

ETIOPATOGENIA E DIAGNÓSTICO DA VULVODÍNIA: revisão sistemática da literatura^I

ETHIOPATHOGENIA AND DIAGNOSIS OF VULVODINIA: systematic literature review

Brena de Almeida Costa^{II}

Brunna Beatriz Aniceto de Brito Rosa^{III}

Liviane Paula dos Santos Oliveira Santana^{IV}

Geórgia Miranda Tomich^V

Resumo: Este estudo tem como objetivo analisar as evidências atuais relacionadas à etiopatogenia e aos métodos diagnósticos da vulvodínia. As fontes de dados examinadas foram PubMed, BVS e LILACS, através dos seguintes descritores para busca dos artigos: “Vulvodínia Generalizada”, “Vestibulodínia”, “Disestesia Vulvar”, “Etiologia” e “Diagnóstico”. Foram incluídos artigos com abordagens temáticas relacionadas à etiopatogenia e ao diagnóstico da vulvodínia, nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados nos últimos 5 anos. Os estudos pré-selecionados foram avaliados segundo a Escala de Downs & Black (1998) que apresenta avaliação da qualidade metodológica de estudos randomizados e não randomizados. Foi estabelecido a inclusão apenas dos artigos com pontuação igual ou superior a 16. No total, 11 artigos foram revisados. Os dados foram extraídos com base nos principais achados relacionados a etiopatogenia e ao diagnóstico da vulvodínia. Os principais fatores encontrados sobre a etiopatogenia foram fatores infecciosos prévios, fatores neurológicos relacionados ao mecanismo de dor e sensibilidade e fatores mecânicos, como partos vaginais e pós operatório de incontinência urinária. Quanto ao diagnóstico, foram encontrados instrumentos variados que visam quantificar, qualificar e avaliar o impacto da dor. Pode-se observar que há uma escassez de estudos realizados no Brasil, além disso, a maioria dos estudos são voltados para a vulvodínia localizada, sendo poucos os estudos sobre vulvodínia generalizada que se encaixaram na nossa metodologia e poucos estudos que abordassem métodos diagnósticos, o que demonstra que os fatores etiopatogênicos ainda não estão bem esclarecidos, dificultando que o profissional chegue a um parecer exato.

Palavras-chaves: Vulvodínia Generalizada. Vestibulodínia. Disestesia Vulvar. Etiologia. Diagnóstico.

Abstract: This study aims to analyze the evidence related to the etiopathogenesis and diagnostic methods of vulvodynia. The data sources examined were PubMed, BVS and LILACS, using the following descriptors to search for articles: "Generalized Vulvodynia", "Vestibulodynia", "Vulvar Dysesthesia", "Etiology" and "Diagnosis". Articles with thematic approaches related to etiopathogenesis and the diagnosis of vulvodynia, in Portuguese, English and Spanish, published in the last 5 years were included. The pre-selected studies were obtained according to the Downs & Black Scale (1998), which presents an evaluation of the methodological quality of randomized and non-randomized studies. It was established to

^I Artigo apresentado como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR.

^{II} Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: brenaalmeida.c@outlook.com.

^{III} Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: brunnabeatriz238@gmail.com.

^{IV} Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: livianepaula76@gmail.com.

^V Docente da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: georgiatomich@hotmail.com.

include only articles with a score equal to or greater than 16. In total, 11 articles were reviewed. Data were extracted based on the main findings related to etiopathogenesis and the diagnosis of vulvodynia. The main factors found on the etiopathogenesis were previous infectious factors, neurological factors related to the pain mechanism and mechanical factors and factors, such as vaginal and postoperative urinary incontinence deliveries. As for the diagnosis, varied instruments were found that aim to quantify, qualify and evaluate the impact of pain. It can be observed that there is a scarcity of studies conducted in Brazil, in addition, most studies are focused on localized vulvodynia, with few studies on generalized vulvodynia that fit our methodology and few studies that addressed diagnostic methods, the what a demonstration that the etiopathogenic factors are still not well understood, making it difficult for the professional to arrive at an accurate opinion.

Keywords: Generalized Vulvodynia. Vestibulodynia. Vulvar dysesthesia. Etiology. Diagnosis.

Data de aprovação: 01/12/2020.

1 INTRODUÇÃO

Até estabelecer-se o nome de vulvodínia, muitas denominações surgiram ao longo do tempo. Thomas (1880) descreveu pela primeira vez como “sensibilidade excessiva dos nervos na mucosa” em seu livro “*Practical Treatise on the Diseases of Women*”. Após ele, surgiram outras designações com intuito de melhor caracterizá-la, tais como “hipersensibilidade da vulva”, “vestibulite vulvar”, “hiperestesia vulvar” e “síndrome de ardor vulvar”¹.

De acordo com a terminologia de 2003 da *International Society for the Study of Vulvovaginal Disease* (ISSVD), o uso do termo vulvodínia significa que a dor é idiopática, ou seja “dor de causa desconhecida”. Caracterizada por desconforto ou dor vulvar crônica, dor em queimação, que dura pelo menos três meses, com a presença de ardor, prurido, irritação ou sensação de “picada”. Sem associação com infecções, dermatose, doença neurológica ou neoplasia identificável².

Em julho e agosto de 2015, foi aprovada uma nova terminologia a respeito da vulvodínia, denominada “*2015 Consensus Terminology and Classification of Persistent Vulvar Pain and Vulvodynia*” estabelecido através de um comitê consensual de terminologia entre três sociedades interessadas no assunto: a ISSVD, a *International Society for the Study of Women's Sexual Health* (ISSWSH) e a *International Pelvic Pain Society* (IPPS)².

Sendo assim, vários estudos foram analisados nesse comitê e possibilitaram chegar à conclusão de que a vulvodínia não é uma doença e sim uma constelação de sintomas de inúmeros processos de doenças, que pode estar associada a potenciais fatores, resultando em comorbidades, demonstrando, então, que há necessidade de uma variedade de tratamentos, com abordagem multidisciplinar².

A classificação de 2015 envolve duas categorias principais de dor vulvar crônica: dor associada a algum distúrbio específico, ou seja, inflamatório, neoplásico ou traumático, e a vulvodínia caracterizada pela dor vulvar idiopática de pelo menos 3 meses de duração. Além disso, propõe um critério relacionado à localização da dor (localizada, generalizada ou mista), seja por contato espontâneo ou misto, com um padrão de tempo intermitente ou constante, de início primário ou secundário³.

Existem ainda dois subtipos importantes, a vulvodínia provocada (DVP) e a vulvodínia generalizada. A DVP é descrita como dor na região do vestíbulo vulvar, ao passo que a generalizada envolve toda a região vulvar, apresentando dor vulvar difusa. A mais comum é a vulvodínia provocada localizada, geralmente em mulheres que apresentam dor iniciada ou exacerbada durante a relação sexual, em atividades físicas, como andar de

bicicleta, além de incluir fatores como inserção de tampão, exame de espéculo e roupas apertadas^{3,4}.

