

# Promestrieno no tratamento da atrofia vulvovaginal: revisão sistemática

Promestriene for treatment of vulvovaginal atrophy: a systematic review

Luciano de Melo Pompei<sup>1</sup>  
César Eduardo Fernandes<sup>2</sup>  
Nilson Roberto de Melo<sup>3</sup>

## Palavras-chave

Atrofia  
Vagina  
Terapêutica  
Estrogênios  
Congêneres do estradiol

## Keywords

Atrophy  
Vagina  
Therapeutics  
Estrogens  
Estradiol congeners

## Resumo

Os sintomas decorrentes da atrofia vulvovaginal são muito comuns no climatério. Os estrogênios aplicados localmente na vagina se mostram eficazes no alívio de tais manifestações; no entanto, os estrogênios conjugados na forma de creme vaginal apresentam efeitos sistêmicos e o estriol aplicado localmente pode ser absorvido sistemicamente também. O promestrieno é um estrogênio cuja absorção sistêmica é desprezível quando empregado topicamente, porém a falta de revisão sistemática sobre o tema suscitou a realização da presente revisão. Foram incluídos 16 estudos publicados entre 1976 e 2009, que avaliaram eficácia do promestrieno no alívio dos sintomas decorrentes da atrofia vulvovaginal, ou que investigaram seus efeitos na citologia vaginal, e também aqueles que avaliaram a absorção da substância quando empregada topicamente. As evidências encontradas confirmaram a eficácia do promestrieno, utilizado localmente no tratamento das afecções atroficas genitais femininas decorrentes do hipoestrogenismo, aliada a absorção sistêmica desprezível.

## Abstract

The symptoms resulting from vulvovaginal atrophy are very common during climacteric. Estrogens applied locally in the vagina are effective in relieving these manifestations, however, conjugated estrogens as vaginal cream have systemic effects and locally applied estriol may be systemically absorbed. Promestriene is an estrogen without systemic absorption when applied topically, but the lack of a systematic review on the substance motivated the idea to make this review. Sixteen studies published between 1976 and 2009 which evaluated the effectiveness of promestriene on the relief of symptoms resulting from vulvovaginal atrophy or which investigated its effects on vaginal cytology and those which evaluated the absorption of the substance when used locally were included. The found evidences confirmed the effectiveness of locally applied promestriene in the treatment of female genital atrophic disorders due to low estrogen levels coupled with negligible systemic absorption.

Faculdade de Medicina do ABC, Santo André/SP

<sup>1</sup> Doutor e Assistente do Setor de Climatério e Ginecologia Endócrina do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do ABC – Santo André (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Professor Livre-Docente, Chefe do Setor de Climatério e Ginecologia Endócrina do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do ABC – Santo André (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Professor Associado da Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Luciano de Melo Pompei – Rua Dona Adma Jafet, 74, conj. 51 – Bela Vista – CEP 01308-050 – São Paulo (SP), Brasil — Fone: (11) 3259-0005 – Fax: (11) 2548-3316 – E-mail: pompeiluciano@gmail.com

## Introdução

Os sintomas decorrentes da atrofia vulvovaginal estão entre os mais comuns do climatério. Além disso, enquanto os sintomas vasomotores tendem a desaparecer com o tempo, a atrofia vulvovaginal tende a piorar continuamente. A prevalência dos sintomas decorrentes da atrofia genital pode ultrapassar a metade das mulheres na pós-menopausa<sup>1</sup>(D).

As manifestações clínicas mais comuns são secura vaginal, dispareunia, prurido genital e irritação ou ardor. Os sinais podem ser palidez das mucosas, petéquias, friabilidade e ausência de pregas. Além disso, o esfregaço vaginal frequentemente mostra sinais de menor maturação celular, ou seja, aumento da participação proporcional das células basais e redução das células intermediárias e superficiais do epitélio<sup>2</sup>(D).

Uma revisão sistemática recente da *Cochrane Library* incluiu 19 estudos e mostrou que estrogênios administrados localmente na vagina são eficazes no alívio dos sintomas da atrofia vaginal. No entanto, essa revisão também informou que creme de estrogênios conjugados se associou a efeitos sistêmicos como estimulação endometrial, mastalgia e sangramento uterino, o que indica absorção sistêmica<sup>3</sup>(A). Cumpre salientar que o promestrieno não foi avaliado nesta revisão.

