



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

MARIANA BARAÚNA DA SILVA

**ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA COALESCÊNCIA DAS NINFAS NA INFÂNCIA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR - BAHIA

2023

MARIANA BARAÚNA DA SILVA

**ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA COALESCÊNCIA DAS NINFAS NA INFÂNCIA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para aprovação parcial no 4º ano do curso de Medicina.

Orientador(a): Profa. Dra. Márcia Sacramento Cunha Machado

Salvador - Bahia

2023

AGRADECIMENTOS

À toda minha família, em especial, os meus pais, que, com muito cuidado e apoio, me permitem estar trilhando esse caminho que escolhi.

Ao meu namorado, Rayan, por estar presente durante toda a jornada de construção do meu projeto. Obrigada por ser minha casa durante os momentos mais difíceis, pela compreensão no processo e me aplaudir em cada passo finalizado.

À minha orientadora, Márcia Cunha, por ter me proporcionado a oportunidade de ser sua orientada quando ainda era quarto semestre, me mostrando os caminhos que poderia seguir para realizar esse trabalho. A senhora é uma inspiração para mim.

À minha professora de metodologia da pesquisa, Glícia Abreu, por acompanhar o desenvolvimento do meu projeto mais de perto e me proporcionar semestres mais tranquilos. Muito o que eu sei sobre pesquisa, devo a senhora, obrigada pela confiança.

Aos meus amigos da faculdade, que dividiram momentos de alegrias e aflições durante essa jornada. E, aos que fazem parte do meu ciclo fora do âmbito acadêmico e acreditam em mim desde a época em que decidi cursar medicina. A caminhada seria mais árdua sem vocês.

Às pacientes que acompanhei no Ambulatório Infantojuvenil e me fizeram ter o primeiro contato com a patologia estudada nesse projeto. Espero que ele contribua positivamente com a terapêutica para a coalescência das ninfas.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A coalescência das ninfas representa a adesão dos lábios internos da genitália feminina, que pode ocorrer de maneira parcial ou completa. Trata-se de uma doença da vulva normalmente assintomática, mas, em alguns casos, podem aparecer sintomas associados, como alteração do fluxo urinário, disúria e prurido. No que tange ao tratamento da sinequia vulvar, ainda existem dúvidas em relação ao seu manejo, existindo a possibilidade de o tratamento ser realizado por medicamentos ou pela via cirúrgica, existindo divergências entre os autores quanto a preferência de cada terapêutica. **OBJETIVO:** O objetivo desse projeto é comparar a eficácia do tratamento farmacológico e cirúrgico para a coalescência das ninfas na infância. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão sistemática na literatura realizada através das bases de dados eletrônicas: Central, PubMed, Scielo e Lilacs. Foram incluídos artigos em inglês, português e espanhol, no período de 2005 até 2022. Incluiu-se artigos de delineamento experimental ou observacional, em que a população englobe meninas no período da infância. **RESULTADOS:** Foram encontrados 67 artigos na estratégia de busca, mas apenas 4 foram incluídos nesta revisão, sendo apenas um ensaio clínico randomizado duplo-cego. Os casos com resolução completa a partir do tratamento com estrogênio variaram entre 34,9-36%, já o tratamento com emoliente obteve 19% de resolução completa. O tratamento cirúrgico (separação manual) apresentou até 100% de resolução completa. A recidiva é descrita em apenas um dos estudos, sendo 44% para o estrogênio e 20% separação manual. **CONCLUSÃO:** Em relação ao tratamento medicamentoso, o estrogênio é opção mais utilizada, sendo mais eficaz que o uso do emoliente. Por sua vez, a abordagem cirúrgica, possivelmente, resulta em desfechos mais positivos, incluindo uma menor taxa de recidiva. Todavia, para uma maior confiabilidade, é necessário que mais ensaios clínicos sejam realizados, para que, de fato, seja avaliado a eficácia dos tratamentos.

Palavras-chave: Doenças da vulva. Tratamento Farmacológico. Estrogênios. Separação Manual.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The coalescence of the nymphs represents the adhesion of the inner lips of the female genitalia, which can occur partially or completely. This is usually an asymptomatic disease of the vulva, but in some cases associated symptoms may appear, such as altered urinary flow, dysuria, and pruritus. Regarding the treatment of vulvar synechia, there are still doubts about its management, with the possibility of treatment being performed by medication or surgery, and there are differences of opinion among authors about the preference of each therapy. **OBJECTIVE:** The aim of this project is to compare the efficacy of pharmacological and surgical treatment for coalescence of nymphs in childhood. **METHODOLOGY:** This is a systematic literature review conducted using electronic databases: Central, PubMed, Scielo and Lilacs. We included articles in English, Portuguese and Spanish, from 2005 to 2022. Articles with experimental or observational designs were included, in which the population included girls during infancy. **RESULTS:** Sixty-seven articles were found in the search strategy, but only 4 were included in this review, and only one was a double-blind randomized clinical trial. Cases with complete resolution from estrogen treatment ranged from 34.9-36%, while treatment with emollient achieved 19% of complete resolution. Surgical treatment (manual separation) showed up to 100% complete resolution. Recurrence is described in only one of the studies, 44% for estrogen and 20% manual separation. **CONCLUSION:** Regarding drug treatment, estrogen is the most used option, being more effective than the use of emollient. In turn, the surgical approach possibly results in more positive outcomes, including a lower recurrence rate. However, for greater reliability, more clinical trials need to be conducted to truly evaluate the effectiveness of the treatments.

Keywords: Vulvar disease. Drug Therapy. Estrogens. Manual Segregation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Períneo e órgãos genitais externos.....	6
Figura 2. Fluxograma PRISMA.....	16
Quadro 1. Estratégia de busca.....	12
Quadro 2. Características metodológicas específicas	18
Quadro 3. Características gerais dos pacientes	21
Quadro 4. Respostas aos tratamentos.....	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características gerais dos estudos.....	17
Tabela 2. Risco de viés usando a escala “ <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)</i> ”	23
Tabela 3. Risco de viés usando a escala “ <i>Newcastle-Ottawa</i> ”	24

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	3
2. OBJETIVOS	5
2.1. GERAL.....	5
2.2. ESPECÍFICOS	5
3. REVISÃO DE LITERATURA	6
3.1. Conceitos de sinequias e repercussões clínicas	6
3.2. Tratamento para as sinequias	8
3.2.1. Tratamento medicamentoso (estrogênio e corticoide).....	8
3.2.2. Tratamento cirúrgico.....	9
4. MÉTODOS	12
4.1. Delineamento de estudo:.....	12
4.2. Estratégia de busca:	12
4.3. Critérios de elegibilidade.....	14
4.3.1. Critérios de inclusão:.....	14
4.3.2. Critérios de exclusão:.....	14
4.4. Seleção dos artigos	14
4.5. Análise do risco de viés.....	14
4.6. Extração de dados	15
5. RESULTADOS.....	16
5.1. Identificação e seleção de estudo	16
5.2. Traçados metodológicos e gerais dos estudos	17
5.3 Características gerais dos pacientes	20
5.4. Resultados dos estudos	22
5.5. Avaliação do Risco de Viés e Qualidade dos estudos selecionados	23
6. DISCUSSÃO	25
7. CONCLUSÃO	29
REFERÊNCIAS.....	30
ANEXO A – REGISTRO NO PROSPERO.....	33

1. INTRODUÇÃO

A coalescência das ninfas, também referida como sinequia vulvar, representa a adesão dos lábios internos da vulva, que pode ocorrer de maneira parcial ou completa¹. A prevalência dessa condição é maior em meninas pré-púberes (0,6 a 3,3%), e, normalmente, sua resolução é espontânea, mas há a possibilidade de realizar o tratamento farmacológico ou cirúrgico². Outrossim, na literatura, existem casos relatados em mulheres no período da pós menopausa, sendo associados à baixa de estrogênio, condições inflamatórias e distrofias vulvares³.

Em relação a etiologia da coalescência das ninfas, existem várias hipóteses, sendo uma das possíveis causas, o hipoestrogenismo¹. Ademais, a sinequia vulvar pode se desenvolver em decorrência de um processo inflamatório de diversas causas, como uma infecção bacteriana e por meio de uma higiene íntima realizada de forma errônea, a partir do excesso de uso de sabonetes e/ou utilização de produtos inadequados ao local¹. Trata-se de uma situação normalmente assintomática, mas, em alguns casos, podem aparecer sintomas associados como: alteração do fluxo urinário, disúria e prurido⁴.