O diagnóstico de vulvodínia é feito a partir da exclusão de fatores predisponentes. Para se estabelecer o diagnóstico de vulvodínia é necessário tempo e dedicação, provavelmente devido à complexidade do diagnóstico e à falta de conscientização dos profissionais de saúde⁵. Para melhorar o reconhecimento da vulvodínia, é essencial reconhecer com mais precisão as barreiras e os facilitadores que estão interferindo no processo de diagnóstico das pacientes com queixas vulvovaginais recorrentes e persistentes⁶.

Tendo em vista que a vulvodínia reúne um conjunto de doenças com prevalência bastante frequente (entre 12 a 15%)^{7,8}, que afeta milhares de mulheres a cada ano e que na maioria das vezes elas nem sabem que a possuem, devido à dificuldade no diagnóstico pelos profissionais da saúde e a etiopatogenia sem consenso estabelecido, é de suma importância analisar as evidências atuais disponíveis na literatura acerca desta disfunção, a fim de esclarecer os principais aspectos de sua etiopatogenia e os métodos diagnósticos.

Essa pesquisa tem por objetivo geral realizar uma revisão sistemática da literatura sobre a etiopatogenia e os métodos diagnósticos da vulvodínia. Espera-se que as informações reunidas nesse artigo possam auxiliar profissionais da saúde e pacientes a compreender melhor as causas da vulvodínia e como diagnosticar de forma precoce esse conjunto de sintomas que caracterizam essa patologia.

2 METODOLOGIA

O estudo foi do tipo revisão sistemática da literatura. A revisão sistemática é uma forma rigorosa de sintetizar as evidências científicas disponíveis, de maneira abrangente e não tendenciosa, isto é, seguindo métodos e critérios de seleção explícitos para identificar e avaliar criticamente estudos de grande relevância científica. Refere-se a um estudo secundário, tendo em vista que os sujeitos da investigação são estudos primários (unidades de análise), como ensaios clínicos, estudos de diagnóstico e prognóstico, ou de um método específico^{9,10}.

Pesquisas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados PubMed, BVS e LILACS, através dos seguintes descritores para busca dos artigos: “Vulvodínia Generalizada”, “Vestibulodínia”, “Disestesia Vulvar”, “Etiologia” e “Diagnóstico”. A questão norteadora da pesquisa foi: “Quais são as evidências científicas atuais relacionadas à etiopatogenia e aos métodos diagnósticos da vulvodínia?”.

Foram incluídos artigos com abordagens temáticas relacionadas à etiopatogenia e ao diagnóstico da vulvodínia, nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados nos últimos 5 anos encontrados nas bases de dados citadas. Os tipos de estudos considerados para a revisão foram ensaio clínico, coorte, transversal e caso-controle.

No processo de seleção preliminar, inicialmente foram selecionados os artigos pelos descritores, nas devidas bases de dados. Os artigos encontrados foram organizados e armazenados em um gerenciador de referências (*Zotero*), e em seguida foi realizada a leitura dos títulos e resumos dos trabalhos. A depender da relevância e especificidade da pesquisa, alguns trabalhos foram selecionados por critérios preliminares e lidos na íntegra.

Concluída a leitura, foram pré-selecionados os estudos para a revisão. Para evitar vieses, esta etapa foi feita por três pesquisadores, realizando-se a seleção de maneira independente e com base nos critérios de elegibilidade da revisão, definidos a partir da pergunta da pesquisa.

Os estudos pré-selecionados foram avaliados segundo a Escala de Downs & Black (1998) que apresenta avaliação da qualidade metodológica de estudos randomizados e não randomizados. Essa escala é composta por 27 critérios, que inclui 5 subitens relacionados à forma de reportar os resultados, validade externa, vieses, fatores de confusão e potência do estudo.

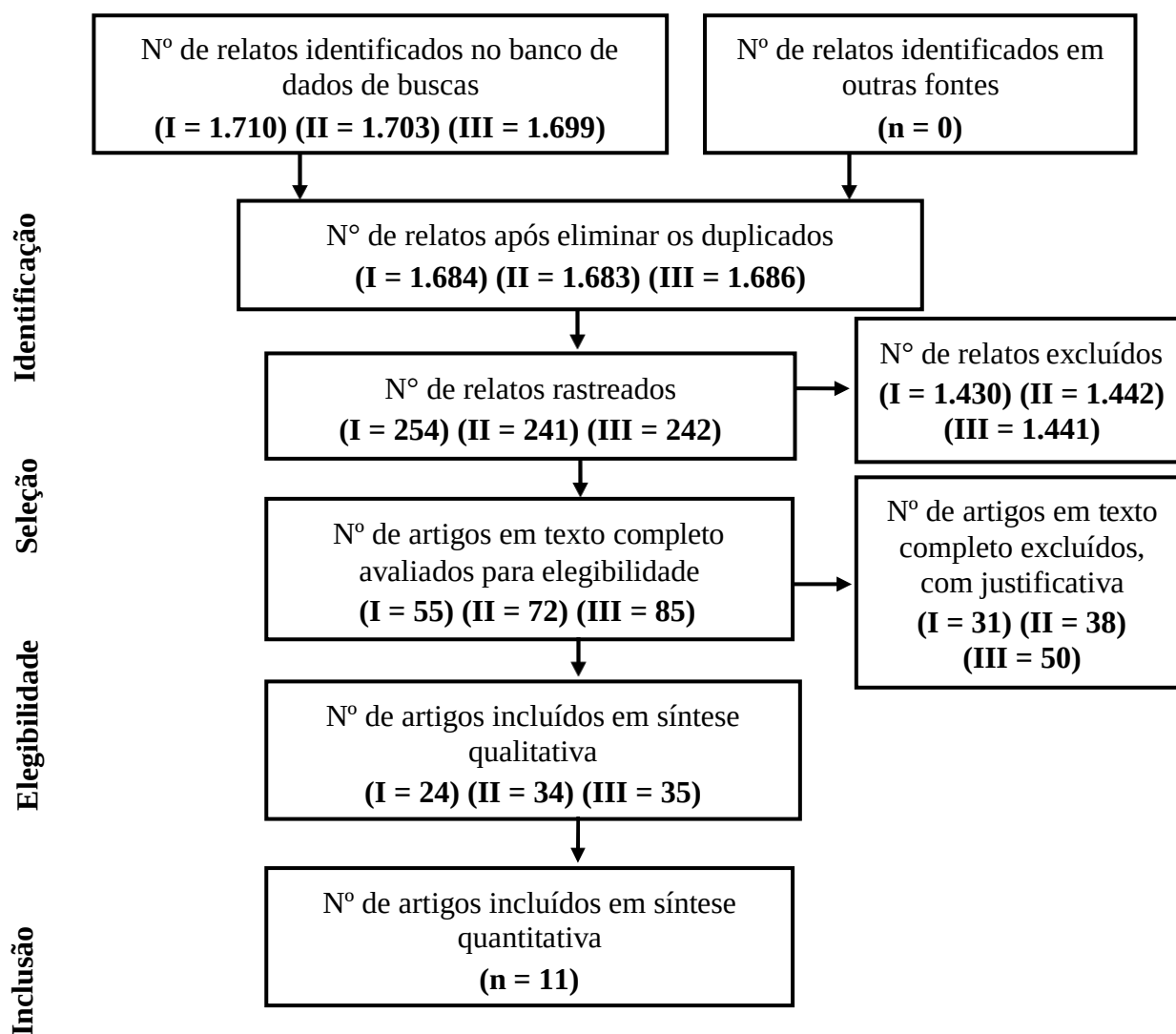
Caso os critérios fossem identificados, o avaliador atribuiu valor “1” (quando o critério de qualidade estivesse presente) ou “0” (quando o critério de qualidade estivesse ausente). Com exceção de uma questão que atribui valor “2”. Essa etapa foi discutida e realizada por três avaliadores. A Escala de Downs & Black é considerada “metodologicamente forte” e flexível, tendo em vista que permite a avaliação de diferentes tipos de estudo. Com base no estudo de Mariath (2010), foi estabelecido a inclusão apenas dos artigos com pontuação igual ou superior a 16, correspondendo a 50% do total de pontos atribuíveis¹¹.

