ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - LEIOMIOMA DE ÚTERO

1 Metodologia de busca e avaliação da literatura

A busca no Medline/Pubmed, utilizando a seguinte estratégia: "Leiomyoma/drug therapy"[Mesh] OR "Leiomyoma/therapy"[Mesh] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp])), resultou em 1.049 estudos; destes foram avaliadas 8 meta-análises e 236 ensaios clínicos randomizados (ECR) com data limite de 31/12/2009. Foram incluídos apenas meta-análises e ECR em pacientes pré-menopáusicas com leiomiomatose sintomática (sangramento uterino e dor pélvica) e cujos desfechos fossem considerados relevantes tais como: volume uterino e dos leiomiomas, padrões hematológicos, melhora sintomática, dificuldades cirúrgicas (tempo cirúrgico, intercorrências), tempo de hospitalização, reinternações, reintervenções, qualidade de vida, efeitos adversos dos tratamentos e que comparassem tratamento clínico ou cirúrgico, placebo ou nenhum tratamento. Das 8 meta-análises encontradas, 2 foram excluídas: uma pelo desfecho avaliado e a outra por ser em idioma (chinês). Utilizando estes critérios foram incluídos 92 ECR, sendo que 14 estudos foram excluídos devido ao idioma (alemão, tcheco, búlgaro, russo e chinês).

A busca no EMBASE, utilizando: 'uterus myoma'/exp AND 'drug therapy'/exp AND ([Cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim) AND [humans]/lim, resultou em 99 estudos; destes foram incluídos 20 estudos, destes 13 já haviam sido incluídos anteriormente no PubMed, e excluídos 79 de acordo com os desfechos de interesse.

A busca na biblioteca Cochrane, utilizando-se o termo "leiomyoma" resultaram 10 estudos, 7 dos quais relacionados a leiomiomas uterinos. Cinco considerados relevantes foram incluídos neste Protocolo.

Capítulos de livros e o Uptodate versão 17.2 disponível em www.UpToDate.com foram utilizados.

Em 08/10/2013 foi feita atualização da busca a partir de 31/12/2009, data da revisão bibliográfica da versão anterior do presente Protocolo, e foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed e Embase

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos Mesh "leiomyoma" e "Therapeutics" e restringindo-se os limites a "Humans, Meta-Analysis, Randomized ControlledTrial", a busca resultou em 51 artigos. Todos os resumos foram avaliados: 25 foram excluídos por não avaliarem terapia farmacológica, 3 por não serem estudos de fase III, 2 por não avaliarem desfechos de interesse, 3 por avaliarem medicamentos não registrados no Brasil para uso em leiomiomatose e 1 por idioma tcheco. Os demais artigos foram incorporados no corpo do presente Protocolo.

Na base de dados Embase, utilizando-se os mesmos termos (leiomyoma e therapeutics) e com as mesmas restrições (humanos, ensaios clínicos randomizados e meta-análises), a busca resultou em 11 publicações. Destes, apenas 1 foi incluído neste Protocolo, vez que 10 não avaliaram terapia farmacológica dos miomas.

2 Introdução

Leiomiomas uterinos são tumores benignos originados de células musculares lisas do útero contendo uma quantidade aumentada de matriz extracelular. São envoltos por uma fina pseudocápsula de tecido areolar e fibras musculares comprimidas. Os miomas são costumeiramente descritos de acordo com sua localização(1):

- intramurais: desenvolvem-se dentro da parede uterina e podem ser grandes o suficiente a ponto de distorcer a cavidade uterina e a superfície serosa;

- submucosos: derivam de células miometriais localizadas imediatamente abaixo do endométrio e frequentemente crescem para a cavidade uterina;

- subserosos: originam-se na superfície serosa do útero e podem ter uma base ampla ou pedunculada e ser intraligamentares; e

- cervicais: localizados na cérvice uterina.

Os leiomiomas são uma causa comum de morbidade em mulheres em idade reprodutiva. Não têm sido descritos em meninas pré-puberais, embora já tenham sido descritos em adolescentes(2). A maioria das mulheres sintomáticas apresenta leiomioma na 4ª e 5ª décadas de vida(3). A incidência varia grandemente - de 5% a 80% - , de acordo com o método diagnóstico utilizado. Em uma amostra aleatória de mulheres entre 25-40 anos de idade(1 4), ultrassonografia transvaginal detectou uma prevalência de 5,4%, com uma relação direta entre prevalência e idade das pacientes - 3,3% para mulheres entre 25 e 32 anos e 7,8% para mulheres entre 33-40 anos. Uma prevalência de 6% a 34% de miomas submucosos foi observada em mulheres que se submeteram a histeroscopia como parte da investigação de hemorragia anormal e de 2%-7% nas mulheres sob investigação de infertilidade(5).

O alívio dos sintomas comumente ocorre no momento da menopausa; entretanto, a frequente utilização de terapia de reposição hormonal na pós-menopausa tem levado à manutenção dos sintomas nestas mulheres(2,3,6). Um estudo que acompanhou mulheres com mioma durante a gestação demonstrou um crescimento dos miomas durante o primeiro trimestre, principalmente nas primeiras 10 semanas; no terceiro trimestre já inicia uma diminuição do tamanho dos miomas; no período do puerpério esta regressão pode ser maior do que o crescimento ocorrido durante a gestação(7). Outro estudo(8), entretanto, demonstrou que a maioria (75%) dos miomas menores de 5 cm de diâmetro desaparece durante a gestação e, entre aqueles maiores de 5 cm de diâmetro, apenas 26% aumentam de tamanho, enquanto 38% permanecem estáveis ou diminuem e 36% desaparecem.

Outros fatores que afetam o risco do desenvolvimento de leiomiomas incluem:

- Paridade - uma ou mais gestações superando 20 semanas diminui(em) a chance de formação de miomas(9,10). Mulheres com 5 ou mais filhos tem uma chance 4 vezes menor de desenvolver miomas do que nulíparas(9). Esta relação, entretanto, pode ser atribuída à associação de infertilidade a miomatose(3).

- Anticoncepcional oral (ACO) - de uma maneira geral o uso de ACO protege contra o desenvolvimento de miomatose(3,9) O uso precoce - entre 13 e 16 anos -, entretanto, correlacionou-se com aumento da incidência em uma análise(10). Alguns estudos associam o uso de ACO a uma maior prevalência de miomatose, entretanto esse aumento pode ser decorrente de uma maior taxa de diagnósticos uma vez que pacientes que utilizam hormônios são, frequentemente, monitorizadas mais intensamente(3,5).

- Tabagismo - diminui o risco de desenvolvimento de miomatose por mecanismo não compreendido(9).

- Dieta - consumo de grandes quantidades de carnes vermelhas associa-se a aumento do risco de miomatose enquanto que consumo de vegetais verdes diminui(11); não há evidências, entretanto, que intervenções sobre dieta ofereçam benefício terapêutico(2).

- Obesidade - mulheres com mais de 70 kg apresentam um risco 3 vezes maior de desenvolver miomas do que mulheres com menos de 50 kg(3).

- Etnia - mulheres negras têm um risco 2-3 vezes maior de desenvolver miomatose do que brancas(2).

- História familiar - parentes de 1º grau apresentam uma prevalência 2,2 vezes maior de miomatose do que indivíduos da população geral(12).

- Genética - o desenvolvimento de miomatose já foi relacionada a alterações genotípicas específicas(3, 13), assim como miomas com genótipos específicos apresentam características particulares(3).

A patogênese dos leiomiomas não está esclarecida. Embora o crescimento destes tumores seja responsivo a esteróides gonadais, estes hormônios não são necessariamente responsáveis pela gênese destes tumores. Outras influências que não os hormônios gonadais ficam claras ao se avaliar o fato de que paridade e uso de ACO são fatores protetores para o desenvolvimento de miomas(2).

A identificação dos fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3 Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10)

- D25.0 Leiomioma submucoso do útero
- D25.1 Leiomioma intramural do útero
- D25.2 Leiomioma subseroso do útero

4 Diagnóstico

4.1 Diagnóstico clínico

A maioria dos miomas não produz qualquer sintoma. Os sintomas se relacionam com o número, tamanho e localização dos miomas. As principais manifestações clínicas envolvem aumento do sangramento uterino, dor pélvica e disfunção reprodutiva. Complicações menos comuns incluem prolapso do tumor para a vagina resultando em ulceração ou infecção e policitemia secundária a produção autônoma de eritropoetina(14,15).

O sangramento uterino da miomatose é caracterizado por menorragia e hipermenorréia (sangramento menstrual prolongado e excessivo). Sangramento fora do período menstrual não é comum e sugere a necessidade de investigação complementar. A presença e grau de sangramento são definidos pela localização do mioma e, secundariamente, por seu tamanho, sendo que os submucosos apresentam mais frequentemente menorragia(3).

Dor e compressão de estruturas pélvicas relacionam-se com a localização, formato e tamanho dos miomas. Miomas localizados anteriormente podem comprimir a bexiga vesical e causar urgência miccional. Raramente dor aguda pode ocorrer por degeneração ou torsão de pedúnculo de um tumor. Nestas situações, pode haver a concomitância de febre, sensibilidade abdominal, leucocitose e sinais de irritação peritonial(2).

Disfunção reprodutiva tem sido relatada em alguns(16,17), mas não em todos(18) os estudos. A ovulação não é afetada, mas alterações como implantação prévia da placenta, sangramento de terceiro trimestre, trabalho de parto disfuncional, apresentação pélvica, trabalho de parto pré-termo, retenção da placenta, ruptura prematura das membranas, abortamento e parto cesáreo já foram relatadas(2,16,17,19).

