

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher

Isabela Maciel Caetano

**PROMESTRIENO PRÉ-OPERATÓRIO PARA HISTEROSCOPIA: UM ENSAIO
CLÍNICO RANDOMIZADO**

Belo Horizonte

2023

Isabela Maciel Caetano

Isabela Maciel Caetano

**PROMESTRIENO PRÉ-OPERATÓRIO PARA HISTEROSCOPIA: UM ENSAIO
CLÍNICO RANDOMIZADO**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-graduação em Saúde da Mulher da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Reprodução Humana e Patologia Ginecológica

Orientador: Profa. Eduardo Batista Candido

Belo Horizonte

2023

Caetano, Isabela Maciel.
C128p Promestrieno pré-operatório para Histeroscopia [recursos eletrônicos]: um ensaio clínico randomizado. / Isabela Maciel Caetano. - - Belo Horizonte: 2018.
54f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Eduardo Batista Candido.
Área de concentração: Reprodução Humana e Patologia Ginecológica.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Histeroscopia. 2. Terapia de Reposição Hormonal. 3. Erosão do Colo do Útero. 4. Lacerações. 5. Perfuração Uterina. 6. Dissertação Acadêmica. I. Candido, Eduardo Batista. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WP 440

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER
FOLHA DE APROVAÇÃO

"Promestrieno pré-operatório para histeroscopia: um ensaio clínico randomizado"

ISABELA MACIEL CAETANO

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia primeiro de novembro de 2023, pela Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher da Universidade Federal de Minas Gerais, constituída pelos seguintes professores:

Eduardo Batista Candido

UFMG

Rivia Mara Lamaita

UFMG

Agnaldo Lopes da Silva Filho

UFMG

Maria Inês de Miranda Lima

SCMBH

Belo Horizonte, 06 de
fevereiro de 2024.



Documento assinado eletronicamente por **Zilma Silveira Nogueira Reis, Professora do Magistério Superior**, em 06/02/2024, às 11:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3016439** e o código CRC **B705BD3D**.

Referência: Processo nº 23072.277364/2023-32

SEI nº 3016439

Aos meus pais, meus avós e meu
marido, por estarem sempre ao meu
lado.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Eduardo Batista Candido, pela oportunidade, dedicação e ensinamentos.

Ao Prof. Selmo Geber, pela idealização conjunta do projeto e pela contribuição à minha formação durante a graduação e mestrado.

Aos demais professores da Pós-Graduação em Saúde da Mulher da Faculdade de Medicina da UFMG, em especial à Profa. Zilma Silveira Nogueira Reis, pelo apoio recebido.

Nada é tão nosso quanto os nossos sonhos.

Friedrich Nietzsche

RESUMO

Objetivo Complicações intraoperatórias da histeroscopia, como criação de falso trajeto, falha de dilatação do colo e perfuração uterina, podem obrigar a interrupção precoce do procedimento, com necessidade de retomada em um segundo tempo. Uma parcela das pacientes recusa uma nova abordagem, atrasando o diagnóstico de uma possível patologia uterina grave. Assim, é fundamental o desenvolvimento de estratégias para aumentar a taxa de sucesso das histeroscopias. Alguns autores sugerem o uso pré-operatório de estrogênio tópico para pacientes na pós-menopausa. Essa estratégia é amplamente realizada na prática clínica, porém ainda não existem estudos demonstrando a sua eficácia. O objetivo desse estudo é avaliar o efeito da preparação cervical com promestrieno na incidência de complicações em mulheres na pós-menopausa submetidas à histeroscopia cirúrgica. **Métodos** Trata-se de um ensaio clínico randomizado duplo-cego com 37 pacientes na pós-menopausa com indicação de histeroscopia cirúrgica. As participantes usaram promestrieno ou placebo por via vaginal diariamente por 2 semanas e, após esse período, duas vezes por semana por mais duas semanas, até a cirurgia. **Resultados** 2/14 (14,3%) participantes do grupo promestrieno e 4/23 (17,4%) participantes no grupo placebo tiveram alguma complicação ($P=0,593$). As complicações foram dilatação cervical difícil, laceração de colo e laceração de vagina. **Conclusão** O preparo cervical com promestrieno não reduziu complicações intraoperatórias em pacientes pós-menopausa submetidas a histeroscopia cirúrgica.

Palavras-chave: Histeroscopia, terapia de reposição hormonal, erosão do colo do útero, lacerações, perfuração uterina

ABSTRACT

Objective Intraoperative complications of hysteroscopy, such as the creation of a false passage, cervix dilatation failure and uterine perforation, may require suspension of the procedure. Some patients refuse a new procedure, which delays the diagnosis of a possible serious uterine pathology. For this reason, it is essential to develop strategies to increase the success rate of hysteroscopy. Some authors suggest the preoperative use of topical estrogen for postmenopausal patients. This strategy is widely used in clinical practice, but studies demonstrating its effectiveness are scarce. The aim of this study is to evaluate the effect of cervical preparation with promestriene on the incidence of complications in postmenopausal women undergoing surgical hysteroscopy.

Methods This is a double-blind clinical trial with 37 postmenopausal patients undergoing surgical hysteroscopy. Participants used promestriene or placebo vaginally daily for 2 weeks and then twice a week for another 2 weeks until surgery.

Results There were 2/14 (14,3%) participants with complications in the promestriene group and 4/23 (17,4%) in the placebo group ($P = 0,593$). The complications were difficult cervical dilation, cervical laceration, and vaginal laceration.

Conclusion Cervical preparation with promestriene did not reduce intraoperative complications in postmenopausal patients undergoing surgical hysteroscopy.

Keywords: Hysteroscopy, hormone replacement therapy, cervical erosion, lacerations, uterine perforation

Lista de ilustrações

Figura 1.....	29
---------------	----

Lista de tabelas

Tabela 1.....	30
Tabela 2.....	32

Símbolos, siglas e abreviaturas

® – Marca registrada

FSH – Follicle-stimulating Hormone

LH – Luteinizing Hormone

SD – Standard Deviation

Sumário

1. INTRODUÇÃO	13
1.1. Complicações da histeroscopia	13
1.2. Preparação cervical	15
1.2.1. Misoprostol isolado x placebo	15
1.2.2. Misoprostol isolado x misoprostol associado a estradiol.....	16
1.2.3. Estradiol isolado x misoprostol associado a estradiol.....	16
1.2.4. Estrogênio isolado x placebo	17
1.3. Plausibilidade biológica	17
1.4. Segurança do promestrieno.....	17
2. OBJETIVO	20
3. SUJEITOS E METODOS	21
3.1. Desenho do estudo	21
3.2. Critérios de inclusão e exclusão	22
3.3. Análise estatística	23
4. RESULTADOS	24
5. DISCUSSÃO	37
6. CONCLUSÕES	39
7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	40
8. ANEXOS	43
8.1. Anexo 1 - Parecer de aprovação da pesquisa pelo COEP.....	43
8.2. Anexo 2 - Parecer da edição da pesquisa pelo COEP	46
8.3. Anexo 3 - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)	49

1. INTRODUÇÃO

Histeroscopia é indicada para visualizar e tratar patologias na cavidade uterina e endocervice. A histeroscopia pode ser diagnóstica ou cirúrgica. A histeroscopia diagnóstica é realizada com ótica de diâmetro entre 2.7 mm e 5 mm e permite a visualização do canal endocervical, cavidade endometrial e ostios tubários – achados anormais incluem pólipos, leiomiomas, hiperplasia e malignidade. A histeroscopia cirúrgica incorpora o uso de instrumentos mecânicos ou eletrocirúrgicos para tratar a patologia e é realizada com ótica de maior calibre, geralmente de 8 mm a 10 mm.¹

As etapas da histeroscopia cirúrgica são:

- 1ª) Dilatação cervical
- 2ª) Inserção do histeroscópio
- 3ª) Inventário de cavidade
- 4ª) Uso de instrumento mecânico ou eletrocirúrgico para remoção de tecido.²

A dilatação cervical é uma etapa crítica desse procedimento, conforme exposto a seguir.

