



Consenso Nacional sobre

Miomas Uterinos

2017



SPG

SOCIEDADE
PORTUGUESA DE
GINECOLOGIA

Consenso Nacional sobre

Miomas Uterinos

2017

Í N D Í C E

INTRODUÇÃO	6
CAPÍTULO 1	8
CLÍNICA E DIAGNÓSTICO	8
CONSIDERAÇÕES GERAIS	8
Incidência	8
Etiologia	9
Factores de Risco	9
CLASSIFICAÇÃO E LOCALIZAÇÃO	9
CLÍNICA	11
Hemorragia uterina anormal (HUA)	11
Tumor pélvico	12
Dor/Compressão pélvica	12
Degenerescência e Malignização	13
DIAGNÓSTICO	14
Exame Clínico	14
Ecografia pélvica abdominal/transvaginal	14
Ressonância magnética nuclear (RM)	15
Histeroscopia	15
Outros exames não relevantes	16
Bibliografia	17
CAPÍTULO 2	18
TRATAMENTO MÉDICO	18
CONSIDERAÇÕES GERAIS	18
Classes de fármacos utilizados	19
Antifibrinolíticos, Anti-inflamatórios não esteróides e Venotrópicos	19
Progestativos e Estroprogestativos	21
Inibidores da Aromatase	22
Análogos de GnRh	23
Moduladores Seletivos dos Recetores da Progesterona	24

Recomendações	26
Bibliografia	27

CAPÍTULO 3	32
TRATAMENTO CIRÚRGICO	32
CONSIDERAÇÕES GERAIS	32
Indicações gerais	33
HISTERECTOMIA	33
Recomendações	35
MIOMECTOMIA	36
Recomendações	42
ALTERNATIVAS À CIRURGIA CONVENCIONAL	43
CONCLUSÕES	46

CAPÍTULO 4	51
CASOS ESPECIAIS	51
INFERTILIDADE	51
Conduta em situações de infertilidade sem necessidade de tratamentos de PMA	51
Conduta em situações de infertilidade com necessidade de tratamentos de PMA	52
MIOMAS E GRAVIDEZ	55
Complicações Obstréticas	55
Recomendações	56
CONTRACEÇÃO	58
Recomendações	61
PERI e PÓS MENOPAUSA	62
Recomendações	63
Bibliografia	64

ANEXOS	69
ABREVIATURAS	70
HIERARQUIA DE EVIDÊNCIA E GRAUS DE RECOMENDAÇÃO	71
FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DOS SINTOMAS ASSOCIADOS AOS MIOMAS UTERINOS	72
ALGORITMOS PARA O TRATAMENTO DE MIOMAS UTERINOS	76

INTRODUÇÃO

O primeiro Consenso sobre Miomas Uterinos da Sociedade Portuguesa de Ginecologia foi publicado em 2013.

Nos três anos subsequentes a essa publicação, registaram-se progressos em diferentes áreas terapêuticas e surgiram novos estudos que fizeram sentir a necessidade de uma atualização das linhas de orientação anteriormente divulgadas.

Na introdução ao documento de Consenso de 2013, podem ler-se as seguintes frases:

“Nas últimas décadas, o desenvolvimento de novas tecnologias e de novos equipamentos para cirurgia endoscópica, abriu caminho a novos procedimentos cirúrgicos cada vez menos invasivos e permitiram às mulheres beneficiar de opções bem diferentes daquela que foi o gold standard, a histerectomia clássica por via abdominal. Concomitantemente registaram-se avanços significativos a nível da terapêutica médica que, para além de proporcionar melhores condições de aplicação aos tratamentos cirúrgicos mais conservadores e às novas vias de abordagem, poderá no futuro constituir, por si só, uma opção terapêutica única, que evite o recurso à cirurgia.”

A primeira frase diz respeito ao tratamento cirúrgico no qual se inclui a histerectomia que, ainda hoje, se mantém como o tratamento definitivo dos miomas uterinos.

A SPG concluiu em 2016 um estudo sobre histerectomias em Portugal, onde se podem colher elementos de informação sobre o número de histerectomias realizadas nos hospitais públicos em Portugal¹. Esses elementos indicam que, nos últimos quinze anos, a taxa de histerectomias nesses hospitais diminuiu cerca de 20% e que as vias de abordagem dessas cirurgias são menos invasivas, continuando os miomas a ser a principal causa de histerectomia no nosso país.

A segunda frase incide sobre os resultados dos significativos avanços no tratamento dos miomas, os quais permitem esperar um futuro promissor a nível da terapêutica médica apresentando-se esta, já atualmente, como uma alternativa válida à terapêutica cirúrgica.

Daí a necessidade de uma atualização do documento elaborado em 2013. Foi assim que representantes de cada um dos grupos de trabalho fizeram uma revisão bibliográfica à luz de dados graduados em função dos níveis de comprovação científica, adaptando a respetiva recomendação.

Com este documento nada mais se pretende do que contribuir para uma tomada de decisões mais consentânea com as circunstâncias das doentes, podendo ser utilizado como ferramenta subsidiária na prática clínica, sem que essa utilização substitua a avaliação individualizada de cada caso ou abstraia do conhecimento decorrente da experiência dos profissionais envolvidos e das opções conscientes e informadas das mulheres.

Fernanda Águas

Presidente da SPG

¹Gante, C Borges, F Águas. Hysterectomies in Portugal (2000-2014). What has changed ?. EJOG & RB 208 (2017) 97-102.

CAPÍTULO 1

CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

Coordenador: Carlos Marques.

Relatora: Eunice Capela.

Participantes: Afonso Rocha, Agostinho Carvalho, Ana Casquilho, Ana Fatela, Cidália Martins, Élia Santiago, Maria Geraldina Castro, José Fonseca Moutinho, Maria Geraldina Castro.

Revisores: Carlos Marques, Eunice Capela, Maria Geraldina Castro.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

O fibromioma uterino é o tumor pélvico benigno mais frequente na mulher em idade reprodutiva, associando-se a significativa morbilidade e constituindo a principal causa de hysterectomia.

É um tumor mesenquimatoso, benigno e monoclonal, com origem nas células musculares lisas do miométrio.

Incidência

A verdadeira incidência é desconhecida dado que muitas mulheres são assintomáticas. Estima-se no entanto que a sua incidência varie entre 5 e 80% dependendo da idade e da raça¹, com uma prevalência de 20-40% nas mulheres em idade reprodutiva² e de 70-80% aos 50 anos³.

A incidência dos miomas é 2 a 3 vezes superior na raça negra, sendo mais vezes sintomáticos, maiores e múltiplos².

Etiologia

Na etiologia dos miomas estão envolvidos fatores genéticos, hormonais e de crescimento.

Factores genéticos: 40% dos miomas apresentam anomalias cromossômicas detetáveis (translocações, deleções e trissomias).

Factores hormonais: as evidências sugerem que os estrogênios e a progesterona promovem o seu desenvolvimento.

Factores de crescimento: produzidos pelas células musculares lisas e fibroblastos promovem o crescimento dos miomas⁴.

Factores de Risco

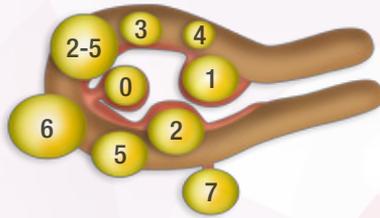
Têm sido apontados vários factores de risco para o desenvolvimento de miomas uterinos:

- Idade
- História familiar (1º grau)
- Obesidade
- Dieta (carnes vermelhas, álcool, cafeína⁵)
- Menarca precoce
- Raça negra
- Hipertensão arterial
- Nuliparidade

CLASSIFICAÇÃO E LOCALIZAÇÃO

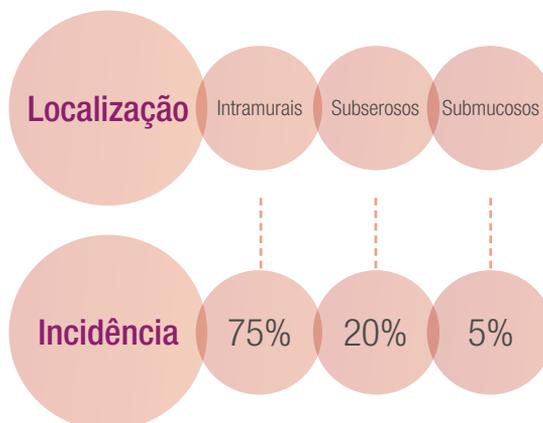
Os miomas podem ser únicos ou múltiplos e ser classificados segundo a sua localização anatómica.

Na literatura podemos encontrar diferentes tipos de classificação atendendo à localização dos miomas. Quando o intuito é essencialmente terapêutico, a associação da classificação da European Society of Gynecologic Endoscopy (ESGE) e da *International Federation of Obstetrics and Gynecology* (FIGO) permite estabelecer uma estratégia de abordagem definida e uma procura de padrões de classificação para estudos ulteriores³.



Submucoso	0	Intracavitário pediculado
	1	<50% intramural
	2	≥50% intramural
Intramural	3	Contacta o endométrio, 100% intramural
	4	Intramural
Subseroso	5	Subseroso ≥50% intramural
	6	Subseroso <50% intramural
	7	Subseroso pediculado
Outros	8	Especificar, por ex. cervical, parasita
Híbridos	Listar dois números separados por um hífen. Por convenção, o primeiro refere-se à relação com o endométrio e o segundo à relação com a serosa.	
	2-5	Submucoso e subseroso, cada um com menos de metade do diâmetro na cavidade endometrial e peritoneal, respetivamente.

Figura 1: Sistema de subclassificação de miomas da FIGO⁶



CLÍNICA

Os miomas uterinos são habitualmente assintomáticos, mas em 30-40% dos casos podem manifestar-se por sintomatologia dependente da localização e dimensões dos nódulos.

Quadros associados aos miomas uterinos

Hemorragia uterina anormal

Tumor pélvico

Dor / Compressão pélvica

Infertilidade

Complicações obstétricas

- Aborto espontâneo
- Parto pré-termo
- Baixo peso ao nascer
- Apresentação fetal anómala

Alterações relacionadas com gravidez

- Crescimento do mioma
- Degenerescência e dor

Associações raras

- Ascite
- Policitemia
- Metastização benigna
- Malignização

Quadro 2: Sintomatologia dos miomas uterinos

Hemorragia uterina anormal (HUA)

A HUA é o sintoma mais frequente, principalmente sob a forma de hemorragia menstrual abundante, menorragia (padrão hemorrágico mais característico).

No entanto, a associação entre mioma e HUA não está claramente estabelecida, dado que a presença de miomas não conduz necessariamente a menorragia e esta pode ocorrer em apenas 30% das mulheres com miomas⁸.

Localização e dimensões dos miomas parecem ser os factores mais importantes na causa da HUA.

A fisiopatologia da HUA devido a miomas é desconhecida. Os possíveis mecanismos apontados são:

- Aumento da superfície endometrial.
- Aumento da vascularização do útero.
- Interferência com a normal contratilidade uterina.
- Ulceração endometrial sobre os miomas submucosos.
- Compressão do plexo venoso do miométrio, levando a ectasia venular endometrial, que resulta na congestão do miométrio e endométrio⁸.

Tumor pélvico

A maioria dos miomas cresce lentamente e alguns mantêm as suas dimensões por longos períodos de tempo.

O crescimento rápido do tumor (aumento do volume uterino equivalente a 6 semanas de gestação durante 1 ano) pode ser sugestivo de malignidade⁹.

Dor / Compressão pélvica

Algumas mulheres referem sintomas de pressão, dor pélvica ou ainda dor lombar, decorrente do número, localização e dimensão dos miomas.

A dor aguda pode resultar de:

- Torsão do pedículo e apresentar-se com um quadro de abdómen agudo.
- Expulsão cervical de mioma submucoso (contrações uterinas).
- Necrose assética com hipertermia (necrobiose).

A compressão de estruturas vizinhas pelas dimensões do mioma podem conduzir a:

- *Alterações urinárias* - polaquiúria, incontinência urinária, nictúria, urgência miccional, dificuldade na micção por vezes com retenção, hidronefrose por compressão direta sobre os ureteres.
- *Alterações intestinais* - obstipação e tenesmo.
- *Alterações venosas* – a compressão das veias pélvicas pode ser responsável por trombose e edema dos membros inferiores.
- *Alterações nervosas* – cialgia e compressão do nervo obturador com dor na face interna da coxa.

Infertilidade (ver capítulo sobre casos especiais)

Gravidez (ver capítulo sobre casos especiais)

Degenerescência e Malignização

Os miomas podem sofrer degenerescência, surgindo como massas complexas com áreas de conteúdo líquido, sólido e calcificações.

A degenerescência pode ser de 4 tipos:

1. Hialina – o tipo mais comum.
2. Mixóide – preenchidos com material gelatinoso, difícil de distinguir da cística, é complexo fazer o diagnóstico diferencial com leiomiossarcoma.
3. Cística – mais rara, ocorre após a degenerescência hialina.
4. Vermelha – secundária a enfarte hemorrágico por obstrução das veias de drenagem periféricas, ocorre geralmente na gravidez¹⁰.

O risco de malignidade, isto é, a prevalência de leiomiossarcomas em peças de histerectomia ou miomectomia situa-se entre os 0,06% e os 0,3%⁵.

DIAGNÓSTICO

- Exame clínico
- Ecografia pélvica
- Histerossonografia
- Ressonância magnética
- Histeroscopia
- Outros exames

Quadro 3: Diagnóstico dos miomas uterinos

Exame clínico

À inspeção do abdómen podem ser identificados os miomas de maiores dimensões, podendo ser facilmente palpáveis, inclusivamente pela doente.

Exame ao espéculo: permite o diagnóstico de miomas cervicais e paridos.

Toque bimanual: miomas subserosos e intramurais são geralmente diagnosticados como um útero aumentado, bosselado, bem delimitado de consistência duro-elástica e geralmente indolor.

O mioma subseroso representa diagnóstico diferencial com tumor pélvico de outra origem.

Ecografia pélvica abdominal / transvaginal

A ecografia é o meio complementar de eleição no diagnóstico dos miomas por se tratar de um exame acessível, não invasivo, de baixo custo, sem radiação, reprodutível e de fácil curva de aprendizagem⁴.