Ademais, no que tange ao tratamento da sinequia dos lábios internos, ainda existem dúvidas em relação ao seu manejo. Na literatura, alguns estudos relatam a opinião de profissionais que alegam que a cirurgia não provoca os efeitos colaterais dos tratamentos farmacológicos, defendendo essa via de tratamento². Porém, pelo menos nos casos em que as meninas são assintomáticas, é indicado que não seja feito nenhuma intervenção, já que as chances de resolução espontânea são altas².

Assim sendo, nota-se que não existe um consenso entre os estudos acerca da escolha do tratamento cirúrgico ou farmacológico. Existem diversos aspectos a serem considerados na terapêutica, como as reações utilizando o estrogênio e/ou corticoide, além da higiene adequada e uso de vaselina ® após o tratamento auxiliando para que não ocorra uma recorrência da sinequia². Ainda, existe a

dimensão psicológica (tanto dos pais como da criança), que precisa ser levada em consideração. Ao passar um tratamento cirúrgico, é necessário considerar os riscos desta intervenção, como a necessidade de anestesia, agitação pós-operatória e possíveis complicações, que são ainda mais importantes quando acometem crianças⁵. Assim, considerando o surgimento de novos estudos sobre o tema, uma Revisão Sistemática dessa literatura se mostra relevante.

2. OBJETIVOS

2.1. GERAL

Comparar a eficácia do tratamento farmacológico e cirúrgico para a coalescência das ninfas na infância.

2.2. ESPECÍFICOS

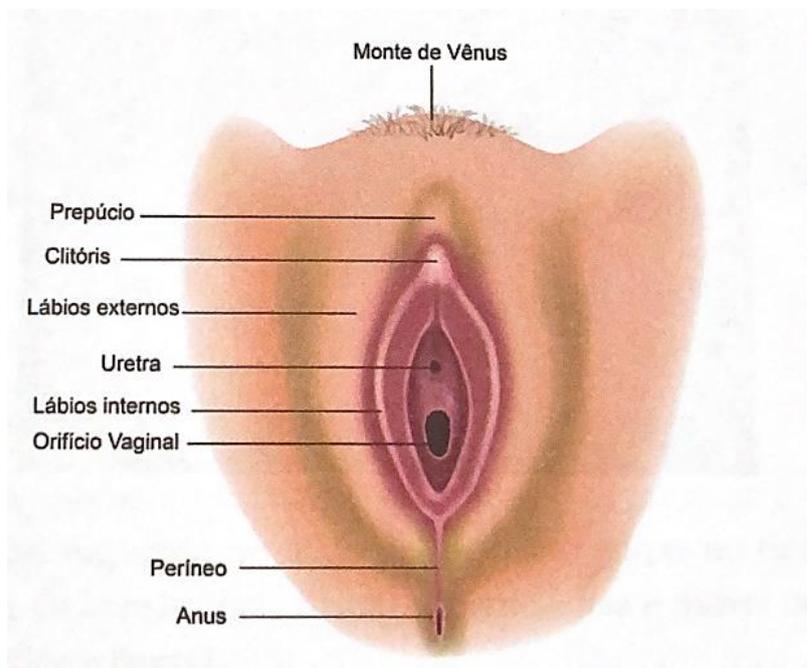
- Analisar recidivas das sinequias vulvares após realização do tratamento por fármacos.
- Analisar recidivas das sinequias vulvares após realização do tratamento por cirurgias.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Conceitos de sinequias e repercussões clínicas

A vulva é um termo comumente utilizado para designar os órgãos genitais femininos externos, sendo eles, os lábios externos do pudendo, lábios internos do pudendo, clitóris, monte de púbis, bulbos do vestíbulo, glândulas vestibulares maiores e glândulas vestibulares menores (Figura 1) ^{6,7}. Em sua embriologia, os lábios internos são formados pelas partes não fusionadas das dobras urogenitais, e serão constituídos de pregas finas de pele, portanto, é uma região em que não há a presença de tecido adiposo e pelos⁸. Ainda, temos que os lábios internos fecham o vestíbulo da vagina, local em que se encontram os óstios da vagina e externo da uretra⁶. Sendo assim, na coalescência das ninfas, condição em que se caracteriza pela aderência dos lábios internos, a região do vestíbulo terá sua abertura prejudicada, seja de forma parcial ou total⁶.

Figura 1 – Períneo e órgãos genitais externos



Matos MS, Machado MSC, Oliveira PM, Bari EA, Ramos E, Machado CAC. *Manual de Ginecologia*. 1 ed. Salvador: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; 2017.

Na literatura, existem outras maneiras da descrição do quadro, podendo encontrar termos como: sinequias labiais, coalescência das ninfas, sinequias vulvares e aderências labiais¹. A coalescência das ninfas ocorre, principalmente, em meninas pré-púberes¹, todavia, é peremptório ressaltar que essas taxas podem ter números subnotificados devido ao fato de que, muitas meninas com sinequia vulvar são assintomáticas, buscando o tratamento quando existem condições que estão afetando a micção, fazendo com que não tenha a constatação destas no índice de incidência⁹.

Apesar da maioria das pacientes serem assintomáticas, existem sinais e sintomas que podem estar relacionados com a sinequia vulvar, sendo ligados a extensão da adesão⁶. A condição pode afetar a micção, seja por retenção urinária (um sintoma mais raro, pois irá ocorrer se a aderência for completa), assim como o jato urinário alterado. Ademais, pode ocorrer associação com prurido, eritema, disúria e vulvovaginite¹. Outrossim, geralmente, quando existe a associação de algum sintoma, o diagnóstico acaba sendo mais preciso, todavia, é necessária uma inspeção cuidadosa da vulva⁹.

A etiologia da coalescência das ninfas ainda não está estabelecida de maneira concreta, todavia, possivelmente, existe uma relação com a baixa de estrogênio¹. Ademais, existem outras prováveis etiologias que podem ser resultantes por hábitos de vida da menina, como o uso de roupas justas, assim como uma higiene íntima causa de forma errônea, que pode ser causada por: falta da higiene, aplicação excessiva de sabonetes e uso de substâncias irritativas no local. Outrossim, existem também causas inflamatórias que podem surgir devido infecções por dermatite tópica¹.

Em alguns locais, a cultura influencia no tratamento, como no Paquistão, onde a aparência da genitália “normal” é necessária a criança desde o nascimento¹⁰. Nesse sentido, como existe um cerne cultural, ocorre uma aflição por parte dos pais quando há uma genitália fora do padrão, fazendo com que muitos não sigam as orientações dos profissionais de saúde, acabando por seguir conselhos e práticas não médicas

para a resolução do problema¹⁰. Essa situação faz com que uma parte considerável dos cirurgiões pediátricos no Paquistão iniciem o tratamento, até mesmo em meninas assintomáticas¹⁰.

3.2. Tratamento para as sinequias

Geralmente, a sinequia vulvar é assintomática e de resolução espontânea, sendo realizada a abordagem cirúrgica quando existem sintomas associados, uma vez que, a maioria das sinequias são resolvidas com o decorrer da idade, pois, uma das causas é a baixa de estrogênio, que, provavelmente irá se regularizar no início da puberdade⁴.

Outrossim, existe a possibilidade de realizar o tratamento a partir de uma abordagem conservadora, como também por meio de um procedimento invasivo². Em relação a abordagem conservadora, uma das mais utilizadas é a terapêutica por meio de estrogênio tópico com posterior manutenção do tratamento utilizando vaselina® (que também é aplicada como única opção por alguns profissionais antes de recomendar o tratamento medicamentoso com estrogênio)^{1,2}.

Caso ocorra uma falha na terapia medicamentosa, seja por uso irregular ou recidiva natural, existe a possibilidade de realizar uma abordagem invasiva a partir da uma separação manual². Todavia, é necessário ter cautela devido ao quadro pós-operatório da cirurgia, já que, os lábios internos anteriormente aderidos, após serem separados, deixam a área com maior propensão a vulnerabilidade e infecção, sendo necessários cuidados de higiene adequados, e, em alguns casos, antibiótico¹.

3.2.1. Tratamento medicamentoso (estrogênio e corticoide)

O tratamento que normalmente é utilizado na coalescência das ninfas é feito por meio de estrogênio tópico, considerando uma das etiologias da patologia, que é a baixa de estrogênio¹. O uso de estrogênio é feito a partir do uso externo de creme vaginal, sendo que, os mais utilizados são o Promestrieno, 10mg/g e Estriol, 1mg/g, aplicados no local com auxílio de hastes flexíveis contra a membrana que se encontra aderente

de uma a duas vezes por dia^{4,11}. Em relação à duração do tratamento, tem-se que não há um consenso na literatura, com alguns autores realizando o tratamento de 2 a 4 semanas e outros favorecendo o tratamento com uma duração entre 4 e 12 semanas^{12,13}. Ademais, é importante que, após o período estabelecido de tratamento, seja feita uma análise da conduta a ser seguida, com a possibilidade de continuar o tratamento com estrogênio, fazer alteração da terapia medicamentosa para o corticoide, bem como realizar o seguimento para o tratamento cirúrgico.

