaired vaginal sexual response, even with hormone replacement therapy. However, the use of testosterone for the exclusive treatment of low sexual desire is questionable and requires caution in prescribing because its efficacy and long-term safety still needs to be demonstrated [29].

The effects of a cream with conjugated estrogens on sexual function were evident after 6 weeks of treatment. Although not significant after 12 weeks of treatment compared with the placebo lubricant, we observed a trend towards improved sexual function. Therefore, we suppose that if the evaluation time of this study were longer, topical estrogen treatment might also have produced a significant improvement in sexual response. Our protocol of applying low-dose topical estrogen only three times a week was supported by the report of Freedman et al. [30], who showed improved trophism of the vagina after 4 weeks of treatment following application of 0.625 mg/g conjugated estrogen twice a week. Improved vaginal trophism with topical estrogen was associated with improved sexual function in another study on postmenopausal American women, who reported reduced pain and more satisfying sex [31]. The highly vascularized nature of the vagina means that there is good absorption of topical estrogen and testosterone; this circumvents the enterohepatic circulation, which is associated with fewer adverse effects [32]. However, the use of this vaginal route for drug administration is still little explored.

The use of topical polyacrylic acid produced significant improvements within the first 6 weeks of use compared with the placebo lubricant. Polyacrylic acid is used to replace the normal vaginal secretions, while the K-Y jelly lubricant is designed to reduce friction associated with sexual activity [32]. Compared with the placebo lubricant, the use of polyacrylic acid also showed improvements in the sexual function domains of desire, lubrication, sexual satisfaction and total pain score, suggesting that this treatment might have benefits for the quality of sex life of women with contraindications for hormone use.

None of the treatments used here were significantly better in the field of orgasm compared with the placebo lubricant, showing that this domain must be multifactorial.

This clinical, randomized, controlled, trial was not truly double-blind because the color and consistency of the products differed: the polyacrylic acid cream was transparent, the creams with estrogen and testosterone were white, and the testosterone cream had a more pasty consistency. In addition, the therapeutic dosages of each product were obvious from the packaging leaflet.

Although these subjective assessments were based on a small group of women, the beneficial effects of topical treatments regarding sexuality can be considered sufficient to justify further studies. The results observed with the use of topical testosterone with the sole purpose of improved sexual function in postmenopausal women are preliminary and require confirmation in other studies with larger samples, longer observation times and extended follow-up to monitor possible adverse effects before we could recommend clinical routine use. However, the significant improvements in sexual function in these postmenopausal women suggest that health professionals, particularly gynecologists, should be informed of the possibilities of therapeutic interventions for these women, with accuracy in the clinical laboratory and especially with the need for individualized treatment.

Conclusion

Postmenopausal women complaining of vaginal atrophy used topical vaginal applications of testosterone, estrogen and polyacrylic acid for 12 weeks.

When compared with the placebo lubricant alone, they showed improvements in all fields and in the total score of the FSFI questionnaire, indicating enhanced sexual function.

Acknowledgement

This study received funding from the São Paulo Foundation for the Support of Research (FAPESP), grant# 2011/14775-9.

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Nappi RE. New attitudes to sexuality in the menopause: clinical evaluation and diagnosis. *Climacteric* 2007;10:105-108.
2. The North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women 2007. Position Statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2007;14:357-369.
3. Nappi RE, Albani F, Valentino V, Polatti F, Chiovato L, Genazzani AR. Aging and sexuality in women. *Minerva Ginecol*, 2007;59:287-298.
4. Avis NE, Zhao X, Johannes CB, Ory M, Brockwell S, Greendale GA. Correlates of sexual function among multi-ethnic middle-aged women: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause* 2005;12:385-398.

5. Kingsberg AS, Wysocki S, Magnus L, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: Findings from the REVIVE (REal Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey. *J Sex Med* 2013;10:1790-1799.
6. Nappi RE, Lachowsky M. Menopause and sexuality: Prevalence of symptoms and impact on quality of life. *Maturitas* 2009; 63: 138-141.
7. Castelo Branco C, Cancel MJ, Villena J, Nahales F, Julia MD. Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas* 2005;52:46-52.
8. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local estrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 06, Art No. CD 001500. DOI: 10.1002-14651858.CD 001500.pub4.
9. Palacios S, Castelo-Branco C. Cancelo MJ, Vazquez F. Low dose vaginally administered estrogens may enhance local benefits of systemic therapy in the treatment of urogenital atrophy in postmenopausal women on hormone therapy. *Maturitas* 2005;50:98-104.
10. Nappi RE, Kingsberg S, Maamari R, Simon J. The CLOSER (Clarifying Vaginal Atrophy's Impact on Sex and Relationships) survey: Implications of vaginal discomfort in postmenopausal women and in male partners. *J Med Sex* 2013;27 Epub ahead of print: DOI: 10.1111/jsm.12235

