

PROTÓCOLOS QUE UTILIZAM RADIOFREQUÊNCIA NÃO ABLATIVA EM SINTOMAS URINÁRIOS DE MULHERES

PROTOCOLS USING NON-ABLATIVE RADIOFREQUENCY IN URINARY SYMPTOMS IN WOMEN

Autores: Isabella dos Santos Rodrigues de Jesus¹, Cristina Aires Brasil².

1. Acadêmico do Curso de Fisioterapia da Bahiana – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Bahia, Brasil.
2. Fisioterapeuta, mestre em Medicina e Saúde pública pela EBMSP, graduada em fisioterapia pela escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), pós-graduada em fisioterapia uroginecológica e obstetrícia. Fisioterapeuta e pesquisadora do CAAP (Centro de Atenção ao Assoalho Pelvico). Especialista em Saúde da mulher pela ABRAFISMI.

Resumo

Introdução: O uso da radiofrequência não ablativa vem crescendo e se popularizando nas doenças do assoalho pélvico. Apesar do uso desta terapia entre os fisioterapeutas, pouco se sabe sobre sua eficácia nos sintomas urinários. **Objetivo:** Descrever os protocolos que utilizam a radiofrequência não ablativa para os sintomas urinários de mulheres. **Material e Métodos:** foi realizada uma pesquisa bibliográfica no PubMed, Web of Science, Lilacs, Scielo e Google acadêmico, procurando estudos que incluíssem participantes com queixas geniturinárias tratado com radiofrequência não ablativa. Foram incluídos artigos em português, espanhol e inglês, no período de 2003 a 2023 e estudos primários de intervenção, ensaios clínicos randomizados e estudos piloto que abordassem sobre a radiofrequência não ablativa nos sintomas urinários de mulheres. **Resultados:** Houve um total de 15.292 estudos, foram rastreados e analisados após a busca da base de dados supracitados e as referências dos estudos juntamente analisada. Após a análise de elegibilidade dos critérios de inclusão e exclusão foram incluídos nessa *scoping review* um total de 12 estudos, que foram avaliados metodologicamente pela PEDro. **Conclusão:** Concluiu que, diante do exposto anteriormente foi observado que o protocolo mais utilizado em mulheres utilizando a radiofrequência não ablativa, teve aplicação no canal vaginal, grandes e pequenos lábios, meato externo, clitóris e introito vaginal e grandes lábios de forma isolada, com uma intensidade que variaram entre 30° a 47°, mantendo um tempo de aplicação entre 2 a 20 min, sendo realizado 5 sessões uma vez por semana.

Summary

Introduction: The use of non-ablative radiofrequency has been growing and becoming popular in pelvic floor diseases. Despite the use of this therapy among physiotherapists, little is known about its effectiveness in urinary symptoms.

Objective: To describe protocols that use non-ablative radiofrequency for urinary symptoms in women.

Material and Methods: a literature search was carried out in PubMed, Web of Science, Lilacs, Scielo and Google Scholar, looking for studies that included participants with genitourinary complaints treated with non-ablative radiofrequency. Articles in Portuguese, Spanish and English were included, from 2003 to 2023, as well as primary intervention studies, randomized clinical trials and pilot studies that addressed non-ablative radiofrequency in urinary symptoms in women.

Results: There were a total of 15,292 studies, they were tracked and analyzed after searching the aforementioned database and the references of the studies analyzed together. After analyzing the eligibility of the inclusion and exclusion criteria, a total of 12 studies were included in this scoping review, which were methodologically evaluated by PEDro.

Conclusion: I conclude that, in view of the above, it was observed that the protocol most used in women using non-ablative radiofrequency was applied to the vaginal canal, labia majora and minora, external meatus, clitoris and vaginal introitus and labia majora in isolation, with an intensity that varied between 30° and 47°, maintaining an application time between 2 and 20 min, with 5 sessions being carried out once a week.

INTRODUÇÃO

Os sintomas gênito-urinários são caracterizados como aumento ou diminuição da frequência miccional, incontinência, urgência, noctúria, hesitação, esforço, jato fraco, jato intermitente, manobras de contenção, sensação de esvaziamento incompleto, gotejamento pós-miccional, dor genital ou do trato urinário inferior⁽¹⁾. De acordo com a International Continence Society(ICS), a incontinência urinária IU) é definida como uma condição na qual há queixa de qualquer perda involuntária de urina. Trata-se de um problema social ou higiênico que, muitas vezes, é equivocadamente associada como problema natural que surge do envelhecimento. Isso pode levar a um quadro clínico de depressão, isolamento e vergonha, prejudicando o convívio social^(2,3). A prevalência da IU em mulheres é de 27,6% enquanto nos homens é de 10,5%. Nas mulheres entre 40 - 49 anos, a prevalência pode chegar a 35%, podendo atingir até 50% das mulheres em alguma fase de suas vidas^(4,5).

Um dos fatores de risco é a idade, uma vez que no envelhecimento ocorre diminuição das fibras de colágeno, substituição de tecido muscular por tecido adiposo e diminuição nos níveis de estrógeno, no qual é responsável pela captação da uretra⁽⁶⁾. Com a idade vem a climatério, período em que o corpo da mulher passa por uma série de mudanças, como diminuição dos níveis de estrogênio, diminuição do fluxo sanguíneo e o epitélio genital fica mais fino, fica pálido, conseqüentemente com menos colágeno e elastina. A síndrome geniturinária da menopausa (GSM) é um conjunto de sinais e sintomas resultantes de alterações histológicas, anatômicas e clínicas do trato geniturinário. Por conta desse processo, surgem sintomas genitais, sexuais e urinários que são: urgência urinária, aumento de frequência noturna e diurna, infecções urinárias de repetição e IU^(7,8).

Dentre as opções de tratamento para a incontinência urinária, existem os fármacos que utilizam medicamentos que inibam a contração involuntária do detrusor ou que causem relaxamento. Existem três classes de medicamentos: os anticolinérgicos, β -adrenérgicos e o α -adrenérgicos que estimulam a contração da musculatura uretral, aumentando a pressão de fechamento da uretra⁽⁹⁾. No tratamento cirúrgico utilizam técnicas como: Slings Retropúbicos (RT-TVT),

Transobturatórios (TO-TVT) e Médio-Uretral (MUS). No caso dos slings, o procedimento visa corrigir a hipermobilidade uretral e pode envolver o uso de malha sintética, sutura ou tecido autólogo(10). Por fim, o tratamento fisioterapêutico que é a primeira opção de tratamento pode ser realizado através de: biofeedback, mudanças comportamentais, a eletroestimulação neuromuscular, os cones vaginais e a cinesioterapia(11). O principal objetivo da fisioterapia é restaurar os músculos do assoalho pélvico e fortalecê-los, já que na maioria dos tipos de incontinência urinária há diminuição da força dessa musculatura(11).