Por outro lado, outra possibilidade de tratamento farmacológico da sinequia vulvar é realizada por meio do uso de cremes tópicos contendo corticoide. Verifica-se que, o uso do creme de betametasona a 0,05%, que é comumente utilizado em fimose fisiológica em meninos, de acordo com estudos recentes, é um possível tratamento para a coalescência das ninfas¹⁴. É indicado que seja utilizado por cerca de 4 a 6 semanas, fazendo duas aplicações diárias, com o acompanhamento de um profissional a fim de avaliar a melhora da sinequia¹⁴. Todavia, é peremptório ressaltar que a utilização requer cuidados, considerando os efeitos colaterais do uso de corticoides, como alterações dermatológicas e efeitos sobre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal¹⁵. Apesar disso, o uso da betametasona vem criando um espaço na terapêutica em pacientes pediátricos devido ao seu uso na fimose, sendo um tratamento promissor para a sinequia vulvar¹⁴.

3.2.2. Tratamento cirúrgico

Uma alternativa ao tratamento farmacológico é o tratamento cirúrgico, que pode ser indicado quando há falha no tratamento por tópicos⁴. Ainda, alguns profissionais defendem a cirurgia com a justificativa que o tratamento é mais eficaz do que realizar o uso de estrogênio, além de evitar efeitos negativos devido ao uso de hormônios².

Na realização da cirurgia, existem técnicas diferentes, como por meio de anestesia e posterior uso de tenáculo, sonda de ponta dupla ou separação manual². Ao realizar a separação dos pequenos lábios, é importante realizar o uso de anestesia local já que a lise sem o uso de anestésicos é dolorosa, além de poder repercutir em novas

aderências. Assim, é utilizada a lidocaína 2% (Xylocaine Jelly®), lidocaína 5% (Xylocaine Ointment®) lidocaína 2,5% ou prilocaína 2,5% (Emla Cream®)⁴. Caso seja indicada, a separação pode ser feita mediante a sedação da criança, como sevoflurano, em um centro cirúrgico¹⁶. Ademais, após a realização do procedimento, é necessário realizar cuidados para que não ocorra a recidiva da sinequia, realizando o uso de cremes tópicos contendo estrogênio por um período de 1 a 2 semanas, e, posteriormente, realizando a manutenção com o uso de vaselina ® por 6 a 12 meses, podendo prolongar-se a depender da idade do paciente.

Todavia, ao indicar a cirurgia, é necessário pensar em todo contexto envolvido, considerando que a indicação perpassa em pensar na condição psicológica que será envolvida tanto para a criança como para os seus responsáveis¹⁰. Nesse sentido, o diálogo na consulta é um passo muito importante a se considerar, já que a participação dos pais na conduta a ser tomada possui uma relevância significativa, pois, ainda existem lacunas no tratamento da coalescência das ninfas, gerando uma atuação importante entre os pais da criança e o profissional acerca das condutas a serem seguidas¹⁰.

Ademais, existe um quadro que é comum em crianças, a agitação pós-operatória, que é representada por um estado de irritabilidade, confusão mental, choro e, conseqüentemente, aumento do período de recuperação na sala pós-anestésica¹⁴. Esse é um fenômeno que ocorre principalmente com uso de sevoflurano, justamente um anestésico inalatório muito comum no uso com crianças¹⁶. A agitação pós-operatória, a depender o estado do paciente, pode fazer com que ele tenha desde as complicações mais leves, como também graves, a exemplo do aumento de um sangramento⁵. Embora seja um fenômeno conhecido, a etiologia ainda não é muito bem estabelecida, podendo variar desde uma obstrução na via aérea, como o acordar da criança sem a presença de algum familiar conhecido no local, fazendo com que a prevalência tenha uma variação de 10 a 67%⁵.

Dessa forma, o tratamento para a coalescência das ninfas perpassa por fatores extremamente importantes, desde condições culturais e sociais – como a aflição dos genitores com a aparência da genitália – até as consequências das sinequias em meninas sintomáticas, como vaginite, infecção do trato urinário, retenção urinária, prurido e uretrite ^{2,4}. Assim, considerando que ainda existem dúvidas na literatura a respeito do tratamento e suas consequências, o esclarecimento das condutas é benéfico tanto para o profissional ao obter segurança do tratamento escolhido, como para a criança. Esta revisão justifica-se com a necessidade de fazer uma análise do tratamento farmacológico e cirúrgico para a coalescência das ninfas em meninas pré-púberes, fornecendo informações sobre tais tratamentos e, conseqüentemente, colaborando em futuras condutas profissionais.

4. MÉTODOS

4.1. Delineamento de estudo:

O delineamento da revisão sistemática ocorreu através da estratégia PICO. Trata-se de uma Revisão Sistemática na literatura, sendo secundária em relação à originalidade dos dados coletados, elaborada a partir do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). A população estudada será representada por meninas pré-púberes. Na realização da busca de artigo, utilizou-se quatro bases de dados eletrônicas: Central, PubMed, Scielo e Lilacs. Além de ser procurado, manualmente, artigos que estavam como referência dos artigos selecionados pelas bases de dados acima descritas com a finalidade de se somarem ao estudo. Esse projeto foi registrado no International prospective register of systematic reviews (PROSPERO), visualizado no anexo (A).

4.2. Estratégia de busca:

Foram utilizados descritores obtidos no Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e *Medical Subject Headings* (MeSH) e os sinônimos dos respectivos descritores. Os critérios de busca contendo os termos e números de artigos encontrados em cada base de dados podem ser visualizados no quadro 1.

Quadro 1. Estratégia de Busca

PUBMED		
Search	Query	Results
#27	Search: #7 AND #17 AND #25 AND #26	61
#26	Search: Vulvar disease	20,253
#25	Search: #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	11,822,025
#24	Search: Prepubescent	1,208
#23	Search: Adolescent	2,304,894
#22	Search: Infant	1,347,842
#21	Search: Child	3,008,332
#20	Search: Girl	1,399,373
#19	Search: Woman	1,578,903
#18	Search: Female	9,688,529

Quadro 1. Estratégia de Busca (continuação)

#17	Search: #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	10,179,407
#16	Search: Groups	5,061,029
#15	Search: Trial	1,978,950
#14	Search: Randomly	391,24
#13	Search: Drug therapy	3,605,439
#12	Search: Randomized	1,394,931
#11	Search: Clinical trial	1,330,476
#10	Search: Comparative study	1,952,622
#9	Search: Controlled clinical trial	829,724
#8	Search: Randomized controlled trial	766,846
#7	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	74,681
#6	Search: Vulvar synechia	43
#5	Search: Coalescence of the nymphs	3
#4	Search: Tissueadhesion	8
#3	Search: Labialadhesion	1
#2	Search: Tissue adhesion	73,772
#1	Search: Labial adhesion	1,130
CENTRAL		
Search	Query	Results
#4	#1 AND #2 AND #3	3
#3	Vulvar disease	300
#2	Female OR woman OR girl OR child OR infant OR adolescent OR prepubescent	996427
#1	Labial adhesion OR tissue adhesion OR labialadhesion OR tissueadhesion OR coalescence of the nymphs OR vulvar synechia	3847
SCIELO		
Search	Query	Results
	Female OR woman OR girl OR child OR infant OR adolescent OR prepubescent AND Randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR comparative study OR clinical trial OR randomized OR drug therapy OR randomly OR trial OR groups AND Labial adhesion OR tissue adhesion OR labialadhesion OR tissue adhesion OR coalescence of the nymphs OR vulvar synechia AND Vulvar disease	0
LILACS		
Search	Query	Results
#1	(Female OR woman OR girl OR child OR infant OR adolescent OR prepubescent) AND (Labial adhesion OR tissue adhesion OR labialadhesion OR tissue adhesion OR coalescence of the nymphs OR vulvar synechia) AND (Vulvar disease)	3
#16	Search: Groups	5,061,029

4.3. Critérios de elegibilidade

4.3.1. Critérios de inclusão:

- Estudos publicados do período de 2005 até 2022
- Estudos publicados em inglês, espanhol ou português
- Artigos de delineamento experimental (ensaios clínicos) ou observacional (estudos de coorte e caso-controle)
- Estudos que a população seja de meninas no período da infância

4.3.2. Critérios de exclusão:

- Repetições dos artigos entre bases de dados
- Estudos cujo conteúdo não seja relacionado com o tema delimitado no presente trabalho

4.4. Seleção dos artigos

Após realizar a estratégia de busca, iniciou-se a seleção dos artigos por meio de análises realizadas por dois autores, de maneira independente. Inicialmente, ocorreu a leitura do resumo de cada um dos artigos, analisando quais estavam aptos de acordo com os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos, ocorrendo a exclusão daqueles que se encaixavam nos critérios de exclusão, com o registro do motivo da ilegitimidade, organizados em uma planilha do Excel. Em seguida, ocorreu a leitura completa dos artigos pré-selecionados, a fim de manter a qualidade da revisão sistemática. Para fazer a análise da qualidade dos artigos selecionados, foi utilizado o questionário STROBE para os estudos observacionais e CONSORT para ensaios clínicos randomizados.