A ecografia transvaginal tem maior acuidade diagnóstica, no entanto deverá ser complementada com ecografia abdominal, sobretudo na presença de úteros volumosos⁴.

Ecograficamente o mioma pode ter diferentes aspetos, mas surge frequentemente como uma estrutura arredondada, bem delimitada, iso ou hipoecogénica com o restante miométrio, heterogénea e com vascularização periférica.

A ecografia permite avaliar número, dimensão e localização do mioma, e estabelecer diagnóstico diferencial com outras patologias.

A ecografia 3D é também importante fonte na investigação da patologia miometrial ao permitir a reconstrução do plano coronal uterino.

A histerossonografia (HSN) complementa o estudo ecográfico, definindo melhor os miomas submucosos e fazendo diagnóstico diferencial com pólipos endometriais, permitindo medir a espessura do miométrio.

Ressonância magnética nuclear (RM)

Excelente método na avaliação das dimensões, posição e número dos miomas uterinos. É o melhor exame na cartografia destes, nomeadamente na localização exata da penetração dos miomas submucosos no miométrio.

Melhor método no diagnóstico diferencial com adenomiose, leiomiossarcoma e massas anexiais⁴.

As vantagens consistem no facto de se tratar de um exame não invasivo, sem radiação, independente da técnica do operador e com baixa variabilidade inter-observador na interpretação da imagem.

Como desvantagens há a referir a maior dificuldade de acesso e o elevado custo, pelo que se deve considerar apenas indicado em situações particulares.

As suas principais indicações são a dificuldade no diagnóstico diferencial entre patologia benigna e maligna, mapeamento de miomas múltiplos, seleção para miomectomia via laparotómica / laparoscópica e avaliação prévia a tratamento destrutivo dos miomas¹¹.

Histeroscopia

A histeroscopia (HSC), sendo uma técnica invasiva, apresenta uma melhor sensibilidade no diagnóstico diferencial entre pólipo e mioma submucoso, permitindo no mesmo ato o tratamento.

Outros exames não relevantes:

Raio X simples do abdómen - papel limitado no diagnóstico de miomas, como achado nos casos de miomas volumosos ou miomas calcificados.

TC - papel limitado, miomas indistinguíveis do miométrio saudável, excepto se calcificados ou necróticos.

Histerossalpingografia (HSG) - complementa o estudo ecográfico, definindo melhor os miomas submucosos, fazendo o diagnóstico diferencial com polipos endometriais e permitindo medir a espessura do miométrio.

COMENTÁRIO FINAL

A expressão clínica da patologia miomatosa é polimorfa. A sintomatologia apresenta-se variegada, escassa e inespecífica, o que coloca questões para uma conduta de vigilância / terapêutica, dependente da apresentação clínica.

A repercussão nas diferentes áreas da vida reprodutiva carece, habitualmente, de uma conduta diagnóstica quando o crescimento, volume ou número dos miomas impõem sintomas e sinais.

A imagiologia (ecografia, fundamentalmente) representa um papel importante na avaliação dessa repercussão clínica e na elaboração de um plano terapêutico. Outros exames (laboratório) impõem-se igualmente na integração clínica.

BIBLIOGRAFIA

1. Faria J, Godinho C, Rodrigues M. Miomas uterinos: revisão da literatura. *Acta Obstet Ginecol Port* 2008;2(3):131-142.
2. Wallach E E, Vlahos N F. Uterine myomas: an overview of development, clinical features and management. *Obstet Gynecol* 2004; 104(2): 393 – 406.
3. American Association of Gynecologic Laparoscopists (AAGL): Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of submucous leiomyomas. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012 Mar-Apr;19(2):152-71.
4. Parker W H. Etiology, symptomatology and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril* 2007; 87(4): 725 – 3.
5. Donnez J, Dolmans MM . Uterine fibroid management: from the present to the future. *Human Reproduction Update*; 2016 July; 1-22.
6. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. The FIGO Classification System (“PALM-COEIN”) for causes of abnormal uterine bleeding in non-gravid women in the reproductive years, including guidelines for clinical investigation. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;113:3–13.
7. Sabry M, Al-Hendy A. Medical treatment of uterine leiomyoma. *Reprod Sci* 2012 Apr; 19(4): 725-36.
8. Gupta S, Jose J, Manyonda I. Clinical presentation of fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008 Aug;22(4):615-26.
9. Duhan N, Sirohiwal D. Uterine myomas revisited. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;152(2):119-25.
10. Wilde S, Scott-Barrett S. Radiological appearances of uterine fibroids. *Indian J Radiol Imaging* 2009 Aug; 19(3): 222-231.
11. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril*. 2008 Nov; 90 (5 Suppl): S125-30.

CAPÍTULO 2

TRATAMENTO MÉDICO

Coordenador: Daniel Pereira da Silva.

Relatora: Fernanda Geraldes.

Participantes: Ana Rosa Costa, Andrea Quintas, Cláudia Lourenço, Giselda Carvalho, Manuela Mesquita, Pedro Tiago Silva, Pedro Vieira Baptista, Vítor Caeiro.

Revisores: Fernanda Águas, Fernanda Geraldes, Pedro Tiago Silva, Pedro Vieira Baptista.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

O papel do tratamento farmacológico no plano terapêutico dos miomas foi, durante muito tempo, pouco relevante, devido à limitada eficácia e/ou aos efeitos adversos dos medicamentos disponíveis. Esta situação alterou-se nos últimos anos com o desenvolvimento e comercialização de novos fármacos.

A opção por uma terapêutica médica num contexto de miomas deverá ser individualizada e ter em conta: a gravidade da sintomatologia, o tamanho e a localização das lesões, a idade e o desejo de fertilidade futura. Há ainda que ter em conta as preferências individuais da mulher.

No caso de miomas assintomáticos, por regra, não há razão para qualquer intervenção (NE-I/Grau C).

A terapêutica médica pode fazer parte de um plano pré-operatório e, nalguns casos, a

cirurgia poderá ser dispensada se a doente entrar na menopausa ou tiver controlo satisfatório da sintomatologia.

O contributo dos novos fármacos fez redefinir os objectivos da terapêutica médica, passando a incluir, não apenas, o controlo dos sintomas, mas mesmo a redução ou até o desaparecimento do(s) nódulo(s) miomatoso(s).

Por outro lado, assiste-se a uma tendência crescente para evitar tratamentos cirúrgicos, sobretudo se existir o desejo de preservação anatómica e da fertilidade. Há, no entanto, que estar atento às situações de falta de resposta ao tratamento médico, bem como a alterações eventualmente detetadas em exames imagiológicos de controlo, que possam suscitar dúvidas quanto à benignidade das lesões e actuar em conformidade.

Importa relembrar que uma das potenciais limitações do tratamento médico é a ausência de material para diagnóstico histológico.

Diversas terapêuticas, hormonais e não hormonais, têm sido utilizadas para controlo dos sintomas relacionados com os miomas uterinos. O preço e/ou os efeitos secundários destes tratamentos podem condicionar o seu uso (GPP).

CLASSES DE FÁRMACOS UTILIZADOS

- 1 Antifibrinolíticos, Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e Venotrópicos.
- 2 Progestativos e Estroprogestativos.
- 3 Inibidores da Aromatase.
- 4 Análogos da GnRH.
- 5 Moduladores Seletivos dos Recetores da Progesterona (*Selective Progesterone Receptors Modulators* [MSRPs]).

1 – Antifibrinolíticos, Anti-inflamatórios não esteróides e Venotrópicos

A hemorragia menstrual excessiva e prolongada é o sintoma mais comumente reportado em mulheres com miomas^{1,2} podendo ou não ser complicada por anemia.

A fisiopatologia das hemorragias uterinas anómalas (HUA) associada aos miomas é desconhecida - ver capítulo anterior^{3,4}. Algumas teorias são: aumento da superfície endometrial; aumento da vascularização uterina; interferência com a contratilidade uterina; inflamação crónica local ou ulceração provocada pelos miomas submucosos; desregulação de vários fatores de crescimento e seus recetores, com efeitos directos na função vascular e angiogénese dos miomas⁴.

Os fármacos não hormonais podem assim oferecer benefícios, devido aos seus efeitos sobre alguns dos mecanismos anteriormente descritos.

Antifibrinolíticos - A fibrinólise local mantém a hemorragia uterina associada aos miomas uterinos. O ácido aminocapróico inibe competitivamente a ligação do plasminogénio à lisina na superfície da fibrina e previne a conversão do plasminogénio em plasmina⁵.

O ácido tranexâmico é um inibidor competitivo da activação do plasminogénio, com efeito protetor das plaquetas. Não existe evidência de aumento de incidência de eventos trombóticos com o seu uso^{6,7}. Os efeitos adversos são poucos e ligeiros, sendo as cefaleias o mais frequente. É 6 a 10 vezes mais potente que o ácido aminocapróico e tem maior semi-vida (3h). Em Portugal está apenas disponível em meio hospitalar, para administração endovenosa. A doença tromboembólica ativa, a insuficiência renal grave e a hipersensibilidade ao fármaco, são contra-indicações ao seu uso^{6,8}. Reduz a hemorragia menstrual em 26-60%^{3,7}, sendo significativamente mais eficaz que o placebo, que AINEs e os progestativos cíclicos, mas menos eficaz do que o sistema intra-uterino – levonorgestrel (SIU – LNG) ⁷ (NE-I/Grau A).

Anti-inflamatórios não esteróides - Estes agentes diminuem a síntese de prostaglandinas pela inibição da ciclooxigenase. O ácido mefenâmico tem maior resposta (29%), comparativamente a outros AINEs (diclofenac 26,9%; naproxeno 26,4%; ibuprofeno 16,2%)⁸. São eficazes no tratamento da HUA e da dor, nomeadamente, à que está associada à necrobiose assética dos miomas e na dismenorria^{7,9} (NE-I/Grau A). Não existe um efeito terapêutico evidente nas HUA na presença de miomas¹⁰.

Venotrópicos - Não existem estudos quanto ao efeito terapêutico dos venotrópicos nos miomas. Os flavonóides micronizados suprimem as prostaglandinas E2, F2 alfa, tromboxano A2 e prostaciclina, reduzem a hiperfragilidade capilar e aumentam a drenagem linfática, prevenindo as menorragias ovulatórias e a dismenorria^{11,12} (NE-III/Grau C).

2 - Progestativos e Estroprogestativos

Os miomas têm mais recetores de estrogénios e progesterona que o miométrio circundante, bem como sobre-expressão de aromatase, pelo que o seu ambiente é hiperestrogénico¹. Ocorrem picos de atividade mitótica durante a fase lútea¹³.

Progestativos - Os progestativos e a progesterona natural podem ter um duplo efeito sobre o crescimento dos miomas. A progesterona natural aumenta o fator de crescimento epidérmico porém inibe o factor de crescimento insulina like que diminui o crescimento dos miomas. Os progestativos têm um papel de *down-regulation* nos receptores de estrogénios e de progesterona nos miomas¹⁴. Ambos produzem um efeito hipoestrogénico a nível celular, através da inibição da secreção de gonadotrofinas e pela supressão da função ovárica¹¹, responsáveis pela atrofia do endométrio e redução da hemorragia menstrual.

Desta forma se compreende que os resultados do tratamento dos miomas com progestativos sejam contraditórios, estando descrito, quer o seu crescimento, quer a sua regressão^{1,15,16}.

O uso de progestativos por via oral diminui a prevalência de sintomas em 25 a 50%, se tomados na segunda fase do ciclo ou 21 dias por mês^{8,17}. Os progestativos não estão recomendados para tratamento dos miomas, mas podem ser usados para tratamento das HUA associadas⁷, por períodos de curta-média duração. Os efeitos benéficos são transitórios^{11,18}. Poderão, contudo, ser a escolha em mulheres pré-menopausa, com miomas pouco sintomáticos¹⁸ (NE-I/Grau B).

O uso do SIU-LNG 52 mg é uma possibilidade quando o tamanho do útero é inferior ao correspondente a 12 semanas de gestação¹. O seu uso está contra-indicado no caso de miomas submucosos tipo 0 e tipo 1, que ocupam a cavidade endometrial^{8,17}, mas pode ser usado nos miomas submucosos de tipo 2 (menos de 50% do mioma na cavidade endometrial)¹⁸. A sua utilização tem sobretudo impacto na redução do fluxo menstrual^{1,19}, cerca de 40% das mulheres ficam em amenorreia¹.

A HUA associada aos miomas é a indicação mais frequente para histerectomia²⁰. Embora nalgumas séries o SIU-LNG tenha obviado a necessidade de histerectomia em 90% dos casos²¹, os resultados em termos de controlo de sintomas não são unânimes^{3,8,11,18}. Uma revisão sistemática concluiu que o SIU-LNG reduz o volume uterino e a espessura endometrial e aumenta os níveis de hemoglobina, ferritina e o hematócrito. Não há evidência de redução do volume dos miomas (NE-I/Grau A)^{22,23}. Não existem estudos relativos ao mais recente SIU-LNG de menor dosagem (13,5 mg) quanto ao controlo de sintomatologia associada aos miomas uterinos, estando aprovado apenas para contraceção²⁴.

Estroprogestativos - Não há evidência na literatura de que os estroprogestativos, nomeadamente sob a forma de anticoncepcionais, promovam a génese ou o crescimento de miomas, pelo que não estão contra-indicados neste grupo de mulheres^{8,16,17}. Por outro lado estes fármacos não levam à diminuição do volume dos miomas¹⁰. A sua utilização pode melhorar a HUA e a dismenorria^{11,17} no contexto de miomas, estando indicados em mulheres que necessitem de contraceção e que não tenham contraindicação para o seu uso (NE-II/Grau B).

As estratégias de tratamento são individualizadas, baseadas na sintomatologia, idade, paridade, factores de risco, características dos miomas (tamanho, localização e número)¹⁸ e necessidade de contraceção.

3 - Inibidores da Aromatase

Os inibidores da aromatase são um grupo de fármacos que actuam a nível da enzima aromatase, promovendo o seu bloqueio²⁵. Esta enzima pertence à classe do citocromo P450, produto do gene CYP19 e é responsável pela transformação da testosterona em estradiol e da androstenediona em estrona, sendo, consequentemente, fonte de produção de estrogénios²⁶.