Uma das formas da atuação da fisioterapia é por meio da radiofrequência (RF), que é uma onda de alta frequência cujo principal mecanismo de ação é a regeneração do colágeno. A sua aplicabilidade na incontinência urinária de esforço (IUE) em mulheres ocorre de três formas principais: transvaginal, intrauretral e não invasiva (meato uretral intravaginal, extravaginal e extravaginal)(12). O calor gerado pela RF promove a desnaturação do colágeno e tem a quebra das ligações de hidrogênio das moléculas de água, o que estabiliza a estrutura molecular intra e extra do colágeno tipo I pela contração imediata de suas fibras, causando encurtamento linear e aumento do tamanho das fibras de colágeno(13).

Assim, justifica-se a importância da *Scoping Review* (SR), a qual se propõe a descrever os protocolos que utilizam a radiofrequência (RF) nos sintomas urinários de mulheres, tendo em vista que é uma técnica relativamente nova e não se sabe direito o efeito da sua eficácia.

MATERIAL E MÉTODOS

O *Scoping Review* (SR), adotado para a realização deste trabalho, consiste em uma revisão sistematizada e abrangente, destinada a identificar estudos relevantes e lacunas de pesquisas na literatura. As SRs configuram uma forma de abordagem cada vez mais popular para revisar e mapear as evidências de pesquisas em saúde. Além disso, mantém a característica de ser uma revisão metódica, transparente e reprodutível a fim de empreender uma revisão sistemática completa(14,15).

O protocolo da SR foi baseado no método de Arksey e O'Malley como referência, assim como na revisão de Levac *et al* e desenvolvida posteriormente pelo Instituto Joanna Briggs (JBI) (16,17). Foram seguidos os seis passos

metodológicos da SR: (1) a identificação da questão de pesquisa; (2) a identificação de estudos relevantes (busca de estudos relevantes); (3) a seleção dos estudos; (4) mapeamento de dados; (5) a separação, sumarização e relatório de resultados, e (6) consulta (opcional) com as partes interessadas (14,17).

Para a elaboração da revisão, utilizou-se a estratégia PICO para formulação da pergunta, sendo “P” para *population*/população, “I” fenômeno de interesse, e “Co” para contexto. A questão elaborada para esse estudo é: quais os protocolos disponíveis na literatura existente sobre o uso da radiofrequência não ablativa nos sintomas urinários de mulheres?

Frente ao exposto, para selecionar os estudos, torna-se fundamental dispor de critérios de seleção e de exclusão previamente definidos(15). Como critérios de inclusão, foram adotados artigos que abordaram a radiofrequência não ablativa nos sintomas urinários de mulheres, foram incluídos estudos primários de intervenção, ensaios clínicos randomizados e estudos piloto.

Foram incluídos artigos em português, espanhol e inglês, no período de 2003 a 2023. Os estudos que não descreveram adequadamente o protocolo utilizado foram excluídos da revisão.

Para a coleta, usou-se estratégias de busca nas diversas fontes, inclusive na Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Sistema de Análise e Recuperação de Literatura Médica Online (PubMed / MEDLINE), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), ferramenta *Google Scholar*, *Web of Science* via portal Periódico CAPES e busca manual nas bases de dados, consulta aos especialistas e nas referências dos artigos incluídos.

Nessa perspectiva, para a verificação dos estudos em andamento foram consultadas as seguintes bases de dados de registro de ensaios clínicos: Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC) (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br>), *Clinical Trials* (clinicaltrials.gov), *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro) (<https://www.pedro.org.au>), Cochrane Library (<http://www.cochranelibrary.com>) e no Joanna Briggs Institute (<http://joannabriggs.org>).

Os descritores e palavras-chave de acordo a consulta ao Decs (Descritores em Ciências da Saúde) e Mesh (*Medical Subject Headings*) foram: *Radiofrequency*, *Radiofrequency non invasive*, *Pulsed radio frequency treatment*, *Non-ablative radio*, *Radiofrequency treatment*, *urinary incontinence*, *urinary incontinence stress*, *female genitourinary disease*, *genitourinary symptoms*. As mesmas associações foram

realizadas em português e espanhol. Nas buscas foram utilizados os devidos operadores booleanos (AND, OR e NOT). A estratégia de busca foi: (*Radiofrequency OR Radiofrequency non invasive OR Pulsed radio frequency treatment OR Non-ablative radio frequency OR Radiofrequency treatment*) AND (*urinary incontinence OR urinary incontinence stress OR female genitourinary disease OR genitourinary symptoms*).

Foram realizados a leitura dos títulos e resumos de estudos encontrados através da estratégia de busca ou provenientes de fontes adicionais, avaliados de forma independente por dois revisores (C.A.B e I.S.R.J) para identificar quais estudos se enquadram nos critérios de inclusão descritos acima.

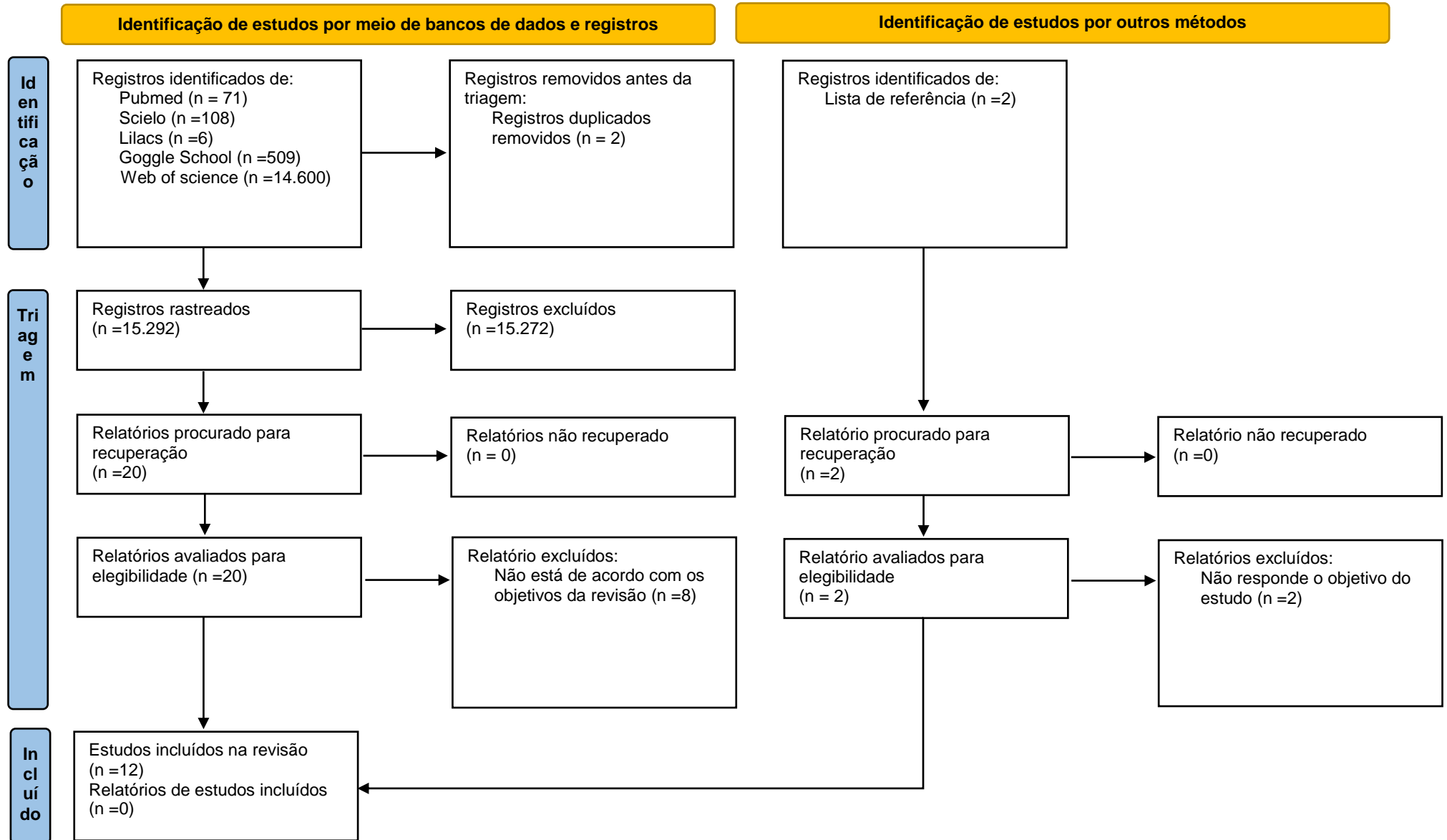
Os estudos potencialmente elegíveis foram lidos na íntegra e avaliados de forma independente para a elegibilidade. Qualquer discordância entre os revisores sobre a elegibilidade dos estudos específicos foi resolvida por meio de uma discussão com um terceiro revisor (A.Q.L). Ademais, as referências bibliográficas foram revisadas com o objetivo de encontrar mais algum artigo de interesse para este estudo.