Os artigos selecionados foram sintetizados de acordo com autor, ano, título, idioma, tipo de estudo, objetivos e resultados (Tabela 1). Para a descrição das fases seguidas no protocolo da revisão, foi utilizado o modelo PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises) que consiste em fluxograma de quatro etapas: identificação, seleção, elegibilidade e inclusão, considerando a importância do relato transparente de revisões sistemáticas.

3 RESULTADOS

Cada revisor realizou de forma independente cada etapa da seleção de artigos, exceto a última parte, aplicação do questionário, que foi feita em conjunto. Nos artigos encontrados com o descritor “Vulvodynia”, aplicou-se os critérios de inclusão nas devidas bases. A descrição detalhada de artigos encontrados seguindo o fluxograma de metodologia de revisão sistemática está completa na figura 1.

Figura 1 – Fluxograma das diferentes fases de seleção dos artigos da revisão sistemática.



Fonte: Modelo PRISMA. I: primeiro revisor; II: segundo revisor; III: terceiro revisor.

Dos resumos inicialmente rastreados para a avaliação preliminar, alguns foram excluídos por não apresentarem os critérios estabelecidos. Os artigos incluídos foram devidamente traduzidos, quando necessário, lidos na íntegra por cada revisor e excluídos os que não apresentaram ligação específica ao tema ou por estarem indisponíveis.

Então, foi realizada uma nova leitura dos artigos incluídos e feita mais uma análise qualitativa, em que mais artigos foram excluídos. Destes artigos iniciou-se uma avaliação quantitativa sobre eles, seguindo a Escala de Downs & Black (1998) (Anexo 1), dos quais, após consenso e debate entre os 3 revisores, apenas 11 artigos foram incluídos (Tabela 1).

Os principais fatores encontrados sobre a etiopatogenia foram: fatores infecciosos prévios que geram um processo inflamatório e consequentemente uma inflamação crônica, fatores neurológicos que estão especificamente relacionados ao mecanismo de dor e sensibilidade e fatores mecânicos, como partos vaginais e pós operatório de incontinência urinária, que levam a uma disfunção da musculatura do assoalho pélvico. Quanto ao diagnóstico, foram encontrados instrumentos variados que visam quantificar, qualificar e avaliar o impacto da dor. Os fatores relacionados à etiopatogenia e ao diagnóstico de vulvodínia serão discutidos a seguir com mais detalhes.

4 DISCUSSÃO

Etiopatogenia

O presente estudo teve por objetivo analisar as evidências atuais relacionadas à etiopatogenia e aos métodos diagnósticos da vulvodínia. É importante ressaltar a escassez de estudos específicos sobre o tema que atendessem aos critérios pré-estabelecidos para constituir esta revisão. Foram selecionados 11 artigos, um estudo de coorte, três estudos transversais e sete estudos caso-controle. Não foram selecionadas publicações nos idiomas português e espanhol, sendo assim todos os artigos que compõem essa revisão são de língua inglesa.

Definem-se clinicamente dois tipos de vulvodínia, a primária, com relato de episódios de dor desde a primeira relação sexual, e a secundária que é adquirida com o tempo por algum fator determinado. Em um estudo observacional, composto por 138 mulheres com vulvodínia confirmada clinicamente, entre 18 e 40 anos, mulheres com vulvodínia primária apresentaram 43% menos viabilidade de remissão do que as que relatam dor depois de um período maior de tempo de sua vida sexual. Além disso, mulheres com vulvodínia generalizada tiveram a possibilidade significativamente reduzida de remissão em comparação com mulheres dor vulvar provocada (DVP) e em mulheres obesas houve 76% menos probabilidade de experimentarem episódios de remissão da dor ¹².

Ainda que os sintomas de dor vulvar possam estar presentes em qualquer momento da vida, não é muito raro que esses iniciem pela primeira vez na pós-menopausa¹³. Mulheres na meia-idade estão tão propensas quanto as mais jovens a desenvolverem sintomas condizentes com a vulvodínia¹⁴. Em mulheres de meia-idade, os estudos sobre os sintomas de dor vulvar estão relacionados à secura vaginal e atrofia vulvar, secundárias à privação de estrogênio. Entretanto, sintomas de dor vulvar na pós-menopausa podem decorrer em razão de diversos motivos¹⁵.

Mitro et al (2016), em sua pesquisa composta por 371 mulheres afro-americanas e brancas na pós-menopausa no estado de Michigan, objetivou associar sintomas vaginais, níveis séricos hormonais e uso de hormônios com dor vulvar crônica. O grupo de mulheres com dor vulvar crônica atual (duração de 3 meses ou mais) apresentou prevalência maior de autorrelato de secura vaginal, dor e/ou irritação. Em geral, mulheres brancas, fazendo uso atual de terapia hormonal (TH), que relataram secura vaginal, dor e/ou irritação (por 6 ou mais dias) tiveram chances significativamente altas de apresentarem sintomas de dor vulvar crônica atual.¹⁶

Com relação a terapia hormonal, os achados do estudo de Mitro et al (2016) indicaram que mulheres que apresentaram dor crônica atual eram mais propensas a usarem TH do que mulheres sem os sintomas de dor. Além disso, foram relatados o surgimento de sintomas de dor vulvar enquanto já faziam uso de hormônios. Logo, o uso de hormonioterapia nem sempre impediu o aparecimento dos sintomas e não foi relacionado à remissão dos sintomas em todas as mulheres.¹⁶

Na Espanha, Gómez et al (2019) avaliou os fatores potenciais associados à vulvodínia e observou que 95 mulheres (13,0%) das 684 participantes do seu estudo experimentaram sintomas de vulvodínia em algum momento da vida. O desenvolvimento e a persistência dos sintomas estiveram associados a diversos fatores, como: partos vaginais anteriores, candidíase vulvovaginal, história de condiloma vulvar e infecções do trato urinário, com potencial de desencadear reações inflamatórias complexas.¹⁷

Em três estudos encontrados sobre o assunto, sugerem que há uma associação entre a vulvodínia e infecções provocadas por candidíase vulvovaginal^{18,19,20}, que quando acontece repetidamente gera uma resposta imune modificada, resultando em inflamação crônica e um processamento sensorial anormal devido essas infecções repetidas²¹, mais precisamente um histórico com mais de 10 episódios²².