4.5. Análise do risco de viés

Para realizar a análise do viés dos artigos selecionados, se utilizou o instrumento “*Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)*”, sendo aplicado nos artigos com tipo de estudo ensaio clínico randomizado para que, posteriormente, sejam classificados como baixo risco de viés ou alto risco de viés. O *Newcastle-*

Ottawa Scale foi utilizado para os estudos selecionados de coorte e caso-controle. As ferramentas foram utilizadas por dois pesquisadores, a fim de evitar conflitos.

4.6. Extração de dados

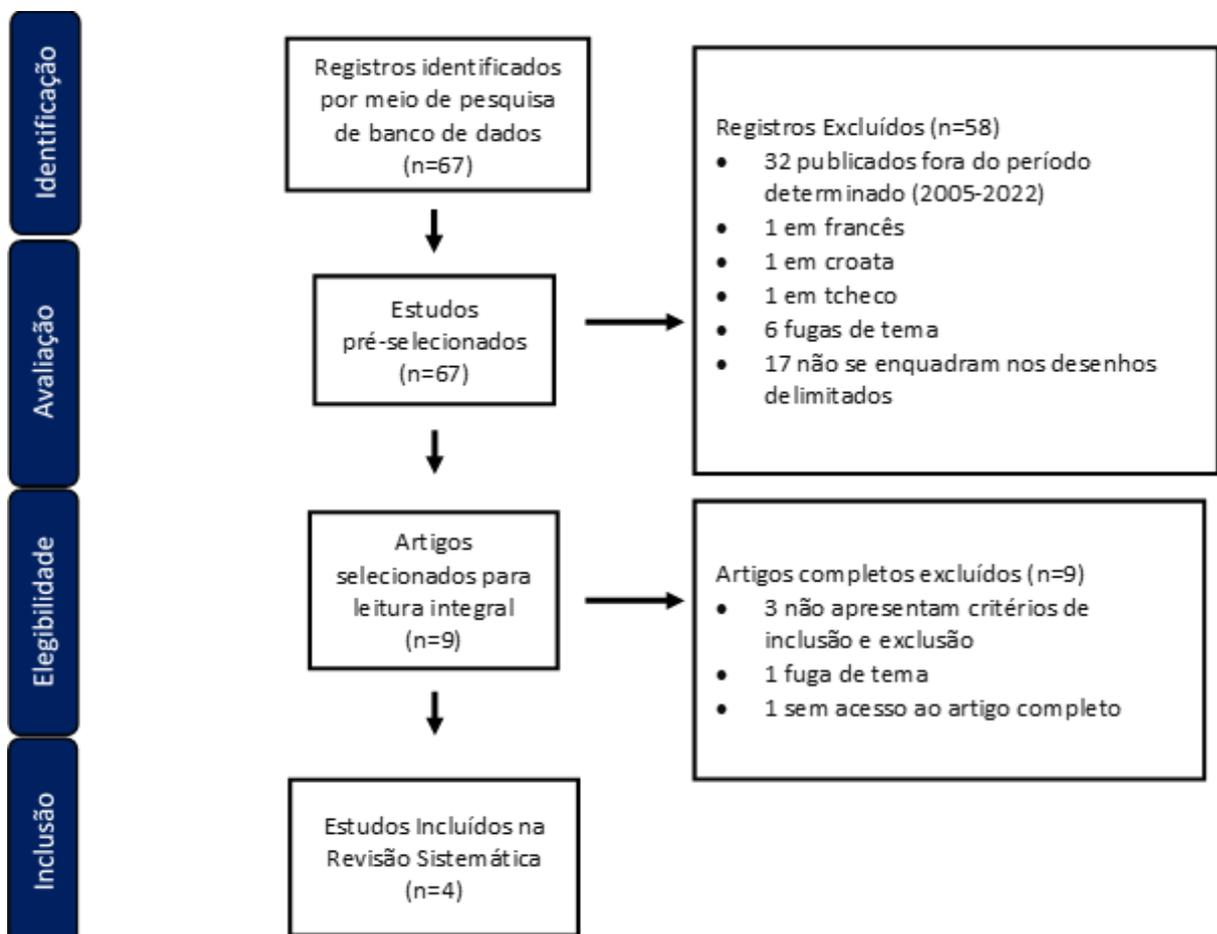
No processo de extração de dados, foram estabelecidos critérios para serem observados em cada artigo selecionado, sendo deles: métodos (desenho de estudo, duração, localização e critérios de elegibilidade), participantes (sexo, faixa etária e número), intervenções e resultados (análise dos desfechos primários e secundários).

5. RESULTADOS

5.1. Identificação e seleção de estudo

Os estudos, após a busca de dados, foram obtidos a partir das plataformas PubMed, Central e Lilacs. Foram encontrados 67 artigos na estratégia de buscas, sendo esses os artigos pré-selecionados. A partir da seleção, aplicando os critérios de elegibilidade, 32 estudos foram excluídos por não se encaixarem no período pré-determinado (2005-2022), 03 estavam em línguas incompatíveis, 17 fora dos desenhos de estudo predeterminados, e, 06 não se enquadravam no tema delimitado. Sendo assim, 09 estudos foram selecionados para fazer a leitura na íntegra, sendo excluídos 03 por não apresentarem a metodologia completa, 01 artigo não pôde ser lido na íntegra e 01 artigo apresentou fuga do tema, tratando-se de um estudo envolvendo pacientes idosos. O modelo do fluxograma PRISMA pode ser visualizado na figura 2.

Figura 2. Fluxograma PRISMA



5.2. Traçados metodológicos e gerais dos estudos

Os artigos identificados nesta revisão sistemática foram publicados em países distintos, com a maior parte de publicação recente (2018-2021), e, apenas um, com publicação do ano de 2006. Ademais, apenas um dos artigos apresenta duplo-cegamento. Os traçados metodológicos gerais dos estudos estão presentes a seguir na tabela 1.

Tabela 1. Características gerais dos estudos para o tratamento da coalescência das ninfas na infância.

AUTORES	ANO DE PUBLICAÇÃO	LOCAL DE ESTUDO	NÚMERO DE PARTICIPANTES	TIPO DE ESTUDO
Tazim Dowlut-McElroy <i>et al.</i> ¹⁷	2019	Estados Unidos	43	Ensaio Clínico Randomizado Duplo-cego
Manal Abdul Rahman Dhaiban <i>et al.</i> ¹⁰	2021	Paquistão	48	Estudo observacional prospectivo
Ellen Wejde <i>et al.</i> ¹⁸	2018	Suécia	80	Estudo duplo: coorte retrospectiva e transversal
Layne M. Kumetz <i>et al.</i> ¹⁹	2006	Estados Unidos	67	Coorte retrospectiva

Fonte: próprio autor.

A faixa-etária das pacientes que foram incluídas nos estudos variou entre 0 e 14 anos. McElroy *et al.*¹⁷ e Dhaiban *et al.*¹⁰ são estudos que apresentam em comum a necessidade de fazer o seguimento do tratamento de maneira domiciliar. De forma oposta aos outros estudos incluídos nesta revisão sistemática que avaliam o tratamento farmacológico, Kumetz *et al.*¹⁹ e Wejde *et al.*¹⁸ comparam a separação do tratamento farmacológico com o tratamento cirúrgico. Outrossim, diferente dos demais, Dhaiban *et al.*¹⁰ realiza o tratamento por meio de antibióticos. As características específicas da metodologia estão descritas abaixo no quadro 2.

Quadro 2. Características metodológicas específicas para o tratamento da coalescência das ninfas na infância.