O risco de infertilidade aumenta quando a cavidade endometrial é distorcida por leiomiomas submucosos(3). O papel dos miomas intramurais sobre a infertilidade é menor(3,20). Quando o endométrio é normal, a presença de mioma intramural não afeta taxa de fertilização in vitro(21). No entanto as evidências não são conclusivas, com estudos demonstrando significativa diminuição de nascidos vivos em mulheres com leiomiomas intramurais que não distorcem a cavidade uterina comparadas a mulheres sem leiomiomas, após fertilização in vitro(22). A presença de leiomiomas intramurais que não distorcem a cavidade uterina nesta meta-análise foi associada, com resultados adversos na gestação em mulheres submetidas a fertilização in vitro. Uma meta-análise(23) que avaliou presença de miomas intramurais em pacientes em tratamento de concepção assistida não demonstrou efeito significativo dos miomas em taxas de gravidez clínica, taxa de nascidos vivos ou taxa de perdas. Também não mostrou evidência de efeito significativo da miomectomia em taxas de gravidez clínica ou taxa de perdas. Outra meta-análise(24) avaliando os efeitos da remoção histeroscópica de pólipos endometriais, leiomiomas submucosos, septo intrauterino e aderências uterinas em mulheres com subfertilidade inexplicada previamente a inseminação intrauterina, fertilização in vitro ou injeção intracitoplasmática de esperma não demonstrou evidência de benefício com a realização de miomectomia histeroscopica em taxas de gestações clínicas e abortos. A remoção de pólipos aumenta as taxas de gestação clínica comparada a histeroscopia diagnóstica ou biópsia de pólipos.

Sintomas extra-pélvicos já foram descritos, incluindo derrame pleural e ascite(25).

4.2 Diagnóstico por exame complementar

O diagnóstico de miomas uterinos é usualmente baseado no achado de um útero aumentado, móvel e com contornos irregulares ao exame bimanual ou um achado ultrassonográfico, por vezes casual. Exames de imagem são necessários para confirmação diagnóstica e definir localização do tumor. Avaliação radiológica rotineira não é necessária nem melhora desfechos(1).

- Histerosalpingografia - É útil para avaliar o contorno da cavidade interna do útero. Oferece poucas informações a respeito do restante do miométrio, sendo útil especialmente na avaliação de infertilidade pelas informações a respeito da patência tubária que oferece. Avaliação da mucosa da trompa de Falópio pode também ser realizada(26).

- Histeroscopia - Envolve a inserção de um telescópio na cavidade endometrial. Embora possa ser realizado sem anestesia, algumas pacientes necessitam de anestesia local, e outras, de anestesia geral. A utilização de solução salina para distensão do útero oferece visualização semelhante àquela oferecida por dióxido de carbono, com menos desconforto para a paciente e menor tempo de procedimento(26). Estudos comparando histeroscopia com ultrassonografia transvaginal e com histerossonografia demonstram achados similares(3,5).

- Ultrassonografia - Pode ser realizada por via transabdominal ou transvaginal. A primeira ainda representa um importante meio diagnóstico em centros menores. O método transvaginal apresenta alta sensibilidade (95%-100%) para detectar miomas em úteros com tamanho menor ao equivalente a 10 semanas de gestação. Localização dos miomas em úteros muito grandes ou quando os tumores são múltiplos pode ser difícil(26,27). Em um estudo prospectivo envolvendo 770 pacientes pré-menopáusicas, a sensibilidade e especificidade da ultrassonografia transvaginal para detectar mioma submucoso foram de 80% e 69%, respectivamente(28). Em outro estudo, o uso de ultrassonografia transvaginal demonstrou ser capaz de poupar 40% de exames adicionais mais invasivos(29).

- Histerossonografia - Melhora a caracterização da extensão da invasão para a cavidade endometrial dos miomas submucosos. Envolve a injeção de solução salina intrauterina durante a realização de ultrassonografia (transabdominal ou transvaginal). Os valores preditivos positivo e negativo são otimizados em relação à ultrassonografia simples(5).

- Tomografia Computadorizada (TC) - Apesar de oferecer visualização completa da pelve feminina, incluindo estruturas não ginecológicas, tem baixa resolução para avaliar a arquitetura interna dos órgãos pélvicos, sendo superada pela ultrassonografia transvaginal(3).

- Ressonância Magnética (RM) - É exame adequado para a visualização do tamanho e localização dos tumores, podendo distinguir entre leiomiomas, adenomiose e adenomiomas, além de diferenciar leiomiossarcoma. Oferece limitada informação a respeito de massas anexiais e não permite avaliação adequada das trompas de Falópio(26). Dueholm e colaboradores(27), que compararam RM com ultrassonografia transvaginal, demonstraram alta acurácia de ambos os métodos, com a RM apresentando vantagens em não sofrer interferência do tamanho uterino, em mapear miomas individuais e avaliar o grau de penetração do mioma para a parede miometrial. Estudo comparando RM com ultrassonografia pélvica mostrou um valor preditivo positivo e sensibilidade maiores para a RM que para a ultrassonografia(30); deveria, no entanto, ter sido considerada a comparação com a ultrassonografia transvaginal que apresenta maior sensibilidade.

Dos exames relacionados, a ultrassonografia é o mais utilizado por ser não invasivo, de baixo risco, com acurácia adequada e de baixo custo em relação aos demais, sendo o indicado neste Protocolo.

Nos casos em que a imagem do leiomioma foi obtida por laparoscopia realizada por qualquer razão, não há necessidade de exame de imagem.

5 Critérios de inclusão

Serão incluídas neste Protocolo as pacientes que apresentarem todos os critérios abaixo:

- diagnóstico de mioma por exame de imagem (preferencialmente ultrassonografia), exceto se a imagem do leiomioma foi obtida por laparoscopia realizada por qualquer razão;
- dor ou hemorragia como manifestação clínica; e
- idade reprodutiva.

Para a terapia medicamentosa, além dos critérios descritos acima a paciente deverá apresentar também contraindicação para procedimento cirúrgico curativo.

6 Critérios de exclusão

Serão excluídas deste Protocolo as pacientes que apresentarem qualquer um dos critérios abaixo:

- osteoporose estabelecida ou alto risco para seu desenvolvimento (definidas conforme o protocolo específico de osteoporose, do Ministério da Saúde); ou
- hipersensibilidade ou intolerância aos medicamentos.

7 Casos Especiais

Pacientes cuja queixa seja infertilidade e que apresentem miomas devem ser avaliadas quanto à etiologia e tratamento da infertilidade, uma vez que os diagnósticos podem ser paralelos e não de relação causa-efeito.

8 Tratamento

Tamanho e localização do(s) mioma(s) devem ser considerados ao se avaliar o tratamento de pacientes com miomatose(2,3). O momento da intervenção deve ser individualizado, baseado no desconforto gerado na paciente, seus planos obstétricos e a probabilidade de progressão/regressão da doença de acordo com a idade da paciente e necessidade de manipulação hormonal.

8.1 Terapia Cirúrgica

O tratamento de eleição para leiomiomas é cirúrgico. A histerectomia é o tratamento definitivo, e a miomectomia por várias técnicas, ablação endometrial, miólise e embolização das artérias uterinas são procedimentos alternativos(2).

A histerectomia elimina os sintomas e a chance de problemas futuros(31). Para mulheres com prole completa, é o tratamento recomendado(3), pois nas pacientes submetidas a este procedimento foi demonstrada redução da intensidade dos sintomas, de depressão e de ansiedade e melhora da qualidade de vida(32). O procedimento pode ser realizado por via abdominal, por via vaginal ou por via vaginal com assistência laparoscópica(33). A cirurgia vaginal com assistência laparoscópica em relação a cirurgia transabdominal apresentou em alguns estudos menor tempo operatório, menor tempo de internação e menor quantidade de analgesia necessária no pós-operatório(34) e menor taxa de complicações. Na comparação de histerectomia vaginal com a histerectomia vaginal laparoscopicamente assistida, os melhores resultados ocorreram com a primeira, como tempo cirúrgico mais curto, menor perda de sangue transoperatório, menor tempo de íleo pós-operatório e menor período de internação hospitalar de maneira significativa(35-37). A histerectomia vaginal se mostrou melhor também que a histerectomia abdominal, com menor tempo cirúrgico, menor incidência de febre, tempo de internação mais curto e custo menor(38,39), sendo esta a via preferencial para a realização de histerectomia.

A miomectomia, ressecção do mioma, é uma opção para mulheres que não aceitam a perda do útero(1) ou que desejam engravidar, principalmente se a localização do mioma for submucoso ou intramural(40). Pode ser transabdominal ou aberta, laparoscópica ou minilaparotomia. A miomectomia laparoscópica apresenta além das complicações cirúrgicas uma taxa de conversão para cirurgia aberta de 2% a 8%, formação de fístulas útero-peritoneais, risco de ruptura uterina em gestações subsequentes e risco de recorrência, de maneira que a utilização desta técnica tem sido questionada por alguns autores em mulheres que planejem gestar(1,41).

Estudos comparando miomectomia por laparoscopia a miomectomia aberta ou minilaparotomia(42-47) mostraram que a técnica laparoscópica foi associada a menor queda nos níveis da hemoglobina, menor perda de sangue operatório, melhor recuperação no 15º dia, diminuição de dor pós-operatória(48) e menos complicações, porém com maior tempo cirúrgico. Complicações maiores, gestações e recorrência foram comparáveis entre os dois grupos. Em ECR cego com tamanho amostral pequeno comparando miomectomia por minilaparotomia ou laparoscopia, os resultados favoreceram a técnica da minilaparotomia, em termos de menor tempo cirúrgico, menor perda sanguínea intraoperatória, e nível de hemoglobina com menor diminuição, e sem diferença nos resultados da escala analógica visual (EAV) de dor, dias de hospitalização e íleo pós-operatório(47). A minilaparotomia é a via preferencial para pacientes que serão submetidas a miomectomia, principalmente para as que desejam gestar(41). Meta-análise comparando miomectomia laparoscópica com miomectomia vaginal demonstrou que esta última foi associada de maneira significativa com menor tempo cirúrgico, mas não houve diferença significativa entre perda de sangue, tempo de hospitalização e recuperação ou complicações menores(49).

