



UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER E DA CRIANÇA

Doença do Enxerto-Contra-Hospedeiro genital pós transplante alogênico de medula
óssea: prevalência e repercussões ginecológicas.

LUIZA DE AMORIM DE CARVALHO ARAÚJO

FORTALEZA – CEARÁ
2024

LUIZA DE AMORIM DE CARVALHO ARAÚJO

Doença do Enxerto-Contra-Hospedeiro genital pós transplante alogênico de medula óssea: prevalência e repercussões ginecológicas.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher e da Criança da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Saúde da Mulher e da Criança. Área de concentração: Atenção Integrada e Multidisciplinar à Saúde Materno-Infantil

Orientadora: Profa. Dra. Raquel Autran Coelho Peixoto

FORTALEZA - CEARÁ
2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- A69d Araújo, Luiza de Amorim de Carvalho.
Doença do Enxerto-Contra-Hospedeiro genital pós transplante alogênico de medula óssea: prevalência e repercussões ginecológicas. / Luiza de Amorim de Carvalho Araújo. – 2024.
63 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Mestrado Profissional em Saúde da Mulher e da Criança, Fortaleza, 2024.
Orientação: Prof. Dr. Raquel Autran Coelho Peixoto.
1. doença enxerto-hospedeiro. 2. doenças da vulva. 3. vagina. 4. transplante de medula óssea. I. Título.
CDD 610
-

Doença do Enxerto-Contra-Hospedeiro genital pós transplante alogênico de medula óssea: prevalência e repercussões ginecológicas.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher e da Criança da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Saúde da Mulher e da Criança. Área de concentração: Atenção Integrada e Multidisciplinar à Saúde Materno-Infantil.

Aprovada em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Raquel Autran Coelho Peixoto (Orientadora) - Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. José Eleutério Júnior - Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Fernando Barroso Duarte - Universidade Federal do Ceará (UFC)

DEDICATÓRIA
Ao meu Guilherme

EPÍGRAFE

“Aquele que tem um porquê para viver pode enfrentar quase todos os comos.”
- (tradução livre) Friedrich Nietzsche

AGRADECIMENTOS

Com a seguinte reflexão início meus agradecimentos: “ – Quem estará nas trincheiras ao teu lado? – E isso importa? – Mais do que a própria guerra.” (Ernest Hemingway). Em todas as conquistas em minha vida, sempre tive o prazer de afirmar que jamais caminhei só. Com essa oportunidade, agradeço aqueles que caminharam comigo e são, de direito, tão possuidores dessa dissertação quanto eu.

Agradeço primeiramente a Deus, por trazer a luz nos momentos de angústias e incertezas, naqueles quando pensei que poderia não ser capaz; e por permitir que todos os participantes desta caminhada pudessem me alcançar quando foi preciso, nunca adiantados nem atrasados, sempre no momento certo.

Sou grata a Guilherme, meu esposo, por sua paciência, apoio, incentivo. Sei que não fui a mais amável e fácil das companhias em muitos momentos. Nessa vida nos reencontramos e nossa caminhada parece antiga e nova ao mesmo tempo. Obrigada pelas concessões e tolerância, pelo cuidado e companhia, pela didática em me destacar o que posso melhorar e pelos embates, nem sempre pacíficos, mas certamente frutíferos. Sua resiliência é inspiradora e sua fé inabalável. Sua busca por sempre continuar na procura por conhecimento, aperfeiçoamento e por sempre continuar trilhando a maratona acadêmica são inspiração para seguir. Obrigada por me desafiar a ser uma pessoa melhor e por habilmente me sugerir como. Obrigada por ser meu alicerce, por ser meu porquê.

Agradeço especialmente a minha família: ao meu pai, Sérgio, pela sua firmeza e incentivo indubitáveis, constantes e por ser a primeira e sólida inspiração acadêmica desde minha infância – seu doutorado cuja trilha sonora fora embebida em músicas infantis por duas crianças pequenas me inspira à continuar estudando sempre; à minha mãe, Ercilene, por ser o apoio carinhoso e firme, por sempre acreditar que sou capaz de buscar o meu melhor em tudo que faço e por ter me ensinado desde cedo que a busca por conhecimento é contínua – obrigada por ter sentado ao meu lado e ter me ensinado a estudar desde pequena, por me fazer reescrever os trabalhos que não estão à altura do meu potencial, e pelo seu perfeccionismo equilibrado com carinho; à minha irmã Clara, por ter moldado e calibrado quem eu me tornei desde o início de sua existência – certamente ter uma irmã é uma das experiências mais didáticas em aprender a conviver, compartilhar e a cuidar,

obrigada por esse privilégio e vínculos eternos; à minha avó, Nélma, pelo carinho imensurável que sempre desferiu a mim – obrigada pelas jujubas vermelhas sempre separadas, pelo seu cuidado, pela sua gentileza, atenção e disponibilidade, garanto que sua coragem e valentia sempre farão parte de quem eu sou, com muito orgulho.

À Prof. Dra. Raquel, àquela eu me ensinou no 6º semestre da graduação a realizar um exame ginecológico e que é capaz de me aceitar como orientanda em todas as vezes que a busquei, meu muito obrigada. A senhora é uma inspiração como professora, médica e ser humano. Sou extremamente grata por ter sido uma orientadora sábia, gentil e paciente e por calibrar com maestria e didática sua orientação.

Agradeço a banca de qualificação, Prof. Dr. Eleutério e Profa. Ma. Denise Nunes, pelos retoques ao projeto e ajustes conceituais fundamentais para o aperfeiçoamento do meu trabalho. Agradeço a banca de defesa, Prof. Dr. Eleutério e Prof. Dr. Fernando Barroso, por emprestarem seus conhecimentos e experiência para trazer as cerejas do bolo para essa dissertação.

Agradeço a Enfermeira Larrisa Gurgel – sem sua receptividade ao meu projeto e sua ajuda a busca ativa e incentivo às pacientes a procurar avaliação, essa pesquisa não teria sido possível, sua dedicação aos pacientes é destacável e admirável. Agradeço ainda a todos os componentes do serviço de transplante, especialmente a Dra. Karine por ter sido a ponte entre os ambulatórios.

Agradeço a Brazil Jr. Pelo apoio com as análises estatísticas e reflexões a respeito dos resultados do trabalho.

Agradeço destacadamente a todas às pacientes participantes dessa pesquisa. Obrigada pela contribuição inimaginável a esse projeto, vocês são o a razão da existência do mesmo.

RESUMO

O transplante de medula óssea (TMO) alogênico enseja o risco de as células do doador reconhecerem como anormais o receptor, disparando a Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (DECH). Este estudo objetivou conhecer a prevalência, intercorrências ginecológicas e repercussões na função sexual de tal doença. Para isso, foi realizado estudo transversal descritivo no qual foram avaliadas pacientes pós-TMO alogênico, submetidas a avaliação ginecológica. Um total de 22 pacientes entre 21 e 61 anos (média de 38 anos), com uma média de 1028 (\pm 979) dias pós TMO foram avaliadas na Maternidade Escola Assis Chateaubriand. Destas pacientes, sejam portadoras ou não de Doença do Enxerto Contra Hospedeiro Vulvar e Vaginal (DECHVV), 15 referiam diversas queixas ginecológicas (sendo ressecamento, ardência e dispareunia as mais comuns) com repercussão importante em sua função sexual, avaliadas através do questionário de Índice de Função Sexual Feminino. Do total, doze apresentavam sinais de atrofia genital ao exame. Encontrou-se prevalência de 45% de DECHVV, com acometimento vulvar e vaginal de 100 e 60%, respectivamente. Sintomas de ardência e dispareunia foram mais prevalentes em pacientes com DECHVV do que naquelas não portadoras ($p < 0,05$); não houve diferença de lesões induzidas pelo Papilomavirus Humano (HPV) entre os dois grupos. No entanto, em comparação com a população não submetida ao TMO alogênico, tais pacientes apresentaram maior prevalência de lesões HPV induzidas e de flora vaginal intermediária, avaliada pelo escore de Nugent. Concluiu-se que a DECHVV é acometimento potencialmente mutilante, com prevalência importante entre as pacientes pós-TMO. O acometimento genital vai além das lesões de DECHVV e que esse grupo de pacientes enseja cuidado ginecológico especializado e estruturado.

Palavras-chave: doença enxerto-hospedeiro; doenças da vulva; vagina; transplante de medula óssea.

ABSTRACT

Allogeneic bone marrow transplantation (BMT) carries the risk of the donor's cells recognizing the recipient as abnormal, triggering Graft Versus Host Disease (GVHD). This study aimed to understand the prevalence, gynecological complications and repercussions on sexual function of this disease. To this end, a descriptive cross-sectional study was carried out in which post-allogeneic BMT patients were evaluated and underwent gynecological evaluation. A total of 22 patients between 21 and 61 years old (average 38 years old), with an average of 1028 (\pm 979) days post BMT were evaluated at the Assis Chateaubriand Maternity School. Of these patients, whether or not they had Vulvar and Vaginal Graft Versus Host Disease (GVHD), 15 reported various gynecological complaints (dryness, burning and dyspareunia being the most common) with important repercussions on their sexual function, assessed through the Index of Female Sexual Function. Of the total, twelve showed signs of genital atrophy on examination. A 45% prevalence of GVHDV was found, with vulvar and vaginal involvement of 100 and 60%, respectively. Burning and dyspareunia symptoms were more prevalent in patients with GVHD than in those without it ($p < 0.05$); there was no difference in lesions induced by Human Papillomavirus (HPV) between the two groups. However, compared to the population not undergoing allogeneic BMT, these patients had a higher prevalence of induced HPV lesions and intermediate vaginal flora, assessed by the Nugent score. It is concluded that GVHD is a potentially mutilating condition, with a significant prevalence among post-BMT patients. Genital involvement goes beyond GVHD lesions and this group of patients requires specialized and structured gynecological care.

Keywords: graft vs host disease; vulvar diseases; vagina; Bone marrow transplant.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 01	pp 20
Quadro 02	pp 21
Fluxograma 01	pp 30
Quadro 03	pp 03
Figura 01	pp 39
Figura 02	pp 39
Figura 03	pp 40
Figura 04	pp 40

LISTA DE TABELAS

Tabela 01	pp 34
Tabela 02	pp 36
Tabela 03	pp 36
Tabela 04	pp 38
Tabela 05	pp 41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ASC-H Células escamosas atípicas não podendo descartar lesão de alto grau
- ASC-US Células escamosas atípicas de significado indeterminado
- DECH Doença do enxerto contra hospedeiro
- DECHVV Doença do enxerto contra hospedeiro vulvar e vaginal
- DECHVVa Doença do enxerto contra hospedeiro vulvar e vaginal aguda
- DECHVVc Doença do enxerto contra hospedeiro vulvar e vaginal crônica
- GVHD *graft versus host disease*
- HLA *Human leucocyte antigen* (sigla em inglês para Antígeno Leucocitário Humano)
- HPV Human papilomavírus (sigla em inglês para Papilomavírus Humano)
- HUWC Hospital Universitário Walter Cantídio
- IFSF Índice de função sexual feminino
- IOP Insuficiência ovariana precoce
- LIE-BG Lesão intraepitelial de baixo grau
- MEAC Maternidade Escola Assis Chateaubriand
- NIH *National Institutes of Health* (Institutos nacionais de saúde)
- RBT Registro brasileiro de transplante
- SBTMO Sociedade brasileira de transplante de medula óssea
- TCLE Termo de consentimento livre e esclarecido
- TMO Transplante de medula óssea

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
1.1	Ttransplante de medula óssea e programa brasileiro atual.....	15
1.2	Doença do enxerto contra hospedeiro e acometimento genital feminino - prevalência e conceitos.....	16
1.3	Manifestações da dech vulvar e vaginal e critérios diagnósticos.....	19
1.4	Manejo clínico da dech vulvar e vaginal.....	22
2	JUSTIFICATIVA.....	27
3	OBJETIVOS.....	28
3.1	Objetivo Geral.....	28
3.2	Objetivos específicos.....	28
5	MÉTODOS.....	29
5.1	Delineamento do estudo.....	29
5.2	Local e período do estudo.....	29
5.3	População de estudo.....	29
5.4	Tamanho amostral.....	29
5.5	Seleção de sujeitos.....	30
5.6	Variáveis de análise.....	30
5.7	Definição de variáveis.....	31
5.10	Instrumentos para coleta de dados.....	33
5.11	Processamento e análise de dados.....	33
5.12	Aspectos éticos.....	33
7.13	Consentimento livre e esclarecido.....	33
7.4	Conflito de interesse.....	33
6	RESULTADOS.....	34
7	DISCUSSÃO.....	42
8	CONCLUSÃO.....	46
9	REFERÊNCIAS.....	47

1 INTRODUÇÃO

1.1 Transplante de medula óssea e programa brasileiro atual

O transplante de medula óssea (TMO) consiste em um procedimento pelo qual o paciente recebe células tronco pluripotentes, de doação própria (autólogo) ou de terceiros (alogênico) – aparentados ou não, sendo o tratamento utilizado para diversas doenças hematológicas malignas e não-malignas bem como doenças autoimunes e sua realização é medida potencialmente salvadora, prolongando a sobrevivência de tais pacientes e, infelizmente, ensejando diversas complicações a curto e longo prazo (DUARTE et al., 2022; JACOBSON et al., 2019; MACHADO et al., 2022).

O Brasil possui amplo programa de TMO, com cerca de aproximadamente 117 equipes de transplante em 14 estados e aproximadamente 86 centros ao redor do país, conforme dados recentes (“Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2016 a 2023)”, 2023). Na rede pública cearense, os transplantes são realizados no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) em parceria com Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará – HEMOCE (“Transplante de Medula Óssea - HEMOCE”, [s.d.]).