Em seu estudo, Gómez et al (2019) encontrou uma associação clara e significativa entre a candidíase recorrente e a vulvodínia¹⁷. A infecção por *Candida* induz uma resposta inflamatória, produzindo alterações na microbiota vaginal, através da produção anormal de citocinas que poderia ser o primeiro fator desencadeante da dor, porém, não foi constatado que a terapia antifúngica atenua a vulvodínia. Portanto, a candidíase por si só não foi considerada um fator determinante na etiopatogenia da vulvodínia²³.

Além disso, considerou-se em estudo anterior que mulheres diagnosticadas com vulvodínia tiveram maior propensão a apresentar infecções periódicas por leveduras recorrentes. No entanto, esses resultados podem apresentar erros, já que foram baseados em autorrelatos de mulheres com um histórico de infecções, podendo haver variação nessa frequência, uma vez que nem todas registram a quantidade de vezes que tiveram infecção, sendo então, baseada simplesmente nas recordações que elas supõem ter vivenciado, dificultando uma conclusão exata sobre esses fatores e consequentemente fragilizando os achados²².

Ainda não se sabe o papel do papilomavírus humano (*Human Papiloma Virus* - HPV) e dos condilomas na vulvodínia, porém, uma relação entre a presença de condilomas e a vulvodínia foi encontrada no estudo de Gómez et al (2019). Possivelmente, essa associação se deve a alterações na microbiota vaginal que influenciam o contágio e a persistência do HPV. Além disso, foi verificado nesse estudo que mulheres que tiveram partos vaginais experimentaram mais a vulvodínia, o que pode ser explicado devido a distúrbios na musculatura do assoalho pélvico (MAP) e em decorrência da dor crônica pós-parto¹⁷.

Dentre os fatores de risco avaliados, a incontinência urinária também foi relacionada à vulvodínia, desenvolvida em 3 das 4 mulheres que foram submetidas a um procedimento cirúrgico para incontinência. Gómez et al (2019) identificou também algumas síndromes de dor associadas à vulvodínia, como: fibromialgia, síndrome da bexiga dolorosa/síndrome intersticial, dor na articulação temporomandibular, dor coxofemoral ou cefaleia e escoliose. Os autores concluíram que esses achados evidenciam que a vulvodínia é uma doença neuropática, com origem no sistema nervoso.¹⁷

O que contribui para a complexidade da DVP é que os gatilhos relacionados à sua etiologia não são claros e podem ser diferentes dos fatores que a mantêm e a exacerbam. Uma das teorias cognitivo-comportamentais para explicar a dor crônica é o modelo de medo e evitação (FAM, sigla em inglês para Model of Fear and Avoidance) da dor, que relata que o pensamento catastrófico em relação a dor induz ao medo da dor ou ansiedade, e mais especificamente, a ideia de que a dor relacionada ao movimento provocarão novas lesões,

induzindo a paciente ao desuso e um comportamento de esquiva, a fim de evitar atividades que provocam dor, o que perpetua o ciclo e acarreta em incapacidade e depressão. O FAM ainda assegura de que esse ciclo leva a mais dores¹⁰.

Embora o FAM seja mais frequentemente utilizado para a dor musculoesquelética, também pode ser usado para prever a sintomatologia de DVP, se feitas as modificações apropriadas, associando a dor com a sexualidade. Ou seja, a evasão às relações sexuais é comum nessas mulheres, que por medo da dor evitam a penetração vaginal. Essa evasão pode provocar diminuição da excitação sexual, secura vaginal e tensão no MAP, o que consequentemente, pode resultar em maior dor durante a experiência sexual¹⁰.

Além do FAM, existe o modelo de autoeficácia (SE), um importante preditor de dor e incapacidade em indivíduos com dor crônica. A SE consiste em uma maior sensação de ser capaz de lidar com a dor e de se envolver em atividades apesar da dor, associando-se então, ao aumento no número de tentativas de relações sexuais, ou seja, diminuições na evasão comportamental. Segundo Davis et al (2015), mostrou-se ser o melhor preditor de alterações na dor e na satisfação sexual, demonstrando a importância de direcionar a SE no início do tratamento para melhorar os resultados e ajudar a reduzir a prevenção de comportamentos potencialmente indutores de dor¹⁰.

A dor crônica está associada a diminuições e aumentos na substância cinzenta, com aumentos mais frequentemente observados nas regiões sensório-motora e dos gânglios da base. Os mecanismos celulares e moleculares dessas alterações permanecem desconhecidos e abrangem modificações das células da glia, brotamento de axônios, ramificação dendrítica e sinaptogênese, neurogênese e angiogênese. Além de sofrerem adaptações de acordo com a duração da dor, o tipo de dor, a etiologia e fatores de confusão, como ansiedade²⁴.

Bhatt et al (2019) realizou um estudo de morfometria baseada em voxel e comparou indivíduos saudáveis com indivíduos com Síndrome do Intestino Irritável (SII) e indivíduos com DVP, e constatou que comparados com os controles, os indivíduos com DVP apresentaram volume de massa cinzenta significativamente maior nas regiões sensório-motora, corticotalâmica e dos gânglios da base, envolvidos na integração sensório-motora e no processamento da dor. Além disso, os níveis de ansiedade foram maiores também, exceto quando comparados com os indivíduos com SII. Esses aumentos provavelmente são devidos ao aumento da força das projeções axonais ou dendríticas e aumento da mielinização ou ainda devido ao aumento da ativação das células da glia²⁴.

Apesar dessas alterações no volume de massa cinzenta no hipocampo associadas a dor durante a relação sexual na DVP, essa característica não tem sido relatada como associação positiva na dor crônica²⁵. Dessa forma, uma explicação para essas alterações pode estar associada ao cortisol ao despertar matutino, relatado na vulvodínia²⁶. Quanto aos gânglios da base, correspondem a um local de integração multissensorial e uma área integradora para o processamento da dor, o que corresponde a menores classificações de dor durante relação sexual, menores níveis mínimos de dor durante a relação sexual e níveis mais baixos de sensibilidade muscular. Esse aumento de substância cinzenta nos gânglios da base foi relatado em uma variedade de condições de dor crônica, como dor nas costas e fibromialgia²⁵.

Liao et al (2017) confirmaram através de um estudo caso-controle que o tecido vulnerável de pacientes com DVP apresentou hiperinervação e um alto número de células inflamatórias comparados com o tecido de controles. Portanto, a hiperinervação da zona sensível é causada, em parte, pela proliferação de fibras que detectam dor mecânica. Esse pode ser um dos fatores associados a hipersensibilidade ao toque na DVP²⁷.