11. Labrie F, Cusan FL, Gomez JL. Effect of one-week treatment with vaginal estrogen preparations on serum estrogen levels in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:30-36.
12. Glaser R, York AE, Dimitrakakis C. Beneficial effects of testosterone therapy in women measured by the validated Menopause Rating Scale. *Maturitas* 2011;68:355-361
13. Lobo R, Rosen RC, Yang HM, Block B, Van der Hoop RG. Comparative effects of oral esterified estrogens with and without methyltestosterone on endocrine profiles and dimensions of sexual function in postmenopausal women with hypoactive sexual desire. *Fertil Steril* 2003;79:1341-352.
14. Hubayter Z, Simon JA. Testosterone therapy for sexual dysfunction in postmenopausal women. *Climacteric* 2008;11:181-189.
15. Raghunandan C, Agrawal S, Dubey P, Choudhury M, Jain A. A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women. *J Sex Med* 2010;7:1284-1290.
16. Witherby S, Johnson J, Demers L, Mount S, Littenberg B, Maclean C.D, Wood M, Muss H. Topical testosterone for breast cancer patients with vaginal atrophy related to aromatase inhibitors: a phase I-II study. *Oncologist* 2011;16:424-431.

17. Nachtigall LE. Comparative study: Replens versus local estrogen in menopausal women. *Fertil Steril* 1994;61:178-180.
18. Bachmann GA, Leiblum SR. The impact of hormones on menopausal sexuality: A literature review. *Menopause* 2004;11:120-130.
19. Bygderman M, Swahn ML. Replens versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas* 1996;23:259-263.
20. Van der Laak JA, de Bie LM, Leeuw H, Wilde PC, Hanselaar AG. The effect of Replens® on vaginal cytology in the treatment of postmenopausal atrophy: cytomorphology versus computerised cytometry. *J Clin Pathol* 2002;55:446-451.
21. Lara LA, Useche B, Ferriani RA, Reis RM, de Sá MF, de Freitas MM, Rosa e Silva JC, Rosa e Silva AC. The effects of hypoestrogenism on the vaginal wall: interference with the normal sexual response. *J Sex Med* 2009; 6: 30-39.
22. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R. The Female Sexual Function Index (FSFI): A multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Ther* 2000;26:191-208.
23. Thiel R, Dambros M, Palma PC, Thiel M, Ricceto CL, Ramos MF. Translation into Portuguese, cross-national adaptation and validation of the Female Sexual Function Index. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008;30:504-510.

24. Labrie F, Archer DF, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez JL, Girard G, Baron M, Ayotte N, Moreau M, Dubé R, Cote I, Labrie C, Lavoie L, Berger L, Gilbert L, Martel C, Balser J. Intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone), a highly efficient treatment of dyspareunia. *Climacteric* 2011;14:282-288.
25. Hage G, Eden JA, Manga RZ. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the effect of testosterone cream on the sexual motivation of menopausal hysterectomized women with hypoactive sexual desire disorder. *Climacteric* 2007;10:335-343.
26. Berger L, El-Alfy M, Martel C, Labrie F. Effects of dehydroepiandrosterone, Premarin and Acolbifene on histomorphology and sex steroid receptors in the rat vagina. *J. Steroid Biochem Mol Biol* 2005;96:201-215.
27. Baldassarre M, Perrone AM, Giannone FA, Armillotta F, Battaglia C, Costantino A, Venturoli S, Meriggiola MC. Androgen receptor expression in the human vagina under different physiological and treatment conditions. *Int J Impot Res* 2013;25:7-11.
28. Pessina MA, Hoyt Jr RF, Goldstein L, Traish AM. Differential regulation of the expression of estrogen, progesterone and androgen receptors by sex steroid hormones in the vagina: immunohistochemical studies. *J Sex Med* 2006;3:804-814.
29. Schover LR. Androgen therapy for loss of desire in women: is the benefit worth the breast cancer risk? *Fertil Steril* 2008;90:129-140.