Em 2023, conforme dados do Registro Brasileiro de Transplantes (RBT), um total de 4262 TMO foram realizados no Brasil, dos quais 1694 alogênicos, sendo São Paulo o detentor do maior número de TMO por estado, com 1845 transplantes, dos quais 864 alogênicos. A nível local, o Ceará foi responsável por 150 transplantes, dos quais 54 alogênicos (“Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2016 a 2023)”, 2023).

O TMO alogênico possui menores taxas de sobrevida ao longo do tempo quando comparado ao autólogo, chegando a 63% quando aparentado (quando o doador é um parente próximo, idealmente irmão ou irmã) no primeiro ano pós TMO (DANIELLI CRISTINA MUNIZ DE OLIVEIRA; ALINE MIRANDA SOUZA; LUIS FERNANDO BOUZAS, 2021) e 59% nesse mesmo período para não-aparentados, de forma que a sobrevida média em cinco anos aproxima-se dos 50% dos pacientes inicialmente submetidos a tal tratamento (“Registro Brasileiro de Transplantes (RBT) - Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado - 2015 a 2022”, [s.d.]).

Existe um aumento progressivo da sobrevida média de tais pacientes, com melhora do manejo clínico das diversas complicações associadas TMO, apontando para a necessidade de seguimento clínico especializado a longo prazo e manejo das intercorrências crônicas associadas (MONICA ALVES, 2021).

Diversas são as complicações que acometem paciente pós-transplante de medula óssea alogênico, dentre as quais as infecções e a Doença do Enxerto-Contra-Hospedeiro (DECH), em inglês Graft Versus Host Disease (GVHD,) ganham especial destaque por sua frequência e gravidade (KLASA et al., 2020; LENIRA MAUAD; ANDREA NOVAES, 2021; MARCIA GARNICA MAIOLINO; FABIANNE CARLESSE; JESSICA FERNANDES RAMOS, 2021). Cerca de 30 a 50% dos pacientes submetidos a TMO alogênico podem desenvolver DECH (PEREIRA et al., 2020), chegando a uma taxa de mortalidade de aproximadamente 20%, sendo a principal causa da morbidade e mortalidade em pacientes pós TMO, com o seguimento clínico tendo especial ênfase na prevenção de tal complicação (KHOURY et al., 2018; MONICA ALVES, 2021).

1.2 Doença do enxerto contra hospedeiro e acometimento genital feminino - prevalência e conceitos

Parte do sucesso do TMO alogênico depende de o equilíbrio entre a capacidade das células do doador serem suficientemente imunocompetentes a ponto de combater agentes patógenos externos ao receptor e imunologicamente tolerantes aos antígenos do próprio receptor e quando essa tolerância não ocorre de forma adequada, tem-se o desenvolvimento de DECH (GHIMIRE et al., 2017). Quando realizado o TMO, o aloenxerto potencialmente reconhece o receptor como estímulo externo, através de incompatibilidades entre o complexo maior de histocompatibilidade (*MHC proteins*, em inglês), também conhecido como antígenos leucocitários humano ou, como se refere a sigla em inglês "*human leukocyte antigens*" (HLA), disparando uma resposta imune organizada através dos linfócitos CD-8, com conseqüente proliferação de tais células a ativação de reação de hipersensibilidade T citotóxica do tipo 4, organizada em 3 fases: fase 1 (aférente), na qual o dano tecidual causado pela quimioterapia ou radioterapia pré-TMO leva a dano tecidual e liberação de citocinas inflamatórias, estimulando a resposta

imune do enxerto; fase 2 (eferente), na qual os linfócitos T do enxerto interagem com as células apresentadoras de antígeno do receptor, liberando citocinas adicionais a resposta inflamatória já deflagrada; fase 3 (efetora), na qual ocorre a migração de linfócitos T citotóxicos e células “*natural killer*” (NK) para o(os) órgão(ões) alvo da agressão, levando ao dano tecidual propriamente dito (JUSTIZ VAILLANT; MODI; MOHAMMADI, 2024).

Em termos histopatológicos, as características variam conforme o órgão acometido e, apesar das lesões cutâneas, gastrointestinais e hepáticas, por exemplo, terem suas características histopatológicas estudadas de forma mais ampla, inclusive com a identificação de potenciais biomarcadores (CHO et al., 2020; NASSEREDDINE et al., 2017), as lesões vulvares e vaginais não possuem aspectos histopatológicos tão bem descritos, inclusive sendo sugerido que a realização de biópsia durante a avaliação de lesões clinicamente sugestivas pode ter papel, até o momento, limitado para auxílio diagnóstico (SMITH KNUTSSON et al., 2018; TEN HAGEN; BOWE; DAINS, 2021). Utilizando-se uma extrapolação das lesões cutâneas, pode ocorrer vacuolização da epiderme, surgimento de corpos disceratóticos, formação de fenda subepidérmica e separação da derme da epiderme, acometimento esse potencialmente gradativo diretamente proporcional à gravidade da doença (GHIMIRE et al., 2017; NASSEREDDINE et al., 2017).

A DECH é uma manifestação causada pelas células T do sistema imune do enxerto recebido, que direcionam sua resposta imune ao receptor do mesmo, sendo diretamente relacionada ao grau de compatibilidade entre doador e receptor (MACHADO et al., 2022; TEN HAGEN; BOWE; DAINS, 2021), podendo ocorrer em diferentes padrões temporais, com curso agudo; persistente, recorrente ou de início tardio; crônico; ou com sobreposições de manifestações (FILIPOVICH, 2008). Os sítios e órgãos acometidos são diversos, podendo a DECH acometer de forma única ou associada a pele, olhos, mucosa oral, fígado, intestinos bem como a região genital (MACHADO et al., 2022; MONICA ALVES, 2021).

Em pacientes do sexo feminino, pode ocorrer acometimento vulvar e vaginal, o que constitui um subtipo específico de DECH (DECHVV), reportado pela primeira vez em 1982, a partir do manejo cirúrgico de 5 pacientes com achados tardio (CORSON et al.,

1982; KLASA et al., 2020; TEN HAGEN; BOWE; DAINS, 2021). O ponto de corte tradicionalmente aceito e usado para diferenciar quadros agudo e crônicos de DECH é o 100º dia de transplante (MONICA ALVES, 2021), com manifestações agudas (DECHVVa) comumente acometendo o epitélio de diversos órgãos e estruturas e o quadro crônico (DECHVVc) associado a fibrose e alterações cicatriciais estruturais de tais estruturas, podendo curso de DECH ser evolutivo e sucessivo, ou não (MACHADO et al., 2022; MONICA ALVES, 2021; SMITH KNUTSSON et al., 2022).

Com o avanço do conhecimentos em TMO alogênico e melhora expectativa de vida entre tais pacientes, complicações a médio e longo prazo, como os acometimentos genitais crônicos por DECH, vem ganhando destaque progressivo na literatura recente, apesar de lacunas a respeito da doença, sua prevalência, fisiopatologia, progressão, melhor curso de tratamento e manejo de complicações e quadros refratários ainda existirem (JACOBSON et al., 2019; KLASA et al., 2020; MURPHY et al., 2019; TEN HAGEN; BOWE; DAINS, 2021).

Em revisão recente, foram reportados 10 estudos que procuraram esclarecer a incidência e prevalência de manifestações de DECHVV, com resultados heterogêneos (LEV-SAGIE et al., 2020; TEN HAGEN; BOWE; DAINS, 2021) com prevalência variando de 5,9% (CIZEK et al., 2019) até 88% (STRATTON, 2015). Em uma coorte paulista publicada em 2022, a incidência registrada foi de cerca de 30%, com um total de 40 pacientes avaliadas no estudo, com um tempo médio de início dos sintomas cerca de 10 meses após o TMO (MACHADO et al., 2022). Vale destacar que possivelmente os variados desenhos dos estudos reportados, diferentes critérios diagnósticos utilizados, múltiplos intervalos de seguimento e sobreposição de sintomas com atrofia genital associada a insuficiência ovariana precoce (IOP) possam justificar a variação ampla das incidência e prevalências reportadas em literatura recente (CHO et al., 2020; FILIPOVICH, 2008; MACHADO et al., 2022).

Importante ressaltar também que o tempo médio de início dos sintomas possui ampla variação em literatura (LENIRA MAUAD; ANDREA NOVAES, 2021; STRATTON et al., 2007; TEN HAGEN; BOWE; DAINS, 2021) e que possivelmente os quadros crônicos de DECHVV possam manter-se ativos a longo prazo, com incidência cumulativa cursando indefinidamente, o que indica seguimento ginecológico cuidadoso e

especializado (LEV-SAGIE et al., 2020; SMITH KNUTSSON et al., 2022). Além disso, é provável que haja atraso diagnóstico frequente, seja por seguimento ginecológico especializado irregular ou mesmo por ausência inicial de queixas por parte das pacientes, com curso pouco sintomático, mesmo diante de sinais locais de doença ativa (CHUNG et al., 2016; KLASA et al., 2020; LENIRA MAUAD; ANDREA NOVAES, 2021; LEV-SAGIE et al., 2020) com especial destaque para aquelas pacientes sem retorno a vida sexual penetrativa (ALSULIMAN et al., 2022; TEN HAGEN; BOWE; DAINS, 2021).

1.3 Manifestações da DECH vulvar e vaginal e critérios diagnósticos

As manifestações clínicas da DECHVV são variadas, podendo apresentar-se em pacientes adultas e em faixa etária pediátrica (CIZEK et al., 2019; DOWLUT-MCELROY et al., 2022; JACOBSON et al., 2019). A vulva é mais comumente afetada e, geralmente, quando há acometimento vaginal, existe manifestação vulvar prévia, sendo o acometimento vaginal isolado raro e potencialmente relacionado a alterações cicatriciais mutilantes menos sintomáticos quando comparado ao acometimento vulvar (LENIRA MAUAD; ANDREA NOVAES, 2021).

Diversos sintomas podem estar presentes, dentre elas dispareunia superficial e profunda; sangramento pós-coito; ardência, prurido, dor e outras disestesias vulvares e geral; corrimento vaginal; ressecamento e disúria; as quais devem ser diferenciadas de atrofia genital, também comum em tais pacientes (LENIRA MAUAD; ANDREA NOVAES, 2021; STRATTON, 2015; STRATTON et al., 2007).

À inspeção vulvar, pode haver ulcerações, erosões, perda arquitetural (como apagamento ou fusão de pequenos lábios; dificuldade de expor a glândula do clítoris devido a atrofia e encarceramento do capuz), fissuras e estrias pálidas (JACOBSON et al., 2019; MURPHY et al., 2019; STRATTON et al., 2007). Na mucosa vaginal, ressecamento, enantema, palidez, erosão e petéquias podem estar presentes (TEN HAGEN; BOWE; DAINS, 2021). Em sua versão crônica, pode haver progressão das sinéquias culminando em estenose vaginal, com formação de hematocolpo ou hematometra além de potencial prejuízo a vida sexual, diante de dispareunia e dificuldade ou mesmo impossibilidade de haver atividade penetrativa (FREY TIRRI et al., 2015; MICHALA et al., 2018; SKORUPSKA et al.,

2019). É possível que haja dificuldade de acesso ao colo uterino para coleta de citologia cervicovaginal, dificultando o rastreamento de lesões de alto grau vaginais e de colo uterino (BOLLA et al., 2011; BUCHAN et al., 2018; LARA et al., 2010; SHANIS et al., 2018).

Em 2005, o Instituto Nacional de Saúde (em inglês, NIH) estadunidense propôs critérios diagnósticos sistemáticos para o diagnóstico de DECHVVC, os quais foram atualizados em 2014 pelo mesmo órgão, aplicados para o diagnóstico diante de avaliação ginecológica especializada, avaliando a presença e a severidade dos sintomas e dos sinais clínicos apresentados (DOWLUT-MCELROY et al., 2022; FILIPOVICH, 2008; SMITH KNUTSSON et al., 2022) (Quadro 01). Destaca-se ainda que a realização de avaliação anatomopatológica por meio de biópsia não é procedimento padrão e deverá ser realizada apenas em casos duvidosos, com material avaliado por patologista experiente (DOWLUT-MCELROY et al., 2022; FREY TIRRI et al., 2015; KORNIK; RUSTAGI, 2017).

Quadro 01. Sinais diagnósticos e sugestivos de DECHVVC conforme NIH 2014.

Sinais diagnósticos	
Lesões líquen plano-like	Linhas pardas reticulares, padrões eritematosos, eritema generalizado e telangectasias
Lesões líquen escleroso-like	Palidez, padrões pálidos escleróticos, atrofia e perda de pequenos lábios
Alterações fibróticas	<ul style="list-style-type: none"> - Sinéquias vulvares incluindo capus de clítoris e apagamento de pequenos lábios - Sinéquias vaginais incluindo alterações cicatriciais e aderências fibrosas - Fibrose vaginal circular ou estenose parcial - Encurtamento vaginal, alterações escleróticas robustas e estenose vaginal total
Sinais sugestivos	
	- Fissuras em região de dobras vulvares, ulcerações e erosões locais.

Observação: sinais diagnósticos são suficientes para o diagnóstico de DECHVVC e sinais sugestivos são comumente relacionados a DECHc, porém necessitam de confirmação histológicas para tal. (JAGASIA et al., 2015)

Outra classificação, proposta por Stratton em 2007 (Quadro 02), modificando a escala anterior proposta por Spinelli et al em 2003 (SPINELLI et al., 2003), também é comumente usada e apresenta como vantagens a descrição mais precisa dos sintomas locais e alterações à inspeção (STRATTON et al., 2007).