AUTORES	IDADE (INTERVALO)	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	OBJETIVO PRINCIPAL	LIMITAÇÃO
Tazim Dowlut-McElroy <i>et al.</i> ¹⁷	3 meses – 12 anos	Meninas pré-púberes de 3 meses a 12 anos com aderências labiais	Avaliar a necessidade de estrogênio para o tratamento de aderências labiais pré-púberes	- Amostra do estudo pequena - Continuidade do tratamento feita em casa
Manal Abdul Rahman Dhaiban <i>et al.</i> ¹⁰	3 meses – 7 anos	Pacientes que se apresentaram no ambulatório ou no pronto-socorro com diagnóstico de sinequias labiais parciais ou completas à inspeção visual	Avaliar a eficácia e custo-efetividade da separação manual e antibióticos tópicos com higiene perineal no manejo de meninas pré-púberes com sinequias labiais	- Estudo prospectivo não randomizado - Amostra do estudo pequena - Continuidade do tratamento feita em casa
Ellen Wejde <i>et al.</i> ¹⁸	0 – 12 anos	Todas as meninas de 0 a 12 anos encaminhadas ao Departamento de Cirurgia Pediátrica do Hospital Universitário de Skåne de novembro de 1999 a janeiro de 2014 por causa de aderências labiais foram incluídas	Avaliar o tratamento de aderências labiais e comparar o resultado do tratamento com estrogênio tópico com o da separação manual.	- Estudo duplo: revisão retrospectiva e estudo transversal - Dependência dos responsáveis participarem do estudo transversal - Amostra pequena
Layne M. Kumetz <i>et al.</i> ¹⁹	0,5 – 14 anos	Pacientes com diagnóstico de aglutinação persistente e/ou recorrente labial na Universidade de Michigan entre 1996 e 2004.	Estimar a taxa de sucesso do tratamento médico conservador e as indicações cirúrgicas em casos de aglutinação labial recorrente e/ou persistente.	- Estudo retrospectivo - Amostra pequena - Falta de seguimento

Fonte: próprio autor

Em McElroy *et al.*¹⁷, para a intervenção, o grupo 1 recebeu o estrogênio tópico (creme vaginal Estrace, USP, 0,01%; Warner Chilcott). O grupo 2 recebeu emoliente tópico, o creme hidratante (galderma). Os dois grupos tiveram a medicação do estudo mantida em recipientes idênticos e dispensados diretamente aos pais ou responsável legal do participante pela equipe da farmácia do serviço de medicamentos sob investigação. Ocorreu a orientação ao responsável legal de como realizar a aplicação na adesão labial, sendo duas vezes ao dia, realizando uma tração lateral, além de

serem fornecidas instruções escritas. Ademais, o tempo de acompanhamento após a randomização e avaliação inicial, compôs-se de 6 semanas, sendo que os participantes retornaram para avaliações em 3 e 6 semanas.

No estudo de Dhaiban *et al*¹⁰, a intervenção ocorreu a partir da limpeza da região da genitália com algodão embebido em álcool, seguido de anestesia local (cloridrato de lidocaína 2%) por 1-2 min. Em seguida, os pequenos lábios foram esticados manualmente e, para completar a separação, foi usada a ponta de uma pinça hemostática para facilitar a liberação. Posteriormente, ocorreu uma nova limpeza local com gaze embebida em soro fisiológico e aplicação de antibiótico local Polyfax®. Na separação das sinequias que aconteceram no centro cirúrgico, ocorreu a sedação (injeção de Cetamina IV 1 mg/kg), e, após a conclusão do procedimento, os pais foram autorizados a visualizar a genitália e orientados sobre higiene e aplicação do Polyfax®, realizando a aplicação três vezes ao dia nas laterais separadas dos pequenos lábios durante 1 semana. Para o período de acompanhamento, realizou-se uma inspeção visual após 7 dias no ambulatório e, em seguida, foram solicitados a acompanhamento em 2 meses e 6 meses.

Wejde *et al*¹⁸, trata-se de um estudo duplo, no qual, a primeira parte, em que se tem uma revisão retrospectiva, foi realizada a partir da análise de prontuários, sendo identificado que, 66 pacientes receberam o estrogênio tópico e 5 realizaram a separação manual. Na descrição do tratamento contendo estrogênio, ocorreu um agrupamento da duração de 1 a 4 semanas e acima de 4 semanas. Ademais, foi mostrado aos responsáveis como aplicar o creme estrogênio 0,3-0,6 ml, com a orientação de que fosse realizado três vezes ao dia. Em relação aos 5 prontuários em que foram descritos a separação manual, tem-se que os procedimentos que ocorreram entre os anos de 1999-2006 foram realizados sob anestesia geral (Propofol®, Sevoran gas® e Ultiva®), todavia, durante 2007-2015, passou a ser executado com sedação (Dormicum® 0,1 mg/ml) e anestesia local (Xylocain®). Outrossim, a média de acompanhamento para o estudo, incluindo as duas formas de tratamento, foi de 84 meses (variando de 6-162 meses). Ademais, no pós-tratamento ocorreu o uso de vaselina ® 2ml, duas vezes ao dia, por, pelo menos 1 mês, tanto

para o tratamento medicamentoso (11% das pacientes) como ao tratamento cirúrgico (60%). Na segunda parte do estudo, em que se realizou um estudo transversal, foram selecionadas apenas pacientes que a entrada no prontuário constava, no mínimo, 6 meses. Os pais foram convidados para participar do estudo através de uma carta, e, aqueles que aceitaram participar, realizaram uma entrevista por telefone baseada em um questionário, em que o foco foi avaliar possíveis complicações das aderências, a experiência de acordo com o tratamento e se os responsáveis recomendariam o mesmo tratamento para outras famílias ou não.

Em Kumetz *et al*⁹, foi realizado uma revisão retrospectiva dos prontuários, fazendo uma análise dos fatores idade, duração dos sintomas, tratamento anterior no hospital, resultados com o uso de estrogênio e indicação para a cirurgia. O protocolo da terapia consistia em aplicar o creme de estrogênio duas vezes ao dia, por um período de 2 semanas. Em seguida, ocorreu o retorno das pacientes para reavaliação dos lábios internos, com a orientação do uso do estrogênio por mais duas semanas. Após a resolução das coalescências das ninfas, foi realizado o desmame do estrogênio por um período de 1 semana, seguido da aplicação diária de uma pomada suave para evitar a recidiva das sinequias. Ademais, o protocolo incluiu orientações aos responsáveis de como realizar a técnica adequada para aplicar o medicamento, a partir de orientações como: separar os pequenos lábios de forma suave e colocar o estrogênio com a outra mão sobre a linha de fusão, fazendo o movimento de anterior para posterior, realizando pressão e utilizando apenas o dedo; medidas de higiene para diminuir irritação no local; e, caso ocorra a resolução da sinequia dentro das 4 semanas de terapia, não seria necessário o retorno para uma nova consulta de acompanhamento. As orientações aos responsáveis foram feitas de forma escrita.

5.3 Características gerais dos pacientes

Nesta revisão de literatura, um total de 238 pacientes foram incluídas no estudo, porém, apenas 25 vivenciaram a resolução das sinequias realizadas no centro cirúrgico. Assim, ocorreu uma parcela expressiva realizando o tratamento de forma ambulatorial (com o seguimento domiciliar). Em Dhaiban *et al*¹⁰, a maioria dos procedimentos foram realizados no ambulatório ou na sala de atendimento de

emergência, porém, se a criança apresentasse idade superior à 3 anos, as sinequias passaram a ser liberadas em centro cirúrgico menor sob sedação (injeção de Cetamina IV 1 mg/kg).

Dois estudos incluíram as pacientes assintomáticas, em McElroy *et al*¹⁷, as famílias que solicitaram tratamento por preocupação com a aparência da genitália da criança fizeram parte do ensaio clínico. Já em Dhaiban *et al*¹⁰, quase metade dos pacientes (47,91%) eram assintomáticos, com apresentação de aspecto genital anormal que foi notado incidentalmente pela família ($n=19$) ou pelos médicos ($n=4$) e encaminharam com suspeita de atresia vaginal. Wejde *et al*¹⁸ e Kumetz *et al*¹⁹ configuraram a ausência de sintomas como um critério de exclusão. As características gerais das pacientes estão descritas abaixo no quadro 3.

Quadro 3. Características gerais dos pacientes para o tratamento da coalescência das ninfas da infância.