A desvantagem da miomectomia é o desenvolvimento de novos miomas oriundos de novos clones de miócitos anormais. Aproximadamente 50% das mulheres apresentam novos miomas 5 anos após a realização de miomectomia e 11% a 26% necessitarão de novo procedimento cirúrgico maior após uma primeira miomectomia, com o número de miomas tendo importância prognóstica(1,3,50).

Uma meta-análise(51) avaliou a efetividade, segurança, tolerabilidade e custos de intervenções para reduzir perda de sangue durante a miomectomia e demonstrou redução significativa de perda sanguínea com misoprostol, vasopressina, bupivacaína associada a epinefrina, ácido tranexâmico e torniquete pericervical. Não houve evidência de benefício com enucleação de mioma por morcelação ou uso de ocitocina. Nenhum dos estudos avaliou tolerabilidade e custos das diferentes intervenções.

A ablação endometrial - isolada ou em combinação com miomectomia histeroscópica - pode diminuir a ocorrência de sangramento com procedimento minimamente invasivo nas mulheres que tenham prole completa(1). Em avaliação da associação de ablação e miomectomia, apenas 8% das mulheres necessitaram de nova intervenção em um seguimento de 6 anos(2).

A miólise, que se refere à coagulação laparoscópica de tecido miomatoso(3), é, em mãos habilitadas, uma técnica alternativa de mais fácil execução do que a miomectomia; entretanto a destruição tecidual localizada pode aumentar a chance de ocorrência da formação de aderências e ruptura uterina(52).

A técnica de embolização da artéria uterina (EAU) baseia-se na hipótese de que o controle do fluxo sanguíneo miometrial pode controlar as manifestações clínicas(1,53). Benefícios da EAU foram encontrados em estudos observacionais, como controle de menorragia, sintomas relacionados a compressão, dor menstrual e redução de tamanho uterino(3,53-58). Estudos de menor qualidade, quase-experimentais e de pequeno porte, e uma meta-análise que comparou a EAU com histerectomia ou miomectomia demonstraram menor tempo cirúrgico, menor tempo de internação, retorno mais rápido às atividades de rotina e menos complicações cirúrgicas imediatas(58-60). No grupo submetido a histerectomia ou miomectomia, houve melhor controle de sangramento, mais pacientes com melhora sintomática e maior taxa de alívio completo dos sintomas(58 59,61). A morbidade geral para o grupo da histerectomia foi maior do que para o grupo de EAU (34% versus 14,7%, respectivamente); no entanto, não foram feitas histerectomias vaginais neste estudo, as quais apresentam melhores resultados em relação às outras técnicas de histerectomia(62). Considerando-se a miomectomia, as complicações tardias foram leves; na pós-embolização, ocorreram complicações graves relacionadas à função ovariana, com aumento transitório de FSH e resposta ovariana insuficiente durante a estimulação para fertilização(59,60). Os resultados dos estudos também mostraram no seguimento que as pacientes submetidas à embolização necessitaram de mais procedimentos invasivos adicionais (repetição da EAU ou histerectomia) e mais consultas de emergência e apresentaram maiores taxas de reinternações(59), tendo já sido descrita morte secundária a sepse (63). Na análise econômica, a EAU foi associada com menor uso de recursos na hospitalização inicial; no entanto, no seguimento de 1 ano, houve maior uso de estudos de imagem e mais internações hospitalares.

O EMMY Trial (EMbolization versus hysterectoMY), ECR multicêntrico que comparou EAU e histerectomia, iniciado em 2005, foi desdobrado em vários artigos ao longo dos anos(64-71). Os resultados obtidos mostraram como vantagens significativas da EAU tempo de hospitalização menor (2,5 versus 5,1 dias)(64), menos dor durante as primeiras 24 horas e retorno mais precoce as atividades diárias(65). Em relação a complicações maiores e menores, as taxas foram maiores no grupo de EAU do que no de histerectomia (4,9% versus 2,7% e 58% versus 40%, respectivamente). As pacientes de EAU foram mais frequentemente re-hospitalizadas (11% versus 0%). A taxa de falha técnica foi de 5,3%; a taxa de falha do procedimento foi de 17,3% e a taxa geral de complicações, de 28,4% durante o período de hospitalização e 60,5% dentro de 6 semanas após a alta hospitalar(72). Em dois anos após tratamento, 23,5% das mulheres submetidas a EAU foram submetidas à histerectomia e mais 20% das pacientes necessitaram de outro tratamento (principalmente suplementação de ferro para anemia). No grupo primariamente submetido a histerectomia, foram necessárias somente 6 reintervenções (8%). Em relação ao alívio de dor, houve melhora significativa com a histerectomia em todas as avaliações com exceção aos 24 meses quando não houve diferença significativa, mas o grupo histerectomia se apresentava mais satisfeito(69). Aumento na hemoglobina foi significativamente melhor no grupo histerectomia(69). Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a aumento de FSH(67), funcionamento sexual e imagem corporal(66). Nos estudos do EMMY, não houve avaliação quanto ao tipo de histerectomia, o que é uma grande limitação, pois a grande maioria das histerectomias foi abdominais (84%). A via vaginal foi a via preferencial em relação à abdominal por ter melhores resultados quanto a dor e tempo de retorno às atividades, entre outros desfechos(38).

Os estudos que avaliaram a EAU demonstraram como vantagens diminuição do tempo de hospitalização, tempo mais curto de procedimento e retorno mais rápido às atividades, resultados estes estatisticamente significativos(58-60,64,65,69,72), porém sem relevância clínica. Resultados com grande relevância clínica mostraram aumento de consultas de emergência, de uso de estudos de imagem, das taxas de reinternações e das taxas de reintervenções (tanto cirúrgicas quanto medicamentosas) bem como maior incidência de eventos adversos tardios graves(59,64,69,70,73,74). Em pacientes com infertilidade, a EAU deve ser especialmente evitada, pois aumenta transitoriamente o FSH e provoca resposta ovariana insuficiente durante a estimulação para fertilização(60,67). Além disso existem evidências de meta-análise(75) que as taxas de aborto foram mais altas nas gestações que ocorreram após EAU (35,2%) comparada com gestações com presença de leiomiomas pareadas por idade e localização do mioma (16,5%). As gestantes após EAU tiveram maior probabilidade de serem submetidas a cesareana e apresentarem hemorragia pós-parto. Não houve diferença significativa em taxas de partos pré-termo e má apresentação entre os dois grupos.

Comparativamente com a EAU, as pacientes submetidas ao tratamento cirúrgico tiveram maior redução dos sintomas, menores taxas de reintervenções tanto cirúrgicas quanto medicamentosas e maior taxa de satisfação em 24 meses(58,60,64-66,68,70).

Em meta-análises mais recentes(74,76-78) que avaliaram as eficácia e segurança da EAU comparada a cirurgia, 2 estudos demonstraram significativa diminuição de risco em complicações maiores e nenhum estudo demonstrou diferença significativa de risco considerando todas as complicações e complicações menores(74,78). As complicações comuns foram amenorreia, dor, secreção vaginal e febre(74). As taxas de complicações maiores com a EAU ocorreram em 2,9% das pacientes, histerectomia para tratamento de complicações em 0,7%, taxa de readmissão 2,7%, reintervenções em 5,3% (em até 5 anos) e melhora sintomática de 78% a 90% seguimento de 0,25 a 5 anos(76). A EAU mostrou diferença estatisticamente significativa em redução de tempo de procedimento, tempo de hospitalização, tempo menor de retorno a rotina, diminuição de probabilidade de necessidade de transfusão(77), além de melhora de qualidade de vida em 6 meses, menor tempo de hospitalização e menor tempo para recuperação (78), porém foi associada a maiores taxas de complicações menores a curto e longo prazo, mais readmissões de emergência e maiores taxas de reintervenções cirúrgicas(77). Uma meta-análise (79) que comparou EAU e cirurgia demonstrou, no curto prazo, que na EAU ocorreu menor perda de sangue, menor tempo de hospitalização e retorno mais rápido ao trabalho, mas, a médio e longo prazos, a EAU e cirurgia obtiveram resultados comparáveis de avaliação de qualidade de vida e uma alta taxa de reintervenção no grupo da EAU.

A ocorrência de riscos de vieses nos estudos, na seleção e no seguimento deve ser considerada, bem como o fato de não haver uniformidade nas definições dos parâmetros clínicos avaliados. Sendo assim, a EAU é um procedimento ainda a ser considerado com cautela(59,78), e alguns autores sugerem este procedimento como experimental, por isso não é recomendado neste Protocolo(1).

8.2 Terapia medicamentosa

A terapia medicamentosa tem as vantagens de não submeter a paciente aos riscos cirúrgicos e permite a preservação do útero. Pacientes, entretanto, preferem submeter-se diretamente à cirurgia pelo fato de que a suspensão do tratamento medicamentoso associa-se a rápida recorrência dos sintomas, isso sem considerar os efeitos adversos dos medicamentos. Assim, a terapia medicamentosa está indicada neste Protocolo apenas nos casos de contraindicação cirúrgica.

Análogos do Hormônio Liberador de Gonadotrofina (GnRH)

Os análogos do GnRH, neuropeptídeos que regulam a função hipofisária nas mulheres, são considerados o principal tratamento clínico dos miomas. Inicialmente aumentam a liberação de gonadotrofinas, seguidos por uma downregulation e dessensibilização, levando a um estado de hipogonadismo hipogonadotrófico, mimetizando a menopausa. A maioria das mulheres desenvolve amenorréia e apresenta uma redução significativa (25% a 80%) do tamanho uterino com o tratamento, com efeito máximo em 12 semanas(2,3,5).