Os níveis de aromatase nos miomas uterinos são superiores aos do miométrio^{3,27}. Os inibidores da aromatase, ao promoverem uma redução rápida dos níveis de estrogénios²⁶ parecem ser eficazes no tratamento da sintomatologia relacionada com os miomas, nomeadamente a HUA; existe alguma evidência de que possam mesmo promover a redução do volume tumoral²⁸ (NE-III/Grau C).

Estes fármacos são classificados em 1^a, 2^a e 3^a geração, sendo os mais utilizados estes últimos, pela sua maior especificidade²⁹ e menor incidência de efeitos secundários. Destes, salientam-se o anastrozol (1 mg) e o letrozol (2,5 mg), que têm mostrado alguma eficácia no tratamento dos miomas, em estudos limitados e de curta duração³⁰. A perda de massa óssea com o uso prolongado é um dos problemas reportados³¹.

Apesar de alguns estudos randomizados sugerirem um papel para esta classe de fármacos no tratamento dos miomas uterinos³², uma revisão da Cochrane, de 2013, não encontrou dados que fundamentem o seu uso²⁸.

Atualmente, o uso dos inibidores da aromatase na abordagem terapêutica dos miomas uterinos é considerado *off label* (NE-III/Grau C)^{17,28,33,14}.

4 - Análogos da GnRH

Foi a partir da década de 80, com a síntese de peptídeos bioquimicamente semelhantes à hormona libertadora de gonadotrofinas (*gonadotrophin releasing hormone* [GnRH]), que o tratamento médico de várias patologias ginecológicas, nomeadamente a fibromiomatose uterina, ganhou um novo impulso³⁴.

O mecanismo de acção dos análogos da GnRH no tratamento dos miomas uterinos está relacionado com: 1) inibição do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, suprimindo a libertação hipofisária das gonadotrofinas e, conseqüentemente, a produção ovárica de esteróides sexuais (mecanismo indirecto); 2) inibição da expressão da enzima aromatase, com diminuição da produção de estrogénios *in situ*³⁵ (mecanismo directo). Os análogos com actividade agonista, atuam por intermédio da ocupação dos recetores hipofisários da GnRH. Como têm actividade intrínseca vão, numa primeira fase, conduzir à libertação das reservas hipofisárias de LH e FSH - *flare up*. Posteriormente, o efeito inibitório das gonadotrofinas irá conduzir à supressão da sua produção, através de um processo de *down-regulation* dos recetores. Na prática, induzem amenorreia e uma rápida diminuição do volume dos miomas (até 65%), com efeito máximo ao fim de 3 meses de tratamento³.

Os efeitos secundários, relacionados com o hipoestrogenismo (afrontamentos, cefaleias, secura vaginal, depressão e perda de massa óssea) são frequentes e limitam a duração do tratamento. Para minimizar estes efeitos pode ser associada terapêutica de suporte, preferencialmente com tibolona^{36,37} (NE-I/Grau A). O uso concomitante de progestativos e/ou estroprogestativos pode comprometer a eficácia dos análogos³⁸ (NE-III/Grau C). Outras limitações incluem a via de tratamento (intramuscular ou subcutânea) e o facto de se verificar que, após a suspensão do tratamento, os miomas readquirem rapidamente o seu volume inicial^{38,39}. O uso de análogos da GnRH pode levar a dificuldades na definição do plano de clivagem aquando da abordagem cirúrgica⁴⁰.

O uso de análogos da GnRH deve limitar-se aos 3 a 6 meses prévios à cirurgia, para redução do volume dos miomas e correção de eventual anemia^{36,37}. Deste modo pode ser possível uma abordagem cirúrgica mais conservadora e por técnicas menos invasivas³⁶ (NE-I/Grau A).

Os antagonistas da GnRH, sendo o seu efeito desprovido da libertação inicial de gonadotrofinas poderão ter a vantagem de controlar a sintomatologia mais rapidamente¹⁰. Estudos observacionais recentes, mostram bons resultados, contudo, a falta de estudos randomizados, associada à necessidade de injeções diárias e ao elevado preço, não permitem a recomendação do seu uso neste contexto^{10,38,39} (NE-II/Grau B).

5 - Moduladores Seletivos dos Recetores da Progesterona (*selective progesterone receptors modulators* [MSRPs])

Os MSRPs são moléculas sintéticas, capazes de se ligarem aos recetores intracelulares da progesterona, provocando efeitos mistos que variam entre o agonismo e antagonismo, com repercussões específicas nos diferentes tecidos. Alguns dos seus efeitos biológicos são: bloqueio da ovulação, indução de alterações endometriais, redução do volume dos miomas e controlo das HUA - sem induzir hipoestrogenismo^{41,42}.

Foi demonstrada uma concentração significativamente maior de recetores de progesterona nas células dos miomas, em comparação com as do miométrio vizinho. Os complexos progesterona-recetores reduzem a apoptose e aumentam a proliferação celular nos miomas. A utilização de MSRPs resulta numa indução de apoptose e inibição da proliferação celular apenas nas células dos miomas^{44,45}.

Desde o desenvolvimento do primeiro MSRP em 1980, o mifepristone (RU486), diversas outras moléculas da mesma família têm sido estudadas. Salienta-se o acetato de ulipristal (AUP), aprovado inicialmente para contraceção de emergência e posteriormente para o tratamento pré-cirúrgico (2012) e prolongado de miomas uterinos (2016).

Em 2012 foram publicados dois estudos com AUP - PEARL I² e PEARL II⁴³. Para ambos os estudos foram recrutadas e randomizadas mulheres com miomas sintomáticos e com indicação cirúrgica. O primeiro comparou duas dosagens de AUP (5 e 10 mg/dia) com placebo e o segundo com um agonista da GnRH (leuprorrelina 3,75 mg intramusculares, mensalmente), durante um período de 13 semanas. Destes estudos concluiu-se que 5 mg de AUP permitem o controlo das HUA em 90-98% dos casos, com elevadas taxas de amenorreia (>75%), sendo esta habitualmente atingida em menos de 10 dias (mediana 7 dias vs. 30 dias com leuprorrelina). O AUP reduziu o volume dos três maiores miomas em 21-35% e 12-42%, conforme a dose usada (5 e 10 mg, respectivamente). Essa redução foi superior ao que aconteceu no grupo placebo e comparável à leuprorrelina. A redução de volume manteve-se 6 meses após a suspensão do tratamento, nos grupos medicados com AUP, contrariamente ao que aconteceu nos que fizeram o agonista da GnRH. Em ambas as doses, o AUP foi bem tolerado, sem evidência bioquímica (níveis de estradiol e marcadores de remodelação óssea) ou clínica de hipoestrogenismo (afrontamentos relatados apenas por 10% das mulheres).

Na sequência destas publicações, em 2012 o AUP foi aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) para o tratamento pré-cirúrgico de miomas uterinos sintomáticos, por um período de até 3 meses e na dose de 5 mg/dia⁴⁴ (NE-I/Grau A).

No estudo PEARL III⁴⁵ avaliou-se a segurança e eficácia da utilização do AUP 10 mg por dia vs placebo a longo prazo, em mulheres candidatas a cirurgia por miomas uterinos (até 4 ciclos de 3 meses, com 2 menstruações de intervalo entre os ciclos de tratamento – com toma de placebo ou de acetato de noretisterona antes das menstruações). O estudo PEARL IV⁴⁶, comparou a dose de 5 vs 10 mg por dia, em ciclos de tratamento de 3 meses a longo prazo, mediados por 2 menstruações, sem utilização do acetato de noretisterona. Nestes estudos, a taxa de amenorreia ao fim do 2º, 3º e 4º ciclos aproximou-se dos 90%, sendo aquela obtida, em média, ao fim de 2-3 dias. Com a repetição dos ciclos, verificou-se diminuição contínua do volume dos miomas (45,1% no final do 1º ciclo vs. 72,1% no final do 4º). Na maioria dos casos (58,8%) esta redução manteve-se 3 meses após a cessação da terapêutica.

Em cerca de 20% das doentes não foi observada uma diminuição significativa dos miomas (definida como redução superior a 25% do respectivo volume). Em menos de 1% das pacientes não se observou redução do volume dos miomas nem controlo das hemorragias⁴⁶. Por este motivo, não é aconselhável manter esta terapêutica por mais de 2 ciclos se não se verificar redução do volume e/ou controlo das hemorragias.

Em conclusão, nos estudos PEARL III e IV, confirmou-se, a eficácia e segurança já anteriormente estabelecidos, não obstante o maior número de ciclos de tratamento (NE-/ Grau A). Verificou-se igualmente a melhoria dos índices de qualidade de vida e diminuição da dor, ansiedade e depressão. Concluiu-se ainda não existir vantagem na utilização de um progestativo entre os ciclos de tratamento de AUP.

Face a estes resultados a Comissão Europeia aprovou, em 2015, o tratamento intermitente de longo prazo dos miomas uterinos sintomáticos com 5 mg diários de AUP.

Os estudos de custo-benefício do AUP são limitados mas sugerem vantagem no uso pré-operatório de AUP⁴⁷, porém, ainda não são conhecidos resultados relativamente ao uso a longo prazo. As conclusões poderão ser muito variáveis, porque dependem das modalidades praticadas nos diferentes sistemas de saúde^{44,48}.

Os MSRPs podem induzir alterações endometriais (*Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes* [PAEC]) que representam uma nova categoria morfológica do endométrio, específica desta classe de fármacos. Estas alterações, benignas, são comuns e surgem em cerca de 60-70% das doentes que fazem 3 meses de tratamento^{43,48} e em 16% das que fazem tratamento intermitentemente⁴⁶, são reversíveis ao fim de alguns meses após a cessação da toma do fármaco e não devem ser confundidas com hiperplasia endometrial⁴⁹⁻⁵¹. Não há vantagem em acrescentar progestativos para controlo destas alterações⁴³. O espessamento endometrial só deve ser valorizado se persistir para além dos

3 meses após a suspensão da terapêutica⁴⁹. Em caso de envio de peça (biópsia endometrial ou peça de histerectomia) para exame anatomo-patológico, deve ser referido o uso de um MSRP.

Apesar de o AUP ser anovulatório na maioria das mulheres⁵², sempre que se pretenda manter uma contraceção eficaz, é aconselhável o uso de um método contracetivo não hormonal.

RECOMENDAÇÕES

1. A opção por uma terapêutica médica num contexto de miomas deverá ser individualizada e ter em conta: a gravidade da sintomatologia, o tamanho e a localização das lesões, a idade e o desejo de fertilidade futura (NE-III/Grau C).
2. Os tratamentos médicos eficazes no controlo da HUA associada aos miomas uterinos são o SIU com levonorgestrel (NE-I/Grau A), os análogos da GnRh (NE-I/Grau A) e o AUP (NE-I/Grau A).
3. Os tratamentos médicos que reduzem o volume dos miomas são os análogos da GnRh (NE-I/Grau A) e o AUP (NE-I/Grau A).
4. O AUP mantém eficácia e segurança em tratamentos a longo prazo (NE-I/Grau A).

BIBLIOGRAFIA

1. L. Speroff, M.A. Fritz, *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*, 8th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2010.
2. J. Donnez, T.F. Tatarчук, P. Bouchard, L. Puscasiu, N.F. Zakharenko, T. Ivanova, G. Ugoicsai, M. Mara, M.P. Jilla, E. Bestel, P. Terrill, I. Osterloh, E. Loumaye, PEARL I Study Group, Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery., *N. Engl. J. Med.* 366 (2012) 409–20. doi:10.1056/NEJMoa1103182.
3. M. Sabry, A. Al-Hendy, Medical treatment of uterine leiomyoma., *Reprod. Sci.* 19 (2012) 339–53. doi:10.1177/1933719111432867.
4. S. Gupta, J. Jose, I. Manyonda, Clinical presentation of fibroids., *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 22 (2008) 615–26. doi:10.1016/j.bpobgyn.2008.01.008.
5. T. Dejouvencel, L. Doeuve, R. Lacroix, L. Plawinski, F. Dignat-George, H.R. Lijnen, E. Anglés-Cano, Fibrinolytic cross-talk: a new mechanism for plasmin formation., *Blood.* 115 (2010) 2048–56. doi:10.1182/blood-2009-06-228817.
6. H. Leminen, R. Hurskainen, Tranexamic acid for the treatment of heavy menstrual bleeding: efficacy and safety., *Int. J. Womens. Health.* 4 (2012) 413–21. doi:10.2147/IJWH.S13840.
7. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK), Heavy Menstrual Bleeding, RCOG Press. (2007). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=13%09National+Colaborating+Centre+for+Wom-en%E2%80%99s+and+Children%E2%80%99s+Health.+Heavy+menstrual+bleeding.+Clinical+Guidelines>.
8. CNGOF, [Update of myoma management: guidelines for clinical practice - text of the guidelines]., *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* 40 (2011) 953–61. doi:10.1016/j.jgyn.2011.09.025.
9. N.F. Chavez, E.A. Stewart, Medical treatment of uterine fibroids., *Clin. Obstet. Gynecol.* 44 (2001) 372–84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11347559> (accessed August 30, 2016).
10. B.N. Kashani, G. Centini, S.S. Morelli, G. Weiss, F. Petraglia, Role of Medical Management for Uterine Leiomyomas., *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 34 (2016) 85–103. doi:10.1016/j.bpobgyn.2015.11.016.
11. N. Duhan, D. Sirohiwal, Uterine myomas revisited., *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 152 (2010) 119–25. doi:10.1016/j.ejogrb.2010.05.010.
12. G.G. Mukherjee, A.J. Gajaraj, J. Mathias, D. Marya, Treatment of abnormal uterine bleeding with micronized flavonoids., *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 89 (2005) 156–7. doi:10.1016/j.ijgo.2004.11.032.
13. J. Andersen, Factors in fibroid growth., *Baillieres. Clin. Obstet. Gynaecol.* 12 (1998) 225–43. <http://www>.

ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10023420 (accessed August 31, 2016).