Chakrabarty et al (2018) desenvolveu um modelo de DVP tratável em ratos para obter um fenótipo e explorar as características comportamentais e histológicas da DVP, a fim de fornecer provas de que o bloqueio das vias do Sistema Renina-Angiotensina (SRA) pode impedir a hiperinervação *in vivo*, já que uma das características histológicas da DVP é a proliferação anormal de axônios sensoriais na área sensível. Os autores descobriram que de fato o bloqueio sustentado do receptor angiotensina tipo 2 (AT2), ou a inibição das principais proteases responsáveis pela produção dos produtos finais do SRA impedem o crescimento de neurites sensoriais e a hiperinervação vestibular¹¹.

Sendo assim, no estudo de Liao et al (2017), pacientes altamente sensibilizados por DVP apresentaram um número aumentado de células inflamatórias que expressam todos os elementos do vírus do sarcoma de rato essenciais e produzem ANGII (octapeptídeo angiotensina II) imunorreativo suficiente para induzir o surgimento neuronal do gânglio da raiz dorsal mediado por AT2. A ativação da AT2 pode resultar no surgimento de axônios sensoriais e no aumento da sensibilidade, e consequentemente no aumento da dor. Dessa forma, como o tecido de mulheres com DVP contém acúmulos de células T, células B e macrófagos, essas células inflamatórias contêm proteínas que compreendem um SRA local, o que provoca essa hiperinervação e sensibilização vestibular^{27,11}.

Diagnóstico

Os estudos publicados entre os anos de 2015 e 2020 que abordam ferramentas que contribuem para a avaliação da musculatura do assoalho pélvico e para o diagnóstico da vulvodínia, consideram diferentes instrumentos de avaliação da dor, dentre os quais pode-se destacar: o algômetro intravaginal, os critérios de Friedrich, a palpação intravaginal digital e a ultrassonografia transperineal tridimensional, bem como o diagnóstico baseado na entrevista clínica e no autorrelato.

O dispositivo utilizado para avaliar a dor mais profunda na vagina é o algômetro vaginal, que foi desenvolvido por pesquisadores em um ensaio clínico realizado no Reino Unido com 63 mulheres saudáveis, e apresentou melhor capacidade de avaliação do que a realizada pelo teste do cotonete, que identifica áreas de dor ao toque da vulva. O instrumento consiste em duas partes: uma sonda inserida na vagina contendo um sensor de pressão e uma unidade de medição e exibição, responsável por converter o sinal da sonda em uma medição de força²⁸.

Pode ser considerado um exame de sensibilidade dos pontos dolorosos (TPT), exame utilizado no diagnóstico de fibromialgia (SFM), realizado através do polegar da mão dominante para aplicar 4 kg de pressão em uma direção perpendicular por 4 segundos em 18 pontos sensíveis. O exame não-genital do TPT é confirmado para fibromialgia quando há dor em pelo menos 11 locais dos 18 pontos avaliados¹⁴. A SFM é uma síndrome de etiologia desconhecida, associada à dor musculoesquelética crônica generalizada²⁹.

A relação entre a vulvodínia e a fibromialgia está bem documentada, sendo que a SFM é considerada há muito tempo como uma comorbidade da vulvodínia³⁰. Sendo assim, Phillips et al (2016) procurou correlacionar as classificações da intensidade da dor durante o exame de sensibilidade do ponto sensível não-genital (TPT) às classificações da intensidade da dor com o algômetro intravaginal em mulheres com vestibulodinia provocada (DVP)¹⁴.

Os autores concluíram que mulheres com DVP que apresentaram dor mais intensa com palpação de pontos dolorosos, também sentiram mais dor vaginal no exame pélvico, realizado através do algômetro intravaginal. Esses achados sugerem que mulheres com DVP coexistindo com SFM têm maior risco de dor muscular vaginal sobreposta. Ressalta-se a importância da avaliação clínica para dor muscular vaginal na avaliação da vulvodínia, tal como o emprego da algometria intravaginal, especialmente em mulheres que possuem comorbidades musculoesqueléticas, como a fibromialgia¹⁴.

Além do método diagnóstico de algometria supracitado, existem critérios estabelecidos que foram relatados pela primeira vez por Friedrich em 1987, denominados

“critérios de Friedrich” para o diagnóstico da forma mais comum de vulvodínia (vestibulodínia provocada). Ele definiu três critérios para a determinação da síndrome, sendo eles: 1) dor intensa ao toque em vestíbulo ou na tentativa de penetração; 2) sensibilidade à pressão localizada em vestíbulo; e 3) eritema vulvar (inflamação)³¹.

Os resultados da pesquisa de Dargie et al (2017) confirmam a precisão dos dois primeiros critérios de Friedrich (dor vestibular durante a atividade sexual e durante o exame ginecológico) para a identificação de pacientes com DVP, bem como demonstraram a validade do diagnóstico baseado no autorrelato. Além disso, seus achados sustentam o uso de uma entrevista clínica direcionada e a avaliação da dor vestibular durante a atividade sexual e o exame ginecológico para o diagnóstico de DVP³².

No que diz respeito à avaliação da função do MAP, a palpação intravaginal digital não é considerada padrão ouro, apesar de ser rápida e fácil, dispensando equipamentos. Entretanto não é precisa e a confiabilidade é subjetiva, variando entre os avaliadores. Além disso, não é indicada para mulheres com dor genitopélvica, pois pode gerar mais desconforto. A ultrassonografia transperineal tridimensional (USTP 3D) não envolve penetração vaginal, sendo utilizada para medir as dimensões hiatais do elevador em repouso, tanto o diâmetro anteroposterior quanto o diâmetro transversal esquerdo-direito, na contração voluntária máxima dos MAP e na manobra máxima de Valsava³³.

A USTP 3D não substitui a palpação, mas é uma alternativa não invasiva, objetiva e confiável para avaliar a morfologia e função do MAP. É mais usada em pesquisas, mas tem se tornado interessante ferramenta para o fisioterapeuta clínico, sendo útil também como ferramenta de biofeedback no tratamento fisioterapêutico de condições associadas a disfunções do MAP. Ambos apresentam informações relacionadas ao MAP, mas distintas. Durante a palpação, mulheres com DVP apresentaram maior tônus do MAP, menor flexibilidade vaginal, menor força no MAP, menor relaxamento após contração e maior intensidade da dor durante o processo. Além de serem um pouco mais velhas que as mulheres sem DVP, sendo a média de idade de 21,97 anos para as mulheres sem DVP e 24,42 anos para as mulheres com DVP³³.

CONCLUSÃO

Em conclusão, nos 11 estudos que compõem essa revisão, 3 deles destacam a secura vaginal como um importante fator desencadeante de dor vulvovaginal, que em algumas situações está relacionada com fatores psicológicos, como a ansiedade, citada em apenas 1

artigo. Seguido disso, a pós-menopausa, partos vaginais anteriores, candidíase e infecções do trato urinário, distúrbios no MAP, alterações no volume de massa cinzenta e hiperinervação vestibular são citados em 2 artigos, distintos entre si. A atrofia vulvar, incontinência urinárias, fibromialgia e outras síndromes também são citados como fatores etiopatogênicos. Mas vale ressaltar que o fator não age de forma isolada, por isso é importante estudá-los como um todo e mais profundamente.