30. Freedman M, Kaunitz AM, Reape KZ, Hait H, Shu H. Twice-weekly synthetic conjugated estrogens vaginal cream for the treatment of vaginal atrophy. *Menopause* 2009;16:735-741.
31. Simon JA, Nappi RE, Kingsberg SA, Maamari R, Brown V. Clarifying Vaginal Atrophy's Impact on Sex and Relationships (CLOSER) survey: emotional and physical impact of vaginal discomfort on North American postmenopausal women and their partners. *Menopause* 2013: Epub ahead of print. doi: 10.1097/GME.0b013e318295236f
32. Stika CS. Atrophic vaginitis. *Dermatol Ther* 2010;23:514-522.
33. Seed M, Sands RH, McLaren M, Kirk G, Darko D. The effect of hormone replacement therapy and route of administration on selected cardiovascular risk factors in post-menopausal women. *Fam Pract* 2000;17:497-507.

Table 1. Characteristics of the women according to study group (n=80)

Characteristics	Group				p
	Acid Polyacrilic	Testosterone	Estrogen	Lubricant	
Mean age (years SD)	57,0 (5,4)	56,2 (5,3)	56,4 (4,8)	57,7 (4,7)	0,796 ^a
Mean time since menopause (years SD)	8,9 (4,8)	10,3 (4,0)	8,1 (4,5)	9,3 (4,1)	0,365b
Skin Color (%)					+
White	95	80	70	65	
Non- White	5	20	30	35	
Education (%)					<0,001c
≤ 8 years	20	40	25	80	
> 8 years	80	60	75	20	
Smoking Habits (%)					0,214c
Current smoker/ex-smoker	20	50	45	35	
Never-smoker	80	50	55	65	
Parity (%)					0,144c
≤ 2	55	55	55	25	
> 2	45	45	45	75	
Social status (%)					
Classes A/B	85	90	85	50	
ClassesC/D	15	10	15	50	

^a ANOVA test

b Kruskal-Walis non parametric test

c Chi square Person test

+ Chi square test innaplicable

Table 2. Mean overall Female Sexual Function Index and domains at baseline and 6 and 12 weeks of treatment

FSFI	Baseline Mean (SD)	6 weeks mean (SD)	12 weeks mean (SD)	P * value intergroup differences	P **value intragroup differences
	n (%)	n (%)	n (%)		
Desire					
Acid Polyacrylic	3,1 (1,3)	3,4 (1,1)	3,6 (0,9)	0,002	0,039
Testosterone	2,1 (0,8)	3,8 (1,5)	4,7 (1,0)	<0,001	<0,001
Estrogen	3,4 (1,2)	3,7 (1,2)	4,1 (1,0)	<0,001	0,005
Lubricant	2,4 (1,2)	2,5 (1,2)	2,5 (1,2)		0,116
Excitation					
Acid polyacrylic	3,0 (2,1)	3,0 (2,3)	3,4 (2,1)	0,066	0,387
Testosterone	1,7 (1,58)	2,5 (2,3)	3,3 (2,4)	0,099	<0,001
Estrogen	1,7 (2,1)	1,6 (2,3)	2,3 (2,5)	0,761	0,122
Lubricant	2,0 (2,0)	2,0 (2,0)	2,2 (1,9)		0,032
Lubrication					
Acid Polyacrylic	2,9 (2,2)	3,7 (2,6)	4,4 (2,4)	0,002	0,014
Testosterone	1,6 (1,6)	2,8 (2,6)	3,9 (2,7)	0,032	<0,002
Estrogen	1,5 (2,0)	2,1 (2,8)	2,8 (2,9)	0,513	0,04
Lubricant	1,9 (1,6)	2,6 (2,2)	2,88 (2,2)		0,011
Orgasm					
Acid Polyacrylic	2,7 (2,3)	2,9 (2,4)	3,1 (2,1)	0,058	0,36
Testosterone	1,1 (1,3)	2,2 (2,3)	3,3 (2,4)	0,053	<0,001
Estrogen	1,6 (2,2)	1,7 (2,4)	2,2 (2,4)	0,692	0,25
Lubricant	1,7 (1,7)	1,7 (1,8)	1,8 (1,7)		0,337
Satisfaction					
Acid Polyacrilic	3,9 (1,5)	4,2 (1,5)	4,4 (1,3)	0,003	0,219
Testosterone	2,6 (1,0)	3,6 (1,4)	4,5 (1,7)	0,022	<0,001
Estrogen	3,0 (1,5)	3,4 (1,5)	3,7 (1,8)	0,894	0,656
Lubricant	2,8 (1,1)	2,9 (1,3)	3,1 (1,0)		0,052
Pain					
Acid Polyacrylic	2,6 (2,1)	3,7 (2,6)	4,3 (2,6)	0,033	0,006
Testosterone	1,5 (1,6)	3,1 (2,7)	4,3 (2,6)	0,013	<0,001
Estrogen	1,3 (2,0)	2,1 (2,9)	3,0 (2,9)	0,583	0,022
Lubricant	2,1 (2,1)	2,8 (2,5)	3,1 (2,4)		0,127
General Score					
Acid Polyacrylic	18,5 (10,5)	21,2 (12,0)	23,4 (10,3)	0,007	0,029
Testosterone	9,9 (6,8)	17,6 (11,8)	24,9 (12,0)	0,003	<0,001
Estrogen	12,7 (10,1)	14,9 (12,5)	18,2 (13,0)	0,225	0,138
Lubricant	13,1 (9,0)	14,7 (10,4)	15,8 (10,0)		0,011