Quadro 02. Sistemas de severidade de sintomas clínicos para DECHVVc

Autor	Escore 0	Escore 1	Escore 2	Escore 3
NIH, 2014.	Sem sinais	Sinais leves, paciente sem sintomas.	Sinais moderados, paciente com sintomas ou desconforto ao exame.	Sinais severos, com ou sem sintomas e desconforto ao exame.
		Grau I	Grau II	Grau III
Stratton et al, 2007.	Não se aplica	Eritema, enantema e edema vulvar generalizado e periglandular, dor a palpação de lábios.	Grau I + Erosão vulvar extensa com ou sem queratose local, fissuras e este estenose de intróito	Grau II + aglutinação do capuz do clítoris, estenose de introito, e sinequias vaginais, hematocolpo ou estenose vaginal completa, fasciite e espasticidade do elevador do ânus.

Modificado de:(TEN HAGEN; BOWE; DAINS, 2021)

Fatores de risco para DECHVV incluem o grau de incompatibilidade doador receptor, sendo mais comum ocorrer em TMO alogênicos não aparentados e entre sexo biológico discordante; TMO recebidos de coleta de células periféricas e DECH diagnosticada em outros sítios, especialmente cutânea, ocular e hepática; além de gestação prévia e idade mais avançada; podendo estar relacionada também ao esquema condicionante usado para mieloablação (KLASA et al., 2020; LENIRA MAUAD; ANDREA NOVAES, 2021; TEN HAGEN; BOWE; DAINS, 2021; ZANTOMIO et al., 2006).

Pouco se conhece a respeito da microbiota vaginal de pacientes pós-TMO alogênico, especialmente na população portadora de DECHVV, sendo possível que diante dos múltiplos agressores locais desenvolvidos (tais como IOP, imunossupressão transitória, inflamação local), essas pacientes possam intercorrer com modificações da microbiota vaginal local, estando mais suscetíveis a vulvovaginites recorrentes e suas repercussões, similar ao que se sugere ocorrer em contextos de atrofia genital, imunossupressão e doenças locais imunomediadas, como o líquen vulvar escleroso (BRUNNER et al., 2021; ELEUTÉRIO; CAMPANER; DE CARVALHO, 2023; KALIA; SINGH; KAUR, 2020; LING et al., 2023; VIEIRA-BAPTISTA; STOCKDALE; SOBEL, 2023). Para avaliação da microbiota local, o exame a fresco bem como a bacterioscopia com avaliação do escore de Nugent são métodos de fácil acesso e realização, bem como de baixo custo e amplamente disponíveis, podendo caracterizar a presença de diversos microrganismos e confirmar, isoladamente ou em conjunto, diversas das vulvovaginites prevalentes, tais como candidíase e vaginose bacteriana, sendo a escolha para avaliação diagnóstica em diversos protocolos e planos terapêuticos (ELEUTÉRIO; CAMPANER; DE CARVALHO, 2023; “PCDT: Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis - BRASIL, 2022”, [s.d.]; VIEIRA-BAPTISTA; STOCKDALE; SOBEL, 2023).

1.4 Manejo clínico da DECHVV

Em relação ao manejo clínico, medidas preventivas e tratamento precoce são o destaque para DECH, especialmente os quadros genitais (HIRSCH et al., 2012; TEN HAGEN; BOWE; DAINS, 2021). No seguimento hematológico, diversos são os imunossupressores utilizados inicialmente para a prevenção de DECH em múltiplos sítios, tais como ciclofosfamida, metotrexate, corticoides, inibidores de calcineurina (como o tacrolimus), dentro outros, com protocolos específicos a serem utilizados conforme o subtipo de transplante (MONICA ALVES, 2021). O diagnóstico e manejo precoces podem influenciar no curso da doença, impedindo ou atrasando a progressão para estenose vaginal e as alterações anatômicas vulvares severas de difícil reversão (HIRSCH et al., 2012).

Orientações gerais de higiene local, com uso de sabonetes e produtos com formulações de pH neutro e com o mínimo de potenciais irritativos locais, além do estímulo ao uso

de emolientes locais (como dexapantenol e cremes pretolados, como a vaselina) contribuem para a manutenção da barreira cutânea vulvar e facilita o manejo dos efeitos locais do uso de corticoide, além de diminuir o desconforto diante de lesões ativas (HAMILTON et al., 2017; JACOBSON et al., 2019; LENIRA MAUAD; ANDREA NOVAES, 2021).

Sugere-se que as pacientes pós-transplante utilizem estrogênio na região genital (estriol 1mg/g creme ou 1mg no formato de óvulo vaginal 0,5mg a 1 mg de estriol 2 a 3 vezes por semana) até o 100º dia de TMO, incluindo a fase pré-TMO, durante toda internação e até o início da terapia de reposição hormonal sistêmica caso necessária (podendo ser usado associado a terapia sistêmica), o que contribui para a manutenção do trofismo genital diante da falência ovariana que ocorre pós TMO (seja ela temporária ou definitiva), bem como pode melhorar a tolerância ao uso de corticoide local diante de DECHVV diagnosticada, pela manutenção da espessura epitelial genital (KLASA et al., 2020; LENIRA MAUAD; ANDREA NOVAES, 2021; MURPHY et al., 2019).

É importante estimular o retorno às atividades sexuais após a normalização da plaquetometria, o que contribui para um possível diagnóstico precoce de DECHVV bem como pode prevenir a formação de aderências vaginais espessas nos quadros de DECHVV leves e iniciais. Tal retorno deve ser orientado mediante uso de preservativos lubrificados e lubrificantes locais a base de água, o que pode trazer benefício não somente em relação ao manejo da DECHVV, mas para a qualidade de vida da paciente como um todo (ALSULIMAN et al., 2022; JACOBSON et al., 2019; LENIRA MAUAD; ANDREA NOVAES, 2021; TEN HAGEN; BOWE; DAINS, 2021). Em caso de não haver tal retorno, é importante a orientação e prescrição adequada do uso de dilatares vaginais, que contribuem para a manutenção da patência do trato genital e podem destacar de forma precoce sintomas genitais que outrora não seriam percebidos (JACOBSON et al., 2019; LENIRA MAUAD; ANDREA NOVAES, 2021; MURPHY et al., 2019), sendo utilizados também diante de quadros nos quais existe estenose genital, associados ao uso paralelo de estrogênio local e corticoides (JACOBSON et al., 2019; LENIRA MAUAD; ANDREA NOVAES, 2021; MURPHY et al., 2019; TEN HAGEN; BOWE; DAINS, 2021).

O tratamento local de lesões vulvares específico dá-se com o uso de corticoide de alta, valerato de Betametasona 0,1%, ou muita alta potência, propionato de Clobetasol a 0,05%, nas formulações de cremes ou pomadas para uso local, com tais formulações viabilizando melhor absorção local e tendo ação emoliente, devendo ser usado nas lesões 1-2x por dia, inicialmente, com posterior redução lenta da dosagem até suspensão, sugerindo-se aplicação após uso de compressas ou banho morno, para melhora absorção local (CHUNG et al., 2016; JACOBSON et al., 2019; LENIRA MAUAD; ANDREA NOVAES, 2021; LEV-SAGIE et al., 2020; TEN HAGEN; BOWE; DAINS, 2021). Já o manejo do acometimento vaginal pauta-se no uso de Hidrocortisona (óvulos de 25mg) a ser usada 1-2x por dia, com posterior retirada lenta (JACOBSON et al., 2019). Após início do uso de corticoides locais, reavaliação breve em 15-30 dias deverá ser realizada com o objetivo de acompanhar a melhora ou não do quadro e programar o desmame das medicações (JACOBSON et al., 2019; LENIRA MAUAD; ANDREA NOVAES, 2021; TEN HAGEN; BOWE; DAINS, 2021).

Estudos de menor porte sugerem que formulações adaptadas com uso de ciclosporina local em solução podem ser benéficos (JACOBSON et al., 2019; SPIRYDA et al., 2003) bem como o uso de inibidores de calcineurina local, como as formulações em creme ou pomada de Tacrolimus para vulva ou vagina, respectivamente, podendo ser um recurso em casos refratários, durante a manutenção a longo prazo (uma vez que não causa atrofia local, diferente do uso de corticoide) ou em lesões menos extensas (tendo seu uso restrito diante da pouca tolerabilidade local, sendo comuns ardência após aplicação) (CIZEK et al., 2019; FREY TIRRI et al., 2015; JACOBSON et al., 2019). É sugerido também, como recurso adicional, que o uso de clindamicina creme vaginal a 2% pode ter efeito antiinflamatório e contribuir para a melhora do acometimento vaginal (FREY TIRRI et al., 2015; TEN HAGEN; BOWE; DAINS, 2021).

Ademais, o manejo cirúrgico da estenose vaginal tem sido reportado em séries e relatos de casos, indicado por estenose vaginal ou mesmo diante e hematocolpo ou hematometra (HUNDLEY; MAGRO; BARTHOLOMEW, 2011; PARK et al., 2013; RAJKUMAR; LEWIS; NATH, 2019; RODOLAKIS et al., 2007), feito com lise de aderências vaginais e emprego, no pós-operatório, de esteroides, manutenção do uso de dilatares vaginais pós-operatório (COSTANTINI et al., 2004, 2006) para prevenção de recorrência

(BUCHAN et al., 2018; JACOBSON et al., 2019; MICHALA et al., 2018; TEN HAGEN; BOWE; DAINS, 2021).

É possível, ainda, que pacientes portadoras de DECHVV tenham repercussões importantes em sexualidade, não somente relacionadas a IOP e atrofia genital, associadas à conseqüente piora da qualidade de vida das doenças crônicas. Disfunção sexual é amplamente descrita em pacientes sobreviventes de tratamento oncológico e portadoras de doenças crônicas, sendo descrita em literatura variada (ALSULIMAN et al., 2022; CHIODI; SPINELLI; ABRAHAM, 2006; DYER et al., 2016; KUROSAWA et al., 2017; LI et al., 2015; SKORUPSKA et al., 2019; SPINELLI et al., 2003) e o Índice de Função Sexual Feminina (IFSF), em inglês Female Sexual Function Index (FSFI), é uma escala auto-relatada composta 19 itens que avaliam os seis domínios da função sexual feminina (quais sejam: desejo, excitação, lubrificação, orgasmo, satisfação e dor) (ROSEN et al., 2000) sendo de fácil aplicação e avaliação bem como sendo usada amplamente em estudos para avaliação de função sexual feminina, estando validada para avaliação em pacientes sobreviventes de câncer (BASER; LI; CARTER, 2012) bem como validade em diversos idiomas, inclusive para a língua portuguesa brasileira (DALL'AGNO et al., 2019; PACAGNELLA; MARTINEZ; VIEIRA, 2009; THIEL et al., 2008).

É recomendada avaliação ginecológica prévia ao TMO, com capacitação da paciente a respeito de sinais e sintomas de DECHVV, atrofia genital e falência ovariana precoce bem como com orientações acerca do planejamento reprodutivo e avaliação de lesões HPV induzidas (LENIRA MARIA QUEIROZ MAUAD, 2021; MACHADO et al., 2022) sendo sugerido por literatura recente, incluindo pela própria a Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBMTO), em seu consenso recente de 2021. Similarmente, é indicado o seguimento posterior frequente, com reavaliações em intervalos aproximados de 3, 6 e 12 meses após TMO, períodos esses críticos para o diagnóstico de quadros agudos (até 100 dias) bem como estando incluídos os períodos reportados mais frequentes (entre 6 e 10 meses) para o diagnóstico dos quadros crônicos – além de suporte especializado com coleta de citologia cervicovaginal durante a manutenção do uso de imunossupressores; abordagem sintomas climatéricos pós insuficiência ovariana precoce com prescrição de reposição hormonal adequada para as pacientes elegíveis; bem como suporte em sexualidade adequados; com seguimento

anual de rotina sendo sugerido após o primeiro ano de TMO (CHEN et al., 2017; FREY TIRRI et al., 2015; KLASA et al., 2020; LENIRA MARIA QUEIROZ MAUAD, 2021; MACHADO et al., 2019; MOSCICKI et al., 2019; MURPHY et al., 2019; SMITH KNUTSSON et al., 2022).

Existem poucos estudos recentes que avaliem a prevalência e o curso clínico do DECHVV e suas nuances no contexto brasileiro, e nenhum estudo cearense que seja de nosso conhecimento. É hipotetizado que, analogamente ao descrito em literatura internacional, exista uma população de pacientes subdiagnosticadas e com progressão para desfechos negativos diversos com repercussões desastrosas em sua qualidade de vida, principalmente na esfera de saúde sexual. É possível ainda que tais pacientes, devido às particularidades já descritas, estejam mais vulneráveis a lesões relacionadas ao Papilomavírus Humano (HPV) em razão de dificuldades de avaliação e diagnóstico, o que é agravado pelo períodos de imunossupressão pós-TMO comumente associados. Nesse sentido, é proposto o presente estudo, com avaliação de pacientes pós TMO alogênico a fim de caracterizar o acometimento genital e intercorrências ginecológicas em tal população, destacando os possíveis critérios de diagnóstico de DECHVV e associações diversas.