14. G. Lefebvre, G. Vilos, C. Allaire, J. Jeffrey, J. Arneja, C. Birch, M. Fortier, M.-S. Wagner, Clinical Practice Gynaecology Committee, Society for Obstetricians and Gynaecologists of Canada, The management of uterine leiomyomas., *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 25 (2003) 396–418; quiz 419–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12738981> (accessed September 5, 2016).
15. W.F. Rayburn, Myomas, *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 33 (2006) xv–xvi. doi:10.1016/j.ogc.2006.01.002.
16. A. Arici, Myomas, *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 33 (2006) xvii–xviii. doi:10.1016/j.ogc.2006.01.001.
17. H. Marret, X. Fritel, L. Ouldamer, S. Bendifallah, J.-L. Brun, I. De Jesus, J. Derrien, G. Giraudet, V. Kahn, M. Koskas, G. Legendre, J.P. Lucot, J. Niro, P. Panel, J.-P. Pelage, H. Fernandez, CNGOF (French College of Gynecology and Obstetrics), Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines., *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 165 (2012) 156–64. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.07.030.
18. N. Duhan, Current and emerging treatments for uterine myoma - an update., *Int. J. Womens. Health.* 3 (2011) 231–41. doi:10.2147/IJWH.S15710.
19. T. Maruo, N. Ohara, H. Matsuo, Q. Xu, W. Chen, R. Sitruk-Ware, E.D.B. Johansson, Effects of levonorgestrel-releasing IUS and progesterone receptor modulator PRM CDB-2914 on uterine leiomyomas., *Contraception.* 75 (2007) S99–103. doi:10.1016/j.contraception.2007.01.025.
20. K. Geethamala, V.S. Murthy, B.R. Vani, S. Rao, Uterine Leiomyomas: An ENIGMA., *J. Midlife. Health.* 7 (n.d.) 22–7. doi:10.4103/0976-7800.179170.
21. R.B. Machado, I.M. de Souza, A. Beltrame, C.R. Bernardes, M.S. Morimoto, N. Santana, The levonorgestrel-releasing intrauterine system: its effect on the number of hysterectomies performed in perimenopausal women with uterine fibroids., *Gynecol. Endocrinol.* 29 (2013) 492–5. doi:10.3109/09513590.2013.769517.
22. W. Jiang, Q. Shen, M. Chen, Y. Wang, Q. Zhou, X. Zhu, X. Zhu, Levonorgestrel-releasing intrauterine system use in premenopausal women with symptomatic uterine leiomyoma: A systematic review, *Steroids.* 86 (2014) 69–78. doi:10.1016/j.steroids.2014.05.002.
23. U.S. Sangkomkarnhang, P. Lumbiganon, M. Laopaiboon, B.W.J. Mol, Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids, in: U.S. Sangkomkarnhang (Ed.), *Cochrane Database Syst. Rev.*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2013. doi:10.1002/14651858.CD008994.pub2.
24. L. Melvin, J. Scott, J. Craik, Jaydess® levonorgestrel intrauterine system., *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care.* 40 (2014) 165–9. doi:10.1136/jfprhc-2014-100980.
25. P.E. Goss, K. Strasser, Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer., *J. Clin. Oncol.* 19 (2001) 881–94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157042> (accessed August 30, 2016).

26. I.E. Smith, M. Dowsett, Aromatase inhibitors in breast cancer., *N. Engl. J. Med.* 348 (2003) 2431–42. doi:10.1056/NEJMra023246.
27. M. Shozu, K. Murakami, M. Inoue, Aromatase and leiomyoma of the uterus., *Semin. Reprod. Med.* 22 (2004) 51–60. doi:10.1055/s-2004-823027.
28. H. Song, D. Lu, K. Navaratnam, G. Shi, Aromatase inhibitors for uterine fibroids., *Cochrane Database Syst. Rev.* (2013) CD009505. doi:10.1002/14651858.CD009505.pub2.
29. A. Buzdar, A. Howell, Advances in aromatase inhibition: clinical efficacy and tolerability in the treatment of breast cancer., *Clin. Cancer Res.* 7 (2001) 2620–35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11555572> (accessed September 5, 2016).
30. H. Ishikawa, S. Reierstad, M. Demura, A.W. Rademaker, T. Kasai, M. Inoue, H. Usui, M. Shozu, S.E. Bulun, High aromatase expression in uterine leiomyoma tissues of African-American women., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94 (2009) 1752–6. doi:10.1210/jc.2008-2327.
31. M. Bedaiwy, J. Lui, Long-term management of endometriosis: medical therapy and treatment of infertility, *Sex Reprod Menopause.* 8 (2010) 5.
32. T.J. Iveson, I.E. Smith, J. Ahern, D.A. Smithers, P.F. Trunet, M. Dowsett, Phase I study of the oral nonsteroidal aromatase inhibitor CGS 20267 in healthy postmenopausal women., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 77 (1993) 324–31. doi:10.1210/jcem.77.2.8345035.
33. S.G. Hilário, N. Bozzini, R. Borsari, E.C. Baracat, Action of aromatase inhibitor for treatment of uterine leiomyoma in perimenopausal patients., *Fertil. Steril.* 91 (2009) 240–3. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.11.006.
34. A.C. Wilson, S.V. Meethal, R.L. Bowen, C.S. Atwood, Leuprolide acetate: a drug of diverse clinical applications., *Expert Opin. Investig. Drugs.* 16 (2007) 1851–63. doi:10.1517/13543784.16.11.1851.
35. M. Shozu, H. Sumitani, T. Segawa, H.-J. Yang, K. Murakami, M. Inoue, Inhibition of in Situ Expression of Aromatase P450 in Leiomyoma of the Uterus by Leuprorelin Acetate, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2011).
36. A. Lethaby, B. Vollenhoven, M. Sowter, Efficacy of pre-operative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review., *BJOG.* 109 (2002) 1097–108. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12387461> (accessed August 30, 2016).
37. P. Vercellini, L. Trespidi, B. Zaina, S. Vicentini, G. Stellato, P.G. Crosignani, Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment before abdominal myomectomy: a controlled trial., *Fertil. Steril.* 79 (2003) 1390–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12798887> (accessed August 30, 2016).
38. R.E. Felberbaum, W. Küpker, M. Krapp, B. Gehl, M. Ludwig, K. Diedrich, Preoperative reduction of uterine fibroids in only 16 days by administration of a gonadotrophin-releasing hormone antagonist (Cetrotide), *Reprod.*

Biomed. Online. 3 (2001) 14–18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12513885> (accessed August 30, 2016).

39. A. Schultze-Mosgau, G. Griesinger, C. Altgassen, S. von Otte, D. Hornung, K. Diedrich, New developments in the use of peptide gonadotropin-releasing hormone antagonists versus agonists., *Expert Opin. Investig. Drugs*. 14 (2005) 1085–97. doi:10.1517/13543784.14.9.1085.

40. M. De Falco, S. Staibano, M. Mascolo, C. Mignogna, L. Improda, F. Ciociola, I.F. Carbone, A. Di Lieto, Leiomyoma pseudocapsule after pre-surgical treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists: relationship between clinical features and immunohistochemical changes., *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 144 (2009) 44–7. doi:10.1016/j.ejogrb.2009.02.006.

41. N. Chabbert-Buffet, A. Pintiaux, P. Bouchard, The imminent dawn of SPRMs in obstetrics and gynecology., *Mol. Cell. Endocrinol.* 358 (2012) 232–43. doi:10.1016/j.mce.2012.02.021.

42. P. Bouchard, N. Chabbert-Buffet, B.C.J.M. Fauser, Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety., *Fertil. Steril.* 96 (2011) 1175–89. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.08.021.

43. J. Donnez, J. Tomaszewski, F. Vázquez, P. Bouchard, B. Lemieszczuk, F. Baró, K. Nouri, L. Selvaggi, K. Sodoski, E. Bestel, P. Terrill, I. Osterloh, E. Loumaye, PEARL II Study Group, Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids., *N. Engl. J. Med.* 366 (2012) 421–32. doi:10.1056/NEJMoa1103180.

44. F.R. Pérez-López, Ulipristal acetate in the management of symptomatic uterine fibroids: facts and pending issues, *Climacteric.* 18 (2015) 177–181. doi:10.3109/13697137.2014.981133.

45. J. Donnez, F. Vázquez, J. Tomaszewski, K. Nouri, P. Bouchard, B.C.J.M. Fauser, D.H. Barlow, S. Palacios, O. Donnez, E. Bestel, I. Osterloh, E. Loumaye, PEARL III and PEARL III Extension Study Group, Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate ., *Fertil. Steril.* 101 (2014) 1565–73.e1–18. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.02.008.

46. J. Donnez, R. Hudecek, O. Donnez, D. Matule, H.-J. Arhendt, J. Zatik, Z. Kasilovskiene, M.C. Dumitrascu, H. Fernandez, D.H. Barlow, P. Bouchard, B.C.J.M. Fauser, E. Bestel, P. Terrill, I. Osterloh, E. Loumaye, Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids., *Fertil. Steril.* 103 (2015) 519–27.e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.10.038.

47. B. Nagy, G. Timár, J. Józwiak-Hagymásy, G. Kovács, G. Merész, I. Vámosy, T. Ágh, Á. László, Z. Vokó, Z. Kaló, The cost-effectiveness of ulipristal acetate tablets in treating patients with moderate to severe symptoms of uterine fibroids., *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 175 (2014) 75–81. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.01.022.

48. J. Donnez, M.-M. Dolmans, Uterine fibroid management: from the present to the future., *Hum. Reprod. Update.* (2016). doi:10.1093/humupd/dmw023.

49. A.R.W. Williams, C. Bergeron, D.H. Barlow, A. Ferenczy, Endometrial morphology after treatment of uterine

fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate., *Int. J. Gynecol. Pathol.* 31 (2012) 556–69. doi:10.1097/PGP.0b013e318251035b.

50. G.L. Mutter, C. Bergeron, L. Deligdisch, A. Ferenczy, M. Glant, M. Merino, A.R.W. Williams, D.L. Blithe, The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators., *Mod. Pathol.* 21 (2008) 591–8. doi:10.1038/modpathol.2008.19.

51. S. Bettocchi, W.E. Baranowski, J. Doniec, O. Ceci, L. Resta, F.D. Fascilla, P.C. Mitola, R. Tinelli, E. Cicinelli, Hysteroscopic Patterns in Women on Treatment With Ulipristal Acetate 5 mg/day: A Preliminary Study., *J. Minim. Invasive Gynecol.* 23 (n.d.) 664–9. doi:10.1016/j.jmig.2016.01.010.

52. P. Merviel, E. Lourdel, S. Sanguin, O. Gagneur, R. Cabry, A. Nasreddine, [Interest of selective progesterone receptor modulators in endometriosis]., *Gynécologie, Obs. Fertil.* 41 (2013) 524–8. doi:10.1016/j.gyobfe.2013.07.016.

CAPÍTULO 3

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Coordenadora: Fátima Faustino.

Relatora: Margarida Martinho.

Participantes: Águeda Vieira, Alexandre Morgado, Ana Moreira, António Lanhoso, Filipa Osório, Francisco Falcão, Maria do Carmo Silva, Mário Oliveira.

Revisores: Fátima Faustino, Margarida Martinho, Filipa Osório.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

O tratamento cirúrgico foi durante muito tempo o tratamento de eleição para os miomas uterinos, que continuam a ser uma das principais indicações para histerectomia. Em Portugal, apesar de se ter registado uma diminuição do número de histerectomias por miomas (39,2% em 2014), estes continuam a ser a indicação principal para a realização dessa cirurgia, em mulheres com menos de 50 anos, com valores estáveis ao longo dos últimos anos (59,3% em 2000 vs 59,2% em 2014, $p > 0,05$). Actualmente continua a ser o tratamento mais eficaz e definitivo, no entanto outras abordagens terapêuticas, nomeadamente a terapêutica médica com acetato de ulipristal (AUP), têm vindo a ganhar crescente importância e devem por isso ser consideradas.

A histerectomia é neste contexto o tratamento com maior eficácia, sobretudo a longo prazo, mas a miomectomia é, em casos específicos, uma abordagem terapêutica não só possível mas até a mais indicada. A embolização das artérias uterinas (EAU), a sua laqueação e outros tratamentos como a miólise constituem alternativas terapêuticas a considerar, embora com

indicações muito precisas e estritas, e ainda controversas.

Em doentes com anemia ferropénica é de considerar a utilização de AUP/ agonistas GnRh como preparação pré-operatória, e a sua utilização pode permitir ou facilitar uma abordagem endoscópica, pela redução do volume dos miomas².

INDICAÇÕES GERAIS

1. Mulheres com miomas sintomáticos (hemorragias uterinas anormais, dor pélvica, sintomas de compressão).
2. Infertilidade ou perda embrio-fetal recorrente (ver capítulo específico).
3. Fracasso de opções terapêuticas não cirúrgicas.

HISTERECTOMIA

A histerectomia é um dos procedimentos cirúrgicos major mais frequentemente realizados na prática clínica em ginecologia, em 33,5% dos casos deve-se a miomas uterinos^{3,4}.

Sendo o procedimento que, com maior eficácia trata os sintomas relacionados com os miomas uterinos, é também um procedimento cirúrgico que se associa a um período de recuperação mais longo, a custos elevados e a uma taxa de complicações significativa⁵.

A indicação mais importante para histerectomia é o das mulheres com miomas sintomáticos, que não desejem preservar a fertilidade e que pretendam um tratamento definitivo⁶.

Podem ser indicações adicionais:

Mulheres pós-menopáusicas com miomas assintomáticos com crescimento recente e/ou alterações imagiológicas suspeitas (discutível e sem evidência científica que comprove o benefício) ou Síndrome de Lynch⁶.

Técnicas de histerectomia

A histerectomia pode realizar-se por via vaginal, abdominal ou laparoscópica, podendo ser total ou subtotal nas duas últimas abordagens.

Escolha da via de abordagem para a histerectomia

Histerectomia abdominal versus vaginal versus laparoscópica

É difícil definir qual a melhor via para a realização de uma histerectomia no tratamento dos miomas. A decisão depende de vários factores como o número e localização dos miomas, co-morbilidades, experiência do cirurgião, disponibilidade de equipamento adequado e da vontade da doente.

Numa meta-análise de estudos randomizados realizada pela Cochrane em 2009⁷ que compara vários parâmetros, como o tempo de retorno às atividades diárias, infecção e hipertermia pós-operatórias, tempo de internamento, tempo operatório, hemorragia intra-operatória e lesões iatrogénicas do trato intestinal e urinário, para as diferentes vias de abordagem de histerectomias realizadas por patologia ginecológica benigna, os autores concluíram que:

1. A histerectomia vaginal deve ser preferida à abdominal sempre que possível, pois apresenta melhores ou pelo menos iguais resultados em todos os parâmetros analisados.
2. Nas situações onde a histerectomia vaginal não é exequível a abordagem laparoscópica associada pode evitar a necessidade de uma histerectomia abdominal, no entanto o tempo cirúrgico aumenta de acordo com a extensão do tempo laparoscópico.