* comparison of the specific group treatment with lubricant, the nonparametric, u de Mann–Whitney for 12 weeks

** p_ nonparametric Friedman for evaluation over time of treatment

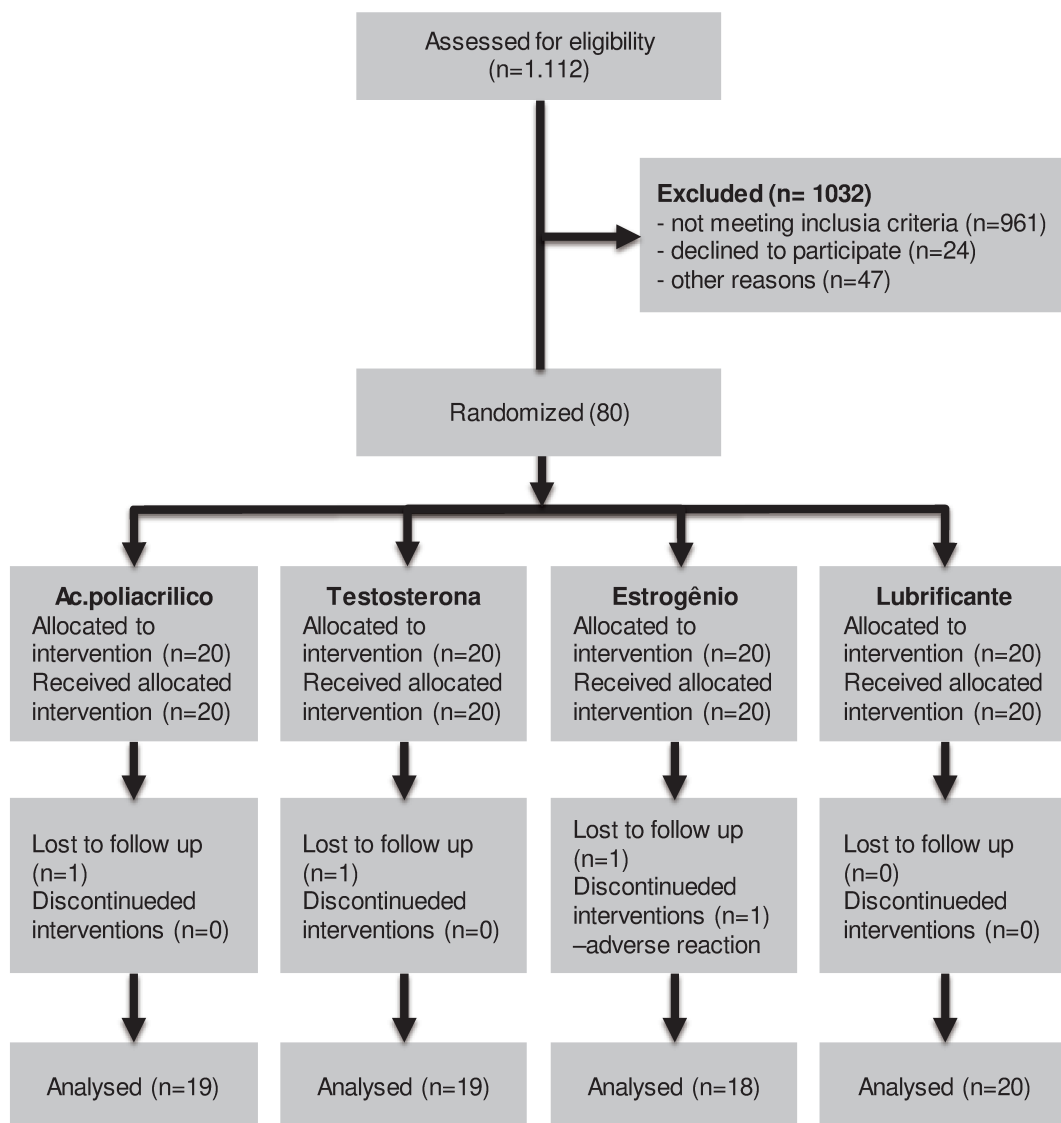


Figura 1. CONSORT Flow of women participating in the study

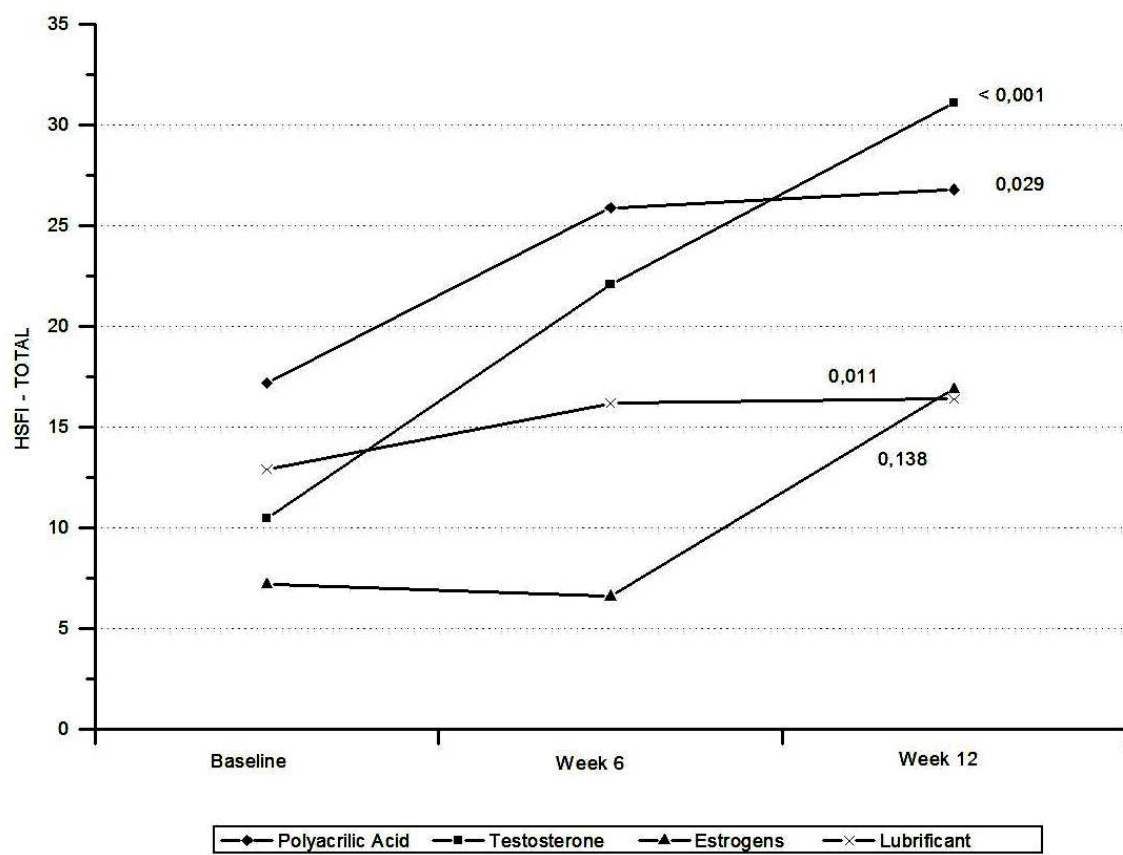


Figure 2. Mean total FSFI scores for study groups.

4. Conclusões

- As mulheres na pós-menopausa, submetidas a 12 semanas de tratamento para atrofia vaginal e pertencentes aos grupos que utilizaram ácido poliacrílico, propionato de testosterona e estrogênio quando comparados ao placebo, demonstraram melhora no escore total do questionário FSFI e, conseqüentemente, melhora na função sexual.
- O grupo de tratamento que utilizou a testosterona por 12 semanas apresentou a melhor resposta da função sexual, com melhora em todos os domínios do índice função sexual feminina.