2 JUSTIFICATIVA

Diante da manifestação inicial muitas vezes assintomática e subdiagnosticada da DECHVV; da extensão do prejuízo à qualidade de vida das pacientes acometidas; e da existência de diversas modalidades terapêuticas precoces para o quadro ainda não avaliadas, torna-se essencial investigar a prevalência dessa enfermidade no contexto brasileiro e cearense, e realizar a caracterização mais precisa das intercorrências ginecológicas relacionadas à microbiota vaginal, às queixas sexuais, além de avaliação da severidade dos sintomas vulvares e vaginais. Isso possibilitará, no futuro próximo, a utilização de uma maior variedade de abordagens terapêuticas para as pacientes, principalmente nos quadros crônicos e refratários, bem como o desenvolvimento de protocolos institucionais que priorizem a avaliação e condução precoce dos casos de forma sistemática, evitando a progressão mutilante da doença.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a prevalência e as manifestações ginecológicas relacionadas a DECH vulvar e vaginal em mulheres submetidas a transplante de medula alogênico.

3.2 Objetivos específicos

Avaliar, em pacientes pós-transplante de medula óssea alogênico:

3.2.1 Prevalência de DECHVV, sintomática e assintomática;

3.2.2 Fatores clínico-demográficos associados a DECHVV, incluindo manifestações extragenitais;

3.2.3 Características da colposcopia genital, microbiota vaginal e citologia cervicovaginal, incluindo possíveis comparações entre portadoras e não-portadoras de DECHVV;

3.2.4 Comparação dos escores de função sexual em pacientes com e sem DECHVV;

5 MÉTODOS

5.1 Delineamento do estudo

Estudo transversal descritivo observacional.

5.2 Local e período do estudo

Foi realizado nos ambulatórios de Ginecologia da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), no período de dezembro de 2022 até outubro de 2023.

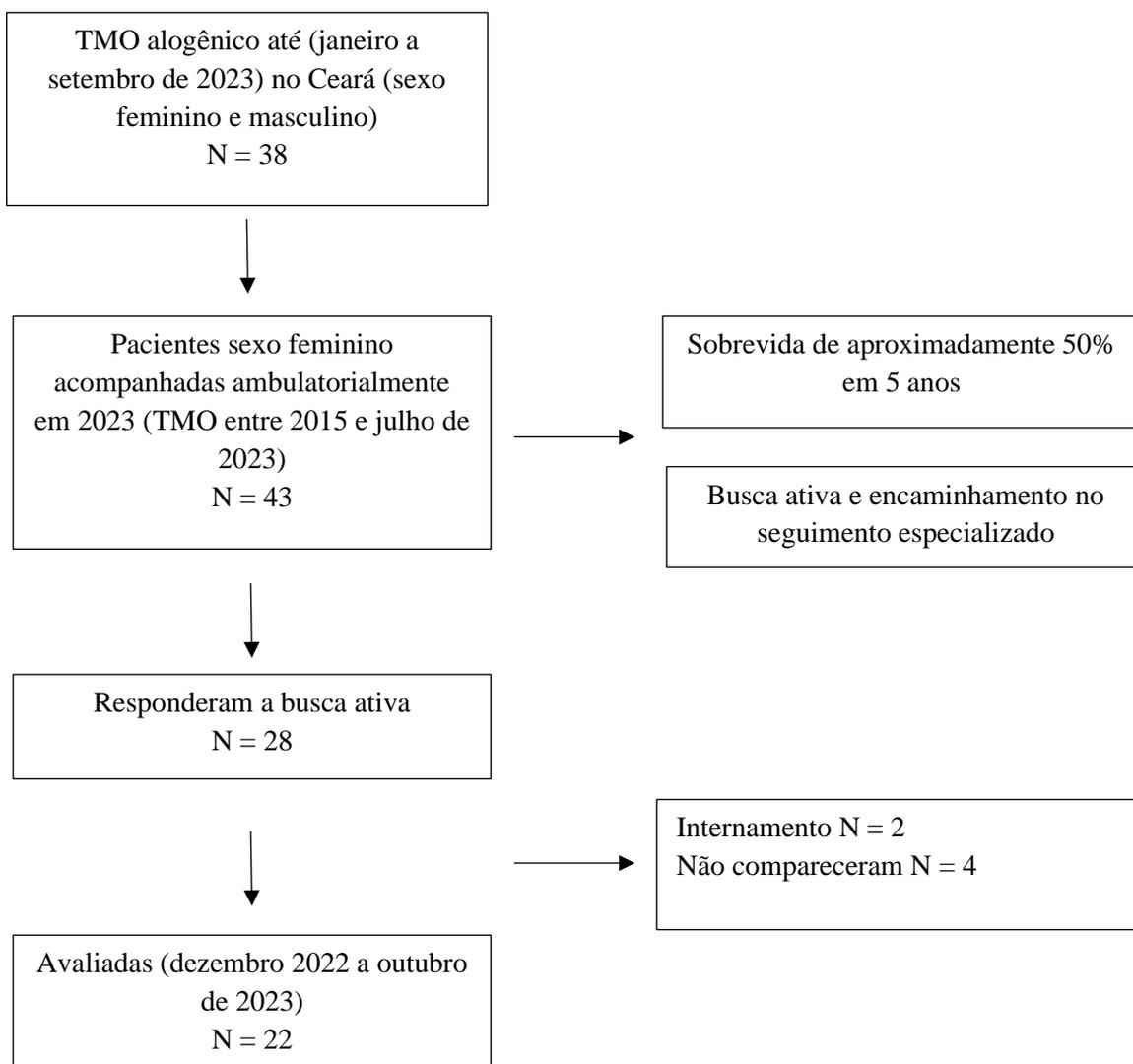
5.3 População de estudo

5.3.1 Critérios de inclusão e exclusão

Pacientes do sexo feminino pós-transplante de medula alogênico, maiores de 18 anos, não gestantes.

5.4 Tamanho amostral

De acordo com o Registro Brasileiro de Transplante (RBT), foram realizados, no Ceará, em 2023, 54 TMO alogênicos (“Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2016 a 2023)”, 2023), e, ainda de acordo com o RBT, tem-se uma sobrevida em torno de 50% para essa categoria de transplante, o que leva a crer que a população de estudo seja diminuta. Destaca-se que, visto que não há dados específicos disponíveis a respeito da incidência e da prevalência de DECHVV nessa população, foi proposta a avaliação de todas as pacientes submetidas a transplante de medula alogênico acompanhadas no centro de referência parceiro, o Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), devido à conveniência de tal amostragem. De acordo com registro recente fornecido diretamente pelo ambulatorial, um total aproximado de 43 pacientes do sexo feminino fora acompanhado na referida instituição no período de realização do estudo. Fora optado pela realização de amostragem por conveniência, através de busca ativa das pacientes listadas pelo ambulatório de origem (Fluxograma 01).



Fluxograma 01: População estudada e seleção de pacientes avaliadas

5.5 Seleção de sujeitos

Foram avaliadas as mulheres acompanhadas no ambulatório de transplante de medula alogênico do HUWC que concordaram em participar do estudo, em amostragem por conveniência.

5.6 Variáveis de análise

Foram avaliadas características socioeconômicas (idade, escolaridade, estado civil, etnia, opção sexual); dados relacionados ao transplante e suas complicações (transplante alogênico proveniente de doador aparentado ou não, tempo de transplante, manifestações de DECH extragenitais, uso de medicações imunossupressoras prévias e atuais); sintomas locais referidos pela paciente, anteriores ao TMO, pós-TMO e atuais percebidos no

momento da avaliação (ardência, prurido, ressecamento, dor, dispareunia, dentre outros); queixas envolvendo a saúde sexual (aplicação de escore de satisfação sexual - IFSF); avaliação da presença e do grau de acometimento relacionados a DECHVV, de acordo com a classificação proposta pelo NIH e Stratton et.al (2007); alterações citológicas de colo uterino; caracterização da bacterioscopia e alterações presentes no exame a fresco. Opções terapêuticas em uso também serão descritas (corticoide sistêmico e tópico, tacrolimus, clindamicina tópica, dilatadores vaginais e procedimentos cirúrgicos).

Quando 03: Variáveis de estudo e ordem de coleta

- Ficha com dados socioeconômicos e clínicos
- IFSF
- Exame físico estruturado na seguinte ordem:
 - Teste do cotonete (pontos de pressão – pesquisa de vulvodínea)
 - Coleta de Exame a Fresco e Bacterioscopia pelo Gram
 - Citologia cervicovaginal (Papanicolaou)
 - Toque vaginal unidigital (pesquisa de pontos gatilho e sinéquias vaginais)
 - Inspeção genital, diagnóstico e classificação de DECHVV (agudo x crônico)
 - Colposcopia genital

5.7 Definição de variáveis

A DECHVV foi definida e classificada de acordo com a escala proposta pelo NIH bem como por Stratton et.al (2007) e dividida em aguda e crônica a partir do ponto de corte de 100 dias a partir do transplante (FREY TIRRI et al., 2015), sendo questionado também a respeito de possíveis sintomas locais prévios e atuais que possam caracterizar o aparecimento de DECHVV. Utilizou-se o Inventário Feminino de Função Sexual (IFSF), para avaliação da qualidade de vida sexual das pacientes (THIEL et al., 2008), por ser uma escala validada em português e para uso em pacientes sobrevivente de câncer, sendo de fácil entendimento e aplicação. As alterações citológicas de colo, vulva ou vagina relacionadas ao HPV foram classificadas de acordo com os sistemas internacionais mais

recentes (classificação de Bethesda, 2014., e a classificação da Sociedade Internacional de Estudos em Doenças Vulvovaginais (BORNSTEIN et al., 2016). A avaliação da bacterioscopia por gram e exame a fresco fora realizada conforme os laudos descritivos padrão e candidíase e vaginose bacteriana recorrentes serão definidas conforme protocolo nacional (“PCDT: Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis - BRASIL, 2022”). A colposcopia genital fora avaliada a descrita conforme a terminologia aprovada em 2011 pela Federação Internacional de Patologia Cervical e Colpocopia (BORNSTEIN et al., 2012) e os escores avaliando a presença e a gravidade do acometimento vulvar e/ou vaginal foram avaliadas conforme os critérios estabelecidos pelo NIH em 2014 e por Stratton em 2007 (STRATTON et al., 2007; JAGASIA et al., 2015).

5.8 Coleta de dados

As pacientes foram avaliadas por meio de anamnese, exame físico, teste do cotonete, realização de exame especular conforme tolerância da paciente, coleta de conteúdo vaginal para realização de exame a fresco (com encaminhamento imediato para análise laboratorial), bacterioscopia a gram, citologia cervicovaginal e avaliação por colposcopia genital. A coleta das amostras foi realizada antes do procedimento de colposcopia, através da introdução de espéculo vaginal para expor o colo do útero, com posterior coleta da amostra de conteúdo vaginal proveniente da parede lateral direita da vagina (para realização de exame a fresco e bacterioscopia) e de células cervicais da junção escamocolumnar do colo do útero uma escova de amostragem adequada, com posterior fixação do conteúdo adequadamente e encaminhamento para leitura. Posteriormente, foi realizada colposcopia genital, com avaliação de vulva, vagina, e colo uterino, incluindo aplicação de ácido acético nas regiões pertinentes e colo uterino e lugol no colo uterino para avaliação de possíveis lesões. Em caso de alterações deste exame, eventualmente fora optado por biópsias das lesões genitais encontradas.

5.9 Critérios para descontinuação

O indivíduo poderia ser retirado do estudo caso não deseje avaliação ginecológica ou participação no estudo bem como caso esteja gestante no momento da coleta dos dados. Caso haja indisponibilidade de local ou pessoal adequado para realização de consulta ginecológica, o estudo seria interrompido enquanto houver tais dificuldades.

5.10 Instrumentos para coleta de dados

Preenchimento de formulário padrão (inicialmente proposto e atualmente proposto, após avaliação de resultados piloto, conforme anexo) e aplicação da escala IFSF de forma virtual (vide anexo).

5.11 Processamento e análise de dados

Os dados serão coletados a partir das ferramentas descritas. Visto que a prevalência de DECHVV em seus diferentes estágios é uma variável quantitativa com provável distribuição normal, foram usados teste-T de student, bem como e chi-quadrado ou teste exato de Fisher para avaliação das correlações qualitativas, sob supervisão de estatístico vinculado à instituição (MEAC), sendo considerados estatisticamente significantes os testes com valor $p < 0,05$.

5.12 Aspectos éticos

O protocolo de pesquisa foi submetido ao comitê de ética e pesquisa institucional bem como à plataforma Brasil, tendo sido aprovado para execução. Destaca-se que os riscos para os indivíduos incluídos no estudo são mínimos, e podem incluir o desconforto de uma avaliação clínica ginecológica, o qual será minimizado com a criação de ambiente adequado para a realização da mesma bem como abordagem ética e humanizada por toda realização da anamnese, exame físico, coleta de dados e material. Os benefícios, por sua vez, são diversos e incluem: diagnóstico de doença potencialmente mutilante bem como das múltiplas condições relacionadas a mesma, com possível encaminhamento para avaliação e seguimento especializado.

7.13 Consentimento livre e esclarecido

Antes da realização de qualquer coleta de dados serão esclarecidos às pacientes participantes os objetivos da pesquisa bem como será obtido consentimento para a realização da mesma e aplicado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) conforme anexo.

7.4 Conflito de interesse

não se declara nenhum conflito de interesse

6 RESULTADOS

Foram avaliadas 22 pacientes entre 21 e 61 anos (com idade medida de 38 anos) submetidas a TMO alogênico, com uma média de 1028 dias após-TMO (de 90 a 2920 dias), indicado por diferentes doenças hematológicas, conforme tabela. A maioria era parda, com 2o grau completo e realizou TMO aparentado de irmã. Todas se declararam heterossexuais (tabela 01).

Foram referidas inúmeras queixas ginecológicas prévias a avaliação e surgidas pós-TMO por sete pacientes (ardência, dispareunia, dor, ressecamento, formação de úlceras e prurido), porém, quando avaliadas queixas atuais, 15 pacientes referiram ter alguma queixa, sendo o ressecamento (13), ardência (7) e dispareunia (7) as mais comuns, além de dor (3), prurido (2) sinusiorragia (2) e edema local (1).