Um formulário padronizado foi usado para extrair os dados dos estudos incluídos, para avaliação da qualidade do estudo e síntese de evidências. As informações extraídas foram: autor e ano; origem do artigo (tese, dissertação ou monografia); objetivos (artigo ou pesquisa); tamanho da amostra; metodologia; tipo da intervenção; duração da intervenção; resultados e efeitos adversos. Foram registrados todos os dados numéricos fornecidos pelos estudos como média, desvio padrão, odds ratio, risco relativo, intervalo de confiança, tempo de seguimento e perdas.

RESULTADOS

O processo de busca e identificação dos estudos inseridos na revisão estão resumidos na Figura1. Foi identificado um total de 15.292 estudos. Após a leitura de título e resumo, 15.272 foram excluídos e outros 20 foram selecionados para leitura de texto completo. Após análise, 12 estudos preencheram os critérios de elegibilidade, permanecendo no Scoping Review para análise.

Figura 1. Fluxograma do processo de busca e identificação dos estudos



Características dos estudos

O Quadro 1 resume as características descritivas dos ensaios incluídos no Scoping Review, compreendendo um total de 283 indivíduos do sexo feminino. As datas de publicação variaram de 2016 a 2022. Todos os artigos utilizaram a radiofrequência não ablativa para os desfechos de sintomas urinários e desfechos secundários, como satisfação sexual; força; endurece; aparência vaginal, Vaginite Atrófica.

Em relação aos sintomas urinários, diferiu somente quanto ao local de aplicação, que variou entre: quatro artigos aplicaram no canal vaginal, dois aplicaram no canal vaginal e grandes e pequenos lábios, dois aplicaram no meato externo, um aplicou no clitóris e introito vaginal, um em grandes lábios e dois não citam o local de aplicação.

Sob o tempo de aplicação, três artigos aplicaram por cinco minutos, três artigos aplicaram por dois minutos, um artigo aplicou quinze minutos, um artigo aplicou dez minutos, um artigo aplicou vinte minutos, um artigo aplicou oito minutos e dois artigos não classificaram o tempo de aplicação. Já na perspectiva da temperatura, dois utilizaram 40° a 42°C, um 45°C, dois 39° a 41°C, um 43°C, um 40°C, um 42° a 45°C, um 47°C, um 41°C e dois não citaram a temperatura que utilizaram,

Quanto às semanas de tratamento, três artigos fizeram 03 sessões uma por semana, dois artigos realizaram 05 sessões uma por semana, um artigo realizou 04 sessões uma por semana, um artigo fez de 04 a 06 sessões por semana, um artigo realizou 03 sessões por semana a cada 04 semanas, e quatro artigos não quantificaram quantas sessões foram realizadas.

Todos os estudos não houve efeitos adversos relatados pelos pacientes, entre 12 artigos apenas 02 tiveram grupo controle, e foram randomizados, além disso, os mesmos obtiveram cálculo amostral, sendo realizado pela calculadora WINPEA e C- POWER.

Quadro 1: PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DOS ARTIGOS DA RADIOFREQUÊNCIA EM SINTOMAS URINÁRIOS DE MULHERES, 2016 - 2022

AUTOR, ANO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO	TÉCNICA	DESFECHOS	RESULTADOS	EFEITOS ADVERSOS
Leibaschoff, 2016 E1 ⁽¹⁸⁾	Prospectivo, duplo cego controlado e randomizado.	n=20 (10 grupo RF e 10 grupo controle). Incluídas mulheres com sintomas urinários e/ou frouxidão vaginal. A IUE foi confirmada pelo teste de esforço em pé.	Não ablativa, intravaginal, monopolar, controle da temperatura transcutânea. Aparelho ThermiVa, 460KHz, com o tempo de 3-5 min em cada zona, com uma temperatura de 40 – 45°C. Utilizado gel. Zonas: lábio maior, menor, canal vaginal (2cm a 10cm de profundidade). Foram realizados 3 tratamentos a cada 4 semanas.	Desfecho primário: International Consultation on Incontinence Short Form (ICIQ-SF), Urogenital Distress Inventory (UDI-6). Modificação histológica na junção uretrovesical. Desfecho secundário: satisfação cm o tratamento avaliado através da EVA.	Foi encontrado uma redução significativa dos sintomas urinários avaliado pelo ICIQ-SF e UDI-6 entre os grupos, (p<0,05). Bem como houve uma redução do EVA significativa no grupo RF, o que não foi encontrado no grupo controle.	Não foi relatado efeitos adversos.
Vicariotto, 2016 E2 ⁽¹⁹⁾	Prospectivo	n=12 mulheres, com no mínimo uma idade de 50 anos, teste negativo para gravidez, exame de citologia normal e ausência de prolapso.	RF não ablativa, dinâmica quadripolar – DQRF , para os sintomas urinários, foram 4 sessões com duração de 5 min, temperatura de 40-42°C. Uso de gel. Zonas: canal vaginal	EVA para avaliar os sintomas (antes do tratamento, após a última sessão, depois de 30 dias e após 60 dias).	EVA: 5,5 ±2,6, 3,0±1,9; 2,9±1,6 e 2,6±1,5 (antes do tratamento, após a última sessão, depois de 30 dias e após 60 dias, respectivamente), apresentou uma redução significativa do baseline com todos seguimentos	Não apresentou efeito adverso.