O benefício do tratamento com análogos do GnRH já foi demonstrado para sintomas de compressão, sangramento uterino exagerado, dor pélvica e dismenorreia(3,5,31,80,81). Em um ensaio clínico, por exemplo, alívio da dismenorréia ocorreu em 91% e 26,5% das pacientes tratadas com análogo do GnRH e placebo, respectivamente; alívio da dor pélvica ocorreu em 72% e 45%, respectivamente(5). Em ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico que avaliou uma dose de gosserrelina (10,8mg) ou placebo associado a sulfato ferroso demonstrou, após 12 semanas, que o nível de hemoglobina estava significativamente maior no grupo gosserrelina do que no placebo (1,17g/dL) e que houve aumento significativo de mais de 2g/dL na hemoglobina. Ocorreu diminuição não significativa no volume uterino das pacientes que usaram gosserrelina e aumento no grupo placebo. Hemorragia uterina ocorreu com menor frequência no grupo tratado (9,3% versus 28,6%). Um ou mais efeitos adversos foram relatados em 89% das pacientes no grupo tratamento. Houve maior diminuição da densidade mineral óssea (DMO) no grupo gosserrelina em relação ao grupo placebo(82).

Em um ensaio clínico randomizado(83), a gosserrelina com e sem a coadministração de ferro foi comparada com ferro isoladamente em pacientes pré-menopáusicas com anemia secundária a sangramento por miomas. A terapia com gosserrelina melhorou parâmetros hematológicos, diminuiu significativamente o tamanho do útero (37-40%) e dos miomas (44%-47%) e diminuiu o sangramento transoperatório.

A suspensão do tratamento leva à recorrência ao estado pré-tratamento(2,84). Outra limitação desta conduta é o desenvolvimento de sintomas intensos de hipoestrogenismo que se acompanha(2, 3, 31). O desenvolvimento de osteoporose, entretanto, é reversível com a suspensão do tratamento, conforme demonstrado em um estudo em que a densitometria óssea das pacientes retornou ao estado pré-tratamento em 6 a 9 meses(85). Por estes motivos, a terapia isolada com análogos do GnRH é utilizada para preparar a paciente para cirurgia(84).

O uso pré-operatório de análogos de GnRH diminui o tamanho uterino, aumenta os níveis do hematócrito(86) e da hemoglobina pré-operatórios, reduz o sangramento transoperatório e a duração da cirurgia e propicia uma maior taxa de conversão para cirurgia transvaginal, quando utilizado por 2 ou 3 meses antes do procedimento(1,31,80,84,87-89). Tal tratamento, entretanto, se associa com aumento de efeitos adversos e, em tumores grandes, pode dificultar a cirurgia(90). Na meta-análise de Lethaby e colaboradores(84), a razão de chances de ocorrência de fogachos foi de 6,5 (IC 95% 4,6-9,2), de vaginites 4,0 (IC 95% 2,1-7,6) e de alteração do tamanho das mamas de 7,7 (IC95% 2,4-24,9).

Na avaliação de uso de análogos do GnRH previamente a miomectomia foram encontrados estudos abertos e com tamanho amostral pequeno. Estudo(90) comparando pacientes submetidas diretamente a miomectomia com grupo que recebeu 2 doses de análogo do GnRH demonstrou diminuição de volume uterino (473 ± 88cm3 de volume inicial no grupo leuprorrelina para 396 ± 79cm3, enquanto que no grupo que foi direto para miomectomia o volume era de 458 ± 92cm3) menor perda sanguínea (171,8 ± 70,9mL versus 232,1 ± 68,1mL), taxas maiores de hemoglobina (12,2 ± 1,1gm/dL versus 11,4 ± 1,3gm/dL) e menor tempo cirúrgico (98,5 ± 26,1 minutos versus 113,3 ± 35,1 minutos). Estas diferenças foram estatisticamente significativas, porém não têm relevância clínica. Perda sanguínea média intraoperatória foi de 265 ±181mL no grupo da triptorrelina e de 296 ±204mL nas paciente submetidas a cirurgia imediata (-31mL). Não houve diferença significativa na perda sanguínea de acordo com volume uterino, número de miomas removidos ou tamanho total das incisões miometriais. O número de miomas removidos, o número de incisões endometriais, o comprimento total das incisões e a dificuldade na realização do procedimento não foram diferentes de maneira significativa entre os grupos (88), mesmo com estudo aberto demonstrando dificuldade de identificação dos planos de clivagem após uso de análogo do GnRH(91). Da mesma maneira em meta-análise de 2011 houve diferença significativa de perda de sangue intra-operatória (60 mL) com diferença de hemoglobina pós-operatória de 1,15 mg/dL (não houve diferença no ferro sérico), não apresentando relevância clínica. Nesta meta-análise não houve diferença significativa em tempo cirúrgico entre os grupos(92).

Um ECR duplo cego, de tamanho amostral pequeno, comparando leuprorrelina (3,75mg) ou placebo (injeção salina) mensal 3 meses que antecederam o procedimento cirúrgico, demonstrou que o uso de análogo de GnRh pré-operatório não diminuiu a formação de aderências em relação ao placebo (0,4cm2 versus 0,4cm2), o número de miomas extraídos (1,2 versus 1,4), o tamanho médio da incisão (17,5cm versus 22,1cm), o número de incisões uterinas (4,8 versus 5,1) ou a área de aderências em cirurgia de second-look (10,7cm2 versus 9,2cm2)(93). Estas evidências não justificam o uso de análogos de GnRH previamente à miomectomia. Outros estudos apresentam resultados semelhantes(94,95).

Em pacientes com miomatose uterina sintomática com indicação de histerectomia, o uso de triptorrelina (11,25mg) três meses antes da cirurgia aumentou a hemoglobina e reduziu o tamanho uterino quando comparado com não tratamento(96).

Quando comparadas gosserrelina e leuprorrelina para tratamento pré-histerectomia não houve diferença entre os dois grupos em relação ao nível de hemoglobina pré-cirúrgico, perda sanguínea cirúrgica e tempo cirúrgico(97).

Um ECR duplo-cego multicêntrico comparou gosserrelina (dose única de 10,8mg) associada a ferro (325mg três vezes ao dia) com placebo (em dose única) associado a ferro (325mg três vezes ao dia). Após 12 semanas de tratamento, o nível de hemoglobina estava significativamente mais elevado no grupo da gosserrelina do que no do placebo. Hemorragia uterina ocorreu com menor freqüência no grupo tratado. Houve redução da densidade óssea no grupo da gosserrelina em relação ao grupo placebo. No grupo da gosserrelina, 89% das pacientes tiveram algum efeito adverso(82).

A fragilidade metodológica dos estudos e a possibilidade de vieses (intervalos de confiança alargados) e com significância clínica discutível não corroboram o uso de análogos de GnRH como tratamento prévio à histerectomia.

Uma análise de custo-efetividade realizada por um grupo neozelandês colaborador do Centro Cochrane(98) não encontrou benefício da terapia pré-operatória com análogos do GnRH. O custo adicional para uma histerectomia foi de 1.190,00 dólares neozelandeses, sendo o custo para prevenir um procedimento abdominal de 4.577,00 dólares neozelandeses; o custo para prevenir uma incisão vertical, de 4.651,00, dólares neozelandeses. Na análise de "interesse em pagar" (willingness to pay), os custos suplantaram os benefícios na avaliação das mulheres.

A eficácia da nafarrelina não difere da dos demais análogos(3) podendo ser considerada um medicamento me-too. Sua via de administração e esquema posológico dificulta a adesão ao tratamento, necessitando de duas aplicações diárias, razões pelas quais ela não se inclui entre os fármacos deste Protocolo.

Análogos do GNRH associado a add-back therapy

Os efeitos adversos associados à terapia em longo prazo com análogos podem ser minimizados pela administração concomitante (add-back therapy) de estrogênios, progestogênios, associação de estrogênios e progestogênios, tibolona e raloxifeno após a fase inicial de downregulation. Terapia hormonal com baixas doses de estrogênios mantém a amenorréia e a redução uterina e previne os efeitos adversos de hipoestrogenismo (sintomas vasomotores e osteoporose, por exemplo)(2,3).

O uso associado de progestogênios aos análogos do GnRH não diminui o efeito benéfico, permanecendo a redução de sangramento e a diminuição de incidência de anemia (9% no grupo com addback e 62% de mulheres com hemoglobina menor que 12g/dL no grupo placebo) e de sintomas vasomotores ou fogachos. Porém não houve evidência que a adição de progestogênio reduza a perda óssea ou previne o retorno do aumento de volume uterino após o tratamento ter cessado(86).

Estudos que compararam análogos do GnRH com e sem o uso de progestogênio ou associação de progestogênio-estrogênio demonstram eficácia clínica similar e com menor incidência de efeitos adversos - menos efeitos vasomotores, menos fogachos e menos comprometimento ósseo (diminuição de massa óssea à densitometria)(31,99-103).

Os estudos que compararam tratamento com GnRH associado a tibolona(86,104-107) mostraram manutenção da melhora dos sintomas relacionados a miomatose, com diminuição de volume uterino e dos miomas associado à diminuição de sintomas de menopausa e de melhora de qualidade de vida. A grande maioria destes estudos possui delineamento sujeito a vieses por serem estudos abertos e com número pequeno de pacientes avaliados, assim, a tibolona não é indicada neste Protocolo.

Em resumo, a add-back therapy recomendada neste Protocolo inclui o uso de estrogênios ou sua combinação com progestogênio, acetato de medroxiprogesterona.