Tabela 01 - Dados clínico-demográficos das mulheres submetidas a TMO alogênico avaliadas

Variável	N (%) ¹
Idade	38 ± 11 (38)
Etnia	
Branca	4 (18)
Parda	17 (77)
Negra	1 (4.5)
Escolaridade	
Analfabeta	1 (4.5)
2º grau completo	11 (50)
2º grau incompleto	3 (14)
3º grau completo	5 (23)
3º grau incompleto	2 (9.1)
Orientação sexual	
Heterossexual	22 (100)
Subtipo de TMO alogênico	

Apresentado (irmão)	4 (18)
Apresentado (irmã)	13 (59)
Não-apresentado	5 (23)
<hr/>	
Doença de base	
Anemia aplásica	2 (9.1)
Linfoma	2 (9.1)
Leucemia Linfoide Aguda	3 (14)
Leucemia Linfoide Aguda B	1 (4.5)
Leucemia Mieloide Aguda	9 (41)
Leucemia Mieloide Crônica	2 (9.1)
Síndrome Mielodisplásica	3 (14)
<hr/>	

¹Média ± DP (Mediana)

Em relação a avaliação do conteúdo vaginal, 3 (14%) pacientes possuíam exame a fresco compatível com a presença de pseudohifas, esporos e/ou leveduras; 1 (4,5%) apresentou avaliação compatível com vaginose bacteriana. Avaliada através do escore de Nugent, a microbiota de 15 pacientes (68%) resultou em flora vaginal intermediária (escore de 4 a 6), sendo apenas 3 (14%) dos exames descritos como flora vaginal normal e 2 (9,1%) delas apresentaram flora patológica, confirmando vaginose bacteriana ao método. Importante ressaltar que nenhuma das pacientes referiu queixa de corrimento importante durante a anamnese inicial e que duas das amostras coletadas apresentaram material escasso para leitura.

À citologia cervicovaginal, 18% das pacientes apresentaram atipia de células escamosas não se podendo descartar lesão de alto grau (ASC-H); 18%, atipia de células escamosas de significado indeterminado (ASC-US); 9,1% lesão intra-epitelial de baixo grau (LIE-BG); e 65% não apresentaram alterações.

Referente à função sexual, 64% das pacientes relataram possuir vida sexual ativa, com penetração vaginal. A média do escore de função sexual avaliada através do questionário IFSF, revelou-se 2,08, com prejuízo importante em todas as funções avaliadas (tabela 02).

Tabela 02 – Resultado Índice de Função Sexual Feminino em pacientes pós-TMO alogênico

Escore e domínio	Média ± DP (mediana)
Desejo	2,67 ± 1,1 (2,40)
Excitação	1,28 ± 1,92(0,00)
Lubrificação	0,94 ± 1,52 (0,00)
Orgasmo	1,20 ± 1,80 (0,00)
Satisfação	3,01 ± 1,70 (2,95)
Dor	1,09 ± 1,75 (0,00)
Escore IFSF (global)	2,076 ± 9,68 (6)

Das 22 pacientes avaliadas, dez pacientes possuíam sinais de DECHVV (prevalência de 45%), uma delas portava lesão vaginal extensa (cuja biópsia revelou tratar-se de uma lesão neoplasia intraepitelial vaginal de alto grau), outra portava lesão em colo uterino compatível com LIE-BG (tendo recebido respectivo tratamento adequado) e 12 pacientes apresentavam sinais compatíveis com atrofia genital, sem correlação estatisticamente significativa importante com a idade da paciente, quando considerado um ponto de corte de 50 anos. Nenhuma das pacientes avaliadas foi diagnosticada com vulvodínea ou vaginismo.

A presença de DECH extragenital referida não se apresentou como possível fator associado à presença de DECHVV, estando equivalentemente distribuídas entre os grupos de portadoras e não portadoras. Similarmente, o uso de imunossuppressores diversos (como corticoides, ciclofosfamida, dentre outros), apesar de frequente entre as pacientes (utilizados por 14 das 22 pacientes), não foram correlacionado presença de DECHVV no momento da avaliação, quando comparadas pacientes portadoras e não portadoras de DECHVV (tabela 03).

Tabela 03 – Comparação de variáveis clínico-demográficas entre as portadoras e não portadoras de DECHVV

Variável	Sim, N = 10¹	Não, N = 12¹	Valor p
-----------------	--------------------------------	--------------------------------	----------------

Idade³	34 ± 11 (31)	42 ± 10 (42)	0,09
Etnia²			0,59
Branca	1 (10%)	3 (25%)	
Negra	1 (10%)	0 (0%)	
Parda	8 (80%)	9 (75%)	
Escolaridade²			0,28
2o grau completo	4 (40%)	7 (58%)	
2o grau incompleto	2 (20%)	1 (8.3%)	
3o grau completo	1 (10%)	4 (33%)	
3o grau incompleto	2 (20%)	0 (0%)	
Analfabeta	1 (10%)	0 (0%)	
Orientação sexual²			
Heterossexual	10 (100%)	12 (100%)	
Tipo de tx alogênico²			0,25
Aparentado-irmão	1 (10%)	3 (25%)	
Aparentado - irmã	5 (50%)	8 (67%)	
Não-aparentado	4 (40%)	1 (8.3%)	
Tempo em dias³	967 ± 935 (548)	1.079 ± 1.053 (730)	0,84
DECH extra genital²	8 (80%)	5 (42%)	0,09
Sintomas²			
Ardência	6 (60%)	1 (8.3%)	0,02
Dispareunia	6 (60%)	1 (8.3%)	0,02
Dor	3 (30%)	0 (0%)	0,08
Ressecamento	7 (70%)	6 (50%)	0,41
Úlceras	0 (0%)	0 (0%)	
Prurido	2 (20%)	0 (0%)	0,19
Sinusiorragia	2 (20%)	0 (0%)	0,19
Edema	1 (10%)	0 (0%)	0,45
Assintomático	2 (20%)	5 (42%)	0,38

¹Média ± DP (mediana)

² Teste exato de Fisher; ³ Teste de soma de postos de Wilcoxon

Das 10 portadoras de DECHVV, duas configuravam-se como quadros agudos e as demais, como DECVV crônico, com diferentes escores de gravidade avaliados (tabela 04). Duas dessas pacientes estavam assintomáticas no momento da avaliação e as demais apresentavam diferentes queixas ginecológicas: ardência (em 60% das pacientes), dispareunia (60%), dor (30%), ressecamento (70%), prurido (20%), sinusiorragia (20%) e edema (20%).

Tabela 04 – Escores de gravidade das portadoras de DECHVV

Escore avaliação	N (%)
ESCORE NIH, 2014	
1	2 (9.1)
2	5 (23)
3	3 (14)
ESCORE STRATTON, 2007	
1	2 (9.1)
2	5 (23)
3	3 (14)

O acometimento vulvar estava presente em todas as pacientes avaliadas e o acometimento vaginal (com sinequias, estenose de terço médio e superior) estava presente em 6 pacientes, 60% das pacientes avaliadas e à colposcopia genital, foram notadas diversas alterações locais conforme o escore NIH,2014 bem como Stratton, 2007 (Figuras 1 a 4).

As alterações advindas de citologia cervicovaginal, exame a fresco e a avaliação por bacterioscopia a Gram com resultante escore de Nugent foram distribuídas de forma equivalente e quando comparados os grupos de portadoras e não portadoras de DECHVV, sem impacto estatisticamente significativo, assim como a prevalência de sinais compatíveis com atrofia genital associados ou não ao quadro de DECHVV.

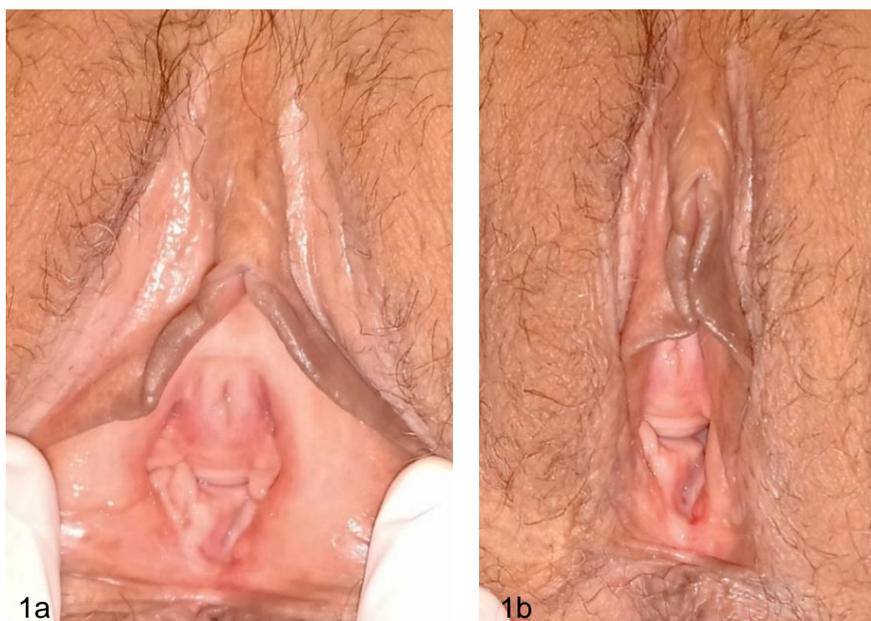


Figura 01 – DECHVV aguda grau I. 1a palidez generalizada. 1b manchas brancas e eritematosas.

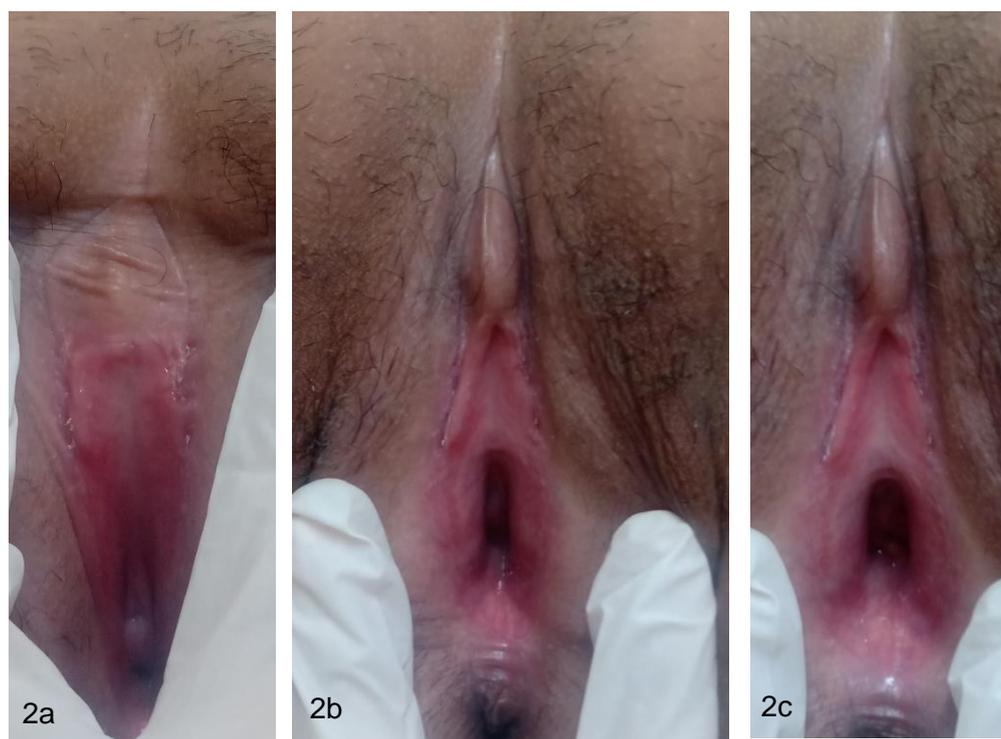


Figura 02 – DECHVV crônico grau III. 2a Líquen escleroso-like: palidez, manchas brancas escleróticas, atrofia, perda de pequenos lábios. 2b Líquen plano-like: manchas eritematosas, eritema generalizado. 2c Alterações fibróticas: sinéquias vulvares incluindo capuz clitoriano/aglutinação.

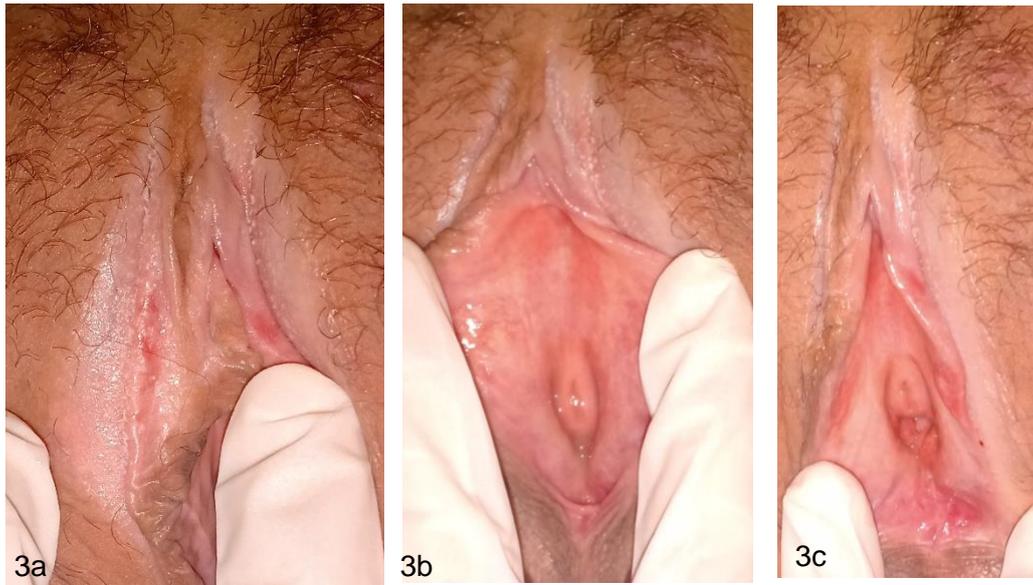


Figura 03 – DECHVV crônico grau II .3a mancha branca e mancha eritematosa, aglutinação de pequenos lábios. 3b palidez e eritema. 3c erosão de fúrcula.