			por trás do anel himenal.			
Lalji, 2017 E3²⁰	Prospectivo, multicêntrico, não randomizado.	n=27 mulheres, no mínimo nível 2 no ICIQ-UI e máximo de 5 no VVLQ. Excluídas mulheres com ITU, citologia positiva.	RF monopolar não ablativa (Exilis Ultra 360, BTL Industries INC, boston, MA). Realizado 3 sessões uma vez por semana, Intra-vaginal: mucosa do introito vaginal, canal vaginal (aproximadamente 10 cm), total de 5 min. Extra-vaginal: grandes lábios por 3 min em cada e no períneo por 3 min	O ICIQ-IU foi avaliado antes do tratamento, após a última sessão e após 1 mês.	A frequência de IU reduziu significativamente de 2,15±1,03 para 1±0,78 após a última sessão e depois de um mês reduziu para 0,44±0,55. Os domínios frequência, volume e interferência na QV reduziram de forma significativas. Após o tratamento 81% dos pacientes relataram está satisfeito ou muito satisfeito com o tratamento da IUE. Nenhuma paciente relatou está insatisfeito com o tratamento.	Não foi observado nenhum efeito adverso
Vicariotto, 2017 E4²¹	Estudo Prospectivo	n=25 mulheres com sintomas de frouxidão vaginal, disúria, incontinência urinária ou secura vaginal. A avaliação foi realizada pela queixa da paciente.	RF quadripolar não ablativa, 4 ou 6 sessões com intervalo de 14 dias, com temperatura entre 40-42°C. Duração do procedimento de 15 minutos. EVA	EVA para avaliar os sintomas urinários após a última sessão de RF e após 12 meses.	Apresentou uma modificação do EVA após a última sessão de RF, porém o efeito não foi sustentado nos 12 meses, sendo indicado realização de mais sessões da RF.	Não foi observado nenhum efeito adverso.
Lordelo, 2017 E5²²	Estudo Piloto	n=10 mulheres, com sintomas de IUE, sem sintomas de urgência e com um Pad Test >1grama. Excluídas: prolapso, doença neurológica crônica	RF monopolar não ablativa, não invasiva (Spectra G2Tonederm), frequência de saída de 0,5MHZ, temperatura de 39-41°C, mantida	Pad Test de uma hora (início, final do tratamento, 1, 2 e 3 mês depois). Satisfação com o tratamento pela escala	Ao final do tratamento 70% das mulheres reduziram o Pad Test, ao final do 1 mês todos os pacientes reduziram o Pad Test. 90% das	Não foi observado nenhum efeito adverso.

		degenerativa, resíduo miccional, dispositivos intrauterino, gestantes e mulheres que já tivessem realizado outra terapia para a IUE.	por 2 minutos, aplicada em meato externo uretral. 5 sessões (1 vez por semana)	de Likert.	mulheres relataram está satisfeita com o tratamento. Houve uma redução do pad test até o 3 mês com (p<0,05).	
--	--	--	--	------------	--	--

AUTOR, ANO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO	TÉCNICA	DESFECHOS	RESULTADOS	EFEITOS ADVERSOS
Caruth, 2018 E6 ²³	Estudo Prospectivo	N= 30 mulheres com com sintomas de flacidez vaginal e relaxamento pélvico Excluídas: uso de dispositivos, implantes, história atual de câncer, distúrbios cardíacos, gravidez, terapia de reposição hormonal, diabetes, distúrbios hemorrágicos	RF bipolar (Votiva, InModeM D) Temperatura: 43°C Zonas: canal vaginal e lábio externo.	Uso de dois questionários: IIQ-7 e ICIQ-UI para avaliar sintomas de IUE	Melhorias significativas foram encontradas em 2 meses de acompanhamento, em comparação com o estado inicial (p < 0,001)	Não foi relatado efeitos adversos.

AUTOR, ANO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO	TÉCNICA	DESFECHOS	RESULTADOS	EFEITOS ADVERSOS
------------	----------------	-----------	---------	-----------	------------	------------------

<p>Brasil, 2018</p> <p>E7²⁴</p>	<p>Estudo piloto randomizado</p>	<p>n=22 mulheres, com sintomas de IUE, sem sintomas de urgência e com um Pad Test >1grama. Foram excluídas aquelas que apresentaram déficit cognitivo, relato de doença psiquiátrica e/ou neurológicas, déficit sensorial em região genital, presença de prolapsos, perda urinária por urgência, portadoras de marcapasso e gestantes.</p>	<p>RF monopolar não ablativa, não invasiva (Spectra G2Tonederm), frequência de saída de 0,5MHZ, temperatura de 39-41°C, mantida por 2 minutos, aplicada em meato externo uretral. 5 sessões (1 vez por semana)</p>	<p>Pad Test de uma hora antes do tratamento e após a última semana do RF;</p> <p>e aplicação dos questionários Female Sexual Function Index (FSFI) e King's Health Questionnaire (KHQ).</p>	<p>Satisfação com o tratamento pela escala de Likert. redução da perda urinária através do diário miccional; aumento da força, endurance, resistência e fast do esquema PERFECT (p<0,05 para todos) e impacto positivo do KHQ no domínio de limitação física e gravidade dos sintomas (p<0,05).</p>	<p>Não foi relatado efeitos adversos.</p>
AUTOR, ANO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO	TÉCNICA	DESFECHOS	RESULTADOS	EFEITOS ADVERSOS
<p>Razzaghi M, 2021</p>	<p>Estudo piloto de segurança</p>	<p>n=28 mulheres, que sofrem de IUE e hiper mobilidade na saída da bexiga (com base no histórico médico completo, exame físico, teste do absorvente e teste de cotonete)</p> <p>Foram excluídas se tivessem história clínica de incontinência mista ou de urgência, pressão basal do ponto de vazamento de 60</p>	<p>Aplicador intravaginal de RF quádrico (dispositivo Higgs CRF Generator).</p> <p>A primeira fase foi a RF térmica que aqueceu a parede vaginal até 40°C por 10 minutos</p> <p>A segunda etapa foi a RF contrátil para simular um exercício</p>	<p>Os pacientes foram submetidos a consultas de acompanhamento antes do tratamento (linha de base) e também 1 mês, 6 meses e 12 meses após o tratamento.</p> <p>E aplicações dos questionários qualidade de vida para incontinência urinária (I-</p>	<p>A avaliação da satisfação dos pacientes aos 12 meses revelou que 61% dos pacientes estavam extremamente satisfeitos, 24% estavam satisfeitos e 15% eram neutros com o tratamento com base nas respostas ao questionário em escala Likert</p> <p>A média basal da pontuação total do I-QOL</p>	<p>Não foi relatado efeitos adversos.</p>