1.1. Complicações da histeroscopia

As complicações intraoperatórias mais comuns da histeroscopia cirúrgica são hemorragia (2,4%), perfuração uterina (1,5%) e laceração cervical (1-11%). Outras complicações incluem intoxicação hídrica, infecção e injúria visceral.³

Quase 50% das complicações de histeroscopia estão relacionadas à dificuldade de ultrapassar no colo uterino.⁴ A estenose cervical pode ser causada por anomalias congênitas, cirurgia prévias, infecção ou menopausa⁵ é clinicamente definida como um estreitamento que não permite a inserção de um dilatador de 2,5mm de espessura.⁶ Quando o colo uterino encontra-se

estenosado, complicações como impossibilidade de dilatação do colo, laceração cervical, falso trajeto e perfuração uterina podem ocorrer.⁷ Destaca-se:

- Laceração cervical: aumenta a absorção do meio de distensão e pode contribuir para intoxicação hídrica⁸, além de estar associada à hemorragia.³
- Falso trajeto: se não identificado, muito provavelmente levará a perfuração uterina e outras complicações associadas. Assim, quando se identifica que foi criado um falso trajeto durante a dilatação cervical o procedimento deve ser interrompido.⁸ Não há dados robustos da incidência de falso trajeto, mas essa complicação pode ocorrer em casos de dificuldade de entrada na cavidade endometrial e aumenta o risco de perfuração uterina.²
- Perfuração uterina: em geral, perfuração uterina na linha média não causa morbidade significativa, a não ser que seja usado instrumento a laser ou eletrocirúrgico. Já as perfurações laterais podem causar hematoma retroperitoneal. Está associada à hemorragia.³

Em quatro estudos que avaliaram 554, 976, 5000 e 31052 pacientes submetidas à histeroscopia ambulatorial, não foi possível completar o procedimento em, respectivamente, 9,5%, 8,9%, 5,2% e 6,2% das pacientes. Os quatro estudos reportaram dor e estenose cervical como as maiores causas de insucesso.⁹⁻¹² Neste último, estenose cervical foi identificada em 32,7% das pacientes e foi significativamente mais frequente em pacientes pós-menopausa do que em pacientes no menacme (70,1% versus 29,9%).¹²

Em um estudo retrospectivo com 516 pacientes submetidas a histeroscopia ambulatorial, os autores descreveram falha no acesso à cavidade uterina em 62 pacientes (12%). A principal indicação do procedimento foi sangramento pós-menopausa. Mesmo na presença de fatores de risco conhecidos para o procedimento, nenhum procedimento foi contraindicado ou adiado para que fossem tomadas medidas como administração de estrogênio tópico nas pacientes na pós-menopausa antes do procedimento ou uso de misoprostol algumas horas antes do procedimento. Dessas 62 pacientes, 36 não aceitaram ser submetidas a um novo procedimento e 26 foram submetidas a um novo procedimento. Todas as pacientes submetidas a um novo procedimento tiveram

diagnóstico anatomopatológico de alguma patologia endocavitária, incluindo carcinoma endometriode e hiperplasia endometrial. Dessa forma, extrapola-se que uma patologia endometrial pode ter passado despercebida ou ter sido diagnosticada mais tardiamente nas 36 pacientes que recusaram um novo procedimento. Em vista desse resultado, os autores sugerem que medidas para aumentar a taxa de sucesso da histeroscopia sejam adotadas como, no caso de pacientes na pós-menopausa que não estejam realizando terapia hormonal sistêmica, o uso pré-operatório de estrogênio tópico.¹³

Dessa forma, é fundamental o desenvolvimento de estratégias para reduzir a incidência das complicações descritas acima.

1.2. Preparação cervical

Encontram-se descritas abaixo as formas de preparação cervical já avaliadas como estratégia de redução de complicações intraoperatórias nas histeroscopias.

1.2.1. Misoprostol isolado x placebo

Uma revisão sistemática avaliou o uso do misoprostol no preparo cervical para histeroscopia e mostrou que complicações intraoperatórias foram menos comuns no grupo que utilizou misoprostol do que no grupo placebo. Houve uma redução significativa na incidência de laceração cervical e criação de uma falsa passagem, mas apenas para pacientes em idade reprodutiva. Mulheres na pós-menopausa não foram beneficiadas. Efeitos colaterais foram observados em 24/136 (19%) das participantes do grupo do misoprostol e 12/136 (9%) das participantes do grupo controle. O misoprostol foi associado a dor abdominal leve, aumento da temperatura corporal e sangramento vaginal.⁴

1.2.2. Misoprostol isolado x misoprostol associado a estradiol

Um estudo avaliou o uso de misoprostol e estradiol no preparo cervical para histeroscopia em pacientes na pós-menopausa. As participantes foram divididas em 3 grupos: (a) sem preparo cervical, (b) misoprostol isolado e (c) misoprostol associado a estrogênio tópico. Não houve diferença entre os grupos (a) e (b) quanto ao diâmetro do orifício externo do colo uterino. Porém, houve diferença significativa no diâmetro do orifício externo do colo do útero em (c). Demonstra que, em pacientes na pós-menopausa, o estrogênio é crucial para o efeito do misoprostol no colo do útero.¹⁴

1.2.3. Estradiol isolado x misoprostol associado a estradiol

Um estudo comparou o uso de estradiol sozinho com o uso de estradiol mais misoprostol na preparação cervical para histeroscopia em pacientes na pós-menopausa. As pacientes foram divididas em dois grupos: (a) estrogênio tópico por 14 dias antes da histeroscopia e misoprostol 12 horas antes da cirurgia e (b) estrogênio tópico por 14 dias antes da histeroscopia e placebo 12 horas antes da cirurgia. O grupo (a) apresentou maturação cervical significativamente melhor em comparação ao grupo (b). Houve uma perfuração uterina em cada grupo. A dilatação foi classificada como difícil em 3% dos participantes do grupo (a) e em 21% dos participantes do grupo (b). Houve diferença significativa entre a medida inicial do diâmetro do orifício externo do colo do útero na avaliação do consultório antes das medicações e a medida no momento da histeroscopia, em ambos os grupos: no grupo (a), de 2,6mm para 5,7 mm e, no grupo (b), de 2,1mm a 4,7mm. É interessante notar que não houve grupo de controle. Eles descobriram que o estradiol sozinho poderia aumentar o diâmetro do orifício externo do colo do útero, mas não se sabe se isso implicaria em um resultado clinicamente significativo (isto é, redução de complicações intraoperatórias).¹⁵

1.2.4. Estrogênio isolado x placebo

O uso isolado de estrogênio tópico em comparação com nenhum preparo cervical para histeroscopia ainda não foi estudado.¹³ É uma lacuna na literatura médica e seu estudo tem particular importância no Brasil, considerando que as demais formas de preparo cervical estudadas incluem o uso de misoprostol, uma medicação de uso restrito no país. A preparação cervical com estrogênio isolado é o tema do presente estudo.

1.3. Plausibilidade biológica

A hipótese de que o estrogênio tópico isolado reduz complicações em pacientes na pós-menopausa submetidas a histeroscopia é biologicamente plausível, considerando que um estudo demonstrou que o uso de estrogênio tópico aumenta o diâmetro do orifício externo do colo do útero de mulheres na pós-menopausa.¹⁵

1.4. Segurança do promestrieno

O uso do estrogênio tem papel importante no tratamento da síndrome geniturinária e vários estudos avaliaram a sua segurança, posologia e duração.¹⁶ A melhora dos sintomas urogenitais e citologia geralmente ocorre a partir de 5-14 dias da terapia local.¹⁷ Há estudos avaliando sua segurança por até 12 meses.¹⁶

Existe uma preocupação relativa à segurança do uso de promestrieno na preparação cervical de mulheres na pós-menopausa com indicação de histeroscopia cirúrgica, considerando que as principais indicações são espessamento endometrial e pólipos endometriais. Essas lesões podem corresponder a uma malignidade endometrial estrogênio-sensível. Por esse motivo, foi realizada uma revisão de literatura sobre o uso de estrogênios tópicos em pacientes com história de malignidade estrogênio-sensível.

O estriol, mesmo que aplicado por via vaginal, é absorvido e pode ser detectado no sangue periférico. O promestrieno é um análogo de estradiol que não tem atividade sistêmica e que se mostrou efetivo na reversão de atrofia causada pela deficiência de estrogênio na menopausa. Esse medicamento não atinge a circulação sistêmica. Ele também não pode ser convertido em estradiol. Sua inatividade sistêmica justifica seu uso quando estrógenos ativos são contraindicados, como em pacientes com câncer estrógeno-sensível. Ele não altera o nível sérico de gonadotrofinas ou estradiol e não estimula o endométrio.¹⁷⁻¹⁹

Um estudo com dopplervelocimetria de veias periuretrais em pacientes com incontinência urinária de estresse demonstrou que estrogênio equino conjugado alterou as veias periuretrais. O estriol também alterou, porém em menor proporção. O promestrieno não causou nenhuma alteração.²⁰

A seguir, descreve-se alguns estudos que usaram promestrieno em pacientes com malignidades estrogênio-sensíveis:

- Um estudo avaliou 33 pacientes com atrofia vaginal, que receberam 10mg de promestrieno em capsulas vaginais, diariamente, por 40 dias. Destas pacientes, 5 eram portadoras câncer de endométrio, 5 de câncer de ovário e 1 de câncer de mama. Não houve alteração nos níveis de estradiol, LH, FSH e histologia endometrial. Houve melhora clínica no trofismo vaginal.²¹
- Outro estudo avaliou 38 mulheres pós-menopausa ou com ooforectomia bilateral em tratamento de câncer de mama (1), ovário (5), endométrio (5) e colo (27). As pacientes foram divididas em grupo placebo e um grupo que recebeu 10mg de promestrieno em capsulas vaginais, diariamente, por 40 dias. Não houve diferença nos níveis séricos de estradiol, estrona, LH e FSH entre os dois grupos ou os níveis pré-tratamento.²²
- Promestrieno via vaginal diário por um mês foi avaliado também em um outro estudo com 15 pacientes portadoras de câncer ginecológico com atrofia vaginal severa e dispareunia, sendo 4 portadoras câncer de endométrio e 2 de câncer de ovário. Todas estavam na pós-menopausa

e todas haviam completado seu tratamento oncológico há pelo menos 6 meses. Avaliou-se o efeito sistêmico do promestrieno através dos níveis de sulfato de estrona. Concluiu-se que não houve alteração significativa.²³

2. OBJETIVO

O objetivo do presente estudo é avaliar o efeito do promestrieno na incidência de complicações intraoperatórias em mulheres na pós-menopausa submetidas à histeroscopia cirúrgica.