Quanto ao diagnóstico, observou-se que um exame bastante utilizado é a palpação dos pontos dolorosos, que consiste em avaliar quais os pontos da musculatura do assoalho pélvico estão mais sensíveis a dor, bem como um dispositivo chamado algômetro vaginal, geralmente usado pra avaliar a profundidade da dor na vagina, e por fim, a ultrassonografia transperineal tridimensional que é mais usada em pesquisas sobre dor pélvica, mas que merece ser melhor estudada, pois compreende uma forma de diagnóstico não invasiva e em conjunto com outra técnica, pode detalhar mais o fechamento do caso.

Frente aos presentes resultados obtidos nesta revisão, pode-se observar que há uma escassez de estudos realizados no Brasil, além disso, a maioria dos estudos são voltados para a vulvodínia localizada, sendo poucos os estudos sobre vulvodínia generalizada que se encaixaram na nossa metodologia e poucos estudos que abordassem métodos diagnósticos, o que demonstra que os fatores etiopatogênicos ainda não estão bem esclarecidos, dificultando que o profissional chegue a um parecer exato. Dessa forma, sugere-se a realização de mais estudos que integrem os fatores psicocognitivos com os mecânicos, pois ainda existem poucas evidências com relação à etiopatogenia e diagnóstico da vulvodínia.

Tabela 1 – Artigos selecionados para a revisão sistemática pelos critérios de elegibilidade.

Autor e ano	Título	Idioma	Tipo de estudo e amostra	Objetivo	Resultados
Nguyen et al. (2015)	<i>Remission of vulvar pain in women with primary vulvodynia.</i>	Inglês	Transversal. Mulheres de 18 a 40 anos clinicamente confirmadas com vulvodínia.	Determinar se as taxas de remissão diferiram entre as mulheres com vulvodínia primária versus secundária.	A prevalência de remissão foi de 26% (9/34) para mulheres no quartil mais curto de duração da dor vulvar (< 3,8 anos) e 38% (13/34) para o quartil mais longo de duração (≥ 13 anos). Após o ajuste da duração da dor vulvar, dor vestibular generalizada, tratamento médico, índice de massa corporal (IMC) e histórico de gravidez, as mulheres que apresentaram vulvodínia primária apresentaram 43% menos probabilidade de relatar remissão do que as mulheres com início tardio (casos secundários).
Davis et al. (2015)	<i>A prospective 2-year examination of cognitive and behavioral correlates of provoked vestibulodynia outcomes.</i>	Inglês	Transversal. Mulheres de 18 a 68 anos com dor vulvar provocada (DVP), que estavam em um relacionamento.	Examinar se os níveis iniciais das variáveis independentes do modelo de evitação (FAM) e a autoeficácia (SE) da dor previam mudanças nos resultados da dor e da sexualidade; se as alterações nas variáveis cognitivas afetariam a mudança na dor e nos resultados sexuais no mesmo período de 2 anos; se a relação entre mudanças nas variáveis afetivas cognitivas e mudanças nos resultados de dor e sexualidade foi mediada por mudanças comportamentais.	Os participantes que relataram maior SE nos níveis iniciais relataram maiores quedas na dor, maiores aumentos na satisfação sexual e maiores quedas na função sexual nos dois momentos. Apenas aumentos na dor SE foram associados a reduções na intensidade da dor. A relação entre mudanças no SE e mudanças na dor foi parcialmente mediada por mudanças na evitação (mais tentativas de relação sexual).

Mitro et al. (2016)	<i>Chronic vulvar pain in a cohort of women in postmenopause: atrophy or vulvodynia?</i>	Inglês	Coorte. Mulheres brancas e afro-americanas com 42 a 52 anos.	Fornecer dados preliminares baseados na população sobre as associações de sintomas vaginais, níveis séricos de hormônios e uso de hormônios com dor vulvar crônica em uma amostra multiétnica de mulheres na pós-menopausa.	Dor vulvar crônica atual consistente com vulvodínia foi relatada por 4,0% das mulheres, enquanto 13,7% relataram dor vulvar crônica passada, mas não atual, ou sintomas de dor vulvar de curta duração. Um quarto das mulheres que relataram dor vulvar crônica atual não relatou secura vaginal. Mulheres com sintomas atuais de dor vulvar crônica e com duração passada/curta apresentaram maior probabilidade de ter usado hormônios durante o ano anterior do que mulheres sem sintomas de dor vulvar.
Phillips et al. (2016)	<i>Relationship between sensitivity in the non-painful sore spot and intensity of intravaginal muscle pain: classifications in women with induced vestibulodynia and implications for treatment.</i>	Inglês	Caso-controle. Mulheres com idade superior a 18 anos, 3 meses consecutivos de dispareunia de inserção, dor ao toque ou dor com inserção de tampão.	Correlacionar a intensidade da dor durante o exame de sensibilidade do ponto doloroso não genital à intensidade da dor com o algômetro vaginal em mulheres com vestibulodínia provocada e determinar se indivíduos com vestibulodínia provocada e fibromialgia tiveram escores de intensidade de dor mais altos com o algômetro vaginal do que aqueles sem fibromialgia.	Foi encontrada uma correlação significativa entre os escores de dor da escala de classificação numérica no exame de sensibilidade dos pontos dolorosos e o teste do algômetro na região do iliocóccigeo e a parede vaginal posterior. Indivíduos com fibromialgia por sensibilidade ao ponto sensível apresentaram dor iliocóccigea significativamente maior e dor na parede vaginal posterior do que mulheres sem fibromialgia por sensibilidade no ponto sensível.
Harlow et al. (2017)	<i>Recurrent yeast and vulvodynia infections: We Can Believe Based</i>	Inglês	Caso-controle. Mulheres de 18 a 40 anos confirmadas clinicamente	Determinar se as infecções por leveduras novas ou recorrentes autorreferidas eram um fator de risco para e/ou consequência	Uma história de >10 infecções fúngicas antes do início da vulvodínia foi fortemente, mas imprecisamente, associada à vulvodínia atualmente diagnosticada após o ajuste para

