



Reprodução & Climatério

<http://www.sbrh.org.br/revista>



Artigo de Revisão

Tratamento da atrofia vaginal da mulher na pós-menopausa

Rinaldo Florencio-Silva^{a,*}, Ricardo Santos Simões^b,
João Henrique Rodrigues Castello Girão^a, Adriana Aparecida Ferraz Carbonel^a,
Cristiane de Paula Teixeira^a e Gisela Rodrigues da Silva Sasso^a

^a Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), Departamento de Morfologia e Genética, Disciplina de Histologia e Biologia Estrutural, São Paulo, SP, Brasil

^b Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 15 de julho de 2016

Aceito em 16 de agosto de 2016

On-line em 25 de novembro de 2016

Palavras-chave:

Isoflavonas

Estrogênios

Síndrome genitourinária

Atrofia vulvovaginal

R E S U M O

Sintomas relacionados com a atrofia vulvovaginal apresentam um impacto negativo sobre a qualidade de vida de até 50% das mulheres na pós-menopausa. No entanto, algumas recusam o uso de estrogênios, que é a terapia eficaz padrão, devido à publicidade negativa nos últimos anos e à disponibilidade de outras terapias opcionais. Esta revisão avaliou a eficácia de tratamentos hormonais, fitoterápicos de uso oral ou tópico para aliviar os sintomas da atrofia vaginal em mulheres na pós-menopausa. Foram avaliados estudos do Medline, Scopus e Cochrane Central Register de Ensaios Controlados com as palavras-chaves *vagina*, *postmenopause*, *isoflavones*, *estrogen*, *syndrome genitourinária*, *vulvovaginal atrophy*, *clinical applications*. Estudos de revisão e ensaios clínicos randomizados foram incluídos neste estudo. Os dados mostraram que os estrogênios de uso sistêmico ou local são os mais indicados, as isoflavonas só mostraram efeitos positivos quando de uso local. Alguns tratamentos não hormonais, como hidratantes, lubrificantes e o uso de laser vaginal, também são indicados. Outra possibilidade de tratamento é o ospemifeno, um modulador de receptor hormonal seletivo (SERM) na dispareunia e na atrofia vulvovaginal. Assim, o uso de opções é benéfico para mulheres com risco de neoplasia relacionada aos estrogênios.

© 2016 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: rinaldobio@bol.com.br (R. Florencio-Silva).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recli.2016.08.002>

1413-2087/© 2016 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Treatment of vaginal atrophy of women in postmenopausal

A B S T R A C T

Keywords:

Isoflavones

Estrogen

Genitourinary syndrome

Vulvovaginal atrophy

Symptoms related to atrophy vulvovaginal have a negative impact on quality of life up to 50% of women after menopause. However, some refuse the use of estrogens that is the standard effective therapy due to negative publicity in recent years and other available alternatives therapies. This review assessed the effectiveness of hormonal treatments, herbal oral or topical use to relieve the symptoms of vaginal atrophy in women after menopause. We evaluated studies of Medline, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials using *vagina, postmenopause, isoflavones, estrogen, syndrome genitourinária, vulvovaginal atrophy, clinical applications*, as keywords. Review studies and randomized controlled trials were included in this study. The data showed that the systemic or local use of estrogens are the most appropriate, and the isoflavones only showed positive effects when used locally. Some non-hormonal treatments such as moisturizing, lubricating and the use of vaginal laser are also suitable. Another possible treatment is ospemifene, a selective estrogen receptor modulator (SERM) on dyspareunia and vulvovaginal atrophy. Thus, the use of alternatives is beneficial for women with cancer risk related to estrogens.