E8 ²⁵		<p>cm H₂O ou menos, volume residual pós-miccional de 50 mL ou mais, infecção do trato urinário, prolapso uterino e/ou vaginal grau III, doenças neurológicas crônico-degenerativas, irradiação vesical ou pélvica prévia, ou se tivessem história prévia de tratamento de IUE</p>	<p>aeróbio dos músculos da mucosa e do assoalho pélvico por 20 minutos.</p> <p>O tratamento foi realizado com RF contrátil pulsada de 20-40 W e 1000-300 kHz com frequência de massagem de 1 a 300 Hz para exercício muscular.</p> <p>Foi realizada uma sessão por semana num total de 3 sessões com duração de 30 minutos cada</p>	<p>QOL), diário miccional de um dia, Teste de cotonete, frequência diária de episódios de incontinência e teste do absorvente de 24 horas.</p>	<p>para todos os 28 indivíduos foi de 48,46 ± 4,10.</p> <p>Foi observada uma redução no número de episódios diários de vazamento e no teste Q-tip em qualquer consulta de acompanhamento (<i>P</i> = 0,001).</p>	
<p>Vanaman Wilson MJ, 2018</p> <p>E9²⁶</p>	<p>Este estudo prospectivo e não randomizado</p>	<p>n= 10 mulheres adultas com frouxidão vulvovaginal primária ou secundária auto descrita como leve a moderada, com ou sem vaginite atrófica, e disfunção orgástica e/ou IUE.</p> <p>Foram excluídos da participação se tivessem histórico de uso crônico de esteróides sistêmicos ou medicamentos imunossupressores, um dispositivo médico implantado, como um marca-passo, um histórico de</p>	<p>Os indivíduos foram submetidos a três tratamentos de protocolo padrão RF transcutâneo com temperatura controlada no tecido vulvovaginal usando o dispositivo ThermiVa (Thermi) em intervalos de 4 semanas.</p> <p>Foi aplicada ao canal vaginal e aos grandes e pequenos lábios através de uma sonda especializada.</p>	<p>5 indivíduos que se voluntariaram para a avaliação histológica foram submetidos a biópsias pré e pós-tratamento</p> <p>Duas semanas antes da sessão inicial de tratamento, foi realizada biópsia por punch dos grandes lábios direitos com lâmina circular de 3 mm</p> <p>Uma biópsia do canal vaginal direito, logo proximal ao intróito,</p>	<p>No dia 10, a VVL avaliada pelo investigador melhorou significativamente de uma média de 2,6 6 0,5 no início do estudo para 1,6 6 0,5 (<i>p</i> = 0,001)</p> <p>No Dia 10, a melhoria média dos sintomas AV em relação ao valor basal foi de 1,4 6 0,9 (<i>p</i> = 0,048)</p> <p>A média basal de satisfação sexual dos indivíduos foi de 2,8 6 1,1. Isto melhorou</p>	<p>Não foi relatado efeitos adversos.</p>

		<p>cirurgia pélvica ou tratamento prévio de RF pélvica dentro de 5 anos, um exame de Papanicolau anormal dentro do 24 meses anteriores, distrofia ou dermatite vulvovaginal grave, prolapso uterino, incontinência urinária grave (mais de 10 episódios diários) e história de herpes genital com lesões ativas nos últimos 6 meses. Os indivíduos também foram excluídos se estivessem grávidas ou amamentando, ou se tivessem um dispositivo intrauterino de cobre instalado</p>	<p>Foi realizado um tempo de 3 a 5 minutos, para um tempo total de tratamento de 30 minutos. A configuração de temperatura alvo foi de 42 a 45°C</p>	<p>também foi realizada com pinça de biópsia Kevorkian.</p> <p>60 dias após o tratamento final (Dia 120), biópsias pós-tratamento foram retiradas do canal vaginal esquerdo e dos grandes lábios para comparação</p>	<p>ligeiramente para 3,3 6 1,1 no Dia 10 e 3,7 6 1,3 no Dia 30 (p = 0,31 e 0,12, respectivamente)</p> <p>No Dia 10, 37,5% dos indivíduos (3 de 8) relataram 51% Melhora de 75% nos sintomas da IUE. No dia 30 44,4% dos indivíduos (4 de 9) relataram pelo menos 50% de melhora No Dia 60, 66,7% dos indivíduos (6 de 9) relataram melhora de pelo menos 50%, Na visita final no Dia 120, 55,6% (5 de 9) tinham pelo menos 50% de melhoria na IUE (p = 0,86, 0,19 e 0,30, respectivamente).</p>	
AUTOR, ANO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO	TÉCNICA	DESFECHOS	RESULTADOS	EFEITOS ADVERSOS
<p>Eman A. Elhosary ,2022</p> <p>E10²⁷</p>	<p>Ensaio prospectivo, randomizado, duplo-cego, pré-pós-teste e controlado</p>	<p>n=40 mulheres com diagnóstico de IUE leve e moderada, avaliada pelo Índice de Gravidade de Sintomas de Incontinência</p> <p>Foram excluídos os participantes que apresentavam diabetes, hipertensão, doenças cardíacas, câncer de bexiga, doença urológica congênita, neuropatia e bexiga neurogênica, hiperatividade do detrusor e interferência cirúrgica na bexiga ou uretra.</p>	<p>A escala visual analógica (VAS) é uma ferramenta de avaliação gráfica usada pelos pacientes para medir a gravidade dos sintomas da incontinência de esforço</p> <p>Dispositivo TECAR: MCRR. É um dispositivo RF INDIBA® 448 kHz que possui um</p>	<p>O desfecho primário foi a força dos MAP medida pelo perineômetro</p> <p>A gravidade da IUE, determinada pelo índice de gravidade da incontinência urinária e EVA</p>	<p>Houve uma redução significativa (p 0,05) na EVA e no índice de gravidade dos sintomas de incontinência e um aumento significativo no perineômetro</p>	<p>Não foi relatado efeitos adversos.</p>