Segundo Kovac, são três as questões críticas que influenciam a seleção da via da histerectomia: volume uterino, acessibilidade vaginal e extensão da doença⁸.

Vários estudos comprovam a possibilidade de remoção por via vaginal de úteros aumentados de volume. A ACOG afirma que a histerectomia vaginal é possível para úteros móveis com tamanho < 12 semanas de gestação (280g)⁹.

O volume uterino “aumentado” tem sido considerado uma indicação para histerectomia abdominal, no entanto não é claro o que se considera um útero com volume “aumentado” e cerca de 80% dos úteros que são removidos por várias indicações pesam menos de 280g e são removidos por via abdominal¹⁰.

Outros estudos demonstram que o recurso a técnicas de redução do volume uterino como

“*coring*”, bissecção ou morcelação, permite a realização de histerectomia vaginal em segurança em úteros com mais de 280g^{11,12}.

A acessibilidade vaginal é um fator determinante na opção pela histerectomia vaginal e são dois os fatores que limitam a acessibilidade: um útero fixo e uma vagina mais estreita do que dois dedos sobretudo no apex. O acesso vaginal limitado é uma contra-indicação para a histerectomia vaginal¹⁰.

A existência ou suspeita de patologia associada aos miomas (anexial e/ou suspeita de aderências) é igualmente determinante na escolha da via de histerectomia. A laparoscopia tem nestes casos um papel fundamental¹⁰.

Em Portugal a histerectomia realizada por via abdominal, apesar de ter vindo a diminuir em anos mais recentes¹, é ainda a mais prevalente traduzindo um melhor domínio desta técnica por um número significativo dos ginecologistas e esse é também um fator que deve ser considerado na escolha da via de abordagem.

Histerectomia total versus subtotal

A maior parte das histerectomias inclui a remoção do colo em continuidade com o corpo uterino. Os defensores da histerectomia subtotal referem que esta técnica estaria associada, no pós-operatório, a menor disfunção do pavimento pélvico e sexual¹¹. Dois estudos randomizados e uma revisão da Cochrane de 2012¹³, vieram no entanto demonstrar que a realização de uma histerectomia subtotal para evitar disfunção do pavimento pélvico e sexual não se justifica^{14,15}.

RECOMENDAÇÕES

1. Em mulheres que não desejem preservar a fertilidade, após aconselhamento quanto a riscos e alternativas terapêuticas, a histerectomia constitui uma opção de tratamento definitiva válida e com um elevado nível de satisfação (Grau A).
2. Considerando os resultados operatórios semelhantes ou significativamente melhores a histerectomia vaginal deve ser preferida em relação à histerectomia abdominal, sempre que possível. Quando a via vaginal não é possível a histerectomia laparoscópica deve ser considerada em alternativa à histerectomia abdominal (Grau A).

3. Não há evidência científica que justifique a opção por histerectomia subtotal com base em efeitos benéficos na disfunção do pavimento pélvico e no desempenho sexual (Grau A).
4. A escolha da via de abordagem cirúrgica deve, no entanto, ser individualizada de acordo com o caso clínico (tipo de doente, volume uterino, acessibilidade vaginal), a experiência do cirurgião e o equipamento disponível (Grau C).

MIOMECTOMIA

Indicações:

- Mulheres sintomáticas que desejem preservar a fertilidade ou o útero.
- Mulheres inférteis (sem outra causa conhecida) e antes de se submeterem a técnicas de PMA.
- Aborto recorrente.

A miomectomia pode ser realizada (dependendo do tipo de mioma, tamanho e número) por via abdominal, laparoscópica (com ou sem assistência robótica) ou histeroscópica ou uma combinação destas. Não existe evidência científica de que assistência robótica ofereça vantagens em relação à abordagem laparoscópica convencional¹⁶.

A morbidade operatória associada a este tipo de procedimento não mostrou ser mais alta do que na histerectomia^{3,17}.

As doentes propostas para miomectomia devem ser informadas do risco da persistência de sintomas ou recorrência de miomas exigindo nova cirurgia⁶ (Grau A).

Miomas Intramurais e Subserosos

Os miomas intramurais e subserosos podem ser tratados por laparoscopia ou laparotomia, com resultados sobreponíveis, estando a laparoscopia recomendada pelos benefícios na recuperação pós-operatória da doente¹⁸.

Na ausência de sintomas, os estudos são controversos em relação à interferência deste tipo de miomas com a fertilidade ou gravidez¹⁹.

No entanto são descritas complicações obstétricas (aborto espontâneo, anomalias da apresentação fetal, alterações da placentação, parto pré-termo, restrição do crescimento fetal, descolamento prematuro de placenta normalmente inserida, distocia, cesariana e hemorragia pós-parto) numa percentagem mais elevada, em doentes com miomas^{6,20} (NE II).

Estudos recentes apontam para as vantagens da miomectomia nos miomas intramurais com > 5 cm (mesmo sem alteração da cavidade endometrial), em mulheres que desejam engravidar ou que vão ser submetidas a técnicas de PMA. Não se verificou efeito benéfico na fertilidade, no caso de serem subserosos^{18,21}.

É recomendado informar as doentes dos riscos e complicações relacionados com os miomas que podem afetar a fertilidade e gravidez, bem como dos riscos inerentes à técnica cirúrgica⁶ (Grau A).

Considerando as vantagens da miomectomia laparoscópica, a laparotomia é recomendada nos seguintes casos:

- Múltiplos miomas (>3) ou medindo mais que 9 cm⁶ (Grau C).
- Suspeita de malignidade.

No entanto a abordagem deve ser individualizada, considerando o tipo de mioma e a experiência do cirurgião. Cirurgiões experientes poderão aplicar a técnica laparoscópica em miomas com 10 cm ou mais²².

Vantagens e desvantagens da técnica laparoscópica comparativamente à técnica convencional (laparotomia) ^{3,6,23}.

Vantagens:

- Melhores resultados cosméticos.
- Diminuição da dor pós-operatória.
- Mais rápida recuperação (NE I).

- Menor perda de sangue intra-operatório (NE I).
- Menos aderências pós-operatórias (NE III).

Desvantagens:

- Maior tempo cirúrgico (NE I).
- Técnica mais difícil, exigindo treino mais longo.
- Treino em sutura laparoscópica para correto encerramento do defeito miometrial.
- A inexperiência do cirurgião está correlacionada com o risco de conversão para laparotomia (NE III).

O uso de barreira antiaderências na miomectomia laparoscópica ou laparotômica é recomendado para as prevenir^{6,17} (Grau A).

A taxa de recorrência após 5 anos é similar nas duas técnicas (laparoscópica 27% vs laparotômica 23%)²⁴. A taxa de histerectomia após miomectomia varia entre 4,3%-16,8% aos 5 anos¹⁷.

A taxa de gravidez subsequente é similar em ambas as técnicas (45%)⁶ (NE II).

Em caso de desejo de gravidez, a doente submetida a estas técnicas deve ser informada do risco de rotura uterina (<1%). A gestação deve ser evitada no mínimo por 4 a 6 meses³.

No caso de disseção extensa do miométrio, independentemente da abertura da cavidade uterina, deve ser recomendada uma cesariana³.

O risco de morcelação de um leiomioma é baixo, no entanto deve ser discutido com a doente. A prevalência de sarcomas uterinos em úteros miomatosos varia entre 0,06% e 0,3%²⁵.

Miomas Submucosos

A Miomectomia por histeroscopia é o tratamento de eleição em miomas submucosos (Grau A)¹⁹.

Classificação da FIGO²⁶

- Tipo 0 - Mioma totalmente na cavidade uterina (Pediculado).
- Tipo 1 - com <50% de extensão miometrial.
- Tipo 2 - com ≥ 50% de extensão miometrial.

Na preparação pré-operatória deve ser ponderado (ver anexo IV):

- AUP/ agonista GnRH.

A sua utilização pré-operatória permite corrigir a anemia em mulheres com cirurgia planeada. O seu papel na redução do tempo operatório, na quantidade de absorção sistémica do meio de distensão e no risco de ressecção incompleta ainda não foi seguramente estabelecido^{3,6,27} (Grau B).

- Vários estudos demonstraram que a utilização de misoprostol previamente a histeroscopia cirúrgica facilita a dilatação cervical e diminui o risco de lesões traumáticas²⁸. Pode ser administrado misoprostol vaginal 200µg 8 a 12 horas antes (na pós-menopausa administrar também 25µg de estradiol vaginal nas duas semanas anteriores)²⁷, no entanto outras doses e vias de administração têm demonstrado ser também eficazes.
- A antibioterapia profilática não está recomendada (risco de infecção 0.51%)²⁷.

Técnicas de miomectomia

- Secção do mioma com ansa bipolar/ monopolar.
- Vaporização (considerar avaliação histológica, evitar na pós-menopausa).
- Morcelador histeroscópico (energia mecânica).

Idade reprodutiva (mulheres com desejo de gravidez ou que desejam preservar o útero)

No caso de miomas sintomáticos a resseção completa trata eficazmente as menorragias na presença de mioma submucoso único inferior a 4 cm, predominantemente intracavitário (NE-III)⁴.

A resseção histeroscópica de miomas assintomáticos está indicada na presença de miomas que deformam a cavidade uterina nas mulheres que pretendem uma gravidez (Grau A)^{6,18}.

Em casos de dificuldade acrescida, os resultados podem ser melhorados com preparação prévia com AUP/ agonista GnRH ou resseção em dois tempos.

A resseção histeroscópica completa é a primeira linha de tratamento para⁶:

- Miomas tipo 0 e 1 (Grau B).
- Miomas tipo 2 até 4 cm (Grau C).
- É possível para miomas entre 4 a 6 cm.

Se resseção incompleta, completar em dois tempos para miomas inferiores a 6 cm (Grau C)⁶.

Em mulheres que desejam engravidar ponderar uma abordagem abdominal, se miomas submucosos múltiplos (>3), sobretudo de grande volume e de tipo 2, antecipando uma grande destruição da superfície endometrial (Grau B)²⁷. Em caso de resseção histeroscópica utilizar (Grau C)⁶:

- Energia bipolar.
- Ponderar gel anti-aderente (não disponível em Portugal).
- Ponderar histeroscopia após primeiro ciclo menstrual para prevenir ou corrigir sinéquias²⁷.

Benefícios:

- Procedimento eficaz.
- Procedimento de ambulatorio.
- Baixa morbidade.
- Cicatrizes mínimas no miométrio.
- Pode engravidar após 2 ciclos menstruais.

As complicações são raras (1-5%)²⁹.

- Perfuração uterina.
- Sobrecarga hídrica.
- Hemorragia.
- Embolismo gasoso.
- Infecção pós-operatória.
- Sinéquias (1,5%).

A espessura do miométrio residual até a serosa deve ser superior ou igual a 5 mm para evitar complicações⁶.

O risco de rotura uterina na gravidez após miomectomia histeroscópica é praticamente nulo (NE-IV)⁶.

A taxa de remoção completa numa histeroscopia inicial oscila entre 65-100%, sendo necessária uma cirurgia subsequente em cerca de 5-15% dos casos, habitualmente um procedimento histeroscópico²⁹.

A taxa de recorrência aos 5 anos dos miomas e/ou da HUA é de 20-25%³⁰.

Perimenopausa e menopausa

A recomendação será tratar apenas os miomas sintomáticos, providenciando a informação sobre as diversas técnicas possíveis e respeitando a opinião da doente (Grau A)⁶.

Para os miomas submucosos sintomáticos a resseção histeroscópica continua a ser a opção de 1ª linha (Grau B). A doente deve ser informada da possibilidade de resseção incompleta e recorrência, implicando segunda intervenção (Grau A)⁶.

RECOMENDAÇÕES

1. As doentes propostas para miomectomia devem ser informadas do risco da persistência de sintomas ou recorrência de miomas exigindo nova cirurgia (Grau A).
2. É recomendado informar as doentes dos riscos e complicações relacionados com os miomas que podem afetar a fertilidade e gravidez, bem como dos riscos inerentes à técnica cirúrgica (Grau A).
3. O uso de barreira antiaderências na miomectomia laparoscópica ou laparotômica é recomendada para as prevenir (Grau A).
4. Em caso de desejo de gravidez, a doente submetida a estas técnicas deve ser informada do risco de rotura uterina (<1%). A gestação deve ser evitada no mínimo por 4 a 6 meses.
5. No caso de disseção extensa do miométrio, independentemente da abertura da cavidade uterina, deve ser recomendada uma cesariana.
6. A miomectomia por histeroscopia é o tratamento de eleição em miomas submucosos (Grau A).
7. A resseção histeroscópica está indicada na presença de miomas que deformam a cavidade uterina em mulheres que pretendem uma gravidez (Grau A).
8. Na perimenopausa e após a menopausa, a recomendação será tratar apenas os miomas sintomáticos, providenciando a informação sobre as diversas técnicas possíveis, respeitando a opinião da doente (Grau A).

ALTERNATIVAS À CIRURGIA CONVENCIONAL^{6,27}

A principal limitação destas técnicas, não excisionais, continua a ser a ausência de exame histológico²⁵.

Embolização das Artérias Uterinas

Realizada através de cateterização da artéria femoral direita com o objetivo de embolizar seletiva e bilateralmente os ramos ascendentes da artéria uterina.

Indicações:

- Doentes com anemia grave, que não aceitam transfusões.
- Risco anestésico e cirúrgico elevado, incluindo mulheres com múltiplos pequenos miomas.
- Doentes que não aceitem cirurgia.

Não há evidência científica que permita a recomendação em mulheres que desejam manter a fertilidade.

Vários estudos mostraram maior risco de parto pré-termo, má apresentação, maior incidência de abortos, placentação anómala, maior probabilidade de parto por cesariana e hemorragia pós parto.

A embolização pode resultar em extensa isquemia do útero/endométrio e ovários, resultando em falência ovárica e sinéquias.

São contraindicações absolutas:

- Gravidez.
- Doença inflamatória pélvica.
- Doença maligna genital.
- Imunodepressão.

- Doença vascular grave.
- Coagulopatia.
- Alergia ao produto de contraste.