© 2016 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Published by Elsevier Editora Ltda.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Na pós-menopausa ocorre uma constelação de sinais e sintomas relacionados diretamente com a diminuição dos níveis dos hormônios sexuais, em especial dos estrogênios, que envolve o aparelho genital ou o trato urinário inferior, denominada no seu conjunto como síndrome genitourinária. Nos Estados Unidos, cerca de 50% das mulheres na pós-menopausa relatam sintomas relacionados com a atrofia vaginal, o que mostra um efeito substancial negativo sobre a qualidade de vida. Ao contrário dos sintomas vasomotores, que tendem a diminuir com o tempo de pós-menopausa, a síndrome genitourinária não diminui espontaneamente e comumente progride quando os níveis hormonais estão muito baixos.¹

A síndrome genitourinária da pós-menopausa (GSM) é um termo que descreve vários sintomas e sinais da menopausa associados com as mudanças físicas da vulva, da vagina e do trato urinário inferior.² A GSM inclui não apenas sintomas genitais (secura, ardor e irritação) e sexuais (falta de lubrificação, desconforto ou dor), mas também sintomas urinários (urgência miccional, disúria e infecções urinárias recorrentes).³

Estudos de revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e estudos comparativos prospectivos confirmaram a eficácia do uso estrogênios vaginais para o tratamento dessa síndrome. Opções não hormonais, como lubrificantes, podem ser úteis em pacientes com queixas de atrofia urogenital leves ou moderadas e em mulheres que apresentam risco de neoplasia responsiva aos estrogênios. As queixas mais comuns da atrofia vulvovaginal são a frequência, a noctúria, a perda involuntária de urina, denominada de incontinência urinária de esforço (IUE), e a incontinência urinária de urgência (IUU). Assim, às pacientes com essas queixas, o tratamento com estrogênios vaginais pode oferecer uma melhoria substancial nos sintomas.^{1,4}

Objetivo

Devido ao aumento da longevidade e às mulheres poderem sofrer da síndrome genitourinária da pós-menopausa durante mais de um terço da sua vida, e essa síndrome ser ainda subdiagnosticada e inadequadamente tratada, acreditamos ser necessário conhecer opções, além das hormonais, para o tratamento da atrofia vaginal para melhorar a qualidade de vida dessas mulheres.

Material e métodos

Foi feita uma revisão da literatura com pesquisa em banco de dados do PubMed e Cochrane sobre o tratamento da atrofia vaginal em mulheres na menopausa. Para essa revisão foram incluídos artigos em inglês. Para isso usamos palavras-chave (MeSH terms) nas seguintes sintaxes: *vagina, postmenopause, isoflavones, estrogen, genitourinary syndrome, vulvovaginal atrophy e clinical applications*.

Estrutura da vagina

A vagina (palavra de origem latina que significa bacia) é um tubo oco que apresenta extrema elasticidade, se estende do colo do útero à vulva. Apresenta-se formada por três camadas: mucosa, muscular e adventícia. A mucosa apresenta-se revestida por um epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado localizado sobre uma lâmina própria de tecido conjuntivo frouxo rico em fibras elásticas e vasos sanguíneos. Externamente à lâmina própria nota-se uma região de músculo liso que forma pacotes circulares internamente e com orientação longitudinal mais externamente. Finalmente, há uma camada adventícia, que se confunde com o da bexiga (anterior) e do reto (posteriormente). A lâmina própria e o músculo liso permitem que a vagina se distenda, principalmente

durante o parto. A vagina não apresenta glândulas na sua estrutura, é lubrificada por muco oriundo da cérvice uterina e um transudado derivado da rica rede vascular. Além disso, de cada lado da abertura externa da vagina há o ducto de duas glândulas de aproximadamente 0,5 mm chamadas glândulas de Bartholin, secretoras de um muco lubrificante expelido na copulação. Deve ser lembrado que essa lubrificação está na dependência dos estrogênios. Além disso, as células do epitélio vaginal sob ação dos estrogênios produzem glicogênio e quando maduras são liberadas no lúmen vaginal. O glicogênio liberado é convertido em ácido láctico sob ação da flora bacteriana e mantém adequado o pH vaginal.⁵