Quanto ao estríol administrado por via vaginal, este também se mostra eficaz no tratamento dos sintomas atrofícos vaginais; no entanto, há evidência de que ocorra absorção do hormônio por essa via<sup>4</sup>(C). Embora aparentemente o grau de absorção existente não aumente o risco endometrial<sup>5,6</sup>(A), os níveis séricos de estrogênio podem ocasionar preocupações, mormente nos casos de mulheres tratadas de câncer estrogênio-dependente, como se sabe da prática clínica diária.

O promestrieno é um diéster do estradiol com evidências de praticamente não ser absorvido por via vaginal ou através da pele<sup>7,8</sup>(A). Essa característica pode fazer dele o estrogênio vaginal ideal, ou seja, com ação trófica local e sem ação sistêmica. A falta de uma revisão sistemática a respeito desse esteroide suscitou a ideia do presente estudo de revisão.

## Métodos

Pesquisaram-se artigos médicos nas bases de dados Medline (via Pubmed), SciELO, LILACS e Biblioteca Cochrane (via Bireme) por meio dos termos “promestrieno”, “promestriene”, “promestr\*” (Pubmed) e “promestr\$” (Bireme). Referências citadas nos artigos, obtidos a partir da pesquisa nas bases de informações, foram também avaliadas.

Os critérios de inclusão dos artigos foram: a) publicação em qualquer época (portanto, desde o início do registro das publicações nas bases de dados até 06/02/2010); b) estudos com mulheres; c) estudos que avaliaram atrofia vulvovaginal, citologia vaginal ou absorção do promestrieno.

Foram excluídos da análise os artigos que: a) fossem de revisão; b) avaliaram exclusivamente modelos animais de experimentação ou culturas celulares; c) relatos de casos isolados.

## Resultados

Apenas com os termos pesquisados e as citações nos artigos, obtiveram-se 41 artigos. Aplicando-se os critérios de inclusão e de exclusão, restaram 16 artigos publicados entre 1976 e 2009.

Dos 16 estudos mantidos nesta revisão, 4 tiveram delineamento duplo-cego, randomizado, placebo-controlado. Nove foram ensaios clínicos não-controlados, sendo um deles multicêntrico. Houve ainda um ensaio clínico comparativo (não está claro se teve delineamento randomizado duplo-cego) e dois estudos de farmacocinética.

## Manifestações clínicas da atrofia vulvovaginal

A Tabela 1 resume as publicações incluídas nesta análise.

O primeiro estudo randomizado encontrado foi publicado em 1976, tendo avaliado 40 mulheres na pós-menopausa com sintomas de atrofia urogenital por meio de delineamento duplo-cego. Foram aleatorizadas para receber promestrieno ou placebo por via vaginal por 20 dias, seguindo-se mais 20 dias de observação. Os sintomas foram avaliados por meio de escalas semiquantitativas que foram chamadas de índice vulvar e índice vaginal, além de leucorreia e sintomas de incontinência urinária. Ao final do estudo, os pesquisadores observaram melhora no índice vulvar de 78,6% no grupo promestrieno e de 47,2% no grupo placebo ( $p < 0,001$ ) e no índice vaginal de 78 contra 57% ( $p < 0,001$ ), respectivamente<sup>9</sup>(A).

Outro estudo placebo-controlado foi publicado em 1991 envolvendo 84 mulheres na pós-menopausa com manifestações clínicas de atrofia vulvovaginal. O período de tratamento foi de 40 dias. Houve melhora do ardor vaginal mais acentuada no grupo promestrieno, mas não se atingiu significância para esse sintoma. Entretanto, ocorreu melhora estatisticamente significativa dos sintomas de secura vaginal, prurido e dispareunia. Paralelamente, os pesquisadores observaram aumento do grau de maturação do esfregaço vaginal com significância estatística<sup>10</sup>(A).