São contraindicações relativas:

- Desejo de gravidez.
- Mioma pediculado subseroso.
- Mioma submucoso.
- Miomas com mais de 10cm de diâmetro.
- Tratamento recente com agonistas GnRH.
- Doença vascular que limite o acesso.
- Menopausa.

CONSIDERAÇÕES

- A EAU é eficaz a curto prazo no tratamento da hemorragia grave e nos sintomas de compressão e dor pélvicos em 90% dos casos (NE-I).
- A longo prazo a eficácia na hemorragia grave e sintomas de compressão é de 75% - aos 5 a 7 anos (NE-I).
- A redução do volume uterino a 6 meses varia entre 30 a 60 % e o volume do maior mioma entre 50 a 80% (NE-I).
- A taxa de complicações durante a hospitalização é de 3 %.
- A taxa de histerectomia por ineficácia clínica ou recorrência é de 13 a 28% aos 5 anos (NE-I): 13 a 24 % aos 2 anos e mais de 28% aos 5 anos.
- A taxa de amenorreia definitiva nas mulheres com idade inferior a 45 anos é inferior 5%.

- A embolização das artérias uterinas é um tratamento seguro e eficaz, a curto e a longo prazo, com baixa morbidade, sendo uma opção de tratamento em mulheres selecionadas e que não queiram engravidar (Grau A).
- O efeito da EAU nos resultados da gravidez permanece pouco estudado (Grau C).

Outras alternativas destrutivas ao tratamento cirúrgico dos miomas

Miólise

Os miomas podem ser destruídos com aplicação de energia orientada, existindo trabalhos de ablação de miomas com laser, micro-ondas, radiofrequência, crioterapia e foco de ultrassons.

Foco de ultrassons – MRg-FUS

É uma nova possibilidade terapêutica e os resultados são encorajadores.

Usa um foco de alta densidade de ultrassons, transabdominal que convergem para o mioma, guiado por ressonância magnética (RMN) ou por ecografia.

A vantagem desta técnica é a baixa morbidade, recuperação rápida e não afetar a vascularização ovárica e a endometrial.

Não é recomendada para mulheres que queiram engravidar.

Em 28% foi necessária cirurgia posterior.

Laser Nd:YAG – com eficácia comprovada mas com limitações ao seu desenvolvimento por ter equipamento caro, fragilidade nas fibras e risco de aderências (NE-IV).

Agulhas bipolares ou micro-ondas – uso atual limitado à investigação.

Radiofrequência – é minimamente invasiva e parece ser eficaz. Pode ser guiada por ecografia transvaginal mas são necessários estudos mais alargados (NE-IV).

Criomiólise – É uma técnica de congelação conseguida com uma punção no mioma com uma sonda de congelação. É um procedimento experimental.

CONCLUSÕES

- Nenhuma das técnicas actuais de utilização de energia podem ser recomendadas para miólise.
- A MRg-FUS é a que está mais estudada e aprovada pela FDA. É menos agressiva e é monitorizada mais eficazmente.
- As doentes a tratar por estas técnicas devem ser incluídos em protocolos de investigação.

Oclusão da Artéria Uterina (OAU) por via vaginal

Os resultados são preliminares, mas pode ser alternativa não invasiva no tratamento dos miomas.

Laqueação das Artérias Uterinas por via laparoscópica

A laqueação isolada das artérias uterinas por via laparoscópica é uma alternativa possível, mas é menos eficaz a longo prazo que a EAU (Grau B).

Atualmente não existe nenhuma publicação que permita ou contraindique esta técnica em mulheres que desejem engravidar (Grau C).

BIBLIOGRAFIA

1. Gante I, Medeiros-Borges C, Águas F. Hysterectomies in Portugal (2000–2014): What has changed? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;208:97-102. doi:doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.11.021.
2. Kashani B, Centini G, Morelli S, Weiss G, Petraglia F. Role of Medical Management for Uterine Leiomyomas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;34(December):1-19. doi:10.1016/j.bpobgyn.2015.11.016.
3. Duhan N SD. 1. Uterine myomas revisited. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol.* 2010;152:119-125.
4. Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. *Obstet Gynecol.* 2004;104(2):393-406. doi:10.1097/01.AOG.0000136079.62513.39.
5. Abbott JA GR. The surgical management of menorrhagia. *Hum Reprod Update.* 2002;8:68-78.
6. Marret H, Fritel X, Ouldamer L, *et al.* Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;165(2):156-164. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.07.030.
7. Nieboer, TE, Johnson, N, Lethaby, A *et al.* Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;3(CD003677).
8. SR. K. Clinical opinion: guidelines for hysterectomy. *Am J Obs Gynecol.* 2004;191(2):635-640.
9. Gynecologists AC of O and. Quality assurance in obstetrics and gynecology. *Coll.* 1989.
10. SR. K. Guidelines to determine the route of hysterectomy. *Obs Gynecol.* 1995;85:18-23.
11. Magos A, Bournas N, Sinha R, Richardson RE OH. Vaginal hysterectomy for the large uterus. *Br J. Ostet Gynaecol.* 1996;103(3246-51).
12. Benassi L, Rossi T, Kaihura CT, Ricci L, Bedocchi L, Galanti B VE. Abdominal or vaginal hysterectomy for enlarged uteri: a randomized clinical trial. *Am J Obs Gynecol.* 2002;187(6):1561-1565.
13. Lethaby A, Mukhopadhyay A NR. Total versus subtotal hysterectomy for benign gynaecological conditions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012.
14. Thakar R, Ayres S, Clarkson P, Stanton S MI. Outcomes after total versus subtotal hysterectomy. *N Engl J Med.* 2002;347:1318-1325.
15. Learman LA, Summitt RL, Varner re *et al.* A randomised comparison of total or supracervical hysterectomy: surgical complications and clinical outcomes. *Obs Gynecol.* 2003;103:453-462.
16. AAGL position statement: robotic-assisted laparoscopic surgery in benign gynecology. *J Min Invasiv Gynecol.* 2013;20:2-9.
17. Parker WH. Uterine myomas: management. *Fertil Steril.* 2007;88(2):257-251.

18. Zepiridis LI, Grimbizis GF, Tarlatzis BC. Infertility and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;34:1-8. doi:10.1016/j.bpobgyn.2015.12.001.
19. ASRM. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Society of Reproductive Surgeons. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril.* 2008;90(S):125-130.
20. Parazzini F, Tozzi L, Bianchi S. Pregnancy outcome and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;34(2015):74-84. doi:10.1016/j.bpobgyn.2015.11.017.
21. Cook H, Ezzati M, Segars JH M-KD. The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcomes. *Minerva Ginecol.* 2010;62:225-236.
22. Walid MS HR. The role of laparoscopic myomectomy in the management of uterine fibroids. *Curr Opin Obs Gynecol.* 2011;23:273-277.
23. WH. P. Laparoscopic myomectomy and abdominal myomectomy. *Clin Obs Gynecol.* 2006;49(6):789-797.
24. Rossetti A, Sizzi O *et al.* Longterm results of laparoscopic myomectomy: recurrence rate in comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod.* 2001;16:770-774.
25. Donnez J, Dolmans M-M. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update.* 2016:1-22. doi:10.1093/humupd/dmw023.
26. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril.* 2011;95(7):2204-2208, 2208-3. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.03.079.
27. AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Submucous Leiomyomas. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19(2):152-171.
28. Al-Fozan H, Firwana B, Al Kadri H, Hassan S TT. Preoperative ripening of the cervix before operative hysteroscopy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;4.
29. TR. J. Hysteroscopic myomectomy: a review. *Female Patient (Parsippany).* 2006;31:37-44.
30. Polena V, Mergui JL ,Perrot N, Poncelet C *et al.* Long-term results of hysteroscopic myomectomy in 235 patients. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol.* 2007;130:232-237.



CAPÍTULO 4

CASOS ESPECIAIS

Coordenador: Alberto Fradique.

Relator: Luís Ferreira Vicente.

Participantes: António Pipa, Carla Leitão, Fátima Romão, Isabel Marques, Joana Mesquita, Maria José Janeiro, Paulo Moura, Teresa Bombas.

Revisores: Alberto Fradique, António Pipa, Luís Ferreira Vicente.

INFERTILIDADE

É difícil estabelecer o verdadeiro impacto dos fibromiomas na reprodução, numa população de mulheres cada vez mais idosa, dada a relação inversa da idade com a fertilidade e a relação directa da mesma com a miomatose uterina. Assim, torna-se evidente a importância que esta patologia está a adquirir numa consulta de Infertilidade e Medicina da Reprodução, nas sociedades ocidentais modernas, em que se torna cada vez mais frequente o adiamento da idade de concepção¹.

Os motivos pelos quais os fibromiomas podem comprometer a fertilidade são os seguintes:^{1,2}

- Alteração da contratilidade uterina, com interferência na progressão dos gâmetas e embriões, como é o caso dos fibromiomas com atingimento da zona juncional ou camada subendometrial do miométrio.

- Alteração do endométrio, com distorção da cavidade, comprometimento da vascularização e libertação de substâncias inflamatórias. Todos estes factores interferem no transporte dos espermatozoides e na implantação do embrião.
- Distorção anatómica, com obstrução tubária ou deformação da cavidade uterina.

As técnicas de Procriação Medicamente Assistida (PMA) ultrapassam o transporte de gâmetas, sendo primordiais os aspectos que comprometem a implantação. Assim, a interferência dos fibromiomas na ocorrência de gravidez e o impacto do seu tratamento, deve ser avaliado consoante a gravidez possa ocorrer espontaneamente ou apenas com recurso a técnicas de PMA.³

Em cada um dos cenários, a localização, o número e o tamanho dos fibromiomas vão influenciar de forma diferente os resultados reprodutivos, pelo que em termos práticos dividiremos os miomas em função da sua localização e necessidade de terapêuticas de PMA.

Conduta em situações de infertilidade sem necessidade de tratamentos de PMA

Miomas subserosos³⁻⁶

Não existem estudos que avaliem a gravidez espontânea na presença isolada de fibromiomas subserosos, nem do impacto da cirurgia destes. Não há evidência que influenciem a gravidez espontânea, exceto em situações de dimensões muito aumentadas, com distorção anatómica significativa (NE-III/Grau C).

Miomas submucosos³⁻⁹

As metanálises e revisões sistemáticas demonstram um efeito negativo evidente destes fibromiomas na ocorrência de gravidez. A realização de miomectomia histeroscópica nos miomas tipo 0 e tipo I aumenta claramente a ocorrência de gravidez e diminui a taxa de abortamento espontâneo³⁻¹¹ (NE-I/Grau A).

Relativamente aos fibromiomas submucosos de tipo 2, os trabalhos existentes não são claros na interferência na fertilidade e no benefício da sua correção^{9,11} (NE-II/Grau B).

Miomas intramurais

Metanálises mais recentes apontam também para um impacto negativo destes fibromiomas na ocorrência de gravidez espontânea, embora não seja clara a influência das dimensões e número dos fibromiomas^{4,6,9}. É sugerido que nos fibromiomas com mais de 5cm, a miomectomia melhora as taxas de gravidez³ (NE-II/Grau B).

Conduta em situações de infertilidade com necessidade de tratamentos de PMA

O aumento do recurso a tratamentos de procriação assistida, reavivou o interesse em demonstrar o impacto dos fibromiomas nas taxas de implantação embrionária e gravidez, dado nada consensual entre a comunidade científica¹. Na verdade, escasseiam na literatura estudos prospectivos, randomizados e controlados que permitam responder a questões primordiais relativas a este assunto.

Os estudos existentes apontam para as seguintes condutas de acordo com a sua localização:

Miomas Subserosos – uma vez que não comprometem a cavidade endometrial, não afectam as taxas de implantação e gravidez nos tratamentos de fertilização in vitro (FIV)^{7,13}. Assim sendo, o tratamento cirúrgico dos miomas subserosos assintomáticos prévio a tratamentos de PMA (miomectomia laparoscópica ou por laparotomia) não está recomendado.

Miomas Submucosos – diminuem de forma significativa as taxas de implantação e gravidez clínica, como comprovado em diversas meta-análises recentes^{8,11,12}. Torna-se portanto mandatária a indicação de miomectomia histeroscópica prévia a qualquer tratamento de PMA (NE-I/Grau A). A ressecção histeroscópica destes fibromiomas é a técnica de eleição para o seu tratamento, estando descritas taxas de gravidez pós-cirúrgicas variando entre 16,7% e 76,9%^{9,11}.

Miomas Intramurais – a controvérsia acentua-se quando se pretende demonstrar o impacto destes fibromiomas nos resultados das técnicas de PMA, com alguns investigadores negando haver relação causa-efeito, a não ser que estes distorçam a cavidade uterina, e outros a sugerir menores taxas de implantação e gravidez, particularmente na presença de miomas de volume superior a 5 cm (NE-II/Grau C). Também aqui se questionam os efeitos da miomectomia via abdominal (laparoscópica/laparotomia) na melhoria dos resultados reprodutivos, tornando polémica a sua indicação sistemática antes do recurso a técnicas de PMA. Assim, esta deve ser ponderada apenas nas seguintes situações:¹

- Fibromioma que envolve a zona juncional (NE-II/Grau B).
- Fibromioma de maior diâmetro superior a 5 cm (NE-II/Grau C).
- Presença de infertilidade idiopática (NE-II/Grau C).
- Falhas sucessivas de implantação (NE-II/Grau C).

Quando a terapêutica cirúrgica está indicada num contexto de Medicina da Reprodução, apesar da prevenção de aderências não estar ainda comprovada, é razoável o uso de energia bipolar na via histeroscópica, o recurso a histeroscopia de *second look* para lise de eventuais sinequias e o uso de barreiras antiaderências nos procedimentos laparoscópicos/laparotômicos^{3,14} (NE-III/Grau C).

Terapêuticas médicas

Enquanto são instituídas, as terapêuticas médicas não permitem a ocorrência de gravidez, por inibirem a ovulação e estarem associados a hipoestrogenismo (como o caso dos agonistas da GnRH), ou por actuarem a nível dos recetores da progesterona (como o caso do AUP).

Agonistas da GnRH

Têm sido utilizados para reduzir o volume dos miomas e controlar os sintomas, como a hemorragia.

Pelos seus efeitos secundários, relacionados com o hipoestrogenismo, não podem ser utilizados a longo termo¹⁵.