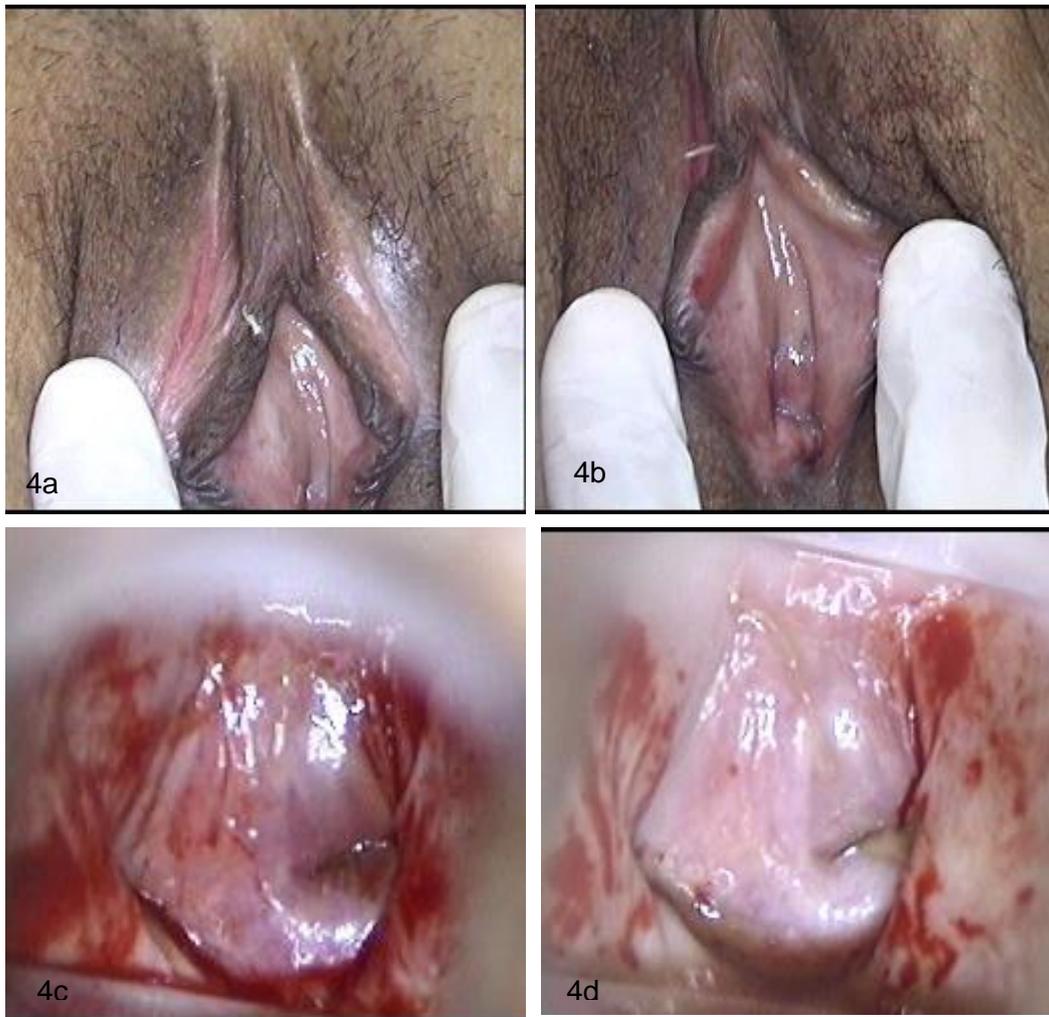


Figura 04 – DECHVV grau II. 4a discreta aglutinação de pequeno lábio a direita. 4b mancha branca e mancha eritematosa. 4c-d acometimento vaginal anel fibroso em terço superior com dificuldade de exposição do colo uterino em sua totalidade).

Quando comparadas às pacientes portadoras de DECHVV e as demais, evidenciou-se impacto estatisticamente significativo em relação à dimensão relacionada ao desejo sexual no ISFS, sendo as dimensões igualmente impactadas (tabela 05).

Tabela 05 – Escore IFSF total e por dimensões de pacientes com e sem DECHVV

IFSF	DECH VV	Sem DECHVV	Valor p
Escore Total	4,55 ± 14,37 (8)	12 ± 10 (6)	0,87
Desejo	2,22 ± 1,27 (1,80)	3,05 ± 0,90 (3,00)	0,03
Excitação	1,14 ± 1,78 (0,00)	1,40 ± 2,10 (0,00)	>0,99
Lubrificação	0,69 ± 1,15 (0,00)	1,15 ± 1,79 (0,00)	0,91
Orgasmo	0,84 ± 0,93 (0,60)	1,50 ± 2,29 (0,00)	>0,99
Satisfação	2,99 ± 1,63 (3,15)	3,03 ± 1,83 (2,95)	0,87
Dor	0,68 ± 0,91 (0,00)	1,43 ± 2,21 (0,00)	0,66

Média ± Desvio Padrão (Mediana)

Teste de soma de postos de Wilcoxon

Importante destacar que a ausência de sintomas relatados inicialmente não fora correlacionada ao grau de comprometimento vulvar e vaginal pela DECHVV portanto, mesmo assintomáticas, há potencial comprometimento arquitetural.

7 DISCUSSÃO

A prevalência de DECHVV encontrada neste estudo foi de 45%, compatível revisão sistemática recente, que cita uma prevalência entre 1,6% e 69% (PRESTON; RICHARDS, 2023), mantendo a faixa de prevalência de outras revisões de 5,9% a 88% (TEN HAGEN; BOWE; DAINS, 2021) e a prevalência citada em referência nacional 24,9% a 69% (LENIRA MAUAD; ANDREA NOVAES, 2021). O diagnóstico fora feito em torno de 967 dias (média) na avaliação realizada no presente estudo (apenas 2 pacientes foram avaliada e diagnosticadas com DECHVVa, abaixo de 100 dias de TMO), o que também é encontrado na literatura consultada, com diagnóstico prevalecendo alterações crônicas e sendo realizado entre 7 a 10 meses do TMO (LENIRA MAUAD; ANDREA NOVAES, 2021; PRESTON; RICHARDS, 2023).

Importante notar que todas as pacientes possuíam acometimento vulvar e 60% delas, acometimento vaginal (seja com erosões, sinequias finas ou anéis fibrosos extensos com importante comprometimento de terço médio e superior, dificultando o acesso ao colo), não tendo sido diagnosticado quadros vaginais isolados, com tal associação sendo superior a prevalência relatada de associação de quadro vulvares e vaginais em demais estudos (MACHADO et al., 2022). A maioria das pacientes avaliadas possuía escores de doença avançado - escore II em 23% delas e escore III em 14% conforme classificação NIH, 2014 - sugerindo possível atraso diagnóstico possivelmente relacionados aos não reconhecimento de sintomatologia específica, confundimento com sintomas comuns relacionados à atrofia genital bem como possível ausência de seguimento ginecológico estruturado e especializado.

Doença de base, subtipo de TMO, idade da paciente bem como o sexo do doador aparentado não pareceu influenciar como fatores associados ao desenvolvimento de DECH, porém diante do número pequeno de pacientes avaliadas, não é possível afirmar que essa influenciar não exista de fato. A presença de DECH extragenital não foi associada à presença de DECHVV. Tais fatores são variavelmente descritos em literatura, ora associados ora não, ao desenvolvimento de DECHVV, o que expressa a importante heterogeneidade nos estudos e os efeitos de avaliações retrospectivas realizadas, sendo necessários mais estudos prospectivos a longo para esmiuçar a real influência de tais

fatores ao longo do seguimento (MACHADO et al., 2022; PRESTON; RICHARDS, 2023).

É importante destacar que o desenvolvimento de DECHVV não parece estar limitado ao primeiro ano pós-TMO e seus desdobramentos com acometimento estrutural parecem estender-se com o prolongamento da sobrevida e mesmo pacientes com mais de 2 anos de transplante apresentaram manifestações compatíveis com DECHVVc no presente estudo, destacando-se a importância do alerta diagnóstico e seguimento de tais pacientes a longo prazo (HIRSCH et al., 2012; PRESTON; RICHARDS, 2023; TEN HAGEN; BOWE; DAINS, 2021). Destaca-se que mesmo com a alta prevalência de sinais compatíveis com atrofia genital igualmente distribuídas entre portadoras e não-portadoras de DECHVV, as pacientes com DECHVV parecem relatar mais ardência e dispareunia que as pacientes sem o acometimento, sendo esses os sintomas mais frequentemente relatados.

Quando comparadas as 6 dimensões avaliadas, as portadoras obtiveram escore relacionado ao desejo sexual significativamente menor que as não portadoras, mesmo mantendo escores similares de dor e lubrificação, por exemplo e foram encontrados escores totais baixos do IFSF em toda população, 2,08, bem abaixo do usual ponto de corte de 26,5, sem diferença entre portadoras e não portadoras de DECHVV, sugerindo que o prejuízo das funções sexuais seja global e relacionado a múltiplos aspectos consequentes das doenças de base e do próprio TMO (THYGESEN; SCHJØDT; JARDEN, 2012; ALSULIMAN et al., 2022).

Similar a função sexual, não fora encontrado diferença estatisticamente significativa entre as lesões de colo HPV entre portadoras e não portadoras de DECHVV, porém, comparativamente a população geral, houve prevalência de alterações citologia cervicovaginal HPV induzidas maior em pacientes pós-TMO, potencialmente relacionadas à imunossupressão transitória realizada, perda de seguimento ginecológico diante da potencial doença aguda grave além sintomatologia vaginal importante que pode dificultar o acesso ao colo uterino (SHANIS et al., 2018).

Existem poucos estudos esclarecendo as alterações da microbiota em paciente imunossupressas ou mesmo com doenças crônicas diversas (KALIA; SINGH; KAUR,

2020; LING et al., 2023; MA et al., 2024), sendo sugestivo que alterações para flora vaginal sem predominância de lactobacilos podem vulnerabilizar a paciente em questão a diversas intercorrências ginecológicas (SARAF et al., 2021). O presente estudo revelou flora intermediária através do escore de Nugent na maioria das pacientes avaliadas, às quais, em sua maioria, possuíam exame a fresco normal, sem distinção entre portadoras e não portadoras de DECHVV, sugerindo que tais pacientes podem estar mais vulneráveis ao desenvolvimento de disbioses vaginais. É possível que estas alterações estejam relacionadas, por exemplo, à atrofia genital, também encontrada com prevalência de destaque nas pacientes estudadas, sem distinção de tal prevalência entre aquelas portadoras e não portadoras de DECHVV.

Apesar das diversas intercorrências ginecológicas descritas nos grupos estudados, nenhuma das pacientes possuía o diagnóstico de vulvodínea ou vaginismo, mesmo diante das intercorrências ginecológicas já descritas (inclusive atrofia genital e DECHVV).

O tamanho da amostra se impõe como limitação para o estudo de tais pacientes bem como a avaliação transversal única, impossibilitando a avaliação de incidência de DECHVV e suas subclassificações. Apesar das limitações, a importância do presente trabalho destaca-se pela caracterização descritiva pioneira de pacientes do centro de referência do estado do Ceará-Brasil, potencializando futuros estudos prospectivos em tal população bem como instigando possíveis propostas intervencionistas para prevenção e tratamento das complicações ginecológicas relacionadas ao TMO, não apenas a DECHVV.

Os achados descritos no presente trabalho alinham-se de forma consistente com os demais estudos disponíveis na literatura recente (PRESTON; RICHARDS, 2023), apesar das limitações já comentadas. Espera-se que ele possa servir de base descritiva para demais estudos que sejam capazes de avaliar estratégias de prevenção primária, secundária e mesmo terciária da DECHVV bem como de todas as intercorrências ginecológicas descritas, às quais as pacientes pós-TMO parecem estar mais vulneráveis.

Estudos prospectivos, com seguimento a longo prazo são necessários para esclarecer a incidência cumulativa e possíveis estratégias de prevenção e tratamento de tal intercorrência. A importância do presente estudo realizado reside em caracterizar as pacientes pós-TMO bem como alertar para o potencial desenvolvimento de DECHVV a

longo prazo. A DECHVV trata-se de ocorrência potencialmente mutilantes, com potencial desenvolvimento a longo prazo, possivelmente aumentando sua incidência paralelamente ao aumento de sobrevida das pacientes pós-TMO.

8 CONCLUSÃO

A prevalência de pacientes com diagnóstico de DECHVV na população estudada foi elevada (45%). Não foram identificadas associações significativas entre fatores sociodemográficos nem relacionados à doença de base, subtipo de TMO, ou presença de DECH extragenital no desenvolvimento de DECHVV. Não houve ainda associação de DECHVV com achados colposcópicos significativos, ou alterações de microbiota vaginal e citologia cervicovaginal. Evidenciou-se impacto importante nos escores de função sexual, igualmente impactados em portadoras e não portadoras de DECHVV. O domínio do desejo sexual foi significativamente menor naquelas portadoras da doença, ainda que demais escores como os relacionados a lubrificação e dor tenham sido similarmente diminuídos em ambos os grupos.