**Tabela 1** - Estudos que avaliaram efeito do promestrieno nos sintomas de atrofia vulvovaginal

Estudo	Delineamento	Número da população	Duração	Resultados	Nível de evidência
Campana e Di Grancesco <sup>9</sup>	Duplo-cego, randomizado, placebo-controlado	n=40 (15, placebo; 25, promestrieno)	20 dias de tratamento + 20 dias de observação	Melhora (placebo <i>versus</i> promestrieno): índice vulvar – 47,2 <i>versus</i> 78,6%; índice vaginal – 57 <i>versus</i> 78%; leucorreia – 64 <i>versus</i> 98,5% (p<0,001)	A
Colau et al. <sup>10</sup>	Duplo-cego, randomizado, placebo-controlado	n=84, pós-menopausa com atrofia vulvovaginal	40 dias	Melhora significativa dos sintomas: secura vaginal, prurido e dispareunia	A
Villani et al. <sup>11</sup>	Ensaio clínico não-controlado	n=45, pós-menopausa, queixas de atrofia genital	20 dias	Melhora dos índices: vulvar – 63% (p<0,001); vaginal – 75% (p<0,001); cervical – 55% (p<0,05)	C
Marchesoni et al. <sup>12</sup>	Ensaio clínico não-controlado	n=27, pós-menopausa com sintomas de atrofia genital	21 dias	Redução dos índices vulvar, vaginal, cervical em particular da dispareunia. Alívio completo em 18 das 27 mulheres	C
Romanini et al. <sup>13</sup>	Ensaio clínico não-controlado	n=20, pós-menopausa, sintomas de atrofia vaginal	4 a 6 meses	Alívio total ou parcial do prurido em 90,9% das pacientes; da ardência em 100%; da dispareunia em 75%; da secura em 100% (significância estatística não informada)	C
Bosch et al. <sup>14</sup>	Ensaio clínico não-controlado	n=25, pós-menopausa, sintomas atróficos genitais e citologia padrão atrófico	20 dias de tratamento e 10 dias de pausa por 3 meses	Melhora dos sintomas atróficos genitais de 80 a 100% (significância estatística não informada)	C
Romanini et al, 1986 <sup>15</sup>	Ensaio clínico comparativo	n=80, pós-menopausa c/ sintomas de atrofia genital (n=60, promestrieno; n=20 estrogênios conjugados vaginais)	14 dias	Melhora dos índices: a) vulvar: promestr. 79,5%; EEC 77,6%; b) vaginal: promestr. 80,9%; EEC 77,8%; c) cervical: promestrieno 74,6%; EEC 68,5%; d) global: promestrieno 79,3%; EEC 72,2% (todos com p<0,01 <i>versus</i> basal).	B
Wehba e Fernandes <sup>16</sup>	Ensaio clínico multicêntrico não-controlado	n=607, pós-menopausa, com sintomas de atrofia genital	20 dias	Melhora dos sintomas (total ou redução da intensidade). Índice de atrofia vaginal que era 4,84±2,03 foi para 1,32±1,31 (p<0,001)	C
Sun et al. <sup>17</sup>	Ensaio clínico não-controlado	n=53, pós-menopausa	20 dias diariamente seguidos por 2 vezes por semana por 8 semanas	Redução do escore de atrofia vaginal de 3,4±1,7 no basal para 1,5±1,4 ao final (p<0,01)	C

A maioria dos estudos que avaliou as manifestações atróficas vulvovaginais foi do tipo ensaio clínico não-controlado. Invariavelmente, tais estudos mostraram efeito significativo do promestrieno nas manifestações em relação ao basal.

Villani et al. encontraram, por meio de estudo com 45 mulheres na pós-menopausa com queixas de atrofia vulvovaginal, melhora de 63% no índice vulvar (p<0,001 em relação ao basal), 75% no índice vaginal (p<0,001) e 55% no índice cervical (p<0,05) após 20 dias de promestrieno por via vaginal<sup>11</sup>(C). Marchesoni et al. também utilizaram

avaliações por meio de índices vulvar e vaginal, obtendo melhora em todos eles e também da dispareunia com significância estatística, relatando alívio completo dos sintomas atróficos vaginais em 18 das 27 mulheres que receberam o promestrieno (92,6%)<sup>12</sup>(C).

Romanini et al. também observaram melhora dos sintomas atróficos genitais em 20 mulheres pós-menopausais tratadas com promestrieno 20 dias ao mês, por 4 a 6 meses. Houve alívio parcial ou total do prurido em 90%, do ardor em 100%, da dispareunia em 75% e da secura em 100%<sup>13</sup>(C).

Bosch et al. observaram 25 mulheres na pós-menopausa com sintomas vulvovaginais atrofícos e que foram tratadas com promestrieno 20 dias ao mês por 3 meses, relatando melhora de 80 a 100% da sintomatologia<sup>14</sup>(C).