Danazol

É um derivado da 19-nortestosterona com efeitos tipo progestogênicos. Seu mecanismo de ação inclui inibição da secreção pituitária de gonadotrofina e inibição direta das enzimas ovarianas responsáveis pela produção de estrógenos. Por produzir amenorreia, previne o desenvolvimento da menorragia, embora não exerça efeito sobre o tamanho uterino. Em estudos não randomizados, demonstrou ser capaz de reduzir o tamanho uterino, porém esta redução é menor do que a encontrada com análogos do GnRh(3,108). Meta-análise(109) não incluiu nenhum estudo com o danazol, por não preencherem os critérios de inclusão. Como não há evidência de benefício do danazol em ensaios clínicos randomizados não se pode indicar seu uso no tratamento de leiomiomas.

Gestrinona

É um agente antiprogestogênico e antiestrogênico. Demonstrou, em estudos não controlados - "estudos de antes e depois" -, causar uma diminuição do tamanho do útero de 73%. Também induz amenorreia em 73% a 86% das mulheres, alivia a dor pélvica em 76% a 98% e aumenta a hemoglobina em aproximadamente 1g/dL(110). A vantagem deste medicamento é a manutenção do efeito mesmo 12 meses após descontinuação do tratamento(2, 110). Uma das principais desvantagens é que a maioria das mulheres apresenta efeitos adversos androgênicos, como acne, hirsutismo e ganho de peso(5).

A falta de estudos controlados e o perfil de efeitos adversos limitam sua indicação(3,31), não sendo recomendado seu uso neste Protocolo.

Moduladores seletivos dos receptores estrogênicos - tamoxifeno e raloxifeno

O tamoxifeno demonstrou potencial benefício em estudos pré-clínicos(111). Um pequeno ensaio clínico piloto(112), em que 10 pacientes foram randomizadas para tratamento com tamoxifeno e 10 para placebo, demonstrou diminuir sangramento e dor pélvica. Os efeitos adversos apresentados foram, entretanto, significativos. Há na literatura, também, vários relatos de casos de crescimento e desenvolvimento dos miomas(113). Todos estes fatores associados não permitem sua utilização para esta finalidade.

Palomba e colaboradores(114) realizaram ECR duplo-cego controlado contra placebo, avaliando o uso de raloxifeno em pacientes pós-menopáusicas com leiomioma. Observou-se redução significativa do tamanho do útero e dos miomas e aumento da relação tamanho do útero-tamanho do mioma. Em outro estudo(115), o mesmo grupo administrou a mulheres pré-menopáusicas com mioma uterino leuprorrelina associado a raloxifeno ou a placebo. Foram avaliados, como desfechos primários, a densitometria óssea - um desfecho intermediário para avaliação de osteoporose, que é um dos efeitos adversos mais limitantes do uso de análogos do GnRH - e a efetividade desta associação em relação a modificações no volume uterino, no volume dos miomas e na melhora de sintomas(116). O raloxifeno demonstrou ser capaz de prevenir a perda de massa óssea, sem prejudicar a eficácia terapêutica dos análogos do GnRH. Após 6 ciclos, ocorreu diminuição significativa do tamanho uterino, do volume dos miomas e dos sintomas em ambos os grupos em relação à linha de base. Na comparação entre os grupos, não houve diferença significativa nestes desfechos, exceto na redução de volume de miomas, que foi significativamente maior no grupo da leuprorrelina associado ao raloxifeno(116).

Quando o raloxifeno em doses mais altas (180mg, por 3 meses) foi comparado a ausência de tratamento, em estudo com poucos pacientes, observou-se diminuição o volume uterino em -22,2%, porém, quando comparado com a linha de base, não houve diferença significativa (-9,1%)(117). O uso de raloxifeno 180mg comparado a doses menores (60mg) e a placebo não mostrou diferenças significativas nos volumes uterino e dos miomas entre os três grupos e dentro de cada grupo de tratamento. Também não foram mostradas diferenças no tempo e intensidade do sangramento uterino entre os três grupos e dentro do mesmo grupo de tratamento. O raloxifeno não demonstrou efeito significativo nos desfechos avaliados(118).

A meta-análise destes estudos(116-118) conclui que as evidências são insuficientes para determinar que os moduladores seletivos dos receptores estrogênicos (tamoxifeno e raloxifeno) reduzem o tamanho dos miomas ou melhoram desfechos clínicos em vista da baixa qualidade dos estudos e do pequeno tamanho amostral utilizado. A segurança destes medicamentos também é incerta por não haver dados sobre reações adversas(119).

Um ensaio clínico randomizado(120) avaliou a redução de volume em miomas em grupo que fazia uso de gosserrelina (3,6mg subcutâneo mensal) ou raloxifeno (60mg/dia via oral com manutenção do tratamento por 3 meses antes da cirurgia). Houve diminuição significativa do volume dos miomas após tratamento, sem diferença significativa entre os tratamentos. Este estudo teve tamanho amostral pequeno e foi aberto, o que diminui a validade de seus resultados.

Nos casos em que há necessidade de tratamento da perda da massa óssea, este deve ser feito de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Osteoporose, do Ministério da Saúde.

Anticoncepcionais hormonais e progestogênios

Inexiste evidência de benefício de anticoncepcionais hormonais ou de progestogênios no tratamento medicamentoso de pacientes com miomatose(5,101,121). O benefício se restringe a atrofia endometrial pela terapia hormonal com redução do sangramento.

Antiprogestogênios

A mifepristona é um esteróide sintético com atividade antiprogestogênica que reduz o tamanho uterino e os sintomas de miomatose, porém propicia o desenvolvimento de hiperplasia endometrial(122). Um estudo não controlado demonstrou uma redução no tamanho uterino de 49% em 12 semanas(123). Em outro ensaio clínico aberto(124), foram avaliadas duas doses de mifepristona - 5mg vs 10 mg - por um período de 6 meses. A redução média de volume uterino foi, respectivamente, de 48% e 49% nos dois grupos (diferença não significativa); igualmente semelhante foi a redução de sintomas relacionados aos miomas, também em estudo de 3 meses(125). Outro estudo comparou 2,5 mg com 5 mg, com benefício demonstrado, em 3 meses, de 0,6 mg/dL na hemoglobina entre os grupos(126).

Em três ECR (33,127,128), com tamanho amostral pequeno, comparando o uso do mifepristona com placebo, 2 deles aberto e em um deles seguindo-se cirurgia, ocorreu redução do volume total dos miomas no grupo da mifepristona, sem redução significativa da média total de volume uterino e redução de número de dias de sangramento e com aumento dos níveis da hemoglobina(129). Um ECR duplo-cego, avaliando somente tratamento clínico e com baixa dose de mifepristona (10mg), mostrou diminuição significativa da perda sanguínea menstrual, diminuição de dismenorréia e redução de volume uterino no grupo da mifepristona, e melhora de qualidade de vida(128) em relação ao placebo. No final do terceiro mês, 63,1% das pacientes que usaram mifepristona apresentaram hiperplasia endometrial sem atipias(127), em outro estudo em 6 meses 13,69% e em 12 meses 4,08%(130).

Os resultados destes estudos não têm impacto clínico: são estudos de curto seguimento e com pequeno tamanho amostral, não apresentando resultados que justifiquem a indicação de mifepristona em pacientes com leiomiomatose uterina sintomática. São necessários estudos adequados com seguimento em longo prazo para avaliar recorrência sintomática e dos miomas, bem como o risco de hiperplasia endometrial.

8.3 Fármacos

- Gosserrelina: seringa prenchida de 3,6 e 10,8 mg injetável.
- Leuprorrelina: frasco-ampola de 3,75 e 11,25 mg injetável.
- Triptorrelina: 3,75 e 11,25 mg injetável (por frasco-ampola).
- Acetato de medroxiprogesterona: comprimido de 10 mg.
- Estrogênios conjugados: comprimido de 0,3 mg.
- Sulfato ferroso: comprimido de 40mg, solução oral de 25 mg/ml e comprimido.

8.4 esquemas de administração

- Gosserrelina: 3,6mg, por via subcutânea, injetados no abdômen, mensalmente, ou 10,8mg por esta mesma via, trimestralmente.
- Leuprorrelina: 3,75mg, por via intramuscular, mensalmente, ou 11,25mg por esta mesma via, trimestralmente.
- Triptorrelina: 3,75mg, por via intramuscular, mensalmente, ou 11,25mg por esta mesma via, trimestralmente.
- Acetato de medroxiprogesterona: 2,5 mg a 10 mg por dia, por via oral, durante o uso do análogo.
- Estrogênios conjugados: 0,3 mg a 0,6 mg, ao dia, por via oral, durante o uso do análogo.
- Sulfato ferroso: 120mg, por via oral, preferencialmente afastado das refeições.

8.5 Tempo de tratamento

O tratamento com análogo do GnRH isoladamente não deve ultrapassar 6 meses, pelo risco de desenvolvimento de osteoporose; seu uso em associação com add-back therapy pode ser mais prolongado, por período de até 1 ano. Pacientes com contraindicação ao tratamento cirúrgico curativo sob tratamento clínico para leiomiomatose devem ser reavaliadas a cada 6 meses. Se houver solicitação de uso de análogos por mais de 1 ano, devem ser avaliadas em serviço especializado de ginecologia. Normalmente, com a chegada da menopausa, há uma queda natural dos hormônios, não havendo mais necessidade de tratamento.

8.6 Benefícios esperados do tratamento medicamentoso

- Reduzir hemorragia uterina.
- Prevenir ou corrigir anemia de deficiência de ferro.
- Reduzir sintomas de compressão.
- Reduzir a dor pélvica.
- Induzir um estado de fertilidade com efeitos adversos mínimos.

9 Monitorização

A monitorização do tratamento medicamentoso deve ser realizada pela avaliação clínica periódica, além de ultrassonografia e hemograma a cada 3 meses.

Para pacientes que estiverem fazendo uso de terapia prolongada (1 ano) com análogo do GnRH associada a terapia de add back, densitometria óssea deve ser realizada ao final do tratamento.