AUTORES	SINTOMAS PRÉVIOS INCLUÍDOS	LOCAL DO PROCEDIMENTO	FUSÃO COMPLETA	TRATAMENTO COM DESCONTINUIDADE
Tazim Dowlut-McElroy <i>et al</i> . ¹⁷	- Infecção do trato urinário - Vulvovaginite - Dor com realização de atividades - Gotejamento pós-miccional	Ambulatório	22 das pacientes apresentavam oclusão	2 participantes desistiram após a randomização e 2 desistiram após a avaliação de 3 semanas
Manal Abdul Rahman Dhaiban <i>et al</i> . ¹⁰	- Prurido na região perineal - Gotejamento pós-miccional - Dor durante a micção	37 dos pacientes tiveram sua liberação de sinequias no ambulatório (manualmente) e 11 no centro cirúrgico sob sedação (manualmente)	38 das pacientes apresentavam aderências completas (79%)	3 pacientes recusaram o tratamento e ocorreram 4 perdas de seguimento
Ellen Wejde <i>et al</i> . ¹⁸	- Obstrução da saída urinária - Prurido - Eritema local	66 das pacientes tiveram sua liberação de sinequias feita por estrogênio e 5 de forma cirúrgica	Estudo não descreve grau da fusão	5 pacientes foram excluídas por serem assintomáticas e 4 receberam outros tratamentos além do estrogênio e cirurgia
Layne M. Kumetz <i>et al</i> . ¹⁹	- Gotejamento pós-miccional - Disúria	43 realizaram o tratamento com estrogênio de forma ambulatorial e, dentre essas, 9 realizaram a cirurgia posteriormente.	Estudo não descreve grau da fusão	Perda de seguimento de 19 pacientes

Fonte: Próprio autor

5.4. Resultados dos estudos

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática não relatam a recorrência da coalescência das ninfas durante o período de acompanhamento. Todavia, Wejde *et al*¹⁸, descreve a presença de recidiva das sinequias após o tratamento, sendo 44% dos pacientes com recorrência posteriormente ao tratamento com estrogênio e 20% de recidiva com o tratamento cirúrgico. Dhaiban *et al*¹⁰ e Kumetz *et al*¹⁹ representam os estudos em que a eficácia para o tratamento cirúrgico alcança 100% de resolução dos casos. O estudo de Dhaiban *et al*¹⁰ relata que todas as pacientes não apresentavam mais nenhum sinal de recorrência desde o primeiro momento de acompanhamento, realizado no sétimo dia após a alta.

Os efeitos colaterais aos tratamentos foram distintos, sendo presentes em dois estudos incluídos. Dhaiban *et al*¹⁰ e Kumetz *et al*¹⁹ não relatam a presença de sintomas adversos. Wejde *et al*¹⁸ representa o estudo com a maior descrição de efeitos colaterais utilizando o tratamento com estrogênio, relatando: hipertrofia da glândula mamária, eritema e irritação local. Todavia, não foi descrito efeitos colaterais após a realização da cirurgia.

Ademais, os casos que obtiveram resolução completa representam a maior parte dos participantes incluídos nos quatro estudos. Em Kumetz *et al*¹⁹, o resultado positivo do tratamento com estrogênio representou 34,9% dos casos, todavia, em 20,9% (9 pacientes), a cirurgia foi indicada por: retenção urinária aguda, recusa do tratamento do estrogênio pelos responsáveis e aglutinação com obstrução urinária iminente. No estudo de Wejde *et al*¹⁸, a taxa de sucesso para o tratamento com estrogênio não apresentou alterações significativas em relação com a duração do tratamento na subdivisão de 0-4 semanas ou >4 semanas, sendo o $p=0,369$. Em McElroy *et al*.¹⁷, as pacientes que realizaram o tratamento com estrogênio obtiveram uma taxa de eficácia quase duas vezes superior em relação ao grupo tratado com o emoliente. As respostas aos tratamentos nos estudos estão descritas a seguir no quadro 4.

Quadro 4. Respostas aos tratamentos para a coalescência das ninfas da infância.

AUTORES	CASOS COM RESOLUÇÃO COMPLETA	EFEITOS COLATERAIS	RECIDIVA DA SINEQUIA
Tazim Dowlut-McElroy <i>et al.</i> ¹⁷	36% para o estrogênio e 19% tratados com emoliente (p=0,210)	Descrição de irritação vulvar para tratamento com estrogênio (1 paciente) e emoliente (1 paciente)	Estudo não descreve a presença de recorrência da sinequia durante as 6 semanas de tratamento
Manal Abdul Rahman Dhaiban <i>et al.</i> ¹⁰	100% de resolução com o tratamento cirúrgico associado ao ATB	Estudo não descreve a presença de efeitos colaterais para tratamento cirúrgico e com antibiótico	Ausência de recorrência em até 6 meses de acompanhamento
Ellen Wejde <i>et al.</i> ¹⁸	35% para o estrogênio e 65% para a separação manual (p < 0,001)	Hipertrofia da glândula mamária, eritema e irritação local. Nenhum efeito colateral foi relatado com a cirurgia.	Estudo descreve recorrência após o tratamento em 44% dos casos do uso de estrogênio e 20% com separação manual
Layne M. Kumetz <i>et al.</i> ¹⁹	34,9% de resolução para tratamento com estrogênio. 100% para a separação manual (cirurgia).	Estudo não descreve a presença de efeitos colaterais	Ausência de recorrência aos 4 meses de tratamento

Fonte: próprio autor

5.5. Avaliação do Risco de Viés e Qualidade dos estudos selecionados

Tabela 2. Risco de viés usando a escala “Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)”

AUTOR	ANO	Processo de randomização	Desvios das intervenções pretendidas	Dados de resultado ausentes	Medição do resultado	Seleção do resultado relatado
Tazim Dowlut-McElroy <i>et al.</i> ¹⁷	2019	●	●	●	X	●

Legenda: ● baixo risco de viés X alto risco de viés

A avaliação quanto ao viés para o estudo de ensaio clínico randomizado foi realizada utilizando a “Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)” como pode ser visualizado acima na tabela 2, obtendo baixo risco na maioria dos seus domínios. O risco de viés relacionado a medição do resultado representa o único domínio com alto risco para o estudo de McElroy *et al.*¹⁷. A escala “Newcastle-Ottawa” foi utilizada para a análise do risco de viés nos estudos de coorte e caso-controle, com os estudos

incluídos nesta revisão obtendo um valor dos domínios de 5 e 7, em um valor máximo de 9. Os resultados estão descritos na tabela 3.

Tabela 3. Risco de viés usando a escala “Newcastle-Ottawa”

AUTORES	ANO	SELEÇÃO	COMPARABILIDADE	EXPOSIÇÃO/ DESFECHO	TOTAL
Manal Abdul Rahman Dhaiban <i>et al.</i> ¹⁰	2021	★★★	★	★	5
Ellen Wejde <i>et al.</i> ¹⁸	2018	★★★	★★	★★	7
Layne M. Kumetz <i>et al.</i> ¹⁹	2006	★★	★	★★	5

Legenda: ★ domínio adequado

6. DISCUSSÃO

Na presente revisão sistemática, é possível observar que a utilização de estrogênio é mais eficaz que o uso de emoliente, possivelmente pela própria etiologia, em que se relaciona a baixa de estrogênio¹. Outrossim, a cirurgia realizada com a separação manual demonstra resultados superiores ao tratamento medicamentoso, no entanto, não é possível determinar a sua real eficácia, devido à natureza dos estudos serem observacionais.

As características gerais das 238 pacientes envolvidas se assemelham ao que é encontrado na literatura, em especial ao período etário inicial, 3 meses de idade, assim como encontrado em Muram D *et al*²⁰ e Leung AK *et al*²¹. O tratamento da coalescência das ninfas ainda é controverso, sendo comum encontrar estudos que não recomendam o tratamento da adesão de lábios internos em casos de meninas assintomáticas²². Em Dhaiban *et al*¹⁰, o tratamento cirúrgico realizado em meninas sem sintomas, perpassa por um contexto sociocultural de um país com um sistema autoritário do Paquistão, em a sinequia dos lábios internos pode gerar ainda mais anseios aos pais em que suas filhas possuem a genitália anormal, fato que pode explicar o tratamento inicial mais invasivo via separação manual.