	<i>Associations in self-reported data?</i>		com vulvodínia e controles sem histórico de desconforto vulvar.	da vulvodínia e, em seguida, determinar até que ponto vários níveis de classificação incorreta de infecções por leveduras autorrelatadas influenciaram esses resultados.	idade, idade na primeira relação sexual e história de infecções do trato urinário.
Liao et al. (2017)	<i>An inflammatory system stimulated by local renin-angiotensin or axon surgery sensory effects in vestibulodynia.</i>	Inglês	Caso-controle. Mulheres na pré-menopausa, com idades entre 18 e 45 anos, com dispareunia, que atendem ao critério para DVP e controles assintomáticos.	Determinar se a inflamação local leva à formação de angiotensina II, que atua no receptor tipo 2 da angiotensina II, para induzir o surgimento de axônios nociceptores na vulvodínia.	Nossos achados atuais de tecidos vestibulares sensíveis de pacientes gravemente afetados por dor vulvar provocada (DVP) contêm um número aumentado de células inflamatórias que expressam todos os elementos essenciais do sistema renina-angiotensina (RAS) e produzem octapeptídeo angiotensina II (ANGII) imunorreativo suficiente para induzir o surgimento neuronal do gânglio da raiz dorsal (DRG) mediado por receptor do tipo 2 (AT2). Esses achados ainda nos levam a propor que o bloqueio do AT2 pode ser eficaz no fornecimento de uma abordagem farmacológica para o gerenciamento da DVP.
Dargie et al (2017)	<i>Provoked vestibulodynia: diagnosis, self-reported pain and presentation during gynecological exams.</i>	Inglês	Caso-controle. Mulheres com idade entre 18 a 56 anos com dor vulvar e controles sem dor.	Explorar fatores associados ao diagnóstico de dor vulvar provocada (DVP) através de características de dor autorreferidas e critérios de Friedrich (dor vestibular durante atividade sexual/exame ginecológico). Identificar casos em que diagnósticos incorretos foram atribuídos e	O coeficiente de Kappa (0,78) indicou concordância substancial (87,3%) entre a categorização do grupo de entrevista por telefone e o diagnóstico após o exame ginecológico. Uma análise da função discriminante produziu uma função significativa: os dois primeiros critérios de Friedrich classificaram corretamente 84,2% dos casos, respondendo por 76,0% da variância do grupo de membros.

				explorar diferenças de grupo na apresentação do exame ginecológico e associações com dor autorreferida.	
Thibault-Gagnon et al. (2018)	<i>Relationships between three-dimensional transperineal ultrasound and palpation tests pelvic floor muscles in women with and without vestibulodynia provoked.</i>	Inglês	Caso-controle. Mulheres nulíparas na pré-menopausa com idade igual ou superior a 18 anos, com e sem dor vulvar provocada (DVP).	Estudar as relações entre as medidas da morfologia dos músculos do assoalho pélvico (MAP) e da função avaliada pelo ultrassom transperineal (TPUSI) tridimensional (3D) e a avaliação da MAP por meio da palpação intravaginal.	Os resultados incluíram medidas de ultrassom da área hiatal do elevador, diâmetro ântero-posterior e diâmetro transversal esquerdo-direito em repouso, na contração voluntária máxima (MVC) e na manobra de Valsalva máxima (MVM); mudanças brutas e relativas nas dimensões hiatal entre repouso e MVC e entre repouso e MVM; e medidas de palpação da força, tônus e relaxamento dos MAP após a contração e flexibilidade vaginal.
Chakrabarty et al. (2019)	<i>Inflammatory disruption of the renin-angiotensin system attenuates hyperinervation sensory and mechanical hypersensitivity in a rat model with vestibulodynia provoked.</i>	Inglês	Caso-controle. Modelos animais (ratos).	Desenvolver um modelo de dor vulvar provocada (DVP) tratável em ratos, uma espécie amplamente empregada na pesquisa da dor, que poderia ser usado para uma avaliação de alto rendimento de abordagens terapêuticas e fornecer prova do princípio de que o bloqueio das principais vias de SRA poderia impedir a hiperinervação in vivo em um modelo de DVP.	Todos os desafios levaram a características de hipersensibilidade perigenital localizada pronunciada da DVP. Assim, parece que múltiplas abordagens que provocam uma resposta inflamatória são capazes de produzir hipersensibilidade consistente com um fenótipo comportamental do tipo DVP. Nossas descobertas mostram que o bloqueio sustentado do AT2, ou a inibição das principais proteases responsáveis pela produção dos produtos finais do SRA, impedem de fato o crescimento de neurites sensoriais e a hiperinervação vestibular.

Gómez et al. (2019)	<i>Study on the prevalence and factors associated with vulvodynia in Spain.</i>	Inglês	Transversal. Mulheres espanholas com mais de 18 anos, com vulvodínia atual ou passada.	Estudar a prevalência e características epidemiológicas de mulheres com vulvodínia. Avaliar os fatores de risco associados à doença.	A prevalência de vulvodínia foi 6,6% (45 mulheres). Treze por cento (95 mulheres) experimentaram vulvodínia em algum momento da vida. Os fatores associados à vulvodínia foram partos vaginais anteriores, candidíase vulvovaginal e infecções do trato urinário. Outras síndromes de dor como fibromialgia, síndrome dolorosa da bexiga/síndrome intersticial, dor na articulação temporomandibular, dor coxofemoral ou dor de cabeça também foram associados à vulvodínia.
Bhatt et al. (2019)	<i>Altered volume of gray matter in the sensory-motor and thalamic regions associated with pain in localized induced vulvodynia: a voxel-based morphometric study.</i>	Inglês	Caso-controle, Mulheres na pré-menopausa com dor vulvar provocada, síndrome do intestino irritável e controles saudáveis.	Testar hipóteses de que a dor vulvar provocada (DVP) em comparação com controles saudáveis (HCs) demonstraria alterações no volume da substância cinzenta (GMV) em regiões associadas aos circuitos sensório-motor, corticotalâmico e dos gânglios basais; a replicabilidade de aumentos de massa cinzenta relatados anteriormente nos gânglios da base e nos volumes do hipocampo em DVP vs HCs.	Encontramos aumentos no GMV no DVP em comparação com os HCs nas regiões sensorimotora, corticotalâmica e dos gânglios da base envolvidos na integração sensório-motora e no processamento da dor. Também encontramos evidências que sustentam a diferença do GMV em pacientes com dor crônica somática e visceral. A correlação da sensibilidade à dor com alterações regionais fornece evidências para um possível papel dos mecanismos centrais na geração de sintomas de DVP.

DVP: dor vulvar provocada; IMC: índice de massa corporal; FAM: modelo de prevenção do medo; SE: modelo de autoeficácia; RAS: sistema renina-angiotensina; ANGII: octapeptídeo angiotensina II; DRG: gânglio da raiz dorsal; AT2: receptor do tipo 2; MAP: músculos do assoalho pélvico; TPUSI: ultrassom transperineal; 3D: tridimensional; MVC: contração voluntária máxima; MVM: manobra de Valsalva máxima; HCs: controles saudáveis; GMV: volume da substância cinzenta.
 Fonte: próprios autores.