O seguimento especializado e estruturado a longo prazo bem como a capacitação de tais pacientes quanto às particularidades do seguimento ginecológico pós-TMO impõe-se como fundamental para a melhoria do cuidado desta população.

9 REFERÊNCIAS

ALSULIMAN, T. et al. Sexual and Emotional Health after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Comprehensive Review and Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 5, p. 1196, 23 fev. 2022.

BASER, R. E.; LI, Y.; CARTER, J. Psychometric validation of the female sexual function index (FSFI) in cancer survivors. **Cancer**, v. 118, n. 18, p. 4606–4618, 2012.

BOLLA, D. et al. Cervical and vaginal cancer in a woman with chronic graft-versus-host disease. **International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics**, v. 114, n. 2, p. 159–160, ago. 2011.

BORNSTEIN, J. et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. **Obstetrics and Gynecology**, v. 120, n. 1, p. 166–172, jul. 2012.

BORNSTEIN, J. et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. **Obstetrics and Gynecology**, v. 127, n. 2, p. 264–268, fev. 2016.

BRUNNER, A. et al. Human beta defensin levels and vaginal microbiome composition in post-menopausal women diagnosed with lichen sclerosus. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 15999, 6 ago. 2021.

BUCHAN, A. et al. Novel management of vaginal chronic graft-versus-host disease causing haematometra and haematocolpos. **BMJ case reports**, v. 2018, p. bcr-2017-222720, 28 abr. 2018.

CHEN, Y. et al. Role of female intimate hygiene in vulvovaginal health: Global hygiene practices and product usage. **Women's Health (London, England)**, v. 13, n. 3, p. 58–67, dez. 2017.

CHIODI, S.; SPINELLI, S.; ABRAHAM, G. [Sexual problems after allogenic stem cell transplantation]. **Revue Medicale Suisse**, v. 2, n. 58, p. 779–780, 782–783, 22 mar. 2006.

CHO, A. et al. Cutaneous manifestations of acute and chronic graft-versus-host disease. **Giornale Italiano Di Dermatologia E Venereologia: Organo Ufficiale, Societa Italiana Di Dermatologia E Sifilografia**, v. 155, n. 1, p. 76–87, fev. 2020.

CHUNG, C. P. et al. Graft-versus-Host Disease-Associated Vulvovaginal Symptoms after Bone Marrow Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation:**

Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, v. 22, n. 2, p. 378–379, fev. 2016.

CIZEK, S. M. et al. Pediatric and Young Adult Vulvovaginal Graft-versus-Host Disease. **Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 25, n. 12, p. 2408–2415, dez. 2019.

CORSON, S. L. et al. Gynecologic manifestations of chronic graft-versus-host disease. **Obstetrics and Gynecology**, v. 60, n. 4, p. 488–492, out. 1982.

COSTANTINI, S. et al. Complete vaginal obstruction caused by chronic graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation: diagnosis and treatment. **Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology**, v. 24, n. 5, p. 591–595, ago. 2004.

COSTANTINI, S. et al. The management of severe vaginal obstruction from genital chronic graft-versus-host disease: diagnosis, surgical technique and follow-up. **Minerva Ginecologica**, v. 58, n. 1, p. 11–16, fev. 2006.

DALL'AGNO, M. L. et al. Validation of the Six-item Female Sexual Function Index in Middle-Aged Brazilian Women. **Revista Brasileira De Ginecologia E Obstetricia: Revista Da Federacao Brasileira Das Sociedades De Ginecologia E Obstetricia**, v. 41, n. 7, p. 432–439, jul. 2019.

DANIELLI CRISTINA MUNIZ DE OLIVEIRA, S. C. M. P.; ALINE MIRANDA SOUZA; LUIS FERNANDO BOUZAS. DONOR SELECTION: GENERAL ASPECTS | JOURNAL OF BONE MARROW TRANSPLANTATION AND CELLULAR THERAPY. 11 jul. 2021.

Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2016 a 2023). , 2023. Disponível em: <<https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2024/04/rbt2023-restrito.pdf>>

DOWLUT-MCELROY, T. et al. Pediatric vulvovaginal graft-versus-host disease: A retrospective cohort study and literature review. **Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology**, p. S1083- 3188(22)00190–5, 25 abr. 2022.

DUARTE, F. B. et al. Current use and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation: Brazilian summary slides. 23 nov. 2022.

DYER, G. et al. A survey of fertility and sexual health following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in New South Wales, Australia. **British Journal of Haematology**, v. 172, n. 4, p. 592–601, fev. 2016.

ELEUTÉRIO, J.; CAMPANER, A. B.; DE CARVALHO, N. S. Diagnosis and treatment of infectious vaginitis: Proposal for a new algorithm. **Frontiers in Medicine**, v. 10, 2023.

FILIPOVICH, A. H. Diagnosis and manifestations of chronic graft-versus-host disease. **Best Practice & Research. Clinical Haematology**, v. 21, n. 2, p. 251–257, jun. 2008.

FREY TIRRI, B. et al. Clinical guidelines for gynecologic care after hematopoietic SCT. Report from the international consensus project on clinical practice in chronic GVHD. **Bone Marrow Transplantation**, v. 50, n. 1, p. 3–9, jan. 2015.

GHIMIRE, S. et al. Pathophysiology of GvHD and Other HSCT-Related Major Complications. **Frontiers in Immunology**, v. 8, p. 79, 20 mar. 2017.

HAMILTON, B. K. et al. Clinical management of genital chronic GvHD. **Bone Marrow Transplantation**, v. 52, n. 6, p. 803–810, jun. 2017.

HIRSCH, P. et al. Female genital chronic graft-versus-host disease: importance of early diagnosis to avoid severe complications. **Transplantation**, v. 93, n. 12, p. 1265–1269, 27 jun. 2012.

HUNDLEY, A. F.; MAGRO, C.; BARTHOLOMEW, D. Vaginal agglutination: chronic graft-versus-host disease mimics lichen planus. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v. 15, n. 1, p. 71–74, jan. 2011.

JACOBSON, M. et al. Vulvovaginal graft-versus-host disease: a review. **Climacteric: The Journal of the International Menopause Society**, v. 22, n. 6, p. 603–609, dez. 2019.

JAGASIA, M. H. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. **Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 21, n. 3, p. 389–401.e1, mar. 2015.

JUSTIZ VAILLANT, A. A.; MODI, P.; MOHAMMADI, O. Graft-Versus-Host Disease. Em: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.

KALIA, N.; SINGH, J.; KAUR, M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 19, n. 1, p. 5, 28 jan. 2020.

KHOURY, H. J. et al. Ruxolitinib: a steroid sparing agent in chronic graft-versus-host disease. **Bone Marrow Transplantation**, v. 53, n. 7, p. 826–831, jul. 2018.

KLASA, Ł. et al. The management of gynecological complications in long-term survivors after allogeneic hematopoietic cell transplantation—a single-center real-life experience. **Annals of Hematology**, v. 99, n. 6, p. 1361–1368, jun. 2020.

KORNIK, R. I.; RUSTAGI, A. S. Vulvovaginal Graft-Versus-Host Disease. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, v. 44, n. 3, p. 475–492, set. 2017.

KUROSAWA, S. et al. Quality of Life after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation According to Affected Organ and Severity of Chronic Graft-versus-Host Disease. **Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 23, n. 10, p. 1749–1758, out. 2017.

LARA, L. A. DA S. et al. Genital manifestation of graft-vs.-host disease: a series of case reports. **The Journal of Sexual Medicine**, v. 7, n. 9, p. 3216–3225, set. 2010.

LENIRA MARIA QUEIROZ MAUAD, A. C. J. DE S. R.-S. Mulheres submetidas ao transplante de medula óssea: impacto dos quimioterápicos e da doença do enxerto contra o hospedeiro sobre o sistema reprodutor. 2021.

LENIRA MAUAD; ANDREA NOVAES. GYNECOLOGIC GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE | JOURNAL OF BONE MARROW TRANSPLANTATION AND CELLULAR THERAPY. 11 jul. 2021.

LEV-SAGIE, A. et al. Management and long-term consequences of genital graft versus host disease following hematopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v. 55, n. 12, p. 2234–2243, dez. 2020.

LI, Z. et al. Sexual Health in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. **Cancer**, v. 121, n. 23, p. 4124–4131, 1 dez. 2015.

LING, Z. et al. Alterations of the fecal and vaginal microbiomes in patients with systemic lupus erythematosus and their associations with immunological profiles. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1135861, 2023.

MA, X. et al. Alternations in the human skin, gut and vaginal microbiomes in perimenopausal or postmenopausal Vulvar lichen sclerosus. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 8429, 10 abr. 2024.

MACHADO, A. M. N. et al. Female genital tract chronic graft-versus-host disease: A narrative review. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 41, p. 69–75, 15 abr. 2019.

MACHADO, A. M. N. et al. Graft-versus-host disease in the female genital tract: a prospective cohort study. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 305, n. 6, p. 1551–1558, jun. 2022.

MARCIA GARNICA MAIOLINO; FABIANNE CARLESSE; JESSICA FERNANDES RAMOS. PREVENTION AND TREATMENT OF INFECTIOUS

COMPLICATIONS POST HSCT | JOURNAL OF BONE MARROW TRANSPLANTATION AND CELLULAR THERAPY. 12 jul. 2021.

MICALA, L. et al. Resolution of Hematocolpos in Adolescents Affected with Graft vs Host Disease. **Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology**, v. 31, n. 5, p. 536–539, out. 2018.

MONICA ALVES, V. F. DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GVHD | JOURNAL OF BONE MARROW TRANSPLANTATION AND CELLULAR THERAPY. 11 jul. 2021.

MOSCICKI, A.-B. et al. Guidelines for Cervical Cancer Screening in Immunosuppressed Women Without HIV Infection. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v. 23, n. 2, p. 87–101, abr. 2019.

MURPHY, J. et al. A Practical Guide to Gynecologic and Reproductive Health in Women Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplant. **Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 25, n. 11, p. e331–e343, nov. 2019.

NASSEREDDINE, S. et al. Acute Graft Versus Host Disease: A Comprehensive Review. **Anticancer Research**, v. 37, n. 4, p. 1547–1555, 1 abr. 2017.

PACAGNELLA, R. DE C.; MARTINEZ, E. Z.; VIEIRA, E. M. Validade de construto de uma versão em português do Female Sexual Function Index. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 11, p. 2333–2344, nov. 2009.

PARK, J. et al. Gynecologic complication of chronic graft-versus-host disease: Vaginal obstruction. **Obstetrics & Gynecology Science**, v. 56, n. 4, p. 277–280, jul. 2013.

PCDT: Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis - BRASIL, 2022. , [s.d.]. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/2022/ist/pcdt-ist-2022_isbn-1.pdf/view>. Acesso em: 4 jun. 2024

PEREIRA, A. Z. et al. Brazilian Nutritional Consensus in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Graft- versus -host disease. **einstein (São Paulo)**, v. 18, p. eAE4799, 23 mar. 2020.

PRESTON, M.; RICHARDS, A. Vulvar and Vaginal Graft Versus Host Disease After Allogeneic Stem Cell Transplant-A Systematic Review. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v. 27, n. 3, p. 266–274, 1 jul. 2023.

RAJKUMAR, S.; LEWIS, F.; NATH, R. The importance of topical steroids after adhesiolysis in erosive lichen planus and graft versus host disease. **Journal of**

Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology, v. 39, n. 1, p. 82–85, jan. 2019.

RODOLAKIS, A. et al. Complete vaginal obstruction with hematometra after hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia: a case report. **The Journal of Reproductive Medicine**, v. 52, n. 10, p. 959–961, out. 2007.

ROSEN, R. et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. **Journal of Sex & Marital Therapy**, v. 26, n. 2, p. 191–208, 2000.

SARAF, V. S. et al. Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis. **Archives of Microbiology**, v. 203, n. 7, p. 3793–3802, 1 set. 2021.

SHANIS, D. et al. Risks factors and timing of genital human papillomavirus (HPV) infection in female stem cell transplant survivors: a longitudinal study. **Bone Marrow Transplantation**, v. 53, n. 1, p. 78–83, jan. 2018.

SKORUPSKA, K. et al. Long-Term Follow-Up of Sexual Dysfunction in Women Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Archives of Sexual Behavior**, v. 48, n. 2, p. 667–671, fev. 2019.

SMITH KNUTSSON, E. et al. A prospective study of female genital chronic graft-versus-host disease symptoms, signs, diagnosis and treatment. **Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica**, v. 97, n. 9, p. 1122–1129, set. 2018.

SMITH KNUTSSON, E. et al. Late follow-up of genital and ophthalmologic chronic graft-vs-host disease in females after allogeneic stem cell transplantation. **Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica**, v. 101, n. 3, p. 364–373, mar. 2022.

SPINELLI, S. et al. Female genital tract graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. **Haematologica**, v. 88, n. 10, p. 1163–1168, out. 2003.

SPIRYDA, L. B. et al. Graft-versus-host disease of the vulva and/or vagina: diagnosis and treatment. **Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 9, n. 12, p. 760–765, dez. 2003.

STRATTON, P. et al. Vulvovaginal chronic graft-versus-host disease with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Obstetrics and Gynecology**, v. 110, n. 5, p. 1041–1049, nov. 2007.

STRATTON, P. Gynecologic care after hematopoietic cell transplantation: a call to action to include gynecologists in the transplant team. **Bone Marrow Transplantation**, v. 50, n. 1, p. 1–2, jan. 2015.