Outrossim, em Muram D *et al*²⁰, 50% da sinequia dos lábios internos é solucionada de 2 a 3 semanas, e, sua resolução completa, ocorre com 6 semanas. Em consonância, o estudo de McElroy *et al*¹⁷ descreve a comparação do tratamento com estrogênio e emoliente durante seis semanas, diferente de Wejde *et al*¹⁸, que analisou o tratamento subdividindo em um a quatro semanas e acima de quatro semanas, demonstrando a taxa de sucesso para com a duração de 1-4 semanas sendo de 39%, já o tratamento superior a 4 semanas obteve 32% de sucesso, sem considerar o tratamento continuado a partir da vaselina ®. Por fim, Kumetz *et al*¹⁹ traz a orientação de aplicar o estrogênio por quatro semanas, com desmame final de uma semana. A diferença entre a duração entre os tratamentos farmacológicos não reflete em uma mudança no padrão de lise das sinequias, em que a variação dos casos com resolução completa é de 34,9-36%. De maneira oposta, o tratamento com emoliente realizado durante as

seis semanas relatado em McElroy *et al*¹⁷ apresenta a resolução em apenas 19% das meninas, evidenciando uma diferença entre o tratamento tópico feito com estrogênio e emoliente. Considerando o tratamento a partir da separação manual (cirúrgico), o estudo de Dhaiban *et al*¹⁰ aponta 100% dos casos com resolução completa durante os seis meses de acompanhamento após a cirurgia seguida de uma semana de aplicação de antibiótico local, por outro lado, Wejde *et al*⁸, relata 80% dos casos sendo solucionados após a separação manual e posterior uso de vaselina ®, por, no mínimo, 1 mês. A discordância entre a taxa de sucesso no tratamento cirúrgico pode ser resultante ao uso do antibiótico posterior a separação, todavia, é peremptório considerar que há uma diferença entre a duração de cada estudo, e, Dhaiban *et al*¹⁰ apresenta um maior risco de viés, de acordo com a escala de *Newcastle-Ottawa*.

Ademais, o uso de vaselina ® é descrito como uma recomendação em Matos *et al*⁷ após a abertura da sinequia para manter a lubrificação e evitar recidiva. Esse achado é retratado em Wejde *et al*⁸ posteriormente a separação manual e terapia com estrogênio, todavia, ainda assim, a recidiva das sinequias ocorreu em 44% dos casos com o uso de estrogênio e em 20% dos casos com separação manual, com o $p=0,263$, demonstrando que a taxa de recorrência não diferiu de maneira significativa. No estudo de Kumetz *et al*⁹ relata-se, sem especificar o conteúdo, o uso de uma pomada branda a fim de evitar a recidiva após o tratamento com estrogênio e, em Dhaiban *et al*¹⁰ é recomendado o uso de antibiótico tópico, e, em ambos, não se descreve a recorrência das sinequias. De maneira contrária aos estudos incluídos com terapia farmacológica, em McElroy *et al*¹⁷ não é recomendado a continuidade do tratamento após finalizar a conduta recomendada, e, ainda assim, não é retratado recidiva da coalescência, o que torna questionável a relevância da continuidade do tratamento para manter a lubrificação da vulva.

Analisando os efeitos colaterais com o tratamento, nesta revisão, não foi encontrado nenhum efeito adverso relacionado ao tratamento cirúrgico, todavia, em relação ao tratamento com estrogênio tópico, a irritação vulvar prevaleceu entre os sintomas, sendo citado também: hipertrofia da glândula mamária e eritema. É válido ressaltar que apenas McElroy *et al*¹⁷ refere o tipo de estrogênio utilizado, fazendo com que os

achados fiquem inconclusivos em relação aos diferentes tipos de produtos que podem ser utilizados. Ademais, de forma geral, achados estão de acordo com o encontrado na literatura, relatando efeitos adversos como sangramento vaginal, desenvolvimento mamário, irritação da vulvar e erupção cutânea^{4, 11, 23, 24}. Em relação ao tratamento cirúrgico com posterior uso de antibiótico proposto por Dhaiban *et al*¹⁰, apesar de não ser descrito nenhuma resposta adversa ao tratamento, destaca-se a defasagem de estudos correlacionando a lise da sinequias com o uso de antibiótico tópico, sendo necessário ressaltar que a vantagem ao usar antibiótico ainda necessita de mais estudos para ser esclarecida.

Ao comparar o tratamento farmacológico e cirúrgico, é identificado que a separação manual (cirurgia), apresenta uma taxa superior em relação a resolutividade da sinequia se comparado ao tratamento com o estrogênio ou emoliente. Todavia, apenas McElroy *et al*⁷ se enquadra ao ensaio clínico, gerando a conclusão de que o estrogênio é superior ao emoliente, e que os efeitos colaterais com uso do estrogênio costumam ser mínimos. Outrossim, é válido ressaltar que, apesar dos resultados adversos estejam presentes no tratamento com estrogênio, eles não são permanentes, sendo resolvidos quando o uso do tópico é suspenso²⁵. Ademais, realizando a comparação das duas vias de tratamento, o resultado encontrado por Wejde *et al*⁸, revela taxas de recidivas elevadas se comparados com os estudos incluídos que não registraram a recorrência, causando o questionamento se o fator envolvido seria uma má higiene após o procedimento, o que pode ser uma das causas para a coalescência das ninfas¹.

Houve limitações nesta revisão sistemática, uma vez que apenas quatro estudos foram incluídos, além de existir uma heterogeneidade nos tratamentos, bem como uma amostra limitada do número de participantes. Ademais, não existe uma uniformidade em relação a metodologia dos estudos, sendo que apenas um contribuiu para a inclusão de dados potencialmente superiores, diminuindo o risco de viés, que é a partir do ensaio clínico duplo cego. A inserção de estudos coorte reflete em uma fragilidade do estudo observacional se comparado ao experimental, de modo que, eles podem sugerir, mas não conseguem determinar a conduta, além da perda de

seguimento dos participantes gerar um comprometimento da validade dos dados. Dessa maneira, para maior nível de evidência científica é necessário que mais ensaios clínicos sejam conduzidos, preferencialmente, fazendo a comparação do grupo com terapia com estrogênio *versus* a cirurgia por separação manual. Apenas dessa maneira, será possível, de fato, avaliar a eficácia das abordagens terapêuticas para a coalescência das ninfas.

7. CONCLUSÃO

O estudo demonstrou que o tratamento para a coalescência das ninfas ainda não está definido no que consiste em protocolos estabelecidos de quando optar na utilização farmacológica ou cirúrgica.

Embora o estrogênio tenha apresentado maior eficácia quando comparado ao uso do emoliente e a abordagem cirúrgica possivelmente resulte em desfechos mais positivos - incluindo uma menor taxa de recidivas -, a escassez de estudos sobre o tema, especialmente de ensaio clínico randomizado, não nos permite tirar conclusões definitivas sobre o tratamento da coalescência das ninfas na infância. Isso não significa que não estamos confiantes de que esses resultados não mudariam com a adição de mais pesquisas.

REFERÊNCIAS

1. Bussen S, Eckert A, Schmidt U, Sütterlin M. Comparison of Conservative and Surgical Therapy Concepts for Synechia of the Labia in Pre-Pubertal Girls. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* [Internet]. 2016. Cited [2022 Jan 15]; 76(04):390–5. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1558101>
2. Knudtzon S, Haugen SE, Myhre AK. Labial adhesion – diagnostics and treatment. *Tidsskrift for Den norske legeforening* [Internet]. 2017. Cited [2022 Jan 15];137(1):31-35. Available from: <https://doi.org/10.4045/tidsskr.16.0101>
3. Muppala H, Meskhi A. Voiding dysfunction due to long-standing labial fusion in an elderly woman: a case report. *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction* [Internet]. 2009. Cited [2022 Jan 20];20(2):251–2. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00192-008-0684-x>
4. Bacon JL. Prepubertal labial adhesions: Evaluation of a referral population. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. [Internet]. 2002. Cited [2022 Jan 20];187(2):327–32. Available from: <https://doi.org/10.1067/mob.2002.126201>
5. Silva LM, Braz LG, Módolo NSP. Agitação no despertar da anestesia em crianças: aspectos atuais. *Jornal de Pediatria*. [Internet]. 2008. Cited [2022 Jan 22]; 84(2):107–13. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572008000200004>
6. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. *Anatomia Orientada Para Clínica*. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2019.
7. Matos MS, Machado MSC, Oliveira PM, Bari EA, Ramos E, Machado CAC. *Manual de Ginecologia*. 1 ed. Salvador: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; 2017.