			eletrodo vaginal/ou reto O tratamento incluiu 12 sessões de RF, 3 vezes por semana durante 4 semanas durante 20 min em um nível subtérmico			
Sejal Ajmera Desai, 2021 E11 ²⁸	Estudo intervencionista de braço único	n=48 mulheres com queixas e/ou sintomas de MS, IUE ou ambos foram excluídas outras queixas, como bexiga hiperativa, lesões vulvares concomitantes ou doenças como líquen escleroso e atrófico, resultados anormais do teste de Papanicolaou, sangramento vaginal e largura vaginal superior a 3 dedos	Um dispositivo ThermiVa (ThermiAesthetics, Southlake, TX) foi utilizado para realizar o tratamento TTRCF da região vulvovaginal. A parede anterior é tratada durante 8 minutos e os 3 quadrantes subsequentes durante 5 minutos cada, a uma temperatura definida de 47°C. Para aplicação vulvar, a sonda é utilizada com movimentos circulares à temperatura de 40°C por 2 minutos em cada lábio e 1 minuto no clitóris e intróito.	A DS e a gravidade da IUE foram avaliados com o questionário Female Sexual Function Index (FSFI) e o ICIQ-UI-SF	Os escores totais do FSFI pré-procedimento variaram de 2,6 a 32,4 (média [desvio padrão], 21,77 [6,87]) e os pós-procedimento de 2,6 a 33,4 (média, 25,79 [6,93]). A pontuação média total do FSFI mostrou um aumento de 18,47% após o tratamento ($P < 0,00001$) A pontuação média pré-tratamento do ICIQ-UI-SF foi 10,10 [4,89] e a respectiva pontuação pós-tratamento 4,81 [4,45] ($P < 0,00001$)	Não foi relatado efeitos adversos.
AUTOR, ANO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO	TÉCNICA	DESFECHOS	RESULTADOS	EFEITOS ADVERSOS
Pinheiro C, 2021	Este estudo piloto de braço único	n=11 mulheres diagnosticadas com GSM com menopausa estabelecida	A RF foi utilizada na forma de transferência elétrica capacitiva,	Foram utilizadas medidas subjetivas (escala numérica de	10 pacientes (90,9%) apresentaram aumento no escore do IDV e um	Não foi relatado efeitos

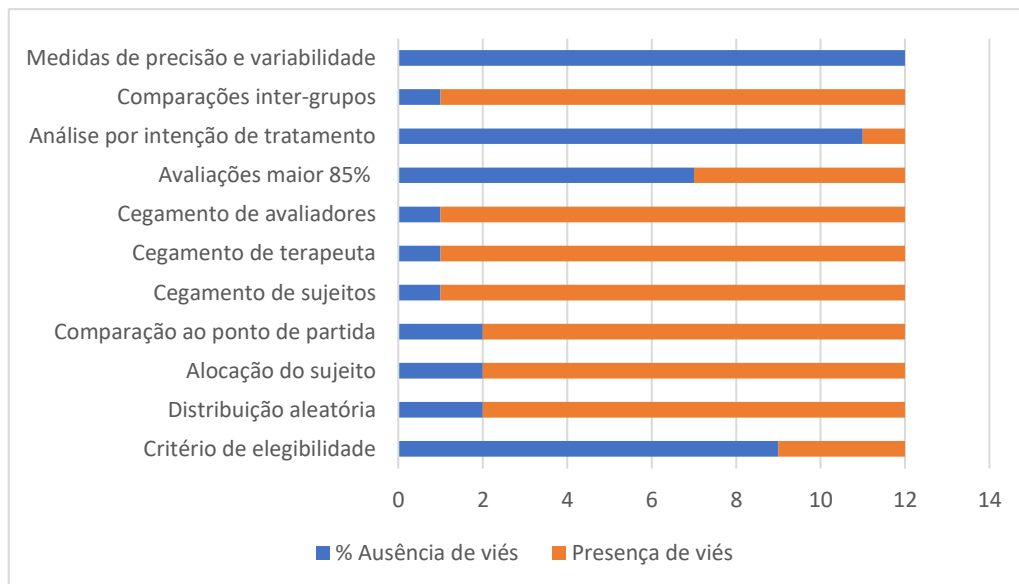
E12 ²⁹		Foram excluídos pacientes com início de reposição hormonal há seis meses, que utilizassem marca-passo ou possuíssem metais na região pélvica.	<p>configuração monopolar (dispositivo Capenergy®, modelo C500), que possui dois eletrodos: um eletrodo ativo intracavitário colocado na vagina com preservativo não lubrificado e gel hidrossolúvel e outro eletrodo, dispersivo, posicionado na região lombossacral</p> <p>A temperatura foi fixada em 41°C, com frequência de 1 MHz e potência de 75 kJ. Ao atingir a temperatura estabelecida, o fisioterapeuta a manteve por 2 minutos com movimentos semicirculares na parede anterior da vagina.</p>	avaliação de sintomas, Índice de Saúde Vaginal-IDV) e medidas objetivas (índice de maturação vaginal-VMI, pH vaginal, função sexual pelo FSFI e função urinária pelo ICIQ-SF). Uma escala Likert mede o grau de satisfação com o tratamento.	<p>piorou</p> <p>em T2, nove pacientes (81,8%) tiveram aumento do IDV, enquanto dois (18,2%) tiveram redução desse índice durante o valor inicial</p> <p>Ao avaliar o impacto da IU na qualidade de vida (QV) por meio do questionário ICIQ-SF, encontramos diminuição da pontuação em quatro pacientes (66,7%) em T1, um deles não apresentava sintomas; dois (33,3%) aumentaram a pontuação e um que não apresentava sintomas passou a reclamar. No T2 (cinco – 83,3%) tiveram melhora no início, sendo que dois tiveram seus sintomas desaparecidos e dois tiveram pontuação maior que a inicial</p>	adversos
-------------------	--	---	---	--	---	----------

n= número de participantes; RF= radiofrequência; IUE= incontinência urinária de esforço; ICIQ-SF= International Consultation on Incontinence Short Form; UDI-6= Urogenital Distress Inventory; EVA= escala visual analógica; ICIQ-UI= International Consultation on Incontinence - urinary incontinence; VVLQ= Vulvo-vaginal Laxity questionnaire; ITU= infecção do trato urinário; QV= qualidade de vida; DS= Disfunção sexual; FSFI = female sexual function index; GSM = síndrome geniturinária da menopausa

Análise do Risco de Viés

Verificou-se que nos itens de distribuição aleatória, distribuição escondida, comparações ao ponto de partida, cegamento de sujeitos, cegamento de terapeutas, cegamento de avaliadores e comparação intergrupo em quase todos os estudos tiveram alto risco de viés, isso aconteceu pois os autores não apresentaram ou realizaram as etapas nos estudos porque muitos estudos eram braço único o que o tipo de estudo inviabiliza alocação, cegamento, randomização.

Figura 2. Avaliação do risco de viés dos 12 estudos inclusos no estudo, através da escala risco de viés pela ferramenta da PEDro. N=12



DISCUSSÃO

A aplicação da radiofrequência não ablativa nos sintomas urinários apresenta perspectivas relevantes para prática clínica, porém, a incerteza quanto à sua eficácia é alta, tendo em vista a baixa qualidade dos estudos publicados até o momento.