5. Referências Bibliográficas

1. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo 2010, 2010, [http:// www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br) (acessado em abril 2013).
2. Halbe HW, Fonseca AM, Bagnoli VR, Boratto MG, Ramos LO, Lopes CMC. Epidemiologia do climatério. Tratado de Ginecologia. 2005; 247-50.
3. Samuel M, Brooke RCC, Hollis S. Intervention for photodamaged skin. Cochrane database System rev (2005).
4. The North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women 2007. Position Statement of the North American Menopause Society. Menopause. 2007; 14: 357- 69
5. Guarisi T, Pinto-Neto A, Osis M J, Orcesi A, Costa-Paiva LHS, Faúndes A. Procura de serviço médico por mulheres com incontinência urinária. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2001; 23: 439-43.

6. Lara LA, Useche B, Ferriani RA, Reis RM, de Sá MF, de Freitas MM et al. The effects of hypoestrogenism on the vaginal wall: Interference with the normal sexual response. *J Sex Med.* 2009; 6: 30-9.
7. Kingsberg AS, Wysocki S, Magnus L, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (Real Women`s Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes) Survey *J Sex Med.* 2013; 16 Epub ahead of print.
8. Valadares AL, Pinto-Neto AM, Conde DM, Osis MJ, Sousa MH, Costa-Paiva L. The sexuality of middle-aged women with a sexual partner: a population-based study. *Menopause.* 2008; 15: 706-13.
9. Nappi RE, Lachowsky M. Menopause and sexuality: prevalence of symptoms and impact on quality of life. *Maturitas.* 2009; 63: 138-41.
10. Castelo Branco C, Cancel MJ, Villena J, Nahales F, Julia MD. Management of post – menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas.* 2005; 52: 46-52.
11. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local estrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: The Cochrane Library, Issue 06, Art no. CD 001500. DOI: 10.1002-14651858.CD 001500.pub4.

12. Palacios S, Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Vazquez F. Low dose vaginally administred estrogens may enhance local benficits of systemic therapy in the treatment of urogenital atrophy in postmenopausal women on hormone therapy. *Maturitas*. 2005; 50 (2): 98-104.
13. F. Labrie, L. Cusan, J.L. Gomez et al. Effect of one-week treatment with vaginal estrogen preparations on serum estrogen levels in postmenopausal women. *Menopause* 2009, 16: 30-36.
14. Glaser R, York AE, Dimitrakakis C. Beneficial effects of testosterone therapy in women measured by the validated.Menopause Rating Scale. *Maturitas*. 2011;355-61.
15. Raghunandan C, Agrawai S, Dubey P, Choudhury M, Jain A. A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women. *The Journal of Sexual Medicine*. 2010, 7: 1284-90.
16. Witherby S, Johnson J, Demers L, Mount S, Littenberg B, Maclean CD, Wood M, Muss H. Topical testosterone for breast cancer patients with vaginal atrophy related to aromatase inhibitors: a phase I-II study. *Oncologist*. 2011, 16: 424-31.
17. Nachtigall LE. Comparative study: Replens versus local estrogen in menopausal women. *Fertility and Sterility*. 1994; 61: 178-80.

18. Bygderman M, Swahn ML. Polycarbophil acid versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas*. 1996; 23 (3): 259-63.
19. Van der Laak JA, de Bie LM, Leeuw H, Wilde PC, Hanselaar AG. The effect of Polycarbophil Acid on vaginal cytology in the treatment of postmenopausal atrophy: cytomorphology versus computerised cytometry. *J Clin Pathol*. 2002; 55 (6): 446-51.
20. 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 Sexual Ther*. 2000, 26: 191-208.
21. Thiel R, Dambros M, Palma PC, Thiel M, Ricceto CL, Ramos MF. Translation into portuguese, cross-national adaptation and validation of the Female Sexual Function Index. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008; 30 (10); 504-10.