10 Regulação/controle/cvaliação pelo gestor

As pacientes com suspeita de leiomioma do útero deverão ser encaminhadas para serviço de Ginecologia. Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação do uso dos medicamentos.

11 Termo de Responsabilidade e Esclarecimento-TER

É obrigatória a informação à paciente ou ao seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso de medicamento preconizado neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

12 Referências bibliográficas

1. Bulletins-Gynecology. ACoP. ACOG practice bulletin. Surgical alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. Number 16, May 2000 (replaces educational bulletin number 192, May 1994). Int J Gynaecol Obstet. 2001;73(3):285-93.

2. Stewart EA. Uterine fibroids. Lancet. 2001;357(9252):293-8.

3. Overview of treatment of uterine leiomyomas (fibroids) [Internet]. 2010. Available from: http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~HHEANJaWoFaJot.

4. Borgfeldt C, Andolf E. Transvaginal ultrasonographic findings in the uterus and the endometrium: low prevalence of leiomyoma in a random sample of women age 25-40 years. Acta Obstet Gynecol Scand. 2000;79(3):202-7.

5. Farquhar C, Arroll B, Ekeroma A, Fentiman G, Lethaby A, Rademaker L, et al. An evidence-based guideline for the management of uterine fibroids. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2001;41(2):125-40.

6. Akkad AA, Habiba MA, Ismail N, Abrams K, al-Azzawi F. Abnormal uterine bleeding on hormone replacement: the importance of intrauterine structural abnormalities. Obstet Gynecol. 1995;86(3):330-4.

7. Rosati P, Exacoustòs C, Mancuso S. Longitudinal evaluation of uterine myoma growth during pregnancy. A sonographic study. J Ultrasound Med. 1992;11(10):511-5.

8. Strobelt N, Ghidini A, Cavallone M, Pensabene I, Ceruti P, Vergani P. Natural history of uterine leiomyomas in pregnancy. J Ultrasound Med. 1994;13(5):399-401.

9. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. Br Med J (Clin Res Ed). 1986;293(6543):359-62.

10. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Barbieri RL, et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. Fertil Steril. 1998;70(3):432-9.

11. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Chatenoud L, Di Cintio E, Marsico S. Diet and uterine myomas. Obstet Gynecol. 1999;94(3):395-8.

12. Vikhlyaeva EM, Khodzhaeva ZS, Fantschenko ND. Familial predisposition to uterine leiomyomas. Int J Gynaecol Obstet. 1995;51(2):127-31.

13. Van de Ven WJ. Genetic basis of uterine leiomyoma: involvement of high mobility group protein genes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1998;81(2):289-93.

14. Yoshida M, Koshiyama M, Fujii H, Konishi M. Erythrocytosis and a fibroid. Lancet. 1999;354(9174):216.

15. LevGur M, Levie MD. The myomatous erythrocytosis syndrome: a review. Obstet Gynecol. 1995;86(6):1026-30.

16. Exacoustòs C, Rosati P. Ultrasound diagnosis of uterine myomas and complications in pregnancy. Obstet Gynecol. 1993;82(1):97-101.

17. Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM. Complications in pregnancy, labor, and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study. Obstet Gynecol. 2000;95(5):764-9.

18. Davis JL, Ray-Mazumder S, Hobel CJ, Baley K, Sassoon D. Uterine leiomyomas in pregnancy: a prospective study. Obstet Gynecol. 1990;75(1):41-4.

19. Salvador E, Bienstock J, Blakemore KJ, Pressman E. Leiomyomata uteri, genetic amniocentesis, and the risk of second-trimester spontaneous abortion. Am J Obstet Gynecol. 2002;186(5):913-5.

20. Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, MacLachlan V, Breheny S, Wood C. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. Fertil Steril. 1998;70(4):687-91.

21. Surrey ES, Lietz AK, Schoolcraft WB. Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on in vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome. Fertil Steril. 2001;75(2):405-10.

22. Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, Khalaf Y, Coomarasamy A. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2010;25(2):418-29.

23. Metwally M, Farquhar CM, Li TC. Is another meta-analysis on the effects of intramural fibroids on reproductive outcomes needed? Reprod Biomed Online. 2011;23(1):2-14.

24. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BW, D'Hooghe TM. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. Cochrane Database Syst Rev. 2013;1:CD009461.

25. Gianoutsos P, Laverty CR. Uterine fibroid: an unusual cause of recurrent haemorrhagic pleural effusion. Med J Aust. 1975;2(15):600-2.

26. Cohen LS, Valle RF. Role of vaginal sonography and hysterosonography in the endoscopic treatment of uterine myomas. Fertil Steril. 2000;73(2):197-204.

27. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas. Am J Obstet Gynecol. 2002;186(3):409-15.

28. Vercellini P, Cortesi I, Oldani S, Moschetta M, De Giorgi O, Crosignani PG. The role of transvaginal ultrasonography and outpatient diagnostic hysteroscopy in the evaluation of patients with menorrhagia. Hum Reprod. 1997;12(8):1768-71.

29. Dijkhuizen FP, Brölmann HA, Potters AE, Bongers MY, Heinz AP. The accuracy of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial abnormalities. Obstet Gynecol. 1996;87(3):345-9.

30. Levens ED, Wesley R, Premkumar A, Blocker W, Nieman LK. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasound for determining fibroid burden: implications for research and clinical care. Am J Obstet Gynecol. 2009;200(5):537.e1-7.

31. A L, B V. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas). Clin Evid [Internet]. 2009; 12:[814-38 pp.].

32. Kjerulff KH, Langenberg PW, Rhodes JC, Harvey LA, Guzinski GM, Stolley PD. Effectiveness of hysterectomy. Obstet Gynecol. 2000;95(3):319-26.

33. Myers ER, Barber MD, Gustilo-Ashby T, Couchman G, Matchar DB, McCrory DC. Management of uterine leiomyomata: what do we really know? Obstet Gynecol. 2002;100(1):8-17.

34. Ferrari MM, Berlanda N, Mezzopane R, Ragusa G, Cavallo M, Pardi G. Identifying the indications for laparoscopically assisted vaginal hysterectomy: a prospective, randomised comparison with abdominal hysterectomy in patients with symptomatic uterine fibroids. BJOG. 2000;107(5):620-5.

35. Sesti F, Ruggeri V, Pietropolli A, Piccione E. Laparoscopically assisted vaginal hysterectomy versus vaginal hysterectomy for enlarged uterus. JSLS. 2008;12(3):246-51.

36. Daraï E, Soriano D, Kimata P, Laplace C, Lecuru F. Vaginal hysterectomy for enlarged uteri, with or without laparoscopic assistance: randomized study. Obstet Gynecol. 2001;97(5 Pt 1):712-6.

37. Ribeiro SC, Ribeiro RM, Santos NC, Pinotti JA. A randomized study of total abdominal, vaginal and laparoscopic hysterectomy. Int J Gynaecol Obstet. 2003;83(1):37-43.

38. Benassi L, Rossi T, Kaihura CT, Ricci L, Bedocchi L, Galanti B, et al. Abdominal or vaginal hysterectomy for enlarged uteri: a randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol. 2002;187(6):1561-5.

39. Silva-Filho AL, Werneck RA, de Magalhães RS, Belo AV, Triginelli SA. Abdominal vs vaginal hysterectomy: a comparative study of the postoperative quality of life and satisfaction. Arch Gynecol Obstet. 2006;274(1):21-4.

40. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. Fertil Steril. 2009;91(4):1215-23.

41. Milad MP, Sankpal RS. Laparoscopic approaches to uterine leiomyomas. Clin Obstet Gynecol. 2001;44(2):401-11.

42. Jin C, Hu Y, Chen XC, Zheng FY, Lin F, Zhou K, et al. Laparoscopic versus open myomectomy--a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009;145(1):14-21.

43. Alessandri F, Lijoi D, Mistrangelo E, Ferrero S, Ragni N. Randomized study of laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy for uterine myomas. J Minim Invasive Gynecol. 2006;13(2):92-7.

44. Cicinelli E, Tinelli R, Colafiglio G, Saliani N. Laparoscopy vs minilaparotomy in women with symptomatic uterine myomas: a prospective randomized study. J Minim Invasive Gynecol. 2009;16(4):422-6.

45. Palomba S, Zupi E, Russo T, Falbo A, Marconi D, Tolino A, et al. A multicenter randomized, controlled study comparing laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy: short-term outcomes. Fertil Steril. 2007;88(4):942-51.

46. Sesti F, Capobianco F, Capozzolo T, Pietropolli A, Piccione E. Isobaric gasless laparoscopy versus minilaparotomy in uterine myomectomy: a randomized trial. Surg Endosc. 2008;22(4):917-23.

47. Tan J, Sun Y, Zhong B, Dai H, Wang D. A randomized, controlled study comparing minilaparotomy versus isobaric gasless laparoscopic assisted minilaparotomy myomectomy for removal of large uterine myomas: short-term outcomes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009;145(1):104-8.

48. Holzer A, Jirecek ST, Illievich UM, Huber J, Wenzl RJ. Laparoscopic versus open myomectomy: a double-blind study to evaluate postoperative pain. Anesth Analg. 2006;102(5):1480-4.

49. Yi YX, Zhang W, Guo WR, Zhou Q, Su Y. Meta-analysis: the comparison of clinical results between vaginal and laparoscopic myomectomy. Arch Gynecol Obstet. 2011;283(6):1275-89.

50. Stewart EA, Faur AV, Wise LA, Reilly RJ, Harlow BL. Predictors of subsequent surgery for uterine leiomyomata after abdominal myomectomy. Obstet Gynecol. 2002;99(3):426-32.

51. Kongnyuy EJ, Wiysonge CS. Interventions to reduce haemorrhage during myomectomy for fibroids. Cochrane Database Syst Rev. 2011(11):CD005355.