Um estudo incluindo 80 mulheres na pós-menopausa com manifestações atrofícas vulvovaginais comparou o promestrieno (n=60) aos estrogênios conjugados (n=20), ambos administrados por via vaginal por 14 dias. Não está claro se a atribuição das medicações foi randomizada, tampouco é informado se o delineamento foi duplo-cego. Ambos os medicamentos levaram a melhora dos índices vulvar, vaginal e cervical nas avaliações feitas no 7º e no 14º dias de tratamento. Ao final do tratamento, não houve diferença entre as substâncias, tendo ambas reduzido o “índice global”, um escore adotado formado pela soma dos índices vulvar, vaginal e cervical, correspondendo, portanto, a alívio dos sintomas

atrofícos genitais. O promestrieno reduziu esse índice em 79,3% e os estrogênios conjugados, em 72,2%, ambos com  $p<0,01$  em relação aos respectivos basais<sup>15</sup>(B).

O maior estudo de que se teve notícia avaliando eficácia do promestrieno foi publicado em 1993 por Wehba e Fernandes. Foi um estudo clínico não-controlado, multicêntrico que incluiu 607 mulheres na pós-menopausa com manifestações de atrofia vulvovaginal. Receberam promestrieno em cápsulas vaginais por 20 dias consecutivos e utilizou-se uma escala semiquantitativa denominada “escore de atrofia vaginal” para avaliar o grau de atrofia vaginal, além da avaliação dos sintomas relativos à atrofia. Houve redução estatisticamente significativa dos graus “moderado” e “severo” das manifestações: dispareunia; secura vaginal; ardor vaginal; aspecto vaginal atrofíco. Os graus “moderado” ou “intenso”, no basal e ao final do tratamento, corresponderam, respectivamente, a: dispareunia 52,4 *versus* 5,5%; secura vaginal

**Tabela 2** – Estudos que avaliaram efeito do promestrieno no epitélio vaginal

Estudo	Delineamento	Número da população	Duração	Resultados	Nível de evidência
Wurch et al. <sup>18</sup>	Ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, comparativo	n=16 (8 promestrieno e 8 estriol)	10 dias	Promestrieno: pH 6,96±0,04 (basal) e 6,14±0,22 (final, $p<0,01$ ); Meisels 0,63±0,62 (basal) e 45,00±2,43 (final, $p<0,001$ ); Estriol: pH 6,85±0,11 (basal) e 5,23±0,21 (final, $p<0,001$ ); Meisels 9,56±5,04 (basal) e 53,75±1,26 (final, $p<0,001$ ). Sem diferenças entre promestrieno e estriol	A
Colau et al., 1991 <sup>10</sup>	Duplo-cego, randomizado, placebo-controlado	n=84, pós-menopausa com atrofia vulvovaginal	40 dias	Índice de Meisels ao final: 47,8 no grupo promestrieno e 27,5 no grupo placebo	A
Gaudefroy e Pigache <sup>19</sup>	Ensaio clínico não-controlado	n=27, pós-menopausa com sintomas de atrofia urogenital	20 semanas	Elevação do índice de Meisels (valores não informados). Os autores reportam que a maturação foi à custa principalmente das células intermediárias	C
Romanini et al. <sup>13</sup>	Ensaio clínico não-controlado	n=20, pós-menopausa, sintomas de atrofia vaginal	4 a 6 meses	Células superficiais 0%±0,0 (basal) <i>versus</i> 6,22%±0,68 (final, $p<0,001$ ); células intermediárias 46,72%±6,06 (basal) <i>versus</i> 86,06%±2,80 (final, $p<0,001$ ); células basais 53,28%±6,06 (basal) <i>versus</i> 7,72%±3,01 (final, $p<0,001$ )	C
Marchesoni et al. <sup>12</sup>	Ensaio clínico não-controlado	n=27, pós-menopausa com sintomas de atrofia genital	21 dias	Aumento da maturação epitelial vaginal através do aumento do índice cariopicnótico aumento das células intermediárias e superficiais	C
Wehba et al. <sup>20</sup>	Estudo clínico não-controlado	n=30, pós-menopausa. Promestrieno diário por 60 dias (n=14, grupo A); ou diário por 21 dias e, a seguir, 3x/semana até completar 60 dias (n=16, grupo B)	60 dias	Células superficiais: 11,1% (basal) e 45,0% (final, $p<0,001$ ) para o grupo A e 7,2% (basal) e 25,6% (final, $p<0,001$ ) para o grupo B	C