Os protocolos apresentam heterogeneidade no ponto de vista dos locais de aplicação, em que foram aplicados no canal vaginal(19,23,25,29); lábio maior e menor(18,26); meato externo(22,24); parede vaginal(29); clitóris e intróito vaginal(28), sendo o canal vaginal o local de aplicação mais utilizado. O tempo de aplicação variou entre dois a vinte minutos, sendo o mais comum entre dois(22,24,29) a cinco minutos(19,20,28); e a temperatura variou entre 30° a 47°C, sendo as mais comuns entre 39° a 41°C(22,24) e 40° a 42°(19,21); quanto às semanas houve uma variação maior, mas a semana que esteve em evidência foi cinco sessões uma vez por semana(22,24).

Dentro das síndromes geniturinárias, os sintomas urinários foi a disfunção que houve um maior tratamento relacionado com radiofrequências, e obteve resultados favoráveis em todos os estudos. Os estudos utilizaram temperatura variada, apenas 04 utilizaram a mesma temperatura(19,21,22,24), porém no estudo de Leibaschoff et al.(18) ele afirma que o limite máximo dentro do limite de segurança é 45°, então, aparentemente, o ponto chave para a eficácia do tratamento com radiofrequência não ablativa está relacionado com o alcance de temperatura entre 40 e 45°.

Em conformidade, Del pino et al (30), traz em seu estudo que temperaturas na faixa entre 40° e 45°C, a extensibilidade do tecido colagenoso aumenta, em contrapartida, temperaturas de 65°C pode causar a desnaturação do colágeno. Corroborando com essa questão, Carvalho et al (31), abordou em seu estudo que as aplicações de altas temperaturas podem prejudicar o tecido colágeno provocando a morte celular, no entanto, baixas temperaturas e uma menor quantidade de aplicações podem não ser suficientemente eficazes para modificações tissulares.

Quanto à aplicabilidade da radiofrequência, os estudos aplicaram em diversos locais, porém um estudo piloto, que utilizou a RF não ablativa em meato externo, identificou uma redução significativa ($p=0,028$) da perda urinária através do pad test de uma hora(22). Já imael(32) realizou um estudo prospectivo com a RF ablativa tranvaginal e não foi encontrada diferença no Pad Test de uma hora, assim como

Elser et al(33) onde também não encontrou diferença da perda urinária avaliada pelo Pad Test de 20 min.

Alguns estudos aplicaram em mais de um local, tornando difícil distinguir qual o local de aplicação foi realmente eficaz. Assim, fazendo-se necessário que os estudos testem cada local de aplicação separadamente para identificar qual tem uma melhor eficácia. Como o local variou, a duração de aplicação também teve algumas variações, entretanto, na literatura não existe tempo padronizado com evidências científicas que comprovem quanto tempo é indicado para obter efeitos, os estudos utilizaram de 02 até 20 minutos de duração.

Alguns dos estudos encontrados são do tipo braço único, os quais apresentam falhas metodológicas graves, como a ausência de grupo controle e a não randomização, isso pode levar a um levado risco de viés, assim como à subestimação ou superestimação do verdadeiro efeito da intervenção; o que para evitar os vieses, os autores necessitam realizar grupos controles, randomizar os estudos e estruturar melhor a metodologia.

Ainda assim, os estudos encontrados não relataram efeitos adversos aos participantes, fazendo com que a radiofrequência não ablativa seja uma intervenção promissora nos sintomas urinários. Os resultados desta *Scoping Review* devem ser levados em consideração com cautela devido à presença de diversas limitações, como: baixo número de estudos incluídos, qualidade metodológica baixa a moderada dos estudos incluídos aumentando o viés e relacionar os achados.

CONCLUSÃO

Diante do exposto anteriormente, foi observado que o protocolo mais utilizado em mulheres utilizando a radiofrequência, tem aplicação no canal vaginal, grandes e pequenos lábios, meato externo, clitóris e introito vaginal e grandes lábios de forma isolada com intensidades que variaram entre 30° a 47° graus e mantendo o tempo de aplicação entre 2 a 20 min, obteve maior evidência durante 5 sessão, sendo realizado uma vez por semana. A literatura retrata resultados positivos quando comparados a melhora dos sintomas clínicos, porém torna-se necessário estudos robustos que busquem garantir a veracidade dos achados a esta população para garantir a tomada de decisão consciente da técnica. Os resultados presentes devem

ser considerados. com cautela, haja vista a necessidade de ensaios clínicos com qualidade metodológicas e menos risco de viés que validem a técnica.

AGRADECIMENTO

Agradeço, primeiramente, a Deus, que iluminou o meu caminho durante esta caminhada, pela saúde, inspiração, sabedoria e pela motivação em todos os momentos da minha vida pessoal e acadêmica.

Agradeço minha mãe Alexsandra dos Santos e minha querida vó Maria Terezinha, por estarem sempre ao meu lado em todos os momentos, por cada oração, pela confiança, por sonharem comigo, por me apontarem os mais retos e seguros caminhos sempre com incentivo e apoio.

Aa minha amiga Maria Paula, que faz da minha vida algo muito mais divertido. Obrigada por não me deixar esquecer que havia uma vida fora da faculdade. Obrigada por cada desespero, choro, risada, viagem, você colaborou para minha sanidade em meio ao caos com os estudos. A minha amiga Lais Marques, por todo apoio e incentivo dividindo comigo o sofrimento e multiplicando as alegrias, você foi essencial para a construção desse trabalho.

Em especial gostaria de agradecer à Vera Silva Santos que acompanhou a minha trajetória e tanto contribuiu para a construção desse trabalho.

Gostaria de agradecer aos professores Marcus Vinicius e Cristiane Dias. Obrigada pela disponibilidade para agregarem, em meu trabalho, suas sensibilidades, experiências, reflexões e sugestões.

Agradeço, também, a minha orientadora, Prof. Cristina Brasil, pela confiança e pelo interesse em constantemente arquitetar alicerces sólidos para a construção desta pesquisa. Obrigada pela disponibilidade e pelo profissionalismo.

A todos vocês o meu eterno agradecimento. Vejo o cuidado de Deus comigo ao colocar cada um na minha vida, por isso dedico esta vitória a vocês, pessoas que tanto amo!