3. SUJEITOS E METODOS

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do centro de pesquisa e pela Plataforma Brasil, do Departamento Nacional de Saúde (CAAE 38240720.0.0000.5123, deliberação número 4.508.539 e 4.984.613), conforme pareceres apresentados nos anexos 1 e 2.

3.1. Desenho do estudo

Trata-se de um ensaio clínico randomizado duplo-cego.

O centro de pesquisa deste ensaio clínico randomizado foi um hospital terciário de Belo Horizonte, Brasil. Durante um período de 12 meses, pacientes na pós-menopausa que preenchiam os critérios foram convidadas a participar do estudo. Os kits contendo promestrieno mais aplicadores vaginais ou placebo mais aplicadores vaginais foram acondicionados em envelopes opacos numerados, conforme randomização realizada por programa de computador. A ocultação foi realizada por médico não envolvido no estudo ou nos procedimentos. Os envelopes lacrados foram entregues aos participantes por um dos autores, juntamente com o termo de consentimento, uma receita médica. O autor também os instruiu a relatar quaisquer efeitos adversos que tivessem durante seu uso. A 1ª participante recebeu o envelope número 1 e assim sucessivamente. As participantes foram orientadas a usar o creme vaginal (promestrieno ou placebo) uma vez ao dia durante 2 semanas e, após esse período, duas vezes por semana por mais duas semanas, até a realização do procedimento.

Os placebos e seus aplicadores vaginais foram financiados pelos pesquisadores. O promestrieno usado no estudo foi o Antrofi®, fornecido pela Eurofarma. Não houve transferência de dinheiro.

Pacientes com sangramento vaginal foram excluídas do estudo. Pacientes com qualquer outra contraindicação à terapia hormonal (doença hepática ativa grave, doença coronariana, acidente vascular cerebral, demência,

risco aumentado de doença tromboembólica venosa, porfiria cutânea tardia, hipertrigliceridemia e preocupação com reativação de endometriose, possibilidade de agravamento da enxaqueca ou possibilidade de crescimento de miomas) foram alocados no grupo placebo sem randomização, para não reduzir a amostra. Os pacientes do grupo promestrieno que usaram o medicamento por 4 dias ou menos foram transferidos para o grupo placebo, também para não reduzir a amostra. Foram excluídas do estudo pacientes com tentativa prévia de histeroscopia cirúrgica com complicações, com histórico pessoal de câncer de mama, ovário ou endométrio, pacientes em uso de terapia hormonal ou com hipersensibilidade conhecida ao promestrieno. A escassez de insumos e a suspensão de procedimentos eletivos devido à pandemia da COVID-19 limitaram o número de participantes

A histeroscopia foi realizada pela mesma equipe, que não sabia a qual grupo os participantes pertenciam. Após serem submetidas à histeroscopia cirúrgica, as pacientes foram orientadas a agendar consulta pós-operatória para avaliar a recuperação cirúrgica e o resultado do exame anatomopatológico. As participantes foram questionadas sobre o uso do creme vaginal na consulta pós-operatória ou posteriormente, por meio de ligação telefônica. Os autores procuraram qualquer descrição de intercorrência intraoperatória no relatório operatório dos participantes.

3.2. Critérios de inclusão e exclusão

Critério de inclusão:

- Mulheres na pós-menopausa com indicação de histeroscopia cirúrgica atendidas nos ambulatórios de cirurgia ginecológica do Hospital da Baleia entre 08/2021 e 07/2022.

Critérios de exclusão:

- Um ou mais episódios de sangramento vaginal pós-menopausa;
- Tentativa prévia de histeroscopia cirúrgica com complicação;
- História pessoal de câncer de mama, ovário ou endométrio;

- Uso atual de terapia hormonal
- Hipersensibilidade conhecida ao promestrieno.

3.3. Análise estatística

Para as variáveis contínuas apresentamos a média, desvio padrão, mediana, quartis, mínimo e máximo. Para as variáveis categóricas apresentamos as frequências absolutas e relativas. Na avaliação das variáveis categóricas utilizamos os testes de Qui Quadrado e Exato de Fisher. Na comparação das variáveis contínuas entre os grupos utilizamos o teste de Mann Whitney devido ao fato das variáveis não apresentarem distribuição normal pelo teste de Shapiro-Wilk. Todas as análises foram realizadas no software Stata versão 16 considerando 5% de significância.

4. RESULTADOS

Os resultados encontrados são demonstrados em formato de artigo científico enviado para publicação.

Preoperative Promestriene for Hysteroscopy: A Randomized Clinical Trial

Isabela Maciel Caetano¹; Agnaldo Lopes da Silva Filho²; Rivia Mara Lamaita³; Bernardo Avila Maia⁴; Eduardha Santos Temponi Barroso⁵; Eduardo Batista Candido⁶

¹Woman's health department, Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

²Department of Gynecology and Obstetrics, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

³Department of Gynecology and Obstetrics, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

⁴Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

⁵Medical student, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

⁶Department of Gynecology and Obstetrics, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

Corresponding author:

Isabela Maciel Caetano

Av. Prof. Alfredo Balena, 110. Santa Efigênia. Belo Horizonte. Minas Gerais. CEP 30130-110. Telefone: (31) 3409-9485. E-mail: isabelamcaetano@gmail.com

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests.

Author's contributions:

Caetano (ORCID ID - <https://orcid.org/0000-0002-8486-7861>) conceived the project, conducted research, and wrote the manuscript.

Silva Filho (ORCID ID - <https://orcid.org/0000-0002-8486-7861>) critically revised the article.

Lamaita critically revised the article.

Maia (ORCID ID – <https://orcid.org/0000-0001-9720-3338>) designed the study's methodology.

Barroso (ORCID ID - <https://orcid.org/0000-0001-9743-5219>) critically revised the article.

Candido (ORCID ID - <https://orcid.org/0000-0001-6496-6654>) designed the study's analytic strategy and critically revised the article.

ABSTRACT

Objective Intraoperative complications of hysteroscopy, such as the creation of a false passage, cervix dilatation failure and uterine perforation, may require suspension of the procedure. Some patients refuse a new procedure, which delays the diagnosis of a possible serious uterine pathology. For this reason, it is essential to develop strategies to increase the success rate of hysteroscopy. Some authors suggest the preoperative use of topical estrogen for postmenopausal patients. This strategy is widely used in clinical practice, but studies demonstrating its effectiveness are scarce. The aim of this study is to evaluate the effect of cervical preparation with promestriene on the incidence of complications in postmenopausal women undergoing surgical hysteroscopy. **Methods** This is a double-blind clinical trial with 37 postmenopausal patients undergoing surgical hysteroscopy. Participants used promestriene or placebo

vaginally daily for 2 weeks and then twice a week for another 2 weeks until surgery. **Results** There were 2/14 (14,3%) participants with complications in the promestriene group and 4/23 (17,4%) in the placebo group ($P = 0,593$). The complications were difficult cervical dilation, cervical laceration, and vaginal laceration. **Conclusion** Cervical preparation with promestriene did not reduce intraoperative complications in postmenopausal patients undergoing surgical hysteroscopy.

Keywords: Hysteroscopy, hormone replacement therapy, cervical erosion, lacerations, uterine perforation

INTRODUCTION

Approximately 50% of hysteroscopy complications are related to difficult cervix dilation.¹ Postmenopausal status is a risk factor for cervical stenosis.² When the cervix is stenosed, there is an increased risk of false passage, cervix dilatation failure, cervical laceration and uterine perforation.³ A false passage, if not identified, will most likely lead to uterine perforation and its associated complications. Thus, when a false passage is created during cervical dilation, the procedure must be discontinued.⁴

In four studies that evaluated 554, 976, 5000 and 31052 patients undergoing office hysteroscopy, it was not possible to complete the procedure in, respectively, 9.5%, 8.9%, 5.2% and 6.2% of patients. The four studies reported pain and cervical stenosis as the major causes of failure.⁵⁻⁸ One of them reported cervical stenosis in 32,7% of the patients, most of them managed successfully (70,1% of them in postmenopausal women).⁸

In a retrospective study of 516 patients undergoing office hysteroscopy, the authors described failure to access the uterine cavity in 62 patients (12%). Of these 62 patients, 36 refused to undergo a new procedure and 26 underwent a new procedure. All patients who underwent a new procedure had an anatomopathological diagnosis of an endometrial pathology, including

endometrioid carcinoma and endometrial hyperplasia. Thus, it is extrapolated that an endometrial pathology may have been belatedly diagnosed in the 36 patients who refused a new procedure. For this reason, the authors suggested that measures to increase the success rate of the first hysteroscopy be taken, such as, for postmenopausal patients, the preoperative use of topical estrogen.⁹

Some of the strategies already studied are cervical preparation with misoprostol alone or associated with topical estrogen, as presented below. It must be highlighted that misoprostol in Brazil is only available in maternity hospitals.