71,5 *versus* 3,9%; ardor vaginal 53,2 *versus* 3,5%; atrofia vaginal 60,6 *versus* 12,1% ( $p < 0,001$ ). O “escore de atrofia vaginal” recuou de  $4,84 \pm 2,03$  no basal para  $1,32 \pm 1,31$  ao final do tratamento ( $p < 0,001$ ). Este estudo, portanto, não só demonstrou melhora global dos sintomas, como também evidenciou diminuição da severidade dos sintomas atróficos genitais<sup>16</sup>(C).

Por fim, o mais recente estudo sobre eficácia do promestrieno é também de delineamento tipo ensaio clínico não-controlado realizado com 53 chinesas na pós-menopausa com manifestações atróficas genitais que receberam a medicação por via vaginal, diariamente, por 20 dias e, depois, passaram a recebê-la 2 vezes por semana por 8 semanas. Houve redução do escore utilizado para mostrar atrofia vaginal de  $3,4 \pm 1,7$  no basal para  $1,5 \pm 1,4$  ( $p < 0,01$ ), demonstrando melhora na atrofia vaginal. Ocorreu também aumento no escore de saúde vaginal,  $7,8 \pm 2,4$  no basal e  $12,0 \pm 2,4$  após o tratamento ( $p < 0,01$ )<sup>17</sup>(C).

As evidências existentes permitem, portanto, recomendar o promestrieno em aplicação vaginal como forma eficaz de tratamento das manifestações atróficas genitais da pós-menopausa.

## Efeito na maturação do epitélio vaginal

A Tabela 2 resume as publicações incluídas na análise do efeito do promestrieno no epitélio vaginal.

Dois estudos randomizados, duplo-cegos, avaliaram o efeito do promestrieno com esfregaço vaginal. No primeiro deles, o fármaco em questão foi comparado ao estriol por via vaginal em 16 mulheres na pós-menopausa com atrofia detectada no esfregaço vaginal por meio do índice de Meisels. O tempo de tratamento foi de dez dias. Não houve diferenças entre os grupos, tendo ocorrido redução do pH vaginal e aumento do índice de Meisels, indicando maior maturação do epitélio vaginal. As mudanças intragrupo (basal *versus* final) foram estatisticamente significantes. No caso do promestrieno, o pH basal era  $6,96 \pm 0,04$  e após o tratamento foi de  $6,14 \pm 0,22$  ( $p < 0,01$ ), e o índice de Meisels basal era  $0,63 \pm 0,62$  e após o tratamento foi  $45,00 \pm 2,43$  ( $p < 0,001$ ); para o estriol, os valores foram  $6,85 \pm 0,11$  e  $5,23 \pm 0,21$  ( $p < 0,001$ ) para o pH e  $9,56 \pm 5,04$  e  $53,75 \pm 1,26$  ( $p < 0,001$ ) para o índice de Meisels, no basal e ao final, respectivamente. Convém ressaltar que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos<sup>18</sup>(A).

O outro estudo randomizado foi controlado por placebo com 84 participantes na pós-menopausa, as quais apresentavam esfregaços classificados como atróficos. Após terem sido tratadas por 40 dias, observou-se aumento da maturação epitelial com índice de Meisels ao final de 47,8 no grupo promestrieno e 27,5 no grupo placebo; os valores de desvio-padrão não foram

informados, tampouco o valor de  $p$ , todavia, os autores indicam que essa diferença foi estatisticamente significativa<sup>10</sup>(A).

Um ensaio clínico não-controlado avaliou o uso prolongado do promestrieno vaginal (20 semanas) e também relatou aumento da maturação do epitélio vaginal com elevação do índice de Meisel (valores não informados); porém, os autores reportam que a maturação foi à custa do aumento das células intermediárias, informando efeito negligenciável sobre as células superficiais<sup>19</sup>(C).