REFERÊNCIAS

1. Thomas TG. Practical Treatise on the Diseases of Women. Philadelphia: Henry C Lea's Son & Co., 5ed. 806 p. 1880.
2. Bornstein J, Goldstein AT, Stockdale CK, Bergeron S, Pukall C, Zolnoun D et al. 2015. ISSVD, ISSWSH, and IPPS Consensus Terminology and Classification of Persistent Vulvar Pain and Vulvodynia. *Journal Of Lower Genital Tract Disease*, v. 20, n. 2, p.126-130, abr. 2016.
3. Pukall CF, Goldstein AT, Bergeron S, Foster D, Stein A, Kellogg-Spadt S et al. Vulvodynia: Definition, Prevalence, Impact, and Pathophysiological Factors. *The Journal Of Sexual Medicine*, v. 13, n. 3, p.291-304, mar. 2016.
4. Amalraj P, Kelly S, Bachmann GA. Historical Perspective of Vulvodynia. *Female Sexual Pain Disorders*, p.1-3, mar. 2009. Wiley-Blackwell.
5. Shallcross R, Dickson JM, Nunns D, Mackenzie C, Kiemle G. Women's subjective experiences of living with vulvodynia: a systematic review and meta-ethnography. *Arch Sex Behav*, v. 47, n. 3, p.577-595, set. 2018.
6. Leusink P, Teunissen D, Lucassen PL, Laan ET, Lagro-Janssen AL. Facilitators and barriers in the diagnostic process of vulvovaginal complaints (vulvodynia) in general practice: a qualitative study. *Eur J Gen Pract*, v. 24, n. 1, p.92-98, 23 nov. 2018.
7. Davis SNP, Bergeron S, Bois K, Sadikaj G, Binik YM, Steben M. A Prospective 2-Year Examination of Cognitive and Behavioral Correlates of Provoked Vestibulodynia Outcomes. *The Clinical Journal Of Pain*, v. 31, n. 4, p. 333-341, abr. 2015.
8. Chakrabarty A, Liao Z, Mu Y, Smith PG. Inflammatory Renin-Angiotensin System Disruption Attenuates Sensory Hyperinnervation and Mechanical Hypersensitivity in a Rat Model of Provoked Vestibulodynia. *The Journal Of Pain: U.S. Association for the Study of Pain*, v. 19, n. 3, p. 264-277, 15 nov. 2017.
9. Bento T. Systematic reviews in sport and health: guidelines for planning, elaboration, writing and evaluation. *Motricidade*, v. 10, n. 2, p. 107-123, 1 jun. 2014.
10. Roever L. Understanding systematic review studies. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, Minas Gerais, v. 15, n. 2, p. 127-130, jun. 2017.
11. Mariath AB. Effects of selenium supplementation during pregnancy: a systematic review. *Dissertação (Mestrado em Nutrição em Saúde Pública)*. Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. 2010.
12. Nguyen Ruby HN, Mathur C, Wynings EM, Williams DA, Harlow BL. Remission of vulvar pain in women with primary vulvodynia. *J Trato Genit Baixo Dis*, Minneapolis, v. 1, n. 19, p. 62-67, jan. 2015.

13. Kao A, Binik YM, Amsel R, Funaro D, Leroux N, Khalife S. Biopsychosocial predictors of postmenopausal dyspareunia: the role of steroid hormones, vulvovaginal atrophy, cognitive-emotional factors and dyadic adjustment. *J Sex Med.* 2012; 9: 2066 – 76.
14. Phillips NA, Brown C, Foster D, Bachour C, Rawlinson L, Wan J, Bachman G. Presenting symptoms among pre-menopausal and post-menopausal women with vulvodynia: a series of cases. *Menopause.* 2015; 22: 1296 – 300.
15. Leclair CM, Goetsch MF, Li H, Morgan TK. Histopathological characteristics of menopausal vestibulodynia. *Obstet Gynecol.* 2013; 122: 787 – 93.
16. Mitro SD, Harlow SD, Randolph JF, Reed BD. Chronic vulvar pain in a cohort of women in postmenopause: atrophy or vulvodynia? *Women's Midlife Health.* 2016; 2:4; 1 – 9.
17. Gómez I, Coronado PJ, Martín CM, Alonso R, Guisasola-Campa FJ. Study on the prevalence and factors associated to vulvodynia in Spain. *European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology*, v. 240, p. 121-124, set. 2019.
18. Arnold LD, Bachmann GA, Rosen R, Rhoads GG. Assessment of symptoms of vulvodynia in a sample of American women: a research of prevalence with a nested case control study *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 128.e1-128.e6.
19. Smith EM, Ritchie JM, Galask R, Pugh EE, Jia J, RicksMcGillan J. Case-control study of the risk of vulvar vestibulitis associated with genital infections. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2002; 10: 193–202.
20. Bohm-Starke N. Medical and physical predictors of provoked vulvodynia localized. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89: 1504–1510.
21. Farmer MA, Taylor AM, Bailey AL, Tuttle AH, MacIntyre LC, Milagrosa ZE et al. Repeated vulvovaginal fungal infections cause persistent pain in a vulvodynia model in mice. *Sci Transl Med* 2011; 3: 101-91.
22. Harlow BL, Caron RE, Parker SE, Chatterjea D, Fox MP, Nguyen RHN. Recurrent yeast and vulvodynia infections: We Can Believe Based Associations in self-reported data? *Revista de Saúde da Mulher*, v. 00, n. 00, 2017.
23. Ventolini G, Gyax SE, Adelson ME, Cool DR. Vulvodynia and fungi association: a preliminary report. *Med Hypotheses* 2013; 81: 730 - 3.
24. Bhatt RR, Gupta A, Rapkin A, Kilpatrick LA, Hamadani K, Pazmany E et al. Altered gray matter volume in sensorimotor and thalamic regions associated with pain in localized provoked vulvodynia: a voxel-based morphometry study. *Pain: The Journal of the International Association for the Study of Pain*, v. 160, n. 7, p. 1529-1540, jul. 2019.
25. Vachon-Presseau E, Roy M, Martel MO, Caron E, Marin MF, Chen J et al. The chronic pain stress model: evidence of basal cortisol and structure and function of the hippocampus in humans. *Brain* 2013; 136: 815–27.

26. Ehrström S, Kornfeld D, Rylander E, Bohm-Starke N. Chronic stress in women with localized vulvodynia. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2009; 30: 73–9.
27. Liao Z, Chakrabarty A, Mu Y, Bhattacharjee A, Goestch M, Leclair CM et al. An inflammatory system stimulated by local renin-angiotensin or axon surgery sensory effects in vestibulodynia. *J Pain. Kansas*, p. 511-525. maio 2017.
28. Baguley SDK, Curnow JSH, Morrison GD, Barron LF. Vaginal algometer: development and application of a device to monitor the pressure pain threshold of the vaginal wall. *Physiol Meas* 2003; 24: 833-6.
29. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P et al. The American College of Rheumatology's preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 600-10.
30. Biasi G, Di Sabatino V, Ghizzani A, Galeazzi M. Chronic pelvic pain: comorbidity between chronic musculoskeletal pain and vulvodynia. *Rheumatism*. 2014; 66: 87-91.
31. MacLean AB, Siddiqui G. Terminology and diagnosis of vulvar pain. *J Obstet Gynaecol*, 2013; 33: 651 e 4.
32. Dargie EE, Chamberlain SM, Pukall, CF. Provoked Vestibulodynia: diagnosis, self-reported pain, and presentation during gynaecological examinations. *Journal Of Obstetrics And Gynaecology Canada*, v. 39, n. 3, p. 145-151, mar. 2017.
33. Thibault-Gagnon S, Goldfinger C, Pukall C, Chamberlain S, Mclean L. Relationships Between 3-Dimensional Transperineal Ultrasound Imaging and Digital Intravaginal Palpation Assessments of the Pelvic Floor Muscles in Women With and Without Provoked Vestibulodynia. *The Journal Of Sexual Medicine: An Official Journal of The International Society for Sexual Medicine*, v. 15, n. 3, p. 346-360, 01 mar. 2018.