A systematic review evaluated the use of misoprostol in cervical preparation for hysteroscopy and showed that intraoperative complications were less common in the misoprostol group than in the placebo group. There was a significant reduction in the incidence of cervical laceration and creation of a false passage, but only for patients in reproductive years. Postmenopausal women were not benefited. Side effects were observed in 24/136 (19%) participants of the misoprostol group and 12/136 (9%) participants of the control group. Misoprostol was associated with mild abdominal pain, increased body temperature, and vaginal bleeding. There was no conclusive regarding nausea, shivering or diarrhea.¹

A randomized clinical trial compared the use of estradiol alone with the use of estradiol plus misoprostol in cervical preparation for hysteroscopy in postmenopausal patients. Patients were divided into two groups: (a) topical estrogen for 14 days before hysteroscopy and misoprostol 12 hours before surgery and (b) topical estrogen for 14 days before hysteroscopy and placebo 12 hours before surgery. The group (a) had significantly better cervical ripening compared to the group (b). There was one uterine perforation in each group. There was a significant difference between the initial measurement of the diameter of the external orifice of the cervix in the office evaluation before the medications and the measurement at the time of hysteroscopy, in both groups: in group (a), from 2.6mm to 5.7mm and, in group (b), from 2.1mm to 4.7mm. There was no control group. They found that estradiol alone could increase the diameter of the external orifice of the cervix, but it is not known if it would imply in a clinically significant outcome (i. e. reduction of intraoperative complications).¹⁰

The use of isolated topical estrogen for cervical preparation for hysteroscopy is a gap in medical literature. Conversely, it is a widely spread clinical practice.

Topical estrogen plays an important role in the treatment of genitourinary syndrome of menopause.¹¹ The improvement of urogenital symptoms and cytology usually occurs after the 5-14 days of local therapy.¹² Estriol, estradiol and conjugated estrogen, even when applied vaginally, reduce the FSH. Promestriene does not reach the systemic circulation, cannot be converted to estradiol, does not alter the serum level of gonadotropins and estradiol, and does not stimulate the endometrium. Its systemic inactivity justifies its use when active estrogens are contraindicated, as in patients with estrogen-sensitive cancers.¹² Studies have already evaluated the efficacy and safety of promestriene in such patients.¹²⁻¹⁵

The aim of this study was to evaluate the effect of promestriene on the incidence of intraoperative complications in postmenopausal women undergoing surgical hysteroscopy.

METHODS

The study was approved by the ethics committee of the research center and by Plataforma Brasil, of Brazil's National Health Department (CAAE 38240720.0.0000.5123, deliberation number 4.508.539 and 4.984.613). It is registered in The Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC) and is reported according to the CONSORT guidelines.

The research center of this randomized clinical trial was a tertiary hospital in Belo Horizonte, Brazil. This is a pilot study so the sample size was not previously determined. Over a 12-month period, postmenopausal patients who met the criteria were invited to participate in the trial. The promestriene or placebo and vaginal applicators were placed in numbered opaque envelopes, according to the randomization. Randomization was made in Microsoft Excel® in blocks of 50 and in a 1:1 ratio. The envelopes were packed and sealed by a physician who

did not meet the participants. Then, the envelopes were delivered to the participants by one of the authors, along with the consent form and written instructions. Participants were supposed to use the vaginal cream (promestriene or placebo) once a day for 2 weeks and, after that period, twice a week for another two weeks, until the procedure was done.

The placebos and their vaginal applicators were funded by the researchers. All the promestriene needed for the study was provided by Eurofarma®. There was no transfer of cash.

Participants flowchart with inclusion and exclusion criteria are described below (Figure 1). The shortage of supplies and the suspension of elective procedures due to the COVID-19 pandemic limited the number of participants.

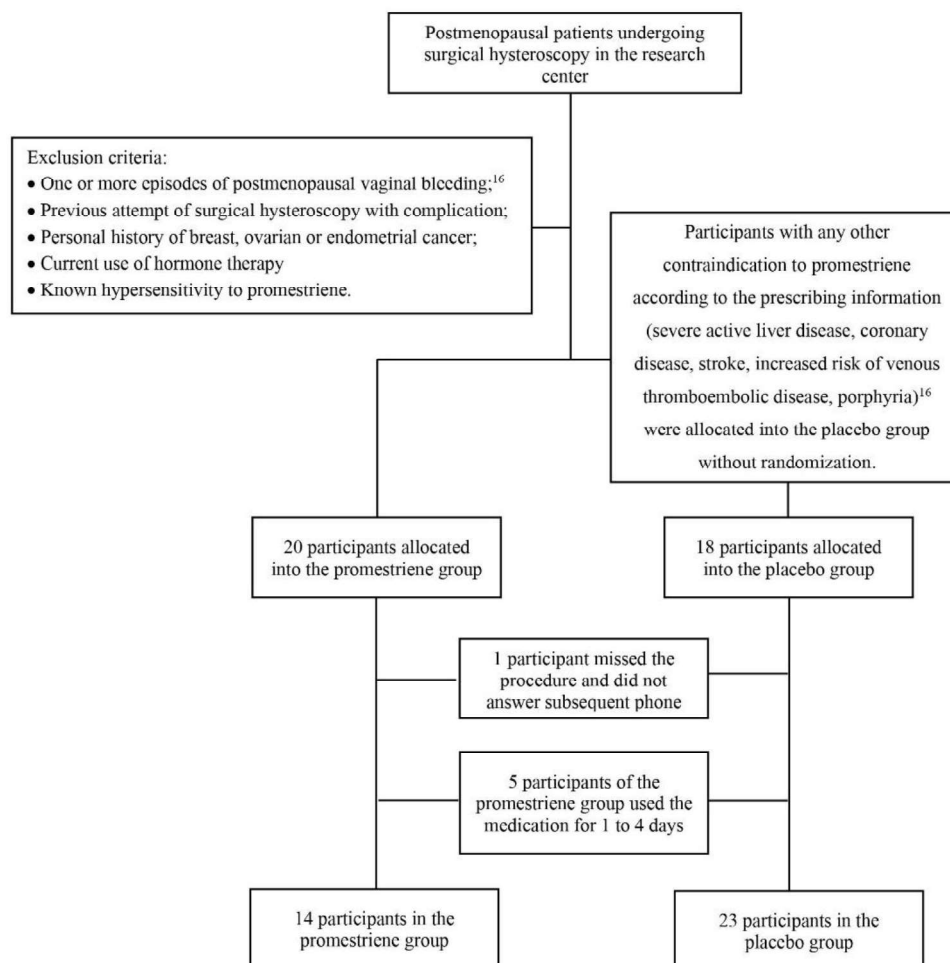


Figure 1. Participants' flowchart

All procedures were performed with a Kalz Stoltz 27050 SL outer sheath and a 4mm/30° telescope, by the same team. The surgeons did not know which group each participant belonged to. A. The participants were asked about the use of the vaginal cream in the postoperative appointment or later, by telephone call. The authors read the participants' operative report and noted any described complication.

Statistical analysis was performed using for continuous variables, the mean, standard deviation, median, quartiles, minimum and maximum were described. For categorical variables, the absolute and relative frequencies were described. In the evaluation of categorical variables, the authors used the chi-square and Fisher's exact tests. In the comparison of continuous variables between groups, the authors used the Mann Whitney test because that the variables did not present normal distribution by the Shapiro-Wilk test. All analyzes were performed using the Stata software, version 16, considering a 5% significance level.

RESULTS

Participants were recruited from August 2021 to July 2022. Data analysis of baseline characteristics is described below (table 1).

Characteristic	Promestriene group Mean (\pm SD)	Placebo group Mean (\pm SD)	<i>P</i>
Body weight	69,2 (\pm 9,6)	70,2 (\pm 13,7)	0,820
BMI	26,4 (\pm 3,7)	27,3 (\pm 5,1)	0,805
Number of pregnancies	2,9 (\pm 2,2)	3,1 (\pm 2,0)	0,423
Number of vaginal deliveries	1,8 (\pm 2,2)	2,3 (\pm 2,2)	0,404

Number of cesarian sections		0,6 (\pm 0,8)	0,6 (\pm 1,1)	0,664
Number of pregnancy losses		0,5 (\pm 0,7)	0,2 (\pm 0,7)	0,094
Menopause		50,5 (\pm 3,2)	48,8 (\pm 4,6)	0,291
Duration of medication use		30,6 (\pm 1,7)	-	-
Age at surgery		59,4 (\pm 5,8)	64,8 (\pm 6,6)	0,019
Ethnicity	White	7	12	0,999
	Pardo	4	8	
	Black	2	3	
Escolaridade	Middle school	7	15	0,693
	High school	5	6	
	Bachelor's degree	1	1	

Table 1. Participants' baseline characteristics

Five participants were reallocated to the placebo group for using the promestriene for only 0 to 4 times. When they were asked the reason for the inappropriate use, two of them reported they use only three and four times due to discomfort associated with the applicator and the other three reported using it 0, 1 and 3 times because they forgot to use it. No participant had any serious adverse event to the medications.