8. Moore KL, Persaude TVN, Torchia MG. *Embriologia Clínica*. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2020.
9. Soyer T. Topical Estrogen Therapy in Labial Adhesions in Children: Therapeutic or Prophylactic? *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. [Internet]. 2007. Cited [2022 Apr 20];20(4):241–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2006.09.015>
10. Rahman Dhaiban MA, Chaudhary MA. Manual separation of labial synechiae: A cost-effective method in prepubertal girls. *African journal of paediatric surgery*. [Internet]. 2021. Cited [2022 Apr 21];18(3):139–42. Available from: https://doi.org/10.4103/ajps.AJPS_34_20
11. Macedo A, Leite D. *Ginecologia e Obstetrícia na Infância e na Adolescência*. 1 ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter; 2021
12. Leung AKC, Robson WLM, Kao CP, Liu EKH, Fong JHS. Treatment of Labial Fusion with Topical Estrogen Therapy. *Clinical Pediatrics*. [Internet]. 2005. Cited [2022 Apr 21];44(3):245–7. Available from: <https://doi.org/10.1177/000992280504400308>
13. Tebruegge M, Misra I, Nerminathan V. Is the topical application of oestrogen cream an effective intervention in girls suffering from labial adhesions? *Archives of Disease in Childhood*. [Internet]. 2007. Cited [2022 Apr 24];92(3):268–71. Available from: <https://doi.org/10.1136/adc.2006.110528>
14. Myers JB, Sorensen CM, Wisner BP, Furness PD, Passamaneck M, Koyle MA. Betamethasone Cream for the Treatment of Pre-Pubertal Labial Adhesions. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. [Internet]. 2006. Cited [2022 Apr 24];19(6):407–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2006.09.005>

15. Freitas THP de, Souza DAF de. Corticosteróides sistêmicos na prática dermatológica. Parte I: Principais efeitos adversos. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2007. Cited [2022 Apr 27];82(1):63–70. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962007000100009>
16. Boku A, Hanamoto H, Oyamaguchi A, Inoue M, Morimoto Y, Niwa H. Effectiveness of dexmedetomidine for emergence agitation in infants undergoing palatoplasty: a randomized controlled trial. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)*. [Internet]. 2016. Cited [2022 Apr 28];66(1):37–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2015.01.001>
17. Dowlut-McElroy T, Higgins J, Williams KB, Strickland JL. Treatment of Prepubertal Labial Adhesions: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. [Internet]. 2019. Cited [2022 Aug 19];32(3):259–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2018.10.006>
18. Wejde E, Ekmark AN, Stenström P. Treatment with oestrogen or manual separation for labial adhesions – initial outcome and long-term follow-up. *BMC Pediatrics*. [Internet]. 2018. Cited [2022 Aug 21];18(1)104. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1018-x>
19. Kumetz LM, Quint EH, Fisseha S, Smith YR. Estrogen treatment success in recurrent and persistent labial agglutination. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* [Internet]. 2006. Cited [2022 Aug 25];19(6):381–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2006.09.008>
20. Muram D. Treatment of prepubertal girls with labial adhesions. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* [Internet]. 1999. Cited [2023 Feb 20];12(2):67–70. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1083-3188\(00\)86629-2](https://doi.org/10.1016/s1083-3188(00)86629-2)

21. Leung AK, Robson WL, Tay-Uyboco J. The incidence of labial fusion in children. *Journal of Paediatrics and Child Health* [Internet]. 1993. Cited [2023 Feb 21];29(3):235–6. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.1993.tb00495.x>
22. Leung AKC, Robson WLM, Kao CP, Liu EKH, Fong JHS. Treatment of Labial Fusion with Topical Estrogen Therapy. *Clinical Pediatrics*. [Internet]. 2005. Cited [2023 Feb 25];44(3):245–7. Available from: <https://doi.org/10.1177/000992280504400308>
23. Eroğlu E, Yip M, Oktar T, Kayiran SM, Mocan H. How Should We Treat Prepubertal Labial Adhesions? Retrospective Comparison of Topical Treatments: Estrogen Only, Betamethasone Only, and Combination Estrogen and Betamethasone. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. [Internet]. 2011. Cited [2023 Mar 10];24(6):389–91. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2011.07.015>
24. Mayoglou L, Dulabon L, Martin-Alguacil N, Pfaff D, Schober J. Success of Treatment Modalities for Labial Fusion: A Retrospective Evaluation of Topical and Surgical Treatments. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* [Internet]. 2009. Cited [2023 Mar 10];22(4):247–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2008.09.003>
25. Granada C, Sökkary N, Sangi-Haghpeykar H, Dietrich JE. Labial Adhesions and Outcomes of Office Management. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* [Internet]. 2015. Cited [2023 Mar 23];28(2):109–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2014.06.004>

ANEXO

A – Registro no PROSPERO

28/03/2023, 22:02

https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=368286


PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

Therapeutic approach to coalescence of nymphs in childhood: a systematic review.

Mariana da Silva, Márcia Machado

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

Citation

Mariana da Silva, Márcia Machado. Therapeutic approach to coalescence of nymphs in childhood: a systematic review.. PROSPERO 2022 CRD42022368286 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022368286

Review question

Is pharmacological treatment better than surgical treatment in cases of nymphal coalescence in childhood?

Searches

The population studied will be represented by prepubescent girls. In carrying out the article search, four electronic databases were used: PubMed, The Cochrane Library, SciELO and LILACS. In addition to manually searching for articles that were a reference to the articles selected by the databases described above in order to be added to the study. Studies published from 2005 to 2022, in English, Spanish or Portuguese, will be included. In addition, articles of experimental design (clinical trials) or observational (cohort and case-control studies) will be selected.

Types of study to be included

We will include clinical trials, cohort studies and case-control studies

Condition or domain being studied

Coalescence of nymphs

Participants/population

Inclusion: Girls with nymph coalescence in infancy

Exclusion: Adults and seniors

Intervention(s), exposure(s)

Every pharmacological intervention provided for the coalescence of the nymphs

Comparator(s)/control

https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=368286

1/4

28/03/2023, 22:02

https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=368286

Girls with coalescence of nymphs who underwent surgical treatment

Main outcome(s)

To compare the efficacy of pharmacological and surgical treatment for coalescence of nymphs in infancy.

Additional outcome(s)

- To analyze recurrences of vulvar synechiae after drug treatment.
- To analyze recurrences of vulvar synechiae after surgical treatment.

Data extraction (selection and coding)

In the data extraction process, criteria were established to be observed in each selected article, namely: methods (study design, duration, location and eligibility criteria), participants (gender, age group and number), interventions and results (analysis of primary and secondary outcomes).

Risk of bias (quality) assessment

To perform the bias analysis of the selected articles, the instrument "Cochrane risk of bias (RoB) tool" was used, being used in articles with the type of randomized clinical trial so that, later, it is classified as low risk of bias or high risk of bias. The Newcastle-Ottawa Scale was used for selected cohort and case-control studies. The tools were used by two researchers in order to avoid conflicts.

Strategy for data synthesis

Our systematic review will follow the PRISMA checklist.

Titles and abstracts: After carrying out the search strategy, the selection of articles began through analyzes carried out by two authors, independently. Initially, the abstract of each of the articles was read, analyzing which ones were suitable according to the pre-established eligibility criteria, with the exclusion of those who fit the exclusion criteria, with the registration of the reason for illegibility, organized into an Excel spreadsheet. Then, the pre-selected articles were read in full, in order to maintain the quality of the systematic review. To analyze the quality of the selected articles, the STROBE questionnaire was used for observational studies and CONSORT for randomized clinical trials.

Analysis of subgroups or subsets

None planned

Contact details for further information

Mariana da Silva
marianabarauna99@gmail.com

Organisational affiliation of the review

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Review team members and their organisational affiliations

Miss Mariana da Silva. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
Professor Márcia Machado. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Type and method of review

Systematic review

Anticipated or actual start date

01 May 2022

Anticipated completion date

https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=368286

2/4

28/03/2023, 22:02

https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=368286

01 April 2023

Funding sources/sponsors

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Conflicts of interest**Language**

English, Portuguese-Brazil

Country

Brazil

Stage of review [1 change]

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Animals; Humans; Ixodes; Nymph

Date of registration in PROSPERO

20 November 2022

Date of first submission

09 November 2022

Stage of review at time of this submission [1 change]

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	Yes
Data extraction	Yes	Yes
Risk of bias (quality) assessment	Yes	Yes
Data analysis	Yes	Yes

Revision note

Were made update about the stage of review at time.

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.

28/03/2023, 22:02

https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=368286

The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

Versions

20 November 2022
20 November 2022
27 March 2023

PROSPERO

This information has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. The registrant confirms that the information supplied for this submission is accurate and complete. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.

https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=368286

4/4

*York.ac.uk. 2022 [cited 2023 Mar 30]. Available from:
https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=368286*