52. Arcangeli S, Pasquarette MM. Gravid uterine rupture after myolysis. Obstet Gynecol. 1997;89(5 Pt 2):857.

53. Spies JB, Ascher SA, Roth AR, Kim J, Levy EB, Gomez-Jorge J. Uterine artery embolization for leiomyomata. Obstet Gynecol. 2001;98(1):29-34.

54. Walker WJ, Pelage JP. Uterine artery embolisation for symptomatic fibroids: clinical results in 400 women with imaging follow up. BJOG. 2002;109(11):1262-72.

55. Burn PR, McCall JM, Chinn RJ, Vashisht A, Smith JR, Healy JC. Uterine fibroleiomyoma: MR imaging appearances before and after embolization of uterine arteries. Radiology. 2000;214(3):729-34.

56. Jha RC, Ascher SM, Imaoka I, Spies JB. Symptomatic fibroleiomyomata: MR imaging of the uterus before and after uterine arterial embolization. Radiology. 2000;217(1):228-35.

57. Watson GM, Walker WJ. Uterine artery embolisation for the treatment of symptomatic fibroids in 114 women: reduction in size of the fibroids and women's views of the success of the treatment. BJOG. 2002;109(2):129-35.

58. Edwards RD, Moss JG, Lumsden MA, Wu O, Murray LS, Twaddle S, et al. Uterine-artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids. N Engl J Med. 2007;356(4):360-70.

59. Gupta JK, Sinha AS, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. Cochrane Database Syst Rev. 2006(1):CD005073.

60. Mara M, Fucikova Z, Maskova J, Kuzel D, Haakova L. Uterine fibroid embolization versus myomectomy in women wishing to preserve fertility: preliminary results of a randomized controlled trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006;126(2):226-33.

61. Razavi MK, Hwang G, Jahed A, Modanlou S, Modanloo S, Chen B. Abdominal myomectomy versus uterine fibroid embolization in the treatment of symptomatic uterine leiomyomas. AJR Am J Roentgenol. 2003;180(6):1571-5.

62. Spies JB, Cooper JM, Worthington-Kirsch R, Lipman JC, Mills BB, Benenati JF. Outcome of uterine embolization and hysterectomy for leiomyomas: results of a multicenter study. Am J Obstet Gynecol. 2004;191(1):22-31.

63. Vashisht A, Studd J, Carey A, Burn P. Fatal septicaemia after fibroid embolisation. Lancet. 1999;354(9175):307-8.

64. Hehenkamp WJ, Volkers NA, Donderwinkel PF, de Blok S, Birnie E, Ankum WM, et al. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids (EMMY trial): peri- and postprocedural results from a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2005;193(5):1618-29.

65. Hehenkamp WJ, Volkers NA, Birnie E, Reekers JA, Ankum WM. Pain and return to daily activities after uterine artery embolization and hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: results from the randomized EMMY trial. Cardiovasc Intervent Radiol. 2006;29(2):179-87.

66. Hehenkamp WJ, Volkers NA, Bartholomeus W, de Blok S, Birnie E, Reekers JA, et al. Sexuality and body image after uterine artery embolization and hysterectomy in the treatment of uterine fibroids: a randomized comparison. Cardiovasc Intervent Radiol. 2007;30(5):866-75.

67. Hehenkamp WJ, Volkers NA, Broekmans FJ, de Jong FH, Themmen AP, Birnie E, et al. Loss of ovarian reserve after uterine artery embolization: a randomized comparison with hysterectomy. Hum Reprod. 2007;22(7):1996-2005.

68. Hehenkamp WJ, Volkers NA, Birnie E, Reekers JA, Ankum WM. Symptomatic uterine fibroids: treatment with uterine artery embolization or hysterectomy--results from the randomized clinical Embolisation versus Hysterectomy (EMMY) Trial. Radiology. 2008;246(3):823-32.

69. Volkers NA, Hehenkamp WJ, Birnie E, de Vries C, Holt C, Ankum WM, et al. Uterine artery embolization in the treatment of symptomatic uterine fibroid tumors (EMMY trial): periprocedural results and complications. J Vasc Interv Radiol. 2006;17(3):471-80.

70. Volkers NA, Hehenkamp WJ, Birnie E, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 2 years' outcome from the randomized EMMY trial. Am J Obstet Gynecol. 2007;196(6):519.e1-11.

71. van der Kooij SM, Hehenkamp WJ, Volkers NA, Birnie E, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 5-year outcome from the randomized EMMY trial. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(2):105.e1-13.

72. Mara M, Maskova J, Fucikova Z, Kuzel D, Belsan T, Sosna O. Midterm clinical and first reproductive results of a randomized controlled trial comparing uterine fibroid embolization and myomectomy. Cardiovasc Intervent Radiol. 2008;31(1):73-85.

73. Spies JB, Spector A, Roth AR, Baker CM, Mauro L, Murphy-Skrynarz K. Complications after uterine artery embolization for leiomyomas. Obstet Gynecol. 2002;100(5 Pt 1):873-80.

74. Martin J, Bhanot K, Athreya S. Complications and reinterventions in uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids: a literature review and meta analysis. Cardiovasc Intervent Radiol. 2013;36(2):395-402.

75. Homer H, Saridogan E. Uterine artery embolization for fibroids is associated with an increased risk of miscarriage. Fertil Steril. 2010;94(1):324-30.

76. Toor SS, Jaberi A, Blair Macdonald D, McInnes MDF, Schweitzer ME, Rasuli P. Complication rates and effectiveness of uterine artery embolization in the treatment of symptomatic leiomyomas: A systematic review and meta-analysis. American Journal of Roentgenology. 2012;199(5):1153-63.

77. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. Cochrane Database Syst Rev. 2012;5:CD005073.

78. Jun F, Yamin L, Xinli X, Zhe L, Min Z, Bo Z, et al. Uterine artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids: a randomized controlled trial and a meta-analysis of the literature. Arch Gynecol Obstet. 2012;285(5):1407-13.

79. van der Kooij SM, Bipat S, Hehenkamp WJ, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization versus surgery in the treatment of symptomatic fibroids: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2011;205(4):317.e1-18.

80. Vercellini P, Bocciolone L, Colombo A, Vendola N, Meschia M, Bolis G. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment before hysterectomy for menorrhagia and uterine leiomyomas. Acta Obstet Gynecol Scand. 1993;72(5):369-73.

81. Jasonni VM, D'Anna R, Mancuso A, Caruso C, Corrado F, Leonardi I. Randomized double-blind study evaluating the efficacy on uterine fibroids shrinkage and on intra-operative blood loss of different length of leuprolide acetate depot treatment before myomectomy. Acta Obstet Gynecol Scand. 2001;80(10):956-8.

82. Muneyyirci-Delale O, Richard-Davis G, Morris T, Armstrong J. Goserelin acetate 10.8 mg plus iron versus iron monotherapy prior to surgery in premenopausal women with iron-deficiency anemia due to uterine leiomyomas: results from a Phase III, randomized, multicenter, double-blind, controlled trial. Clin Ther. 2007;29(8):1682-91.

83. Benagiano G, Kivinen ST, Fadini R, Cronjé H, Klintorp S, van der Spuy ZM. Zoladex (goserelin acetate) and the anemic patient: results of a multicenter fibroid study. Fertil Steril. 1996;66(2):223-9.

84. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Efficacy of preoperative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. BJOG. 2002;109(10):1097-108.

85. Minaguchi H, Wong JM, Snabes MC. Clinical use of nafarelin in the treatment of leiomyomas. A review of the literature. J Reprod Med. 2000;45(6):481-9.

86. Lethaby AE, Vollenhoven BJ. An evidence-based approach to hormonal therapies for premenopausal women with fibroids. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2008;22(2):307-31.

87. Stovall TG, Muneyyirci-Delale O, Summitt RL, Scialli AR. GnRH agonist and iron versus placebo and iron in the anemic patient before surgery for leiomyomas: a randomized controlled trial. Leuprolide Acetate Study Group. Obstet Gynecol. 1995;86(1):65-71.

88. Vercellini P, Trespìdi L, Zaina B, Vicentini S, Stellato G, Crosignani PG. Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment before abdominal myomectomy: a controlled trial. Fertil Steril. 2003;79(6):1390-5.

89. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. Cochrane Database Syst Rev. 2001(2):CD000547.

90. Zullo F, Pellicano M, De Stefano R, Zupi E, Mastrantonio P. A prospective randomized study to evaluate leuprolide acetate treatment before laparoscopic myomectomy: efficacy and ultrasonographic predictors. Am J Obstet Gynecol. 1998;178(1 Pt 1):108-12.

91. De Falco M, Staibano S, Mascolo M, Mignogna C, Improda L, Ciociola F, et al. Leiomyoma pseudocapsule after presurgical treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists: relationship between clinical features and immunohistochemical changes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009;144(1):44-7.

92. Chen I, Motan T, Kiddoo D. Gonadotropin-releasing hormone agonist in laparoscopic myomectomy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Minim Invasive Gynecol. 2011;18(3):303-9.

93. Coddington CC, Grow DR, Ahmed MS, Toner JP, Cook E, Diamond MP. Gonadotropin-releasing hormone agonist pretreatment did not decrease postoperative adhesion formation after abdominal myomectomy in a randomized control trial. Fertil Steril. 2009;91(5):1909-13.

94. Muzii L, Boni T, Bellati F, Marana R, Ruggiero A, Zullo MA, et al. GnRH analogue treatment before hysteroscopic resection of submucous myomas: a prospective, randomized, multicenter study. Fertil Steril. 2010;94(4):1496-9.

95. Mavrelos D, Ben-Nagi J, Davies A, Lee C, Salim R, Jurkovic D. The value of pre-operative treatment with GnRH analogues in women with submucous fibroids: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Hum Reprod. 2010;25(9):2264-9.