Ação dos hormônios na vagina

Durante muito tempo acreditava-se que apenas os estrogênios tinham efeito sobre a vagina. Porém, foi demonstrado que diversos hormônios esteroides (androgênios e progestagênios) também têm efeitos específicos. A vagina apresenta receptores estrogênicos (alfa e beta), predominam os receptores beta, além de receptores para progesterona. Assim, a administração de estrogênios conjugados (1,25 mg/dia) a mulheres na menopausa leva ao cabo de duas semanas intensa proliferação epitelial, os esfregaços se apresentarão constituídos por numerosas células epiteliais, principalmente do tipo superficial. Já a progesterona apresenta uma apreciável proliferação da camada intermediária que se carrega intensamente de glicogênio. O esfregaço atrófico se transforma. Há diminuição e desaparecimento das células parabasais e basais, que são renovadas gradativamente por células do tipo intermediário. Excepcionalmente aparecem células superficiais do tipo cianofílico. Deve ser mencionado que os estrogênios têm maior afinidade com os receptores alfa e as isoflavonas com os receptores beta.^{6,7}

Tratamento da síndrome genitourinária da menopausa (GSM)

O objetivo do tratamento da GSM é aliviar os sintomas. Assim, para as mulheres com sintomas vulvovaginais não relacionados à atividade sexual, podem ser usados métodos hormonais (tratamentos sistêmicos ou locais) ou métodos não hormonais. Para as mulheres com sintomas vulvovaginais relacionados com a atividade sexual, tratamentos mais específicos são necessários. Neste artigo abordaremos mais o tratamento da GSM não relacionado à atividade sexual.

Tratamento sistêmico

Terapia hormonal (TH)

A terapia hormonal estrogênica isolada ou associada a progestagênios é eficaz no tratamento dos sintomas da pós-menopausa, incluindo sintomas vulvovaginais. Quando a TH sistêmica é usada no tratamento de outros sintomas da pós-menopausa, os sintomas vaginais são geralmente resolvidos

satisfatoriamente. No entanto, a TH sistêmica não consegue resolver os sintomas vaginais em 10% a 15% das mulheres e a adição de pequenas doses de estrogênio vaginal pode ser necessária. O efeito significativo da TH sobre o interesse sexual, a excitação e a resposta orgástica não é apoiado por evidências atuais. Assim, a TH não é recomendada como o único tratamento da função sexual, como a diminuição da libido. Além disso, a TH sistêmica pode agravar ou provocar incontinência de estresse.⁷⁻¹¹

Moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERMs)

Devido a preocupações com os potenciais efeitos estimuladores dos estrogênios sistêmicos na mama e no endométrio quando usados por longo tempo, têm sido desenvolvidos SERMs com o objetivo de apresentar efeitos positivos sobre os tecidos-alvo e efeitos negativos ou mínimos sobre os outros tecidos.¹²

Estudos que avaliam o uso de SERMs no tratamento dos sintomas vulvovaginais em mulheres na pós-menopausa relatam que o raloxifeno e o tamoxifeno não apresentam efeitos positivos na vagina. Já o lasofoxifeno e o ospemifeno mostraram ter efeitos positivos em mulheres na pós-menopausa. Assim, estudos mostram que os efeitos benéficos do lasofoxifeno estão relacionados com a melhoria significativa do pH vaginal e com o aumento do índice de maturação do epitélio vaginal. Assim, vários testes clínicos ainda são feitos. Já o ospemifeno, SERM já aprovado pela Food and Drug Administration dos EUA (FDA), é indicado para o tratamento da dispareunia de moderada a grave. O ospemifeno é uma droga não estrogênica de uso oral com efeito estrogênio-agonista no tecido vaginal. Estudos têm mostrado que o uso diário de ospemifeno (60 mg por via oral) melhora o índice de maturação do epitélio vaginal, o pH vaginal, a secura vaginal e a dispareunia.¹³⁻¹⁶