A total of 6/37 (16.21%) participants had complications and all of them were minor (table 2). No complications resulted in the suspension of the procedure, prolonged hospital stay or involved laparotomy. The participants were:

- Promestriene group, 54 years old, cervical laceration requiring suture
- Promestriene group, 65 years old, cervical laceration not requiring suture
- Placebo group, 71 years old, difficult dilation

- Placebo group, 71 years old, difficult dilation
- Placebo group, 71 years old, difficult dilation and vaginal laceration requiring suture
- Placebo group, 74 years old, cervical laceration requiring suture

Complication		Promestriene group		Placebo group		P
		N	%	N	%	
Number of participants with laceration of the cervix or vagina	Yes	2/14	14,3	2/23	8,7	0,491
	No	12/14	85,7	21/23	91,3	
Number of participants with difficulty in cervical dilation	Yes	0/14	0	3/23	13	0,228
	No	14/14	100	20/23	87	
Number of participants with any complication	Yes	2/14	14,3	4/23	17,4	0,593
	No	12/14	85,7	19/23	82,6	

Table 2. Incidence of complications

In the placebo group, participants who had any complication were significantly older than participants who did not have complications: mean age 72.0 (SD \pm 1.4) years for patients with complications and 63.3 (SD \pm 6.3) years for patients with no complications ($P = 0,005$). In the promestriene group, there was no significant age difference between patients who had complications and patients who did not.

DISCUSSION

By the time the literature review for this study was conducted (until August 2023), there were absolutely no studies in Portuguese or English evaluating topical estrogen versus placebo or control group for preparation for hysteroscopy. It is a gap in medical literature. Conversely, it is a widely spread clinical practice.

The hypothesis that topical estrogen alone reduces complications in postmenopausal patients is biologically plausible, considering that a study demonstrated that the use of topical estrogen increases the diameter of the external orifice of the cervix of postmenopausal women.¹⁰

There is a concern about prescribing promestriene to patients with endometrial thickening due to the possibility of endometrial malignancy. Therefore, the authors did a literature review and found studies that demonstrates the safety of promestriene in patients with estrogen-dependent cancer.¹²⁻¹⁵ The drug was used by the participants for 4 weeks, extrapolating the time of use in preparation for prolapse correction surgeries, which is usually 4 to 6 weeks.¹⁷

There was a significant difference between the groups in terms of age. We attribute this difference to the fact that patients with contraindications to hormone therapy were placed into the placebo group without randomization (i. e. all patients with coronary disease, stroke, and high risk of venous thromboembolic disease). As these diseases become increasingly prevalent with aging, patients with these diseases are expected to be older.

There was no significant difference between the groups in terms of number of participants with any complication, number of participants with cervix/vaginal laceration and number of participants with difficulty in cervical dilation.

In the placebo group, participants who experienced complications were significantly older than participants who did not experience complications. This finding is consistent with the literature: a higher rate of complications in hysteroscopy is expected in patients with hypoestrogenism.⁸ On the other hand, in the promestriene group, there was no significant difference in terms of age between the participants who had complications and the participants who did not.

Once genital atrophy had been treated, age ceased to be a risk factor for complications. This is a remarkable find.

The sample size was a limiting factor of this study. Considering that hysteroscopy is a procedure with a low rate of complications, a large number of participants are necessary to show any significant difference.

CONCLUSION

Cervical preparation with promestriene did not demonstrate a reduction in the incidence of intraoperative complications in postmenopausal patients undergoing surgical hysteroscopy.

BIBLIOGRAPHY

1. Al-Fozan H, Firwana B, Al Kadri H, Hassan S, Tulandi T. Preoperative ripening of the cervix before operative hysteroscopy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 4. Art. No.: CD005998.
2. Linda D Bradley, MD. Overview of hysteroscopy. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on December 02, 2019)
3. Linda D. Bradley. Complications in hysteroscopy: prevention, treatment and legal risk. *Curr Opin Obstet Gynecol* 14:409±415. # 2002 Lippincott Williams & Wilkins
4. Management of false passage created during hysteroscopic adhesiolysis for Asherman's syndrome. D. Song, E. Xia, Y. Xiao, Tin-Chiu Li, X. Huang & Y. Liu. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2015; Early Online: 1–6
5. Kremer C, Barik S, Duffy S. Flexible outpatient hysteroscopy without anaesthesia: a safe, successful and well tolerated procedure. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105: 672Y6.

6. La Sala GB, Sacchett F, Dessanti L, Torelli MG, Sartori F. Panoramic diagnostic microhysteroscopy: analysis of results obtained from 976 patients. *Acto Eur Fertil* 1986; 17: 369-375.
7. Di Spiezio Sardo, A., Taylor, A., Tsirkas, P., Mastrogamvrakis, G., Sharma, M., & Magos, A. (2008). Hysteroscopy: a technique for all? Analysis of 5,000 outpatient hysteroscopies. *Fertility and Sterility*, 89(2), 438–443
8. Bettocchi S, Bramante S, Bifulco G, Spinelli M, Ceci O, Fascilla FD, Di Spiezio Sardo A. Challenging the cervix: strategies to overcome the anatomic impediments to hysteroscopy: analysis of 31,052 office hysteroscopies. *Fertil Steril*. 2016 May;105(5):e16-e17
9. Genovese F, D'Urso G, Di Guardo F, Insalaco G, Ciotta L, Carbonaro A, Leanza V, Palumbo M, Failed diagnostic hysteroscopy: analysis of 62 cases, *Europ Journal of Obstetrics and amp; Gynecology and Reproductive Biology* (2019)
10. Luisa Casadei, Eleonora Piccolo, Claudia Manicuti, Silvia Cardinale, Matteo Collamarini, Emilio Piccione. Role of vaginal estradiol pretreatment combined with vaginal misoprostol for cervical ripening before operative hysteroscopy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol Sci* 2016;59(3):220-226
11. Pompei, Luciano de Melo; Machado, Rogério Bonassi; Wender, Maria Celeste Osório; Fernandes, César Eduardo Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa – Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC) – São Paulo: Leitura Médica, 2018.
12. Del Pup L, Di Francia R, Cavaliere C, et al. Promestriene, a specific topic estrogen. Review of 40 years of vaginal atrophy treatment: is it safe even in cancer patients? *Anticancer Drugs* 2013;24:989–98
13. Lino Del Pup. Management of vaginal dryness and dyspareunia in estrogen sensitive cancer patients. *Gynecological Endocrinology*, 2012; 28(9): 740–745
14. María Fernanda Garrido Oyarzún & Camil Castelo-Branco (2017): Local hormone therapy for genitourinary syndrome of menopause in breast cancer patients: is it safe?, *Gynecological Endocrinology*

15. Effect of one-month treatment with vaginal promestriene on serum estrone sulfate levels in cancer patients: A pilot study. L. Del Pupa,*, D. Postruznikb, G. Coronac. *Maturitas* 72 (2012) 93– 94
16. ANTROFI: creme vaginal. Responsável técnico Dra. Ivanete A. Dias Assi. São Paulo: Eurofarma Laboratórios S.A., 2022. 1 bula de remédio. 10 p. Disponível em: <https://eurofarma.com.br/produtos/bulas/patient/pt/bula-antrofi.pdf>. Acesso em: 19 nov. 2022.
17. Rahn DD, Good MM, Roshanravan SM, Shi H, Schaffer JI, Singh RJ, Word RA. Effects of preoperative local estrogen in postmenopausal women with prolapse: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Oct;99(10):3728-36.

5. DISCUSSÃO

As principais razões para o insucesso da histeroscopia são a estenose cervical e a dificuldade de dilatação cervical.⁹⁻¹² Há evidências na literatura da redução das complicações da histeroscopia intraoperatória com o uso pré-operatório de misoprostol para mulheres na pré-menopausa.⁴

Até o momento em que a revisão da literatura deste estudo concluída (agosto de 2023), não havia absolutamente nenhum estudo em português ou inglês avaliando estrogênio tópico versus placebo ou grupo controle é capaz de reduzir complicações.¹³ Essa lacuna na literatura médica motivou este estudo, que se torna ainda mais necessário considerando a dificuldade de acesso ao misoprostol no Brasil pois esse medicamento só está disponível em hospitais com maternidade. Além disso, misoprostol é associado a dor abdominal e aumento da temperatura corporal.