96. Seracchioli R, Venturoli S, Colombo FM, Bagnoli A, Vianello F, Govoni F, et al. GnRH agonist treatment before total laparoscopic hysterectomy for large uteri. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2003;10(3):316-9.

97. Lim SS, Sockalingam JK, Tan PC. Goserelin versus leuprolide before hysterectomy for uterine fibroids. Int J Gynaecol Obstet. 2008;101(2):178-83.

98. Farquhar C, Brown PM, Furness S. Cost effectiveness of pre-operative gonadotrophin releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy. BJOG. 2002;109(11):1273-80.

99. Somekawa Y, Chiguchi M, Ishibashi T, Wakana K, Aso T. Efficacy of ipriflavone in preventing adverse effects of leuprolide. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(7):3202-6.

100. Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Gleason R, Rein MS, LeBoff M. Long-term medical therapy for leiomyomata uteri: a prospective, randomized study of leuprolide acetate depot plus either oestrogen-progestin or progestin 'add-back' for 2 years. Hum Reprod. 1994;9(9):1618-25.

101. Friedman AJ, Barbieri RL, Doubilet PM, Fine C, Schiff I. A randomized, double-blind trial of a gonadotropin releasing-hormone agonist (leuprolide) with or without medroxyprogesterone acetate in the treatment of leiomyomata uteri. Fertil Steril. 1988;49(3):404-9.

102. Palomba S, Affinito P, Tommaselli GA, Nappi C. A clinical trial of the effects of tibolone administered with gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of uterine leiomyomata. Fertil Steril. 1998;70(1):111-8.

103. Scialli AR, Jestila KJ. Sustained benefits of leuprolide acetate with or without subsequent medroxyprogesterone acetate in the nonsurgical management of leiomyomata uteri. Fertil Steril. 1995;64(2):313-20.

104. Morris EP, Rymer J, Robinson J, Fogelman I. Efficacy of tibolone as "add-back therapy" in conjunction with a gonadotropin-releasing hormone analogue in the treatment of uterine fibroids. Fertil Steril. 2008;89(2):421-8.

105. Di Lieto A, De Falco M, Mansueto G, De Rosa G, Pollio F, Staibano S. Preoperative administration of GnRH-a plus tibolone to premenopausal women with uterine fibroids: evaluation of the clinical response, the immunohistochemical expression of PDGF, bFGF and VEGF and the vascular pattern. Steroids. 2005;70(2):95-102.

106. Palomba S, Morelli M, Noia R, Santagata M, Oliverio A, Sena T, et al. Short-term administration of tibolone plus GnRH analog before laparoscopic myomectomy. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2002;9(2):170-4.

107. Göçmen A, Kara IH, Karaca M. The effects of add-back therapy with tibolone on myoma uteri. Clin Exp Obstet Gynecol. 2002;29(3):222-4.

108. Ueki M, Okamoto Y, Tsurunaga T, Seiki Y, Ueda M S, O u. Endocrinological and histological changes after treatment of uterine leiomyomas with danazol or buserelin. J Obstet Gynaecol. 1995;21:1-7.

109. Ke LQ, Yang K, Li J, CM L. Danazol for uterine fibroids2009.

110. Coutinho EM, Gonçalves MT. Long-term treatment of leiomyomas with gestrinone. Fertil Steril. 1989;51(6):939-46.

111. Walker CL, Burroughs KD, Davis B, Sowell K, Everitt JI, Fuchs-Young R. Preclinical evidence for therapeutic efficacy of selective estrogen receptor modulators for uterine leiomyoma. J Soc Gynecol Investig. 2000;7(4):249-56.

112. Sadan O, Ginath S, Sofer D, Rotmensch S, Debby A, Glezerman M, et al. The role of tamoxifen in the treatment of symptomatic uterine leiomyomata -- a pilot study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001;96(2):183-6.

113. Bristow RE, Montz FJ. Leiomyomatosis peritonealis disseminata and ovarian Brenner tumor associated with tamoxifen use. Int J Gynecol Cancer. 2001;11(4):312-5.

114. Palomba S, Sammartino A, Di Carlo C, Affinito P, Zullo F, Nappi C. Effects of raloxifene treatment on uterine leiomyomas in postmenopausal women. Fertil Steril. 2001;76(1):38-43.

115. Palomba S, Orio F, Morelli M, Russo T, Pellicano M, Nappi C, et al. Raloxifene administration in women treated with gonadotropin-releasing hormone agonist for uterine leiomyomas: effects on bone metabolism. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(10):4476-81.

116. Palomba S, Russo T, Orio F, Tauchmanovà L, Zupi E, Panici PL, et al. Effectiveness of combined GnRH analogue plus raloxifene administration in the treatment of uterine leiomyomas: a prospective, randomized, single-blind, placebo-controlled clinical trial. Hum Reprod. 2002;17(12):3213-9.

117. Jirecek S, Lee A, Pavo I, Crans G, Eppel W, Wenzl R. Raloxifene prevents the growth of uterine leiomyomas in premenopausal women. Fertil Steril. 2004;81(1):132-6.

118. Palomba S, Orio F, Morelli M, Russo T, Pellicano M, Zupi E, et al. Raloxifene administration in premenopausal women with uterine leiomyomas: a pilot study. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(8):3603-8.

119. Wu T, Chen X, Xie L. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) for uterine leiomyomas. Cochrane Database Syst Rev. 2007(4):CD005287.

120. Baytur YB, Ozbilgin K, Cilaker S, Lacin S, Kurtul O, Oruc S, et al. A comparative study of the effect of raloxifene and gosereline on uterine leiomyoma volume changes and estrogen receptor, progesterone receptor, bcl-2 and p53 expression immunohistochemically in premenopausal women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007;135(1):94-103.

121. Carr BR, Marshburn PB, Weatherall PT, Bradshaw KD, Breslau NA, Byrd W, et al. An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. J Clin Endocrinol Metab. 1993;76(5):1217-23.

122. Steinauer J, Pritts EA, Jackson R, Jacoby AF. Systematic review of mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata. Obstet Gynecol. 2004;103(6):1331-6.

123. Murphy AA, Kettel LM, Morales AJ, Roberts VJ, Yen SS. Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogesterone RU 486. J Clin Endocrinol Metab. 1993;76(2):513-7.

124. Eisinger SH, Meldrum S, Fiscella K, le Roux HD, Guzick DS. Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata. Obstet Gynecol. 2003;101(2):243-50.

125. Carbonell Esteve JL, Acosta R, Heredia B, Pérez Y, Castañeda MC, Hernández AV. Mifepristone for the treatment of uterine leiomyomas: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2008;112(5):1029-36.

126. Carbonell Esteve JL, Riveron AM, Cano M, Ortiz AI, Valle A, Texido CS, et al. Mifepristone 2.5 mg versus 5 mg daily in the treatment of leiomyoma before surgery. International Journal of Women's Health. 2012;4(1):75-84.

127. Bagaria M, Suneja A, Vaid NB, Guleria K, Mishra K. Low-dose mifepristone in treatment of uterine leiomyoma: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2009;49(1):77-83.

128. Fiscella K, Eisinger SH, Meldrum S, Feng C, Fisher SG, Guzick DS. Effect of mifepristone for symptomatic leiomyomata on quality of life and uterine size: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2006;108(6):1381-7.

129. Engman M, Granberg S, Williams AR, Meng CX, Lalitkumar PG, Gemzell-Danielsson K. Mifepristone for treatment of uterine leiomyoma. A prospective randomized placebo controlled trial. Hum Reprod. 2009;24(8):1870-9.

130. Eisinger SH, Bonfiglio T, Fiscella K, Meldrum S, Guzick DS. Twelve-month safety and efficacy of low-dose mifepristone for uterine myomas. J Minim Invasive Gynecol. 2005;12(3):227-33.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

GOSSERRELINA, LEUPRORRELINA, TRIPTORRELINA

Eu, _____ (nome da paciente), declaro ter sido informada claramente sobre os benefícios, riscos, contra-indicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de gosserrelina, leuprorrelina e triptorrelina indicados para o tratamento do leiomioma de útero.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim declaro que:

Fui claramente informada de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhorias:

- diminuição da dor; e
- redução dos nódulos endometrióticos.

Fui também claramente informada a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos colaterais e riscos do uso do medicamento:

- contraindicado para gestantes ou para mulheres planejando engravidar durante o tratamento;

- contraindicado para mulheres amamentando;

- efeitos adversos da gosserrelina - freqüentes: calorões, distúrbios menstruais; menos freqüentes: visão borrada, diminuição da libido, cansaço, dor de cabeça, náuseas, vômitos, dificuldade para dormir, ganho de peso, vaginite; raros: angina ou infarto do miocárdio, tromboflebites;

- efeitos adversos da leuprorrelina - freqüentes: calorões, diarréia, distúrbios menstruais; menos freqüentes: arritmias cardíacas, palpitações; raros: boca seca, sede, alterações do apetite, ansiedade, náuseas, vômitos, desordens de personalidade, desordens da memória, diminuição da libido, ganho de peso, dificuldades para dormir, delírios, dor no corpo, perda de cabelo e distúrbios oftalmológicos;

- efeitos adversos da triptorrelina - freqüentes: calorões, dores nos ossos, impotência, dor no local da injeção, hipertensão, dores de cabeça; menos freqüentes: dores nas pernas, fadiga, vômitos, insônia; raros: tonturas, diarréia, retenção urinária, infecção do trato urinário, anemia, prurido;

- contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;

- o risco de ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que o medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo(s) caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei ser assistida, inclusive em caso de eu desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. ( ) Sim ( ) Não

O meu tratamento constará do seguinte medicamento:

( ) gosserrelina
( ) leuprorrelina
( ) triptorrelina

Local: Data:		
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico Responsável:	CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data:_____		

Observação: Este Termo é obrigatório para solicitação do medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue à usuária ou seu responsável legal.

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.