Associação de SERMs a estrogênios conjugados

A combinação de um SERM, o bazedoxifeno (BZA), que normalmente é usado na prevenção e no tratamento da osteoporose na pós-menopausa associado a estrogênios conjugados (CE), forma um complexo estrogênico tecido-seletivo que se destina a fornecer os benefícios clínicos de cada um dos dois componentes isoladamente.¹⁷ O uso do complexo BZA/CE foi concebido para aliviar os sintomas vasomotores e vulvovaginais, além de prevenir a perda óssea e ser seguro para o endométrio e a mama. Estudos revelaram que o BZA (20 mg)/CE (0,45 ou 0,625 mg) melhora significativamente os sintomas vulvovaginal e a dispareunia, embora o BZA isolado não apresente efeitos vaginais positivos.^{17,18}

Fito-hormônios

O uso de suplementos de fitoestrogênios (isoflavonas derivadas da soja, ou chá de *black cohosh* – *Cimicifuga racemosa*) tornou-se atraente como uma opção mais segura, sua eficácia tem sido investigada em ensaios clínicos randomizados, mas a maioria dos estudos refere que quando administrados por via oral não afetam a estrutura vaginal.^{6,19-22} Le Donne

et al. referem que o uso de genisteína poderia representar uma aplicação adicional de terapia com fitoestrogênios intra-vaginais e proporcionar uma terapia opcional mais segura da atrofia vaginal em pacientes na pós-menopausa.²³

Tratamento local

Tratamento hormonal

A terapêutica sistêmica com estrogênios é preferida se os sintomas vasomotores também estão presentes, enquanto a terapia vaginal local com estrogênios (comprimidos de estrogênio, cremes ou anel vaginal) pode melhorar os sintomas de GSM. Estudos sobre a eficácia do estrogênio vaginal têm relatado resultados subjetivos, incluindo melhoria nos sintomas vulvovaginal e sintomas do trato urinário inferior, como disúria, urgência urinária, frequência e noctúria.^{4,7} Esses estudos demonstraram diminuição do pH vaginal, aumento no número de lactobacilos vaginais e melhoria da mucosa vaginal.

No entanto, as mulheres ainda relatam preocupações sobre tratamentos com estrogênio vaginal, que vão desde o inconveniente de administração à preocupação de segurança em relação a neoplasias relacionadas aos estrogênios. Em geral, doses baixas de estrogênio vaginal são consideradas com menor risco de efeitos adversos do que as doses usadas com estrogênios por via sistêmica.²⁴ Deve ser lembrado que a revisão da Cochrane em 2006 refere relatos do aumento do risco de tromboembolismo venoso associado ao uso de doses baixas de estrogênio vaginal.²⁵ Alguns autores relatam ainda que no uso de baixas dosagens de estrogênios via vaginal os níveis séricos de estradiol permanecem dentro dos níveis da pós-menopausa normal. Casos de hiperplasia endometrial e de adenocarcinoma são extremamente raros.^{1,25,26} Embora a terapia de estrogênios vaginais seja considerada segura para mulheres mais sintomáticas com GSM, o tratamento é contraindicado em mulheres com sangramento vaginal ou uterino não diagnosticado, foi controverso em mulheres com neoplasia estrogênio-dependente.⁷

Fito-hormônios

Inúmeras revisões sistemáticas avaliaram a eficácia das isoflavonas de uso tópico para aliviar os sintomas vaginais em mulheres na pós-menopausa e demonstraram que apresenta efeitos benéficos sobre a dispareunia, a secura vaginal e o grau de maturação celular.^{27,28} Relatam ainda que o uso de cremes à base de estrogênios equinos conjugados (0,3 mg/dia) foi semelhante ao uso do gel vaginal de isoflavonas e superior ao do gel placebo. No entanto, tirar qualquer conclusão definitiva foi difícil por causa do número limitado de ensaios clínicos randomizados, pois as amostras eram de pequenas dimensões, a metodologia fraca e houve muita heterogeneidade nos estudos incluídos.^{27,28} Tedeschi et al. referem que o uso concomitante de isoflavonas de uso oral e tópico mostrou ser mais eficaz do que a monoterapia na redução dos problemas de atrofia vaginal na pós-menopausa.²⁹