Medidas para aumentar a taxa de sucesso da histeroscopia são importantes porque o diagnóstico da patologia endometrial pode ser retardado ou até mesmo perdido se houver falha no acesso à cavidade endometrial.¹³

A hipótese de que o estrogênio tópico isoladamente reduz complicações em pacientes na pós-menopausa é biologicamente plausível, considerando que há benefício em cirurgias para correção do prolapso genital²⁵ e que um estudo demonstrou que o uso de estrogênio tópico aumenta o diâmetro do orifício externo do colo do útero de mulheres na pós-menopausa.¹² No entanto, esta hipótese nunca havia sido testada antes do presente estudo.

Existe uma preocupação em prescrever promestrieno a pacientes com espessamento endometrial devido à possibilidade de malignidade endometrial. Por isso, os autores fizeram uma revisão da literatura e encontraram estudos que demonstram a segurança do promestrieno em pacientes com câncer estrogênio-dependente.²¹⁻²⁴

O medicamento foi utilizado pelos participantes durante 4 semanas, extrapolando o tempo de uso no preparo para cirurgias de correção de prolapso, que geralmente é de 4 a 6 semanas.²⁵

No presente estudo, houve diferença significativa entre os grupos em relação à idade. Atribuímos essa diferença ao fato de que pacientes com contraindicações à terapia hormonal foram colocados no grupo placebo sem randomização. Não houve diferença significativa entre os grupos em termos de número de participantes com alguma complicação, número de participantes com laceração cervical/vaginal e número de participantes com dificuldade de dilatação cervical.

Não houve dilatação difícil no grupo promestrieno. Houve dificuldade para dilatação cervical em 3/23 (13%) participantes do grupo placebo, embora não tenha alcançado significância estatística.

No grupo placebo, os participantes que tiveram complicações eram significativamente mais velhos do que os participantes que não tiveram complicações. Esse achado é consistente com a literatura: é esperado maior índice de complicações na histeroscopia em pacientes com hipoestrogenismo.¹⁰ Por outro lado, diferentemente do grupo placebo, no grupo promestrieno não houve diferença significativa em termos de idade entre os participantes que tiveram complicações e os participantes que não tiveram. A hipótese que poderia explicar esse achado é que, uma vez tratada a atrofia genital, a idade deixa de ser um fator de risco para complicações. Esta é uma descoberta notável.

Os pontos fortes do estudo foram: (a) seu desenho duplo-cego randomizado e (b) o fato de que, até onde sabemos, este é o primeiro ensaio clínico controlado na literatura, em inglês ou português, a avaliar o promestrieno sozinho como agente cervical preparação para histeroscopia.

O tamanho da amostra foi um fator limitante deste estudo. Considerando que a histeroscopia é um procedimento com baixo índice de complicações, seria necessário um número maior de participantes para que houvesse diferença significativa.

6. CONCLUSÕES

No presente estudo, a preparação cervical com promestrieno não demonstrou redução na incidência de complicações intraoperatórias de mulheres na pós-menopausa submetidas a histeroscopia cirúrgica.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

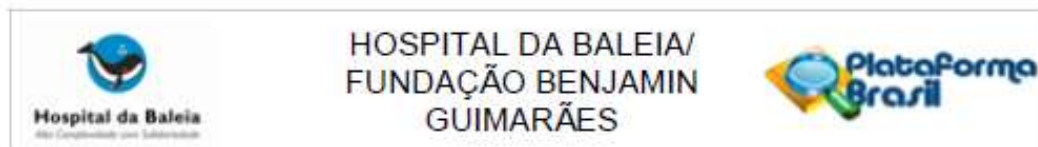
1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG technology assessment in obstetrics and gynecology, number 13: hysteroscopy. *Obstet Gynecol.* 2018 May;131(5):e151-e156.
2. ACOG Committee Opinion, Number 800. The Use of Hysteroscopy for the Diagnosis and Treatment of Intrauterine Pathology. *Obstet Gynecol.* 2020 Mar;135(3):e138-e148.
3. ACOG Technology Assessment No. 13. (2018). *Obstetrics & Gynecology*, 131(5), e151–e156.
4. Al-Fozan H, Firwana B, Al Kadri H, Hassan S, Tulandi T. Preoperative ripening of the cervix before operative hysteroscopy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 4. Art. No.: CD005998.
5. Linda D Bradley, MD. Overview of hysteroscopy. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on December 02, 2019).
6. Steinkeler JA, Woodfield CA, Lazarus E et-al. Female infertility: a systematic approach to radiologic imaging and diagnosis. *Radiographics.* 2009 Sep-Oct. 29 (5): 1353-70.
7. Linda D. Bradley. Complications in hysteroscopy: prevention, treatment and legal risk. *Curr Opin Obstet Gynecol* 14:409±415. # 2002 Lippincott Williams & Wilkins.
8. D. Song, E. Xia, Y. Xiao, Tin-Chiu Li, X. Huang & Y. Liu. Management of false passage created during hysteroscopic adhesiolysis for Asherman's syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2015; Early Online: 1–6.
9. Kremer C, Barik S, Duffy S. Flexible outpatient hysteroscopy without anaesthesia: a safe, successful and well tolerated procedure. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105: 672Y6.
10. La Sala GB, Sacchett F, Dessanti L, Torelli MG, Sartori F. Panoramic diagnostic microhysteroscopy: analysis of results obtained from 976 patients. *Acto Eur Fertil* 1986; 17: 369-375.

11. Di Spiezio Sardo, A., Taylor, A., Tsirkas, P., Mastrogamvrakis, G., Sharma, M., & Magos, A. (2008). Hysteroscopy: a technique for all? Analysis of 5,000 outpatient hysteroscopies. *Fertility and Sterility*, 89(2), 438–443.
12. Bettocchi S, Bramante S, Bifulco G, Spinelli M, Ceci O, Fascilla FD, Di Spiezio Sardo A. Challenging the cervix: strategies to overcome the anatomic impediments to hysteroscopy: analysis of 31,052 office hysteroscopies. *Fertil Steril*. 2016 May;105(5):e16-e17.
13. Genovese F, D'Urso G, Di Guardo F, Insalaco G, Ciotta L, Carbonaro A, Leanza V, Palumbo M, Failed diagnostic hysteroscopy: analysis of 62 cases, *Europ Journal of Obstetrics and amp; Gynecology and Reproductive Biology* (2019).
14. Luisa Casadei, Eleonora Piccolo, Claudia Manicuti, Silvia Cardinale, Matteo Collamarini, Emilio Piccione. Role of vaginal estradiol pretreatment combined with vaginal misoprostol for cervical ripening before operative hysteroscopy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol Sci* 2016;59(3):220-226.
15. Oppegaard KS, Lieng M, Berg A, Istre O, Qvigstad E, Nesheim BI. A combination of misoprostol and estradiol for preoperative cervical ripening in postmenopausal women: a randomised controlled trial. *BJOG*. 2010;117(1):53–61.
16. Pompei, Luciano de Melo; Machado, Rogério Bonassi; Wender, Maria Celeste Osório; Fernandes, César Eduardo Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa – Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC) – São Paulo: Leitura Médica, 2018.
17. Del Pup L, Di Francia R, Cavaliere C, et al. Promestriene, a specific topic estrogen. Review of 40 years of vaginal atrophy treatment: is it safe even in cancer patients? *Anticancer Drugs* 2013;24:989–98.
18. Lino Del Pup. Management of vaginal dryness and dyspareunia in estrogen sensitive cancer patients. *Gynecological Endocrinology*, 2012; 28(9): 740–745.
19. María Fernanda Garrido Oyarzún & Camil Castelo-Branco (2017): Local hormone therapy for genitourinary syndrome of menopause in breast cancer patients: is it safe?, *Gynecological Endocrinology*.
20. Kobata SA, Girão MJ, Baracat EC, Kajikawa M, Di Bella V Jr, Sartori MG, Jármey-Di Bella ZI. Estrogen therapy influence on periurethral vessels in

- postmenopausal incontinent women using Dopplervelocimetry analysis. *Maturitas* 2008;61:243–247.
21. Wolff J-P, Cachelou R, Gue´rite´e N. Absence of systemic hormonal effects in an oestradiol diether topically active on the vaginal mucosa. *Maturitas* 1982;4:239–246.
22. Wolff JP, Cachelou R. Sexual dysfunction secondary to gynecological cancer. Their local treatment diether estradiol without systemic hormonal activities. *French Gynecol Obst Rev* 1983; 78:189–194.
23. L. Del Pup, D. Postruznikb, G. Coronac. Effect of one-month treatment with vaginal promestriene on serum estrone sulfate levels in cancer patients: A pilot study. *Maturitas* 72 (2012) 93– 94.

8. ANEXOS

8.1. Anexo 1 - Parecer de aprovação da pesquisa pelo COEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Impacto do uso de promestrieno na incidência de complicações intra-operatórias em mulheres na pós-menopausa submetidas à histeroscopia cirúrgica.