TEN HAGEN, P. L.; BOWE, C.; DAINS, J. E. Early Detection of Vulvovaginal Graft-Versus-Host Disease: An Integrative Review. **Journal of the Advanced Practitioner in Oncology**, v. 12, n. 7, p. 725–737, set. 2021.

THIEL, R. DO R. C. et al. Tradução para português, adaptação cultural e validação do Female Sexual Function Index. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 30, p. 504–510, out. 2008.

THYGESEN, K. H.; SCHJØDT, I.; JARDEN, M. The impact of hematopoietic stem cell transplantation on sexuality: a systematic review of the literature. **Bone Marrow Transplantation**, v. 47, n. 5, p. 716–724, maio 2012.

VIEIRA-BAPTISTA, P.; STOCKDALE, C. K.; SOBEL, J. (EDS.). **International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Vaginitis**. [s.l.] Ad Médic, Lda., 2023.

ZANTOMIO, D. et al. Female genital tract graft-versus-host disease: incidence, risk factors and recommendations for management. **Bone Marrow Transplantation**, v. 38, n. 8, p. 567–572, out. 2006.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado por Luiza de Amorim de Carvalho como participante da pesquisa intitulada “DOENÇA DO ENXERTO VERSUS HOSPEDEIRO GENITAL FEMININA PÓS TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE MEDULA ÓSSEA: PREVALÊNCIA E REPERCUSSÕES NA MICROBIOTA E NA FUNÇÃO SEXUAL”. Você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos. Você será submetida a avaliação ginecológica por meio de entrevista clínica e exame físico detalhados, incluindo coleta de conteúdo vaginal e citológica oncológica, bem como realização de exame especular e toque vaginal, ambos minimamente invasivos, mas que podem gerar desconforto durante sua realização. Os objetivos da pesquisa incluem determinar a presença de Doença do Enxerto Versus Hospedeiro Vulvar e Vaginal bem como suas associações com quadros ginecológicos diversos. É estabelecido que o uso do material e dos dados coletados será realizado somente para pesquisa. Você não receberá nenhum pagamento por participar da pesquisa, sendo sua contribuição inteiramente voluntária. Destaco, que, a qualquer momento você poderá recusar-se a continuar participando da pesquisa e que também poderá retirar o seu consentimento, sem que isso lhe traga qualquer prejuízo. Garanto que as informações conseguidas através da sua participação não permitirão a identificação da sua pessoa, exceto aos responsáveis pela pesquisa, e que a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto.

Endereço da responsável pela pesquisa:

Nome: Luiza de Amorim de Carvalho Instituição: Universidade Federal do Ceará – DEPARTAMENTO DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE Endereço: Rua Professor Costa Mendes, 1608 - Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE, 60430-140 Telefones pra contato:

ATENÇÃO: Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC/PROPESQ – Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, fone: 3366-8344/46. (Horário: 08:00-12:00 horas de segunda a sexta-feira). O CEP/UFC/PROPESQ é a instância da Universidade Federal do Ceará responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

O abaixo assinado _____, _____ anos, RG: _____, declara que é de livre e espontânea vontade que está como participante de uma pesquisa. Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua leitura, tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o seu conteúdo, como também sobre a pesquisa, e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. E declaro, ainda, estar recebendo uma via assinada deste termo.
Fortaleza, ____/____/____

Nome do participante da pesquisa	Data	Assinatura
Nome do pesquisador	Data	Assinatura
Nome da testemunha (se o voluntário não souber ler)	Data	Assinatura
Nome do profissional que aplicou o TCLE	Data	Assinatura

Formulário padronizado para registro de entrevista clínica

1. Prontuário:
2. Nome (iniciais):
3. Contato telefone:
4. Idade (anos completos):
5. Etnia: branca () negra () parda () branca () indígena () outra, qual:
6. Escolaridade: Analfabeta () 1º grau () 2º grau () 3º grau () pós-graduação ()
7. Orientação sexual: heterossexual () homossexual () outras, qual:
8. Diagnóstico de base/indicação do TMO:
9. Tipo de transplante alogênico: () aparentado () não aparentado
10. Tempo de realização do transplante data: () <=100 dias () >100 dias
11. GVHD extragenital: () sim () não – qual? () ocular () oral () hepática () gastrointestinal () cutânea () outra(as):
12. Medicações em uso:
13. Uso de medicações imunossupressoras: () sim () não () qual?
14. Abordadas queixas genitais e sexuais no serviço de origem: () sim () não.
15. Início das queixas/sintomas genitais (dias/meses pós-transplante):

- () <=100 dias () >100 dias () assintomática
16. Sintomas/queixas locais prévios/resolvidos: () ardência () prurido () ressecamento () dor () dispareunia () outros, quais? () (assintomática)
17. Sintomas/queixas locais atuais: () ardência () prurido () ressecamento () dor () dispareunia () outros, quais? (assintomática) ()
18. Vida sexual ativa: sim () não ()
19. Prática sexual penetrativa: sim () não ()
20. Escore FSFI:
21. Sinais de atrofia genital (percebidos ao exame físico): () sim () não
22. Vulvodínea (teste do cotonete): () sim () não

23. Vaginismo (toque vaginal unidigital): () sim () não

24. Alterações citológicas do colo:

() normal () ASCUS () ASC-H () LIEBG () LIEAG () outra, qual?

25. Resultado de exame a fresco:

() normal () candidíase () vaginose bacteriana () tricomoníase ()
outros, qual?

26. Resultado de bacterioscopia/gram/nugent: escore:

27. Genistoscopia (achados descritivos / e classificação): () adequada ()
inadequada

- Vulva:

() ausentes () menores () maiores () invasão () atrofia ()
sugestivo de gvhd

- Vagina:

() ausentes () menores () maiores () invasão () atrofia ()
sugestivo de gvhd

- Colo:

() ausentes () menores () maiores () invasão () atrofia

28. Manifestação de VVGVD:

a. () agudo () crônico () crônico com componente agudo

b. Escore NIH () 0 () 1 () 2 () 3

c. Escore Stratton () 1 () 2 () 3

29. Achados:

() eritema vulvar () edema em orifício glandular () fissuras vulvares ()
erosões

() aglutinação do clítoris () sinequia vaginal () fasciite vaginal () outros:
quais?

30. Procedimento realizado (se necessário):

biópsia de vulva biópsia de vagina biópsia de colo
EZT/conização

outros: qual? _____

31. Anatomopatológico: (se necessário):

colo vagina vulva Resultado: _____

32. Opções terapêuticas utilizadas para o VVGVD:

corticoide sistêmico corticoide tópico tacrolimus tópico
clindamicina tópica

dilatadores vaginais procedimentos cirúrgicos

ÍNDICE DA FUNÇÃO SEXUAL FEMININA

INSTRUÇÕES: essas questões falam sobre seus sentimentos e respostas sexuais durante as últimas 4 semanas, por favor responda as seguintes questões tão honesta e claramente quanto possível. Suas respostas serão mantidas em completo sigilo.

Ao responder estas questões considere as seguintes definições:

Atividade sexual – pode incluir carícias preliminares, masturbação e relações sexuais;

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

Estimulação sexual – inclui situações como carícias preliminares com um parceiro, auto-estimulação (masturbação) ou fantasia sexual;

MARQUE APENAS UMA ALTERNATIVA POR QUESTÃO.

Desejo ou interesse sexual é um sentimento que inclui querer ter uma experiência sexual, sentir-se à vontade para iniciação sexual com um parceiro e pensar ou fantasiar como se você estivesse fazendo sexo.

1) Nas últimas 4 semanas, com que frequência você sentiu desejo ou interesse sexual?

- Sempre ou quase sempre
- A maioria das vezes (mais que a metade do tempo)
- Algumas vezes (aproximadamente a metade do tempo)
- Poucas vezes (menos que a metade do tempo)
- Quase nunca ou nunca

2) Nas últimas 4 semanas, como você classificaria seu nível (grau) de desejo ou interesse sexual?

- Muito alto
- Alto
- Moderado
- Baixo

Muito baixo ou nenhum

Excitação sexual é um sentimento que inclui aspectos físicos e mentais de excitação sexual. Pode incluir sentimento de calor ou formigando nos órgãos genitais, lubrificação (umidade), ou contrações de músculo.

3) Nas últimas 4 semanas, quantas vezes você se sentiu excitada durante a atividade sexual ou a relação sexual?

Nenhuma atividade sexual

Sempre ou quase sempre

A maioria das vezes (mais que a metade do tempo)

Algumas vezes (aproximadamente a metade do tempo)

Poucas vezes (menos que a metade do tempo)

Quase nunca ou nunca

4) Nas últimas 4 semanas, como você classificaria seu nível (grau) de excitação durante a atividade sexual ou a relação sexual?

Nenhuma atividade sexual

Muito alto

Alto

Moderado

Baixo

Muito baixo ou nenhum

5) Nas últimas 4 semanas, quão confiante você esteve quanto a ficar excitada durante a atividade sexual ou a relação sexual?

Nenhuma atividade sexual

Confiança muito alta

Confiança alta

Confiança moderada

Baixa confiança

Muito baixa ou nenhuma confiança

6) Nas últimas 4 semanas, quantas vezes você ficou satisfeita com sua excitação durante a atividade sexual ou a relação sexual?

- Nenhuma atividade sexual
- Sempre ou quase sempre
- A maioria das vezes (mais que a metade do tempo)
- Algumas vezes (aproximadamente a metade do tempo)
- Poucas vezes (menos que a metade do tempo)
- Quase nunca ou nunca

7) Nas últimas 4 semanas, quantas vezes você ficou lubrificada (molhada) durante a atividade sexual ou a relação sexual?

- Nenhuma atividade sexual
- Sempre ou quase sempre
- A maioria das vezes (mais que a metade do tempo)
- Algumas vezes (aproximadamente a metade do tempo)
- Poucas vezes (menos que a metade do tempo)
- Quase nunca ou nunca

8) Nas últimas 4 semanas, o quanto foi difícil ficar lubrificada (molhada) durante a atividade sexual ou a relação sexual?

- Nenhuma atividade sexual
- Extremamente difícil ou impossível
- Muito difícil
- Difícil
- Ligeiramente difícil
- Não foi difícil

9) Nas últimas 4 semanas, quantas vezes você se manteve lubrificada até o final da atividade sexual ou da relação sexual?

- Nenhuma atividade sexual
- Sempre ou quase sempre
- A maioria das vezes (mais que a metade do tempo)
- Algumas vezes (aproximadamente a metade do tempo)
- Poucas vezes (menos da metade do tempo)
- Quase nunca ou nunca

10) Nas últimas 4 semanas, o quanto foi difícil manter sua lubrificação até o final da atividade sexual ou da relação sexual?

- Nenhuma atividade sexual
- Extremamente difícil ou impossível
- Muito difícil
- Difícil
- Ligeiramente difícil
- Não foi difícil

11) Nas últimas 4 semanas, quando você teve estimulação sexual ou relação sexual, quantas vezes você atingiu o orgasmo (clímax)?

- Nenhuma atividade sexual
- Sempre ou quase sempre
- A maioria das vezes (mais que a metade do tempo)
- Algumas vezes (aproximadamente a metade do tempo)
- Poucas vezes (menos que a metade do tempo)
- Quase nunca ou nunca

12) Nas últimas 4 semanas, quando você teve estimulação sexual ou relação sexual, o quanto foi difícil atingir o orgasmo (clímax)?

- Nenhuma atividade sexual
- Extremamente difícil ou impossível
- Muito difícil
- Difícil
- Ligeiramente difícil
- Não foi difícil

13) Nas últimas 4 semanas, o quanto satisfeita você esteve com a sua habilidade de atingir o orgasmo (clímax) durante a atividade sexual ou a relação sexual ?

- Nenhuma atividade sexual
- Muito satisfeita
- Moderadamente satisfeita

Igualmente satisfeita e insatisfeita

Moderadamente insatisfeita

Muito insatisfeita

14) Nas últimas 4 semanas, o quanto satisfeita você esteve com a intensidade de intimidade emocional entre você e seu parceiro durante a atividade sexual?

Nenhuma atividade sexual

Muito satisfeita

Moderadamente satisfeita

Igualmente satisfeita e insatisfeita

Moderadamente insatisfeita

Muito insatisfeita

15) Nas últimas 4 semanas, o quanto satisfeita você esteve com a relação sexual com seu parceiro?

Muito satisfeita

Moderadamente satisfeita

igualmente satisfeita e insatisfeita

Moderadamente insatisfeita

Muito insatisfeita

16) Nas últimas 4 semanas, o quanto satisfeita você esteve com a sua vida sexual como um todo?

Muito satisfeita

Moderadamente satisfeita

Igualmente satisfeita e insatisfeita

Moderadamente insatisfeita

Muito insatisfeita

17) Nas últimas 4 semanas, com que frequência você experimentou dor ou desconforto durante a penetração vaginal?

Nenhuma tentativa de relação sexual

Sempre ou quase sempre

A maioria das vezes (mais que a metade do tempo)

Algumas vezes (aproximadamente a metade do tempo)

Poucas vezes (menos que a metade do tempo)

Quase nunca ou nunca

18) Nas últimas 4 semanas, com que frequência você experimentou dor ou desconforto após a penetração vaginal?

Nenhuma tentativa de relação sexual

Sempre ou quase sempre

A maioria das vezes (mais que a metade do tempo)

Algumas vezes (aproximadamente a metade do tempo)

Poucas vezes (menos que a metade do tempo)

Quase nunca ou nunca

19) Nas últimas 4 semanas, como você classificaria o seu nível (grau) de desconforto ou dor durante ou após a penetração vaginal?

Nenhuma tentativa de relação sexual

Muito grande

Grande

Moderado

Pequeno

Muito pequeno ou nenhum

Obrigado por completar este questionário