Métodos não hormonais

Foi visto que os sintomas relacionados com a atrofia vulvovaginal exercem um impacto negativo sobre a qualidade de vida de até 50% das mulheres na pós-menopausa. Muitas delas se recusam a usar estrogênios vaginais tópicos, que é a terapia eficaz considerada padrão-ouro, e, devido à publicidade negativa nos últimos anos, têm-se buscado outras opções. Além disso, não existem estudos que mostrem haver segurança no uso de estrogênios vaginais tópicos em sobreviventes de câncer de mama, o que é contraindicado por muitos profissionais de saúde. Assim, o uso de métodos não hormonais deve ser oferecido às mulheres que desejam evitar o uso de hormônios.³⁰

Laser

A uso do laser com papel terapêutico em várias doenças ginecológicas ganhou interesse como um tratamento não hormonal para a síndrome geniturinária da pós-menopausa (GSM). O laser é bem tolerado e pode aumentar a espessura do epitélio estratificado pavimentoso, além de melhorar a irrigação vascular da vagina. Essas alterações morfológicas presumivelmente aliviam os sintomas de secura, dispareunia e irritação. No entanto, a duração dos efeitos terapêuticos e a segurança de aplicações repetidas não são claras. Mais pesquisas são necessárias sobre o uso do laser no tratamento da atrofia vaginal na pós-menopausa.³¹

Lubrificantes e hidratantes

Hidratantes e lubrificantes vaginais, bem como a atividade sexual regular, podem ser úteis para mulheres na pós-menopausa. Hidratantes vaginais podem ter uma eficácia equivalente ao estrogênio vaginal tópico e deve ser oferecido às mulheres que desejam evitar o uso de terapias hormonais. Lubrificantes são normalmente usados durante a relação sexual para proporcionar alívio temporário da secura vaginal e da dispareunia. No entanto, eles não têm efeitos terapêuticos de longo prazo.³⁰