6. Anexos

6.1. Anexo 1 – Randomização aleatorizada

1-	21-	41-	61-
2-	22-	42-	62-
3-	23-	43-	63-
4-	24-	44-	64-
5-	25-	45-	65-
6-	26-	46-	66-
7-	27-	47-	67-
8-	28-	48-	68-
9-	29-	49-	69-
10-	30-	50-	70-
11-	31-	51-	71-
12-	32-	52-	72-
13-	33-	53-	73-
14-	34-	54-	74-
15-	35-	55-	75-
16-	36-	56-	76-
17-	37-	57-	77-
18-	38-	58-	78-
19-	39-	59-	79-
20-	40-	60-	80-

6.2. Anexo 2 – Ficha de Coleta de Dados

Grupo: _____

Nº REGISTRO: _____

Data: __/__/__

1) Idade: __/__/__

2) Cor da pele: ☐ Branca ☐ Parda ☐ Mulata ☐ Negra

3) Escolaridade: ____ série do ____ Anos

4) Tempo de Menopausa: __/__/__ Anos

5) Idade à Menopausa: __/__/__

6) Tabagismo: (1) Tabagista (2) Não Tabagista (3) Ex-tabagista

7) Antecedentes obstétricos reprodutivos : G__ P__ C__ A__

8) Drogas utilizadas: _____

	D0		Se Sim tempo (anos)	D6		D12	
9) Tem queixa de perda urinária quando tosse, ri ou carrega peso?	sim	não		sim	não	sim	não
10) Tem queixa de dor durante a relação sexual?	sim	não		sim	não	sim	não
11) Tem queixa de secura ou ardor sexual?	sim	não		sim	não	sim	não
12) Você possui parceiro sexual?	sim	não		sim	não	sim	não
13) Se seu parceiro sexual for do sexo masculino, ele consegue manter o pênis ereto durante a relação sexual?	sim	não	x	sim	não	sim	não

SEÇÃO 3 – CLASSIFICAÇÃO DO ESTRATO SOCIOECONÔMICO

Agora gostaria de fazer-lhe algumas perguntas sobre sua casa.

3.1) Quem é o chefe da família na sua casa? I I

I 1 I Própria entrevistada I 2 I Outra pessoa. Quem? _____

3.2) Qual o último ano da escola que (ver 3.1. Chefe-da-Família) cursou?

1) Não estudou / Primário incompleto 0 pontos

2) Primário completo / Ginásial incompleto 5 pontos

3) Ginásial completo / Colegial incompleto 10 pontos

4) Colegial completo / Universitário incompleto 15 pontos

5) Universitário completo 20 pontos

Pontos =

3.3) Na sua casa tem:

	Não tem	Quanto tem			
		1	2	3	4 ou +
TV em cores?	0	2	3	4	5
Rádio?	0	1	2	3	4
Banheiro?	0	2	3	4	4
Automóvel?	0	2	4	5	5
Empregada mensalista?	0	2	4	4	4
Aspirador de pó?	0	1	1	1	1
Máquina de lavar?	0	1	1	1	1
Videocassete e/ou DVD?	0	2	2	2	2
Geladeira?	0	2	2	2	2
Freezer? (ap.independente ou parte da geladeira duplex)	0	1	1	1	1

Total de pontos =

Some o total de pontos da pergunta 3.2. e 3.3.

Total geral de pontos = _____ + _____ = _____ pontos = estrato _____

I 1 I A1 (30 A 34 PONTOS)

I 1 I A2 (25 A 29 PONTOS)

I 1 I B1 (21 A 24 PONTOS)

I 1 I B2 (17 A 20 PONTOS)

I 1 I C (11 A 16 PONTOS)

I 1 I D (6 A 10 PONTOS)

I 1 I E (0 A 5 PONTOS)

IFSF – Índice da 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)
- ☐ Àlgumas 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 a 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 a metade do tempo)
- ☐ Poucas vezes (menos da metade do tempo)
- ☐ Nunca ou quase nunca

Anexos 72

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

Exame Físico Geral:

15) Peso : ____ kg

16) Altura : ____ m

17) IMC : ____

	D0	D6	D12
18)Citologia Vaginal			
19)pH Vaginal			
20)Score de saúde vaginal			
21)Flora Vaginal			
22)IMH para colágeno		x	
23)Espessura endometrial		x	
24)Efeitos colaterais	x		

25)Testes Laboratoriais

	D0	D6	D12
FSH			
ESTRADIOL			
TESTOST. TOTAL			
TESTOT. LIVRE			
ANDROSTENEDIONA			
SULFATO DE DEHIDROEPIANDROSTERONA			
DEHIDROEPIANDROSTERONA			
SHBG			

6.3. Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

NOME:

IDADE:

ENDEREÇO:

**ENSAIO CLINICO, RANDOMIZADO, COM O USO TÓPICO DE ESTROGÊNIO,
TESTOSTERONA, ACIDO POLIACRÍLICO E PLACEBO NO TRATAMENTO DA
ATROFIA UROGENITAL EM PACIENTES MENOPAUSADAS**

Eu, _____, abaixo assinada, concordo em participar voluntariamente do estudo para avaliar o uso de medicação vaginal no tratamento dos sintomas de perda urinaria, dor na relação sexual, secura e ardor vaginal – queixas comuns nas mulheres menopausadas e com atrofia urogenital.