Romanini et al., por sua vez, mostraram aumento da proporção das células intermediárias e também das superficiais, associado à redução das basais, após 20 dias de tratamento com promestrieno, com significância estatística. Assim, observaram no basal e ao final do tratamento, respectivamente, células superficiais  $0\% \pm 0,0$  *versus*  $6,22\% \pm 0,68$  ( $p < 0,001$ ); células intermediárias  $46,72\% \pm 6,06$  *versus*  $86,06\% \pm 2,80$  ( $p < 0,001$ ); células basais  $53,28\% \pm 6,06$  *versus*  $7,72\% \pm 3,01$  ( $p < 0,001$ )<sup>13</sup>(C).

Marchesoni et al. demonstraram aumento da maturação epitelial vaginal, por meio do aumento do índice cariopicnótico no esfregaço vaginal e também aumento das células intermediárias e superficiais; todavia, não informaram os percentuais, mostrando-os apenas graficamente<sup>12</sup>(C).

Wehba et al. avaliaram a citologia vaginal em dois grupos que receberam o promestrieno vaginal. Em um dos grupos, houve uso diário da medicação por 60 dias (grupo A,  $n = 14$ ) e no segundo, o uso foi diário nos primeiros 20 dias e depois, 3 vezes por semana até completar os 60 dias de tratamento (grupo B,  $n = 16$ ). Em ambos os grupos, houve redução das células basais, tendo se observado nos momentos “basal”, “21º dia” e ao “final”,  $56,4, 25$  e  $15,7\%$  ( $p < 0,05$ ) para o grupo A e  $62,5, 35,6$  e  $30,6\%$  ( $p < 0,05$ ) para o grupo B, respectivamente. Houve aumento das células intermediárias e também das superficiais – os percentuais das superficiais foram  $11,1, 35$  e  $45\%$  para o grupo A e  $7,2, 23,8$  e  $25,6\%$  para o grupo B, nos momentos “basal”, “21º dia” ( $p < 0,05$ ) e ao “final” ( $p < 0,001$ ), respectivamente<sup>20</sup>(C).

Há, portanto, boa demonstração de que o promestrieno seja eficaz na melhora do índice de maturação do epitélio vaginal.

## Absorção e tolerabilidade

Um estudo avaliou a absorção percutânea do promestrieno marcado com trítio ( $H^3$ ) em voluntários humanos, tendo encontrado absorção de menos de 1% da dose administrada<sup>8</sup>(A).

Outro estudo também mostrou a baixa absorção da substância quando da aplicação tópica. Essa análise foi feita por meio de estudo cruzado (*crossover*) em três voluntárias na pós-menopausa. Elas receberam o promestrieno por via vaginal e

na segunda etapa, o receberam por via oral. As concentrações séricas de promestrieno, medidas por espectrometria de massa/cromatografia gasosa, após administração oral, foram 150 vezes mais elevadas do que na administração vaginal; além disso, pela via oral, houve aumento do 17 metilestradiol, um metabólito do promestrieno, enquanto sua presença não foi detectada quando da administração vaginal do fármaco<sup>21</sup>(B).

A absorção vaginal do promestrieno foi avaliada de forma indireta por Wolff et al. por meio de estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, no qual 33 mulheres previamente tratadas de cânceres ginecológico ou mamário receberam a medicação ou placebo por 40 dias. Os pesquisadores dosaram os níveis séricos de estrona ( $E_1$ ), estradiol ( $E_2$ ), de FSH e LH no basal (duas mensurações com intervalo de dois ou três dias), ao final do tratamento (último dia de aplicação) e dois a cinco dias após o término do tratamento. Os investigadores não encontraram modificações estatisticamente significantes dos hormônios dosados, assumindo, portanto, que o promestrieno não provocou mudanças desses níveis, o que significa que não atingiu níveis séricos suficientes para fazer *feedback* no eixo hipotálamo-hipofisário<sup>7</sup>(A).

Esse efeito indireto foi também avaliado por Romanini et al. ao compararem promestrieno e estrogênios conjugados, ambos por via vaginal, administrados a 80 mulheres na pós-menopausa. Observaram ausência de variação significativa dos níveis de FSH e LH com o promestrieno, enquanto houve redução de seus níveis com os estrogênios conjugados [FSH [mUI/mL]: promestrieno – basal  $89,85 \pm 4,37$  versus final  $90,46 \pm 4,23$  (n.s.); estrogênios conjugados – basal  $104,5 \pm 9,39$  versus final  $72,1 \pm 8,95$  ( $p < 0,05$ ) – LH [mUI/mL]: promestrieno – basal  $83,75 \pm 3,20$  versus final  $85,17 \pm 3,05$  (n.s.); estrogênios conjugados – basal  $94,00 \pm 5,50$  versus final  $68,80 \pm 5,30$  ( $p < 0,01$ )]. As diferenças entre os níveis de FSH e LH dos grupos promestrieno e estrogênios conjugados ao final do tratamento mostraram-se estatisticamente significantes ( $p < 0,05$ )<sup>15</sup>(B).