REFERÊNCIAS

1. Nevéus T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjälmås K, Bauer S, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol.* 2006 Jul;176(1):314–24.
2. Website [Internet]. Available from: International Continence Society. Recommendations of the International Scientific Committee: evaluation and treatment of urinary incontinence, Pelvic Organ Prolapse and Faecal Incontinence. 4^a International Consultation on Incontinence; 2008; Paris. Paris, França: ICUD; 2009 [acesso em 10 jun 2014]. [aproximadamente 54 p.]. Disponível em: [http:// www.ics.org/Publications/ICI_4/files-book/recommendation.pdf](http://www.ics.org/Publications/ICI_4/files-book/recommendation.pdf)
3. Rohr G, Christensen K, Ulstrup K, Kragstrup J. Reproducibility and validity of simple questions to identify urinary incontinence in elderly women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004 Oct;83(10):969–72.
4. Minassian VA, Drutz HP, Al-Badr A. Urinary incontinence as a worldwide problem. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003 Sep;82(3):327–38.
5. Buckley BS, Lapitan MCM, Epidemiology Committee of the Fourth International Consultation on Incontinence, Paris, 2008. Prevalence of urinary incontinence in men, women, and children--current evidence: findings of the Fourth International Consultation on Incontinence. *Urology.* 2010 Aug;76(2):265–70.
6. Milsom I, Ekelund P, Molander U, Arvidsson L, Areskoug B. The influence of age, parity, oral contraception, hysterectomy and menopause on the prevalence of urinary incontinence in women. *J Urol.* 1993 Jun;149(6):1459–62.
7. Faubion SS, Sood R, Kapoor E. Genitourinary Syndrome of Menopause: Management Strategies for the Clinician. *Mayo Clin Proc.* 2017 Dec;92(12):1842–9.
8. Tadir Y, Gaspar A, Lev-Sagie A, Alexiades M, Alinsod R, Bader A, et al. Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: Consensus and controversies. *Lasers Surg Med.* 2017 Feb;49(2):137–59.
9. Kołodyńska G, Zalewski M, Rożek-Piechura K. Urinary incontinence in postmenopausal women - causes, symptoms, treatment. *Prz Menopauzalny.* 2019 Apr;18(1):46–50.
10. Aoki Y, Brown HW, Brubaker L, Cornu JN, Daly JO, Cartwright R. Urinary incontinence in women. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Jul 6;3:17042.
11. Oliveira JR de, Garcia RR. Cinesioterapia no tratamento da incontinência urinária em mulheres idosas. *Rev bras geriatr gerontol.* 2011 Jun;14(2):343–51.
12. Hantash BM, Ubeid AA, Chang H, Kafi R, Renton B. Bipolar fractional radiofrequency treatment induces neoelastogenesis and neocollagenesis. *Lasers Surg Med.* 2009 Jan;41(1):1–9.
13. Elsaie ML. Cutaneous remodeling and photorejuvenation using radiofrequency devices. *Indian J Dermatol.* 2009 Jul;54(3):201–5.

14. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implement Sci.* 2010 Sep 20;5:69.
15. Website [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.1590/1518-8345.0880.2721>
16. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol* [Internet]. 2005 Feb 1 [cited 2023 Nov 13]; Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1364557032000119616>
17. Website [Internet]. Available from: http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/Reviewers-Manual_Methodology-for-JBI-Scoping-Reviews_2015_v2.pdf
18. Leibaschoff G, Izasa PG, Cardona JL, Miklos JR, Moore RD. Transcutaneous Temperature Controlled Radiofrequency (TTCRF) for the Treatment of Menopausal Vaginal/Genitourinary Symptoms. *Surg Technol Int.* 2016 Oct 26;29:149–59.
19. Vicariotto F, Raichi M. Technological evolution in the radiofrequency treatment of vaginal laxity and menopausal vulvo-vaginal atrophy and other genitourinary symptoms: first experiences with a novel dynamic quadripolar device. *Minerva Ginecol.* 2016 Jun;68(3):225–36.
20. Lalji S, Lozanova P. Evaluation of the safety and efficacy of a monopolar nonablative radiofrequency device for the improvement of vulvo-vaginal laxity and urinary incontinence. *J Cosmet Dermatol.* 2017 Jun;16(2):230–4.
21. Vicariotto F, DE Seta F, Faoro V, Raichi M. Dynamic quadripolar radiofrequency treatment of vaginal laxity/menopausal vulvo-vaginal atrophy: 12-month efficacy and safety. *Minerva Ginecol.* 2017 Aug;69(4):342–9.
22. Lordelo P, Vilas Boas A, Sodr e D, Lemos A, Tozetto S, Brasil C. New concept for treating female stress urinary incontinence with radiofrequency. *Int Braz J Urol.* 2017 Sep-Oct;43(5):896–902.
23. Caruth JC. Evaluation of the Safety and Efficacy of a Novel Radiofrequency Device for Vaginal Treatment. *Surg Technol Int.* 2018 Jun 1;32:145–9.
24. Brasil CA. Radiofrequência no tratamento da incontinência urinária de esforço feminina: estudo piloto randomizado. 2017 Nov 21 [cited 2023 Nov 10]; Available from: <http://www7.bahiana.edu.br/jspui/handle/bahiana/2556>
25. Razzaghi M, Asghari-Azghan A, Montazeri S, Razzaghi Z, Mazloomfard MM, Vafae R. Intravaginal Pulsed Contractile Radiofrequency for Stress Urinary Incontinence Treatment; A Safety Study. *J Lasers Med Sci.* 2021 Oct 9;12:e56.
26. Vanaman Wilson MJ, Bolton J, Jones IT, Wu DC, Calame A, Goldman MP. Histologic and Clinical Changes in Vulvovaginal Tissue After Treatment With a Transcutaneous Temperature-Controlled Radiofrequency Device. *Dermatol Surg.* 2018 May;44(5):705–13.
27. Elhosary EA, Ahmed Hamada H, Ali AlMubali F, López Sánchez GF, Ahmed SM. Effect of monopolar capacitive resistive radiofrequency in treating stress urinary incontinence: A pilot randomized control trial. *Front Psychol.* 2022;13:1062363.
28. Desai SA, Vakil Z, Kroumpouzou G. Transcutaneous Temperature-Controlled Radiofrequency Treatment: Improvement in Female Genital Appearance, Sexual Dysfunction, and Stress Urinary Incontinence. *Aesthet Surg J.* 2021 Nov 12;41(12):1400–8.

29. Pinheiro C, Costa T, Amorim de Jesus R, Campos R, Brim R, Teles A, et al. Intravaginal nonablative radiofrequency in the treatment of genitourinary syndrome of menopause symptoms: a single-arm pilot study. *BMC Womens Health*. 2021 Oct 30;21(1):379.
30. Emilia M, Rosado Rh, Azuela A, Guzmán G, Argüelles D, Rodríguez C, Et Al. E Ffect Of C Ontrolled V Olumetric T Issue H Eating With R Adiofrequency On C Ellulite And The S Ubcutaneous T Issue Of The B Uttocks And T Highs. 2006;709–17.
31. Carvalho GF De, Silva RM V, Mesquita Filho JJT de, Meyer PF, Ronzio OA, Medeiros J de O, et al. Avaliação dos efeitos da radiofrequência no tecido conjuntivo. *RBM Rev Bras Med [Internet]*. 2011;68(April 2011):1–13. Available from:
32. Ismail SI. Radiofrequency remodelling of the endopelvic fascia is not an effective procedure for urodynamic stress incontinence in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008; 19(9):1205-9. doi: 10.1007/s00192-008-0620-0.
33. Ruffolo AF, Braga A, Torella M, Frigerio M, Cimmino C, De Rosa A, et al. Vaginal Laser Therapy for Female Stress Urinary Incontinence: New Solutions for a Well-Known Issue-A Concise Review. *Medicina [Internet]*. 2022 Apr 4;58(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina58040512>