Conclusão

Embora o uso de estrogênios pareça seguro, a estimativa precisa do risco para o endométrio ainda não está clara, são necessários estudos adicionais de longo prazo com avaliação do endométrio, assim como dos níveis séricos de estradiol. Finalmente, é necessário o uso de mais instrumentos validados para avaliar a resposta das várias terapias à atrofia vulvovaginal e seus efeitos sobre a qualidade de vida da mulher na pós-menopausa.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, Mamik MM, Ward RM, Meriwether KV, et al., Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2014;124:1147-56.
2. Kim HK, Kang SY, Chung YJ, Kim JH, Kim MR. The recent review of the genitourinary syndrome of menopause. *J Menopausal Med.* 2015;21:65-71.
3. Parish SJ, Nappi RE, Krychman ML, Kellogg-Spadt S, Simon JA, Goldstein JA, et al. Impact of vulvovaginal health on postmenopausal women: a review of surveys on symptoms of vulvovaginal atrophy. *Int J Womens Health.* 2013;5:437-47.
4. Rahn DD, Ward RM, Sanses TV, Carberry C, Mamik MM, Meriwether KV, et al., Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Vaginal estrogen use in postmenopausal women with pelvic floor disorders: systematic review and practice guidelines. *Int Urogynecol J.* 2015;26:3-13.
5. Simões MJ, Katz S, Soares JM Jr, Baracat EC. Sistema Genital Feminino. In: Glerean A, Simões MJ, editors. *Fundamentos de Histologia para estudantes da área da saúde.* 1ª ed. Guanabara Koogan: São Paulo; 2013. p. 311-26.
6. NAMS, North American Menopause Society. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). *Menopause.* 2011;18:732-53.
7. NAMS, North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of the North-American Menopause Society. *Menopause.* 2012;19:257-71.
8. Ward K, Deneris A. Genitourinary syndrome of menopause: A new name for an old condition. *Nurse Practitioner.* 2016;41:28-33.
9. Brown JS, Grady D, Ouslander JG, Herzog AR, Varner RE, Posner SF, Heart & Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Prevalence of urinary incontinence and associated risk factors in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 1999;94:66-70.
10. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, Handa VL, Barnabei VM, Iglesia C, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA.* 2005;293:935-48.
11. Steele NM, Ledbetter CA, Bernier F. Genitourinary syndrome of menopause and vaginal estrogen use. *Urol Nurs.* 2016;36:59-65.
12. Pinkerton JV, Stanczyk FZ. Clinical effects of selective estrogen receptor modulators on vulvar and vaginal atrophy. *Menopause.* 2014;21:309-19.
13. Portman DJ, Bachmann GA, Simon JA. Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. *Menopause.* 2013;20:623-30.
14. Simon JA, Lin VH, Radovich C, Bachmann GA. One-year long-term safety extension study of ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women with a uterus. *Menopause.* 2013;20:418-27.
15. Constantine G, Graham S, Portman DJ, Rosen RC, Kingsberg SA. Female sexual function improved with ospemifene in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Climacteric.* 2015;18:226-323.
16. Pinkerton JV, Kagan R. Ospemifene for the treatment of postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: recommendations for clinical use. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16:2703-14.
17. Archer DF. Tissue-selective estrogen complexes: a promising option for the comprehensive management of menopausal symptoms. *Drugs Aging.* 2010;27:533-44.
18. Lobo RA, Pinkerton JV, Gass ML, Dorin MH, Ronkin S, Pickar JH, et al. Evaluation of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effects on metabolic parameters and overall safety profile. *Fertil Steril.* 2009;92:1025-38.
19. Faure EF, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flashes: a multicenter, double blind, randomized, placebo controlled study. *Menopause.* 2002;9:329-34.
20. Nikander E, Rutanen EM, Nieminen P, Wahlström T, Ylikorkala O, Tiitinen A. Lack of effect of isoflavonoids on the vagina and endometrium in postmenopausal women. *Fertil Steril.* 2005;83:137-42.
21. D'Anna R, Cannata ML, Atteritano M, Cancellieri F, Corrado F, Baviera G, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flashes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause.* 2007;14:648-55.
22. D'Anna R, Cannata ML, Marini H, Atteritano M, Cancellieri F, Corrado F, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flashes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause.* 2009;16:301-6.
23. Le Donne M, Caruso C, Mancuso A, Costa G, Iemmo R, Pizzimenti G, et al. The effect of vaginally administered genistein in comparison with hyaluronic acid on atrophic epithelium in postmenopause. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283:1319-23.
24. NAMS, North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause.* 2013;20:888-902.
25. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;Cd001500.
26. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD001500.
27. Lima SM, Yamada SS, Reis BF, Postigo S, Galvão da Silva MA, Aoki T. Effective treatment of vaginal atrophy with isoflavone vaginal gel. *Maturitas.* 2013;74:252-8.
28. Ghazanfarpour M, Latifnejad Roudsari R, Treglia G, Sadeghi R. Topical administration of isoflavones for treatment of vaginal symptoms in postmenopausal women: a systematic review of randomized controlled trials. *J Obstet Gynaecol.* 2015;35:783-7.
29. Tedeschi C, Benvenuti C, Research Group EG. Comparison of vaginal gel isoflavones versus no topical treatment in vaginal dystrophy: results of a preliminary prospective study. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28:652-4.
30. Sinha A, Ewies AA. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric.* 2013;16:305-12.
31. Hutchinson-Colas J, Segal S. Genitourinary syndrome of menopause and the use of laser therapy. *Maturitas.* 2015;82:342-5.