Pesquisador: ISABELA MACIEL CAETANO

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 38240720.0.0000.5123

Instituição Proponente: Hospital da Baleia/ Fundação Benjamin Guimarães

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.508.539

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um ensaio clínico, randomizado, duplo-cego com 318 pacientes na pós-menopausa com indicação de histeroscopia cirúrgica atendidas no Hospital da Baleia. As participantes serão randomizadas em dois grupos. O grupo intervenção receberá promestrieno e o grupo controle receberá um placebo. A histeroscopia é indicada para tratar patologias na cavidade uterina e aproximadamente 50% das complicações do procedimento estão relacionadas à dificuldade de ultrapassar o colo uterino. Vários estudos demonstram o uso de medicamentos como misoprostol e estrogênio tópico para redução da incidência de complicações intra-operatórias. O uso do promestrieno se mostrou mais seguro para as pacientes em relação a ausência de efeitos sistêmicos.

Objetivo da Pesquisa:

O presente estudo tem como objetivo avaliar a incidência de complicações intra-operatórias de pacientes na pós-menopausa submetidas a histeroscopia cirúrgica após uso do promestrieno, na preparação do colo uterino: criação de falso pertuito, falha de dilatação do colo, laceração cervical e perfuração uterina.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O estudo apresenta os riscos e benefícios da pesquisa como do uso do promestrieno, do placebo e da coleta de dados, mas apresenta as medidas adotadas para minimizar prováveis ocorrências.

Endereço: Rua Juramento, 1464

Bairro: Saudade

CEP: 30.285-000

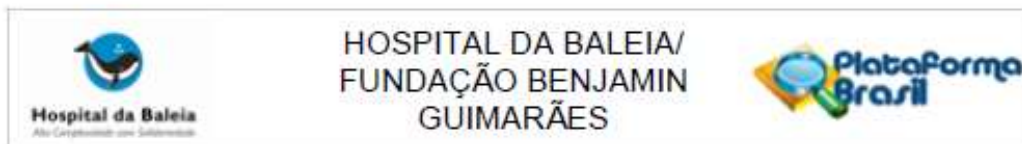
UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3489-1548

Fax: (31)3461-4840

E-mail: cep@hospitaldabaleia.org.br



Continuação do Parecer: 4.508.539

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante pela originalidade da proposta e há pouca literatura publicada sobre o assunto. Considerando os diversos delineamentos de pesquisa, o ensaio clínico randomizado e controlado é a melhor fonte de evidência científica para determinação da eficácia de uma intervenção.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1) O projeto exhibe todos os termos de apresentação obrigatória. Foi apresentado no projeto e no TCLE as modificações sugeridas em relação a probabilidade de quebra de sigilo do prontuário do paciente.

Recomendações:

Recomendações de mudança no projeto e no TCLE foram acatadas.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências. Projeto aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1626665.pdf	31/12/2020 14:19:48		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	RespostaAoParecer.docx	31/12/2020 14:18:18	ISABELA MACIEL CAETANO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDetalhado3.pdf	31/12/2020 14:17:21	ISABELA MACIEL CAETANO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDetalhado3.doc	31/12/2020 14:17:07	ISABELA MACIEL CAETANO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE3.docx	31/12/2020 14:16:48	ISABELA MACIEL CAETANO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE3.pdf	31/12/2020 14:16:34	ISABELA MACIEL CAETANO	Aceito

Endereço: Rua Juramento, 1464

Bairro: Saudade

CEP: 30.285-000

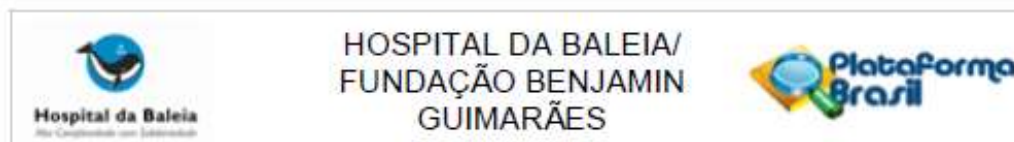
UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3489-1548

Fax: (31)3461-4840

E-mail: cep@hospitaldabaleia.org.br



Continuação do Parecer: 4.508.539

Folha de Rosto	FolhaRosto.pdf	19/09/2020 19:38:46	ISABELA MACIEL CAETANO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracaoPesquisadores.docx	15/09/2020 20:51:07	ISABELA MACIEL CAETANO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Anuencia.docx	15/09/2020 20:49:46	ISABELA MACIEL CAETANO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCUD.doc	15/09/2020 20:49:23	ISABELA MACIEL CAETANO	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	15/09/2020 20:47:47	ISABELA MACIEL CAETANO	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Manuseio.docx	15/09/2020 20:47:25	ISABELA MACIEL CAETANO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Infraestrutura.docx	15/09/2020 20:47:16	ISABELA MACIEL CAETANO	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	07/09/2020 20:34:48	ISABELA MACIEL CAETANO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:



Não

BELO HORIZONTE, 24 de Janeiro de 2021

Assinado por:
Geraldo Felício da Cunha Júnior
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Juramento, 1464
Bairro: Saudade CEP: 30.265-000
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3489-1548 Fax: (31)3451-4840 E-mail: cep@hospitaldabaleia.org.br

8.2. Anexo 2 - Parecer da edição da pesquisa pelo COEP

 Hospital da Baleia <small>Ho. Condições com Entusiasmo</small>	HOSPITAL DA BALEIA/ FUNDAÇÃO BENJAMIN GUIMARÃES	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Impacto do uso de promestrieno na incidência de complicações intra-operatórias em mulheres na pós-menopausa submetidas à histeroscopia cirúrgica.

Pesquisador: ISABELA MACIEL CAETANO

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 38240720.0.0000.5123

Instituição Proponente: Hospital da Baleia/ Fundação Benjamin Guimarães

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.984.613

Apresentação do Projeto:

Trata-se de EMENDA de um estudo previamente aprovado: Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego com 318 pacientes na pós-menopausa com indicação de histeroscopia cirúrgica atendidas no Hospital da Baleia. As participantes serão randomizadas em dois grupos. O grupo intervenção receberá promestrieno e o grupo controle receberá um placebo. A histeroscopia é indicada para tratar patologias na cavidade uterina e aproximadamente 50% das complicações do procedimento estão relacionadas à dificuldade de ultrapassar o colo uterino. Vários

estudos demonstram o uso de medicamentos como misoprostol e estrogênio tópico para redução da incidência de complicações intra-operatórias. O uso do promestrieno se mostrou mais seguro para as pacientes em relação a ausência de efeitos sistêmicos.

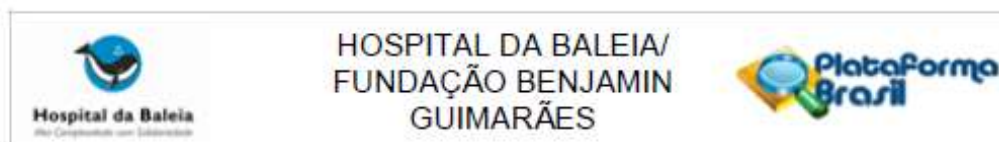
Objetivo da Pesquisa:

O presente estudo tem como objetivo avaliar a incidência de complicações intra-operatórias de pacientes na pós-menopausa submetidas a histeroscopia cirúrgica após uso do promestrieno, na preparação do colo uterino: criação de falso pertuito, falha de dilatação do colo, laceração cervical e perfuração uterina.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O estudo apresenta os riscos e benefícios da pesquisa como do uso do promestrieno, do placebo e da coleta de dados, mas apresenta as medidas adotadas para minimizar prováveis ocorrências.

Endereço: Rua Juramento, 1464		CEP: 30.285-000
Bairro: Saudade		
UF: MG	Município: BELO HORIZONTE	
Telefone: (31)3489-1548	Fax: (31)3461-4840	E-mail: cep@hospitaldabaleia.org.br



Continuação do Parecer: 4.984.613

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante pela originalidade da proposta e há pouca literatura publicada sobre o assunto. Considerando os diversos delineamentos de pesquisa, o ensaio clínico randomizado e controlado é a melhor fonte de evidência científica para determinação da eficácia de uma intervenção.

A emenda apresentada refere-se a mudanças na forma de aquisição do promestrieno. Foi anexado o termo de doação enviado pelo laboratório farmacêutico Eurofarma, que inclui a obrigatoriedade do envio dos resultados para publicação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto exibe todos os termos de apresentação obrigatória.