Sei que me encontro na menopausa, e que minha participação consiste em usar um medicamento dentro da vagina três vezes por semana, durante três meses e atender as orientações que me serão dadas. Minha participação será por sorteio: poderei ficar no grupo do estrogênio, da testosterona, do ácido poliacrílico (vagidrat) ou grupo placebo (grupo que utilizará apenas lubrificante). Durante esse tempo deverei comparecer a 3 consultas com a pesquisadora nas quais responderei as perguntas, realizarei exame de sangue e realizarei exame ginecológico.

Os exames de sangue acontecerão nas três consultas para avaliar a dosagens dos hormônios durante o tratamento; também serão feitos exames de ultrassonografia via vaginal, que consiste na introdução de um pequeno aparelho na vagina por alguns minutos para avaliação da espessura do endométrio; além disso, realizarei em posição ginecológica com a introdução de um aparelho para a abertura da vagina a coleta de citologia vaginal, ph e biopsia.

Também fui informada que junto comigo outras mulheres participarão do estudo. O tratamento consiste em uso medicamento dentro da vagina por 3 meses.

Participando desta pesquisa poderei receber o tratamento para aliviar os sintomas da atrofia urogenital e os resultados da pesquisa podem colaborar para o acompanhamento e tratamento de outras mulheres.

Fui informada que os meus dados pessoais serão mantidos em sigilo pela pesquisadora e receberei uma cópia deste Termo assinado e que, caso não queira participar, isso em nada prejudicará o meu atendimento neste ambulatório.

Durante o estudo receberei auxílio para custear o transporte na forma de vale transporte e alimentação na forma de vale-alimentação. Caso eu não compareça às consultas marcadas poderei ser chamada por telefone ou telegrama.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa poderá ser esclarecida pela pesquisadora responsável pelos telefones (19) 81140249 e (12) 81132222. Podem ser pedidas informações junto ao Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP pelos telefones (19) 3521-9306.

Ciente de tudo isso concordo em participar do estudo.

DATA___/___/___.

Nome e Assinatura do Sujeito

Tatiane Fernandes – Pesquisadora responsável
Ambulatório da Menopausa F: (19) 3521-9306

6.4. Anexo 4 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



 www.fcm.unicamp.br/fcm/pesquis

CEP, 24/10/11
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 990/2011 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).
CAAE: 0899.0.146.000-11

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “ENSAIO CLÍNICO, RANDOMIZADO, COM USO TÓPICO DE ESTROGÊNIO, TESTOSTERONA, ÁCIDO POLIACRÍLICO E PLACEBO NO TRATAMENTO DA ATROFIA UROGENITAL EM MULHERES NA PÓS MENOPAUSA”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Tatiane Fernandes

INSTITUIÇÃO: CAISM/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 14/08/2011

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 24/10/12 (O formulário encontra-se no *site* acima).

II – OBJETIVOS.

Comparar a efetividade e os efeitos adversos do uso do estrogênio tópico, da testosterona e do ácido poliacrílico para o tratamento da atrofia urogenital em mulheres menopausadas.

III – SUMÁRIO.

Será realizado um ensaio clínico randomizado, envolvendo 96 mulheres na pós menopausa. Serão selecionadas e randomizadas as mulheres em seguimento no Ambulatório de menopausa do CAISM Unicamp em quatro grupos para tratamento tópico via vaginal: um grupo receberá estrogênio tópico, outro grupo receberá testosterona tópica, outro grupo receberá ácido poliacrílico tópico e um grupo controle que receberá placebo, por um período de 12 semanas. Será avaliado o trofismo, a citologia, o Ph e a produção de colágeno vaginal no início e no término do tratamento. Também serão avaliados os sintomas genitais e urológicos, aspectos da sexualidade e a concentração sérica dos hormônios estradiol, testosterona total e livre, folículo estimulante (FSH), androstenediona, dehidroepiandrosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona e ShBG. A análise estatística será realizada usando-se o teste do qui-quadrado e o teste ANOVA. Esperamos, dessa forma, contribuir para um melhor atendimento a essas mulheres.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES.

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

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, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim 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.).

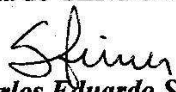
O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e 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 IX Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 27 de setembro de 2011.


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