Níveis séricos de FSH e LH também foram avaliados no basal e após 21 e 60 dias de tratamento vaginal com promestrieno por Wehba et al. em 30 mulheres na pós-menopausa. Não houve variações estatisticamente significantes nos níveis dos hormônios: FSH basal 50,4 e final 60,5 mUI/mL; LH basal 40,7 e final 48,1 mUI/mL (sem informações dos valores de desvio-padrão). Esses pesquisadores também avaliaram a tolerabilidade obtendo 92,8 a 100% de boa tolerabilidade<sup>20</sup>(C).

Bonneton et al. avaliaram diversos parâmetros hormonais, tais como SHBG, CBG, T4 livre, FSH, LH,  $E_2$  e testosterona, dosados nos dias 0, 10, 20 e 40 do tratamento vaginal com promestrieno

em 8 mulheres na pós-menopausa, com manifestações atróficas vaginais, e não observaram nenhuma variação significativa. O FSH no basal era  $61 \pm 12$  e após 40 dias ficou  $65 \pm 0$  mUI/mL (n.s.) para o LH; os valores foram, respectivamente,  $58 \pm 15$  e  $61 \pm 16$  mUI/mL (n.s.)<sup>22</sup>(C).

Wehba e Fernandes não avaliaram a absorção nas 607 mulheres que receberam o promestrieno; porém, avaliaram a tolerabilidade que foi boa para 92% das participantes, que não apresentaram efeitos adversos<sup>16</sup>(C).

Marchesoni et al. informaram não terem observado nenhum efeito sistêmico do promestrieno mensurado por meio do perfil lipídico, fatores de coagulação e enzimas hepáticas. Seu estudo envolveu 27 mulheres na pós-menopausa<sup>12</sup>(C). Esses autores também avaliaram os efeitos endometriais por meio de avaliação citológica e não encontraram efeitos do fármaco nesse tecido<sup>12</sup>(C).

Os efeitos endometriais do promestrieno também foram avaliados por Sun et al.<sup>1</sup> por meio da mensuração do eco endometrial ao início e ao final do tratamento, não havendo observado mudanças significativas<sup>17</sup>(C).

## Recomendações finais

As manifestações atróficas vulvovaginais decorrentes do hipoestrogenismo da pós-menopausa são bastante prevalentes e incomodativas a muitas mulheres<sup>1</sup>(D). Os estrogênios locais, de aplicação vaginal se mostram eficazes no tratamento de tais afecções<sup>3</sup>(A); todavia, há o risco de absorção dos estrogênios conjugados e do estriol por essa via<sup>3,4</sup>(A,C).

O promestrieno é um estrogênio sintético obtido pela dupla esterificação do estradiol. Conforme se viu na presente revisão sistemática, há evidências, por meio de estudos com força de evidência A, B e C, de que sua absorção quando da administração por via vaginal é desprezível, sem efeitos sistêmicos significantes, o que transparece por sua tolerabilidade clínica elevada.

Aliado a isso, todos os estudos encontrados, a maioria com força de evidência C, mas alguns com força padrão A e um B, revelaram eficácia do promestrieno no tratamento das manifestações atróficas vaginais, melhora da maturação celular no esfregaço vaginal e acidificação do pH vaginal.

Concluindo, as evidências existentes permitem confirmar a eficácia do promestrieno no tratamento das afecções atróficas genitais decorrentes do hipoestrogenismo da pós-menopausa aliada à segurança decorrente da absorção desprezível quando da sua administração local.