Acetato de Ulipristal

O AUP é um modulador seletivo dos recetores de progesterona (MSRP) exaustivamente estudado em estudos prospectivos de grande dimensão, que têm demonstrado a sua eficácia e segurança clínica¹⁵.

Já estão publicadas várias séries casos clínicos de gravidezes após utilização de AUP, não tendo sido descritas complicações pela sua utilização prévia à gravidez¹⁶.

Não deverá ser utilizado como terapêutica única, mas integrado num algoritmo de tratamento, que considere o desejo de gravidez (imediate ou a longo prazo), gravidade dos sintomas, localização, número e dimensão dos miomas¹⁵.

Poderá ser utilizado nas seguintes situações¹⁵:

- Miomas tipo 0 / I (classificação FIGO), com dimensão superior a 3 cm e/ou presença de anemia: permitem a redução das dimensões e dos sintomas, previamente à cirurgia.
- Miomas tipo 2 ou 2-5 (classificação FIGO).
 - Se desejo imediato de gravidez: ponderar cirurgia versus 2 ciclos intermitentes de 3 meses:
 - se regressão das dimensões e cavidade endometrial sem distorção: tentar gravidez.
 - se persistência das dimensões ou sintomas: cirurgia.
 - Sem desejo imediato de gravidez: 4 ciclos intermitentes de 3 meses:
 - Se regressão superior a 25% e controle de hemorragia: vigilância.
 - Resposta insuficiente: cirurgia.

No contexto de PMA, são necessários estudos clínicos para se avaliar se a sua utilização prévia a um ciclo FIV, melhora as taxas de implantação em mulheres com fibromiomas.

Novas terapêuticas no contexto da Medicina Reprodutiva:

A Embolização das Artérias Uterinas (EAU) é um procedimento não recomendado no tratamento de fibromiomas no contexto de infertilidade, quer em vista à concepção espontânea, quer no âmbito das técnicas de Procriação Assistida^{1,14,17} (NE-II/Grau C).

MIOMAS E GRAVIDEZ

A prevalência de miomas uterinos durante a gravidez é estimada entre 1,5% e 12,6%¹. O aumento da paridade relaciona-se com uma menor incidência de miomas, mas o aumento progressivo da idade média das grávidas tenderá a tornar a sua presença mais frequente.

COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS (relacionadas com os miomas)

A existência de miomas tem sido relacionada, nem sempre de modo consistente, com uma maior frequência de: abortamento, dores abdomino/pélvicas, placenta prévia, restrição de crescimento fetal, parto pré-termo, descolamento de placenta, apresentações anómalas, distocia, cesarianas e hemorragia pós-parto. Estas circunstâncias não parecem ser alteradas pelo recurso à miomectomia^{2,3,4}.

Apesar de alguns dados sugerirem que a sua localização junto da implantação placentária ou no segmento inferior do útero tem relevância do ponto de vista dos resultados^{5,6}, não está determinado com clareza quais as características dos miomas (número, tamanho, localização) que tornam os riscos particularmente significativos e, de facto, é relativamente pouco frequente que a sua presença se associe a um desfecho desfavorável^{7,8}.

O risco de rotura uterina no local da cicatriz de miomectomia (per-laparotómica ou per-laparoscópica) é muito baixo e está mal caracterizado^{8,9}.

No caso miomectomias intramurais, a indução de trabalho de parto deve respeitar as regras aplicáveis aos úteros cicatriciais.

A miomectomia per-cesariana pode ser um procedimento seguro para especialistas experientes, mas tem um risco inerente de aumento de perdas sanguíneas e complicações cirúrgicas, pelo que a sua execução deve ser justificada por benefícios evidentes para a doente^{6,7,10,11}.

A gravidez pós-embolização da artéria uterina pode associar-se a um aumento da incidência de complicações (abortamento, parto pré-termo, placenta prévia, hemorragia pós-parto)¹².

COMPLICAÇÕES DOS MIOMAS DURANTE A GRAVIDEZ

Durante a gravidez cerca de 80% dos miomas não alteram o seu tamanho, havendo mesmo uma tendência para os maiores reduzirem as suas dimensões no último trimestre. Quando há lugar a crescimento, este ocorre quase sempre no primeiro trimestre^{1,2,9}.

A degenerescência miomatosa pode ocorrer em cerca de 5% dos casos. O tratamento sintomático, nomeadamente com anti-inflamatórios, pode evitar o internamento ou reduzir a sua duração, diminuindo também a taxa de readmissões^{1,9}.

RECOMENDAÇÕES

1. As grávidas afetadas por miomas uterinos devem ser informadas acerca das potenciais complicações, mas reforçando com clareza a ideia de que o mais habitual é que a gravidez e o parto tenham um bom prognóstico e decorram sem problemas.
2. As regras de vigilância clínica e ecográfica aplicáveis a todas as gestações e partos devem ser, por si só, adequadas à prevenção, identificação e abordagem da generalidade das complicações eventualmente relacionáveis com os miomas uterinos.
3. No caso de miomas intramurais de localização próxima do leito placentário ou de miomatose generalizada, deve ser dada particular atenção ao rastreio e identificação da restrição de crescimento fetal.
4. O tratamento da degenerescência miomatosa é, por princípio, médico e sintomático.
5. Nos miomas não-prévios, a escolha da via do parto deve conformar-se às regras obstétricas habituais - se o(s) mioma(s) é (são) prévio(s) sugere-se a cesariana electiva e uma incisão uterina planeada e adequada à circunstância concreta.

6. A miomectomia durante a gravidez deve ser considerada como um gesto excepcional para controlo de intercorrências graves sem outra solução possível.
7. A miomectomia per-cesariana só deve ser considerada no caso de necessidade cirúrgica objetiva ou em situações de miomas subserosos sintomáticos com pedículos de diâmetro inferior a 5 cm.
8. O tratamento dos miomas por embolização da artéria uterina apenas deve ser recomendado em mulheres que não desejem gravidez futura.

CONTRACEÇÃO

Mantendo as regras fundamentais do aconselhamento contraceptivo (informação adequada e livre escolha, considerando as necessidades individuais e expectativas), na presença de patologia uterina de tipo miomatoso sintomática, podemos associar ao efeito contraceptivo um benefício não contraceptivo, melhorando a qualidade de vida da mulher.

Uso contraceptivo na presença de miomas (Critérios-OMS)*

Benefícios não contraceptivos:

- controle de menorragias
- controle de dismenorreia

CHC: ORAL, VAGINAL, TRANSDÉRMICO

Categoria 1¹⁻³

- Os CHC são eficazes no tratamento das HUA associadas aos miomas uterinos⁸.
- Melhoria da dismenorreia⁸.
- Favorável o uso em regime contínuo⁸.

COP

Categoria 1¹⁻³

- Reduzem as HUA em 25 a 50% e a dismenorreia⁴.

IMPLANTE

Categoria 1¹⁻³

- Reduzem as HUA e a dismenorreia^{4,15}.

INJETÁVEL

Categoria 1¹⁻³

- É eficaz no tratamento das HUA associadas aos miomas uterinos. Aos 6 meses de uso, verifica-se diminuição de 70% das HUA. Frequente amenorreia ao fim de 1 ano⁹.
- Melhoria da dismenorreia⁹.

DIU cobre

Sem distorção da cavidade: **Categoria 1¹⁻³**

Com distorção da cavidade: **Categoria 4¹⁻³**

- Sem benefícios não contraceptivos na presença de miomas.
- Na presença de HUA e dismenorreia passa a categoria 2¹⁻³.

(* Critérios de elegibilidade para o uso de contraceptivos (OMS): Categoria 1: Sem restrição de uso do método; Categoria 2: A vantagem de uso do método supera os riscos teóricos ou comprovados; Categoria 3: Os riscos teóricos ou comprovados superam as vantagens de uso do método; Categoria 4: Não deve ser utilizado.

Comentários

- A literatura não apresenta evidências sugerindo que os CHC promovam o crescimento dos miomas uterinos. Este facto é válido para os CHC em geral e independente da dose de EE, tipo de progestativo e via de administração (NE-III)⁴.
 - Estudos revelaram uma diminuição do risco de miomas com o aumento temporal de uso do CHC oral ^{6,7}.
-
- A literatura não apresenta evidências sugerindo que os COP promovam o crescimento dos miomas uterinos (NE-III)⁴.
 - Podem ser usados para o tratamento das HUA por um período curto ou intermédio⁴.
-
- São escassas as referências à contraceção com implante nas mulheres com miomas.
-
- A literatura não apresenta evidências sugerindo que os contraceptivos com progestativo injetável promovam o crescimento dos miomas uterinos (NE-III)⁴.
 - Associado a diminuição da densidade óssea, embora não demonstrado aumento risco de fractura, não deve ser utilizado por períodos prologados na perimenopausa¹⁰.
-
- Na literatura não foram identificados estudos sobre a segurança e efetividade do DIU nas mulheres com miomas¹⁶.
 - As mulheres com miomas, assintomáticas e portadoras de DIUs de cobre podem manter o método.

CHC=Contraceptivos hormonais combinados; COP=Contraceptivos orais com progestativo isolado; Implante= Contraceção progestativa subdérmica; Injetável= Contraceção progestativa injetável; SIU LNG= Sistema intra-uterino com levonorgestrel; LT= Laqueação tubária.

Uso contraceptivo na presença de miomas (Critérios-OMS)*

Benefícios não contraceptivos:

- controle de menorragias
- controle de dismenorreia

SIU LNG

Sem distorção da cavidade:

Categoria 1¹⁻³

Com distorção da cavidade:

Categoria 4¹⁻³

- Aprovado para o tratamento das HUA (NE-II)^{4,11}.
- Diminuição em 97% das HUA, superior aos CHC e inibidores das prostaglandinas¹².
- Mulheres com SIU-LNG melhoram os níveis de hemoglobina, hematócrito e ferritina^{1,13}.
- Em miomas tipo 2 ou 3 pode ser considerado como categoria 3 ou 2.

CONTRACEÇÃO DEFINITIVA:

1. Laqueação tubar

(Por laparoscopia e laparotomia)

2. Por histeroscopia:

Sem distorção da cavidade

Categoria 2¹⁻³

Com distorção da cavidade:

Categoria 3¹⁻³

- Sem benefícios não contraceptivos.
- Na presença de HUA e dismenorreia a LT passa a categoria 3¹⁻³.
- Dependendo da localização e tamanho dos miomas o Essure passa a categoria 3 ou 4.

CONTRACEÇÃO DE EMERGÊNCIA

Categoria 1¹⁻³

- Levonorgestrel
- Acetato de ulipristal

RECOMENDAÇÕES

1. A presença de miomas não é uma contraindicação para o uso de CHC, contraceptivos só com progestativo ou contraceção de emergência (Grau C).
2. Os contraceptivos hormonais não são tratamento dos miomas (Grau C).
3. Nas mulheres assintomáticas, a presença de miomas não implica mudança de método contraceptivo (GPP).

Comentários

- Permite uma ação local progestativa com menores efeitos sistêmicos⁹.
 - A taxa de expulsão parece ser maior em mulheres com miomas (11%) em relação às que não têm esta patologia (0-3%), mas a diferença não é estatisticamente significativa^{1,13,16}.
 - Redução da taxa de crescimento dos miomas submucosos^{14,16}.
-
- Risco cirúrgico aumentado dependendo da localização e tamanho dos miomas e da presença de processos aderenciais¹⁷.
-

4. Nas mulheres sintomáticas o uso de métodos contraceptivos hormonais, não condicionam o crescimento dos miomas, melhoram as manifestações clínicas e têm impacto positivo na qualidade de vida da mulher (Grau C).

5. A decisão de realização de contraceção definitiva, deve considerar a presença de sintomatologia, os riscos /benefícios do procedimento cirúrgico, o risco de gravidez e a aceitabilidade por parte da mulher de um método contraceptivo alternativo viável, seguro e com benefício na sua qualidade de vida (GPP).

PERI E PÓS-MENOPAUSA

PERIMENOPAUSA

Na perimenopausa (Straw -2 a 0¹), a evolução natural dos miomas é imprevisível. A sua sintomatologia, especialmente as algias pélvicas e HUA, carecem de diagnóstico diferencial entre as hemorragias de causa orgânica e as hemorragias disfuncionais, por deficiência de progesterona^{2,3,4}.

Nas mulheres assintomáticas, a vigilância anual com exame ginecológico é recomendada (GPP).

No caso de aparecimento de nova sintomatologia ou modificação ao exame ginecológico é mandatório uma investigação mais aprofundada com ecografia via vaginal para melhor caracterização do endométrio e ovários, e via abdominal para melhor visualização dos contornos exteriores do útero. Perante HUA deverá ser realizada uma avaliação laboratorial cuidada, com avaliação dos níveis de hemoglobina.

No caso de miomas sintomáticos (intramurais deformando a cavidade uterina ou com componente submucoso) associados a difícil visualização do endométrio, é mandatória a realização de biopsia endometrial/histeroscopia^{2,3,4}.

Os miomas subserosos pediculados, não fúndicos, necessitam, por vezes, de diagnóstico diferencial com tumores sólidos do ovário ou outras massas retroperitoneais, com recurso a outros exames complementares, como por exemplo a RM.

Os miomas submucosos sintomáticos podem ser removidos por histeroscopia cirúrgica (NE-II/Grau A)^{5,6}.

A atitude expectante está apenas indicada nas mulheres assintomáticas, uma vez que não é possível prever individualmente a duração da perimenopausa (NE-III/Grau C)^{5,6}.

A terapêutica médica com AUP, permite a redução do volume dos miomas e a possibilidade de desaparecimento dos sintomas até à data da menopausa. Uma cirurgia poderá assim ser evitada neste grupo etário⁷.

O uso a longo prazo do UPA é recomendado nestas situações e, de acordo com a literatura, podem ser utilizados quatro ciclos de três meses, intermitentes, com segurança clínica (NE-I/Grau A⁷).

PÓS-MENOPAUSA

Os miomas uterinos sofrem regressão na pós-menopausa o que é acompanhado pela atrofia do endométrio e suspensão da hemorragia uterina.

Na menopausa os miomas uterinos poderão dar alguma sintomatologia como seja:

- Desconforto e dor semelhante às dores menstruais/dispareunia.
- Lombalgias, obstipação e poliúria por compressão.
- Sensação de peso pélvico devido ao volume uterino.