Recomendações:

Não há recomendações do CEP/Hospital da Baleia para o estudo

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

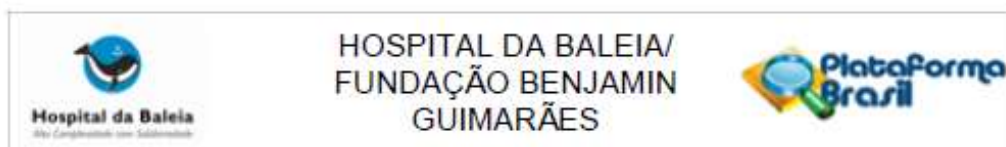
Não pendências ou inadequações do estudo. Projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_179973 0 E1.pdf	18/08/2021 23:30:45		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	CartaAoCEP.docx	18/08/2021 23:28:21	ISABELA MACIEL CAETANO	Aceito
Parecer Anterior	ParecerAnteriorCEP.pdf	18/08/2021 23:22:49	ISABELA MACIEL CAETANO	Aceito
Outros	TermoDeDoacaoEurofarma.docx	18/08/2021 23:22:21	ISABELA MACIEL CAETANO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDetalhado4.pdf	18/08/2021 22:56:35	ISABELA MACIEL CAETANO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDetalhado4.doc	18/08/2021 22:56:23	ISABELA MACIEL CAETANO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE3.docx	31/12/2020 14:16:48	ISABELA MACIEL CAETANO	Aceito

Endereço: Rua Juramento, 1464
 Bairro: Saudade CEP: 30.285-000
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3489-1548 Fax: (31)3461-4840 E-mail: cep@hospitaldabaleia.org.br



Continuação do Parecer: 4.984.613

Justificativa de Ausência	TCLE3.docx	31/12/2020 14:16:48	ISABELA MACIEL CAETANO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE3.pdf	31/12/2020 14:16:34	ISABELA MACIEL CAETANO	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRosto.pdf	19/09/2020 19:38:46	ISABELA MACIEL CAETANO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracaoPesquisadores.docx	15/09/2020 20:51:07	ISABELA MACIEL CAETANO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Anuencia.docx	15/09/2020 20:49:46	ISABELA MACIEL CAETANO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCUD.doc	15/09/2020 20:49:23	ISABELA MACIEL CAETANO	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	15/09/2020 20:47:47	ISABELA MACIEL CAETANO	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Manuseio.docx	15/09/2020 20:47:25	ISABELA MACIEL CAETANO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Infraestrutura.docx	15/09/2020 20:47:16	ISABELA MACIEL CAETANO	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	07/09/2020 20:34:48	ISABELA MACIEL CAETANO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 19 de Setembro de 2021

Assinado por:
Geraldo Felício da Cunha Júnior
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Juramento, 1464
Bairro: Saudade CEP: 30.285-000
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3489-1548 Fax: (31)3461-4840 E-mail: cep@hospitaldabaleia.org.br

8.3. Anexo 3 - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

Você está sendo convidado para participar da pesquisa **“Impacto do uso de promestrieno na incidência de complicações intra-operatórias em mulheres na pós-menopausa submetidas à histeroscopia cirúrgica”**, de responsabilidade da pesquisadora Isabela Maciel Caetano. O objetivo dessa pesquisa é avaliar o efeito da preparação do colo do útero com promestrieno na taxa de complicações em mulheres na pós-menopausa submetidas à histeroscopia cirúrgica. Promestrieno é um tipo de estrogênio - um hormônio - e é usado para tratar a atrofia da vagina e da vulva causada pela redução de estrogênio no organismo após a menopausa. Gostaríamos de contar com sua participação, uma vez que é de grande importância o desenvolvimento de estratégias para aumentar a taxa de sucesso da histeroscopia cirúrgica.

Será feito um estudo com aproximadamente 318 pacientes, todas na pós-menopausa e com indicação prévia de histeroscopia cirúrgica. As pacientes serão oriundas dos ambulatórios de cirurgia ginecológica do Hospital da Baleia, com o objetivo de avaliar se o uso pré-operatório de promestrieno via vaginal altera a taxa de complicações durante a histeroscopia cirúrgica.

Caso aceite participar dessa pesquisa, será indicado o **uso de promestrieno ou placebo, por via vaginal, uma vez ao dia, por duas semanas e, após esse período, duas vezes por semana por mais duas semanas**. Placebo é uma substância sem atividade farmacológica, inativa, como amido e açúcar. **A medicação deverá ser iniciada a partir do seu fornecimento - na primeira consulta com a equipe de cirurgia ginecológica do Hospital da Baleia - e mantida por quatro semanas**. Trata-se de um estudo duplo-cego, ou seja, a participante e o médico que realizará a sua histeroscopia cirúrgica não saberão se a paciente pertence ao grupo que usou promestrieno ou ao grupo que usou placebo.

Não haverá mudança da técnica da histeroscopia cirúrgica. A única intervenção adicional em função do estudo será o uso de promestrieno ou placebo via vaginal. As participantes do estudo realizarão o mesmo número de consultas que as pacientes não-participantes. Não haverá priorização de casos:

o agendamento da histeroscopia cirúrgica das participantes será de acordo com a disponibilidade do bloco cirúrgico, assim como o agendamento das pacientes não-participantes.

Os riscos previstos de sua participação nessa pesquisa são:

- **Riscos relacionados ao uso de promestrieno:** A ação do medicamento é limitada ao local de aplicação, não exercendo, assim, ação ou efeitos adversos em outras partes do corpo. Apresenta boa tolerabilidade local, registrando-se muito raramente (ocorrem em menos de 1 em cada 10.000 pacientes que utilizam o medicamento) os seguintes eventos transitórios: reações alérgicas, prurido (coceira) vulvar/vaginal e irritação vaginal. Esse medicamento é contra-indicado em casos de câncer estrógeno-dependente (mama, endometrial), apesar de não terem sido observados efeitos sistêmicos após a administração do medicamento.
- **Riscos relacionados ao uso de placebo por via vaginal:** trauma (lesão, ferida) local leve devido ao aplicador e irritação/reação alérgica.
- **Riscos relacionados à coleta de dados:** sempre que há manuseio de prontuário médico, há risco de quebra de sigilo.

Como medidas para minimizar estes riscos serão tomadas as seguintes providências:

- O uso correto do promestrieno ou placebo com o aplicador será orientado por um profissional médico.
- As pacientes em acompanhamento com a equipe de cirurgia ginecológica do Hospital da Baleia têm acesso ao pronto-atendimento do serviço em caso de complicações no pré ou pós-operatório. As participantes do projeto, bem como as não participantes, terão acesso ao pronto-atendimento.
- A coleta de dados e interpretação dos resultados será realizada exclusivamente por profissional médico. Não haverá divulgação de nomes ou dados pessoais das participantes. Os dados serão publicados em conjunto, sem o risco de a participante ser identificada, mantendo sua privacidade.

Como benefícios de sua participação na pesquisa espera-se:

- Benefícios diretos:

1. No caso de o promestrieno reduzir a taxa de complicações intra-operatórias, as participantes que usaram o promestrieno serão beneficiadas, uma vez que terão menor taxa de complicações intra-operatórias.
- Benefícios indiretos:
 1. O desenvolvimento e melhoria no protocolo de condutas assistenciais praticadas neste serviço, para garantir um melhor atendimento às pacientes, sempre buscando diretrizes baseadas em evidências científicas.
 2. As participantes poderão solicitar acesso ao resultado do estudo, para conhecimento e informação.

Sua participação é voluntária e em decorrência dela você não receberá qualquer valor em dinheiro. Você não terá nenhum gasto por participar nesse estudo. Você pode recusar a participar do estudo ou se retirar a qualquer momento, sem que haja qualquer prejuízo quanto à realização dos procedimentos cirúrgicos indicados, bem como o acompanhamento pré e pós-operatório. Para isso, basta dizer ao pesquisador que lhe entregou este documento. Em qualquer momento, você pode obter quaisquer informações sobre a sua participação nesta pesquisa, diretamente com os pesquisadores ou por contato com o CEP do Hospital da Baleia.

Os dados obtidos através de revisão de prontuário e entrevista durante as consultas serão utilizados somente para os objetivos dessa pesquisa. Caso haja interesse, por parte dos pesquisadores, em utilizar seus dados em outro projeto de pesquisa, você será novamente contatado para decidir se participa ou não dessa nova pesquisa e se concordar deve assinar novo TCLE.

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, _____, CPF/RG nº _____, li e/ou ouvi o esclarecimento acima referente a pesquisa **“Impacto do uso de promestrieno na incidência de complicações intra-operatórias em mulheres na pós-menopausa submetidas à histeroscopia cirúrgica”**, coordenado por Isabela Maciel Caetano. Compreendi

para que serve a pesquisa e quais procedimentos serei submetido. A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios da pesquisa. Entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará a realização dos procedimentos cirúrgicos indicados, bem como o acompanhamento pré e pós-operatório que estou recebendo. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e não receberei dinheiro para participar da pesquisa. Concordo em participar da pesquisa e recebi uma via assinada deste documento.

Belo Horizonte, ____/____/____

Assinatura do voluntário

Assinatura e carimbo do(a)
responsável pela aplicação desse TCLE

Pesquisadora responsável: Isabela Maciel Caetano

Telefone: (31) 98883-7506

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital da Baleia

Rua Juramento, 1464, Saudade, Belo Horizonte, MG, CEP 30285-408. Telefone:
(31) 3489-1500