## Leituras suplementares

- Blake J. Menopause: evidence-based practice. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006;20(6):799-839.
- Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet.* 1999;353(9152):571-80.
- Suckling Jane A, Kennedy Ray, Lethaby Anne, Roberts Helen. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: *The Cochrane Library*, 2009, Issue 3. CD001500.
- Kicovic PM, Cortes-Prieto J, Milojević S, Haspels AA, Aljinovic A. The treatment of postmenopausal vaginal atrophy with Ovestin vaginal cream or suppositories: clinical, endocrinological and safety aspects. *Maturitas.* 1980;2(4):275-82.
- Vooijs GP, Geurts TB. Review of the endometrial safety during intravaginal treatment with estriol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995;62(1):101-6.
- Weiderpass E, Baron JA, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Bergström R, et al. Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet.* 1999;353(9167):1824-8.
- Wolff JP, Cachelou R, Guéritee N. Absence of systemic hormonal effects in an oestradiol diether topically active on the vaginal mucosa. *Maturitas.* 1982;4(4):239-46.
- Moore DH, Chasseaud LF, Darragh A, Taylor T, Cresswell DG. The percutaneous absorption and excretion of promestriene (3-propoxy-17 beta-methoxy-1,3,5(10)-estratriene) in rats and humans. *Steroids.* 1983;41(1):15-22.
- Campana G, Di Grancesco. [Climacteric syndrome : clinical experiences using promestriene]. *Ann Ostet Ginecol Med Perinat.* 1976;97(3):189-97.
- Colau JC, Corette L, Laffargue F, Lerat MF, Ritter J, Fenichel P, et al. [Comparative study of the effects of promestriene versus placebo on vulvovaginal symptoms and vaginal cytology]. *Presse Med.* 1991;20(19):916.
- Villani L, Romanini C, Fornara CF, Lumbroso M, Cohen A. Gynecological trophic disorders in elderly patients. Clinical aspects, vulvar, vaginal and cervical pathology index. Effect of promestriene. *Médecine et 3e Age* 1978;1:315-21.
- Marchesoni D, Mozzanega B, Aprilis M, Fiscon D. Use of promestriene in the post-menopausal urogenital atrophy. *J Gynecol Endocrinol.* 1989;5:49-53.
- Romanini C, Villani L, Pasqua M, Gaglione R, Fischetti C, Fornara CF. [Prolonged treatment of atrophic vaginitis using promestriene]. *Gynecologie.* 1980;31:627-31.
- Bosch JM, Garcia MA, Martorell MA, Rius FJ, Vilar F. Estudio clínico, hormonal y citológico de las atrofas vaginales tratadas com promestrieno. *Rev Esp Obst y Gin.* 1986;45:461-6.
- Romanini C, Papatatti L, Finelli FG. Activités estrogéniques locales et systémiques de deux topiques vaginaux utilisés dans le traitement des atrophies ménopausiques. *Méd et Hyg.* 1986;44:1562-8.
- Wehba S, Fernandes CE. Avaliação clínica da eficácia e tolerabilidade do promestrieno em mulheres menopausadas com atrofia vaginal. *J Bras Ginecol;* 1993;103:219-24.
- Sun AJ, Lin SQ, Jing LH, Wang ZY, Ye JL, Zhang Y. [Safety of promestriene capsule used in postmenopausal atrophic vaginitis]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2009;44(8):593-6.
- Wurch T, Thomas TL, Lumbroso M, Paris J. [A comparison of the effects on the vagina of two estrogens administered by the vaginal route to post-menopausal women]. *Contraccezione fertilità Sessualità.* 1988;15:43-7.
- Gaudefroy M, Pigache JP. Étude des effets estrogéniques du promestriène. *Arch Anat Cytol Path.* 1976;25:125-8.
- Wehba S, Fernandes CE, Ferreira JAS, Lima SRR. Uso do promestrieno por via vaginal: avaliação da colpocitologia hormonal, dos níveis plasmáticos de gonadotrofinas e estradiol em mulheres na menopausa: análise da eficácia e tolerabilidade. *J Bras Ginecol.* 1991;101:535-9.
- Thomas JT, Mignot A, Roger M, Guillaume M. Compared absorption of promestriene by vaginal and oral routes in postmenopausal women. In: 9th International Congress of Endocrinology. Abstracts; 1992. P-14.03.047.
- Bonneton A, Dechaud H, Fleury MC, Colau JC, Pugeat M. Absence d'influence du promestriène administère par voie vaginale sur le taux circulant des hormones et des protéines hépatiques estrogénodépendantes de la femme menopausée. *Gynecologie.* 1992;43:45-8.