Na ausência de sintomatologia, a vigilância será a estabelecida para a faixa etária dessa mulher.

TERAPÊUTICA HORMONAL E FIBROMIOMAS

A TH não está contraindicada na presença de miomas⁸. Poderá contudo, ser condicionada pelas manifestações clínicas descritas anteriormente.

Embora não sejam frequentes, devido às baixas doses hormonais utilizadas, podem surgir ou recorrer as HUA (principalmente nos miomas submucosos) e não se observar regressão dos mesmos, podendo mesmo aumentar de volume. Nestes casos, a terapêutica deverá ser interrompida e o tratamento dos miomas deve ser ponderado⁸.

RECOMENDAÇÕES

1. Na perimenopausa é importante fazer o diagnóstico diferencial entre HUA de causa orgânica/disfuncional (NE-II/Grau B).
2. Os miomas submucosos sintomáticos devem ser tratados por histeroscopia cirúrgica (NE-II/Grau A).
3. Nos miomas intramurais sintomáticos a terapêutica médica com AUP poderá evitar a cirurgia (NE-I/Grau A).
4. Os miomas não são contraindicação à TH (NE-III/Grau C).

BIBLIOGRAFIA

INFERTILIDADE

- 1.. Orientações técnicas em Medicina da Reprodução 2012. Fibromiomas e infertilidade. Capítulo III. 51-72.
2. Kolankaya A, *et al.* Myomas and Assisted Reproductive Technologies: When and how to act? *Obstet Gynecol Clin N Am* 2006; 33: 145-52.
3. Fernandez H, *et al.* Actualisation de la prise en charge des myomes: recommandations pour la pratique clinique-Texte des recommandations. *J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris.*2011.40(8)953-61.
4. Pritts EA, *et al.* Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertility and Sterility*, 2009 ; 91(4) : 1215-23.
5. Donnez, J. and P. Jadoul, What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Human Reproduction*, 2002. 17(6): p. 1424-1430.
6. Griffiths, A., A. D'Angelo, and N. Amso, Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006(3).
7. Somigliana, E., *et al.*, Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. *Human Reproduction Update*, 2007. 13(5): p. 465-476.
8. AAGL Practice Report: Practice guidelines for diagnosis and management of submucous leiomyomas. *J Min Inv Gynecol* 2012, 19: 152-71.
9. Casini ML, *et al.* Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 106-109.
10. Bernard, G., *et al.*, Fertility after hysteroscopic myomectomy: effect of intramural myomas associated. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 2000. 88(1):p. 85-90.
11. Bosteels J, *et al.* The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynecological symptoms : a systematic review: *Human Reprod Update* 2010; 16: 1-11.
12. Sunkara SK *et al.* The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement and the outcome of IVF treatment. a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2010; 25(2): 418-29.
13. Cook H, *et al.* The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcomes. *Minnerva Ginecol.* 2010; 62: 225-36.
14. Carranza-Mamane B, *et al.* The management of Uterine Fibroids in women with otherwise unexplained

Infertility. J Obstet Gynaecol Can 2015; 37: 277-285.

15. Donnez J, Dolmans M. Uterine fibroid management: from the present to the future. Hum Reprod Upd 2016; 1-22.

16. Luyckx M, *et al.* First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. Fert Steril 2014: 1404-9.

17. ACOG Committee Opinion. Uterine artery embolization. Obstet Gynecol 2004 ; 103 : 403-404.

MIOMAS E GRAVIDEZ

1. Myomas and reproductive function. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with The Society of Reproductive Surgeons. Fert Steril 2008; 90: S125-30.

2. Legendre S, Bendifallah H, Fernandez H. Myome et grossesse. EMC – Obstétrique/Gynécologie 2013; 8: 5-047-R-10.

3. Qidwai GI, Caughey AB, Jacoby AF. Obstetric outcomes in women with sonographically identified uterine leiomyomata. Obstet Gynecol 2006; 107: 376-382.

4. Parazzini F, *et al.* Pregnancy outcome and uterine fibroids. Best Prac Research Clin Obstet Gynecol 2016 : 74-84

5. Farquhar CM, Arroll B, Ekerema A. An evidence-based guidance for the management of uterine fibroids. Aust NZJ Obstet Gynaecol 2001; 41: 125-140.

6. The Management of Uterine Leiomyomas. SOGC Clinical Practice Guidelines 2003; No. 128.

7. Marret H, Fritel X, Ouldamer L. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. Eur J Obstet Gynecol & Reprod Biol 2012; 165: 156-164.

8. Parker W. Laparoscopic Myomectomy and Abdominal Myomectomy. Clin Obstet Gynecol 2006;49: 789-797.

9. Parker W. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. Fert Steril 2007; 87:725-36.

10. Ehigiegba A, Ande A, Ojobo S. Myomectomy during Cesarean section. Int J Gynecol Obstet 2001; 75: 21–25.

11. Hema D. Asymptomatic uterine fibroids. Best Practice & Research Clin Obstet and Gynaecol 2008; 22: 643-654.

12. Parker W. Uterine myomas: management. Fert Steril 2007; 88:255-71.

CONTRACEÇÃO

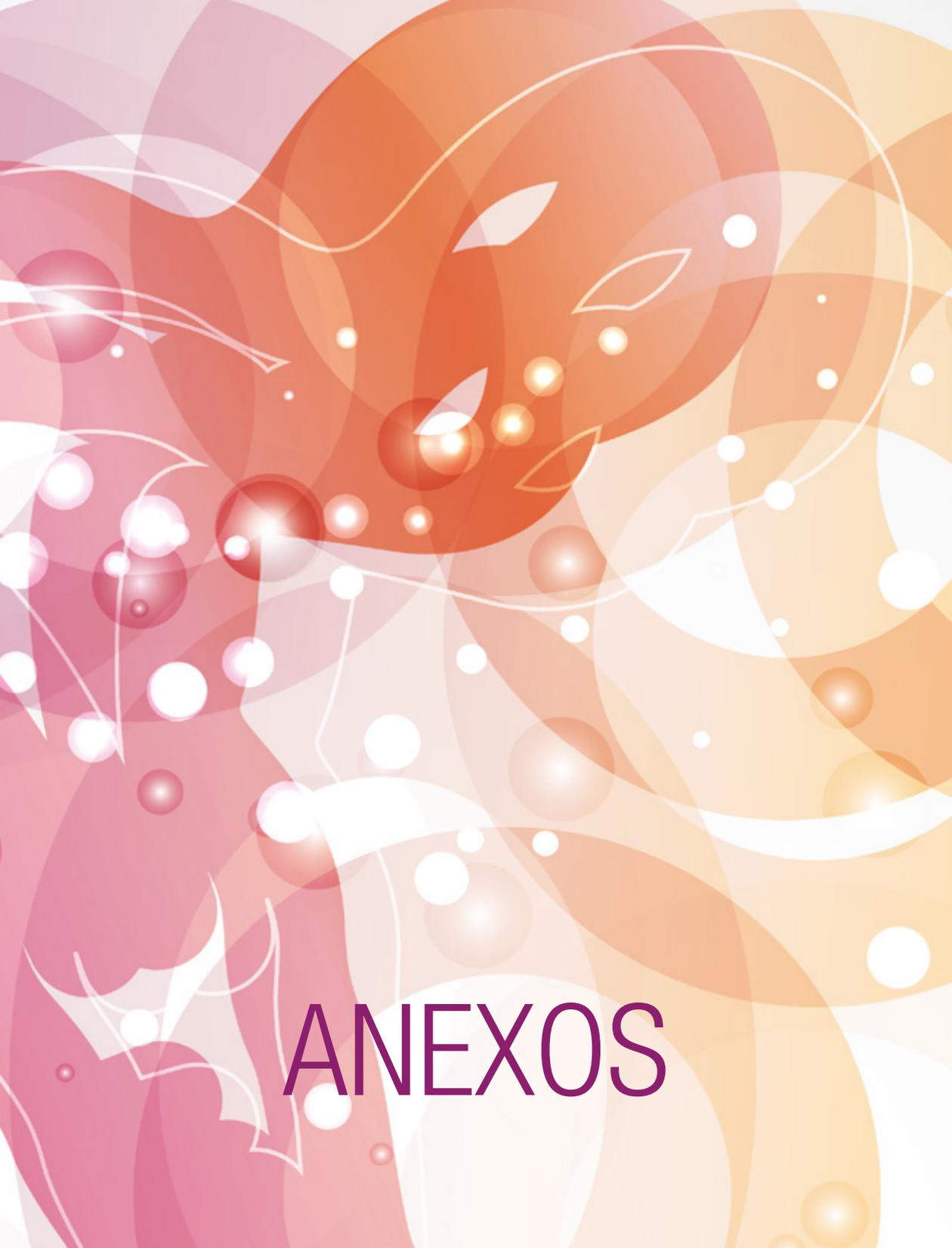
1. Consenso sobre Contracepção 2011. Sociedade Portuguesa de Ginecologia; Sociedade Portuguesa da Contracepção; Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução.
2. Medical eligibility criteria for contraceptive use. OMS, Fifth edition, 2015.
3. CDC-U.S. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2015.
4. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: update French guidelines. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 165 (2012) 156-164.
5. Ross RK, *et al.*, Risk factors for uterine fibroids: Reduced risk associated with oral contraceptives, *Br Med J* 293:359,1986.
6. Chiaffarino F, *et al.*, Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999 Aug; 106 (8): 857-60.
7. Orsini G, *et al.*, Low dose combination oral contraceptive use in women with uterine leiomyomas: *Minerva Ginecol* 2002;54:253-61.
8. Hugo Maia Jr, *et al.* Effect of oral contraceptives on vascular endothelial growth factor, Cox-2 and aromatase expression in the endometrium of uteri affected by myomas and associated pathologies. *Contraception* 78 (2008) 479-485.
9. Venkatachalam S. BagrateeJS, Moodley Medical management of uterine fibroids with medroxyprogesterone acetate(Depo-Provera) a pilot study *Obstet Gynaecol.*2004 Oct;24(7):798-800.
10. Berenson AB, Rahman M: Changes in weight, total fat, percent body fat, and central-to-peripheral fat ratio associated with injectable and oral contraceptive use. *AMJ Obstet Gynecol* 200.(3) 329.2009.
11. Donnette Simms-Stewart and Horace Fletcher-Counselling patients with uterine fibroids: A review of the management and complications *Obstetrics and Gynecology International* Volume 2012, Article ID 539365, 6 pages.
12. Rodriguez, Maria Isabel, Warden Merith, Darney Philip, Meredith Warden, Philip D. Darney, Intrauterine progestins, progesterone antagonists, and receptor modulators: a review of gynecologic applications. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* - Volume 202, Issue 5 (May 2010).
13. Wildemeersch D. Schacht E. The effect on menstrual blood loss in women with uterine fibroids of a novel "frameless intrauterine levonorgestrel-releasing drug delivery system: a pilot study. *European Journal of Contraception and Reproductive Health.* 2002; 66:99-99.

14. AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Submucous Leiomyomas AAGL: ADVANCING MINIMALLY INVASIVE GYNECOLOGY WORLDWIDE *Journal of Minimally Invasive Gynecology* (2012) 19, 152–171 _ 2012 AAGL.
15. Mansour D, *et al.*, The effects of Implanon on menstrual bleeding patterns. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008;13 (Suppl):13-28.
16. Lauren B. Zapata, *et al.*, Intrauterine device among women with uterine fibroids: A Systematic review. *Contraception* 82(2010)41-55.
17. Luca Mencaglia, Luca Minelli, Arnaud Wattiez: *Manual of Gynecological Laparoscopic Surgery*, 2008 Verlag Endo Press Tuttingen, Germany.

PERI E PÓS-MENOPAUSA

1. Harlow SD, Gass M, Hall JE *et al.* Executive summary of the stages of reproductive aging workshop. *Climateric*.2012; Apr; 15(2):105-14.
3. Donnez J. Menometrorrhagia during premenopause: an overview. *Gynecological Endocrinology*, 2011; 27(S(1)): 1114–1119.
4. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. Nice guidelines 2007. Updated August 2016.
5. Marret H, Fritel X, Ouldamer L *et al.* Therapeutic management of uterine fibroid tumours: updated French Guidelines. *Eur J Obs & Gynecol Reprod Biol.* 165 (2012) 156–164.
6. Vilos G, Allaire C, Laberge PY, Leyland N. The management of uterine leiomyomas. SOCG Clinical Practice Guideline. Nº138, Feb 2015.
7. Donnez J, Dolmans M. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Upd* 2016,: 1-22.
8. Baber RJ, Panay N, Fenton A. IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climateric* 2016;19:109-150.



The background is a complex, abstract composition of overlapping, semi-transparent shapes. Large, soft-edged circles in shades of red, orange, and purple dominate the space. Interspersed among these are numerous smaller, glowing spheres of varying sizes and colors, including white, light orange, and deep red. Thin, white, curved lines and arcs sweep across the scene, adding a sense of movement and flow. The overall effect is a vibrant, layered, and ethereal visual field.

ANEXOS

1. ABREVIATURAS

ACOG – American College of Obstetrics and Gynaecology

AINEs – Anti-inflamatórios não esteroides

AUP – Acetato de ulipristal

CHC – Contracetivos hormonais combinados

COP – Contraceção com progestativo isolado

DIU – Dispositivo intra-uterino

EAU – Embolização das artérias uterinas

ESGE – European Society of Gynecologic Endoscopy

FIGO – International Federation of Obstetrics and Gynecology

GnRh – Hormona libertadora de gonadotrofinas

HUA – Hemorragia uterina anormal

HSC – Histeroscopia

HSG - Histerosalpingografia

HSN – Histerossonografia

LNG – Levonorgestrel

LT – Laqueação tubar

MSRP – Modulares seletivos dos recetores de progesterona

NE – Nível de evidência

OMS – Organização Mundial de Saúde

OUA – Oclusão da artéria uterina

PAEC – Alterações endometriais associadas aos MSRP

PMA – Procriação medicamente assistida

RM – Ressonância magnética

SIU – Sistema intra-uterino

SHBG – Globulina transportadora de hormonas esteróides

SPG – Sociedade Portuguesa da Ginecologia

TC – Tomografia axial computadorizada

TH – Terapêutica hormonal da pós-menopausa

2. HIERARQUIA DE EVIDÊNCIA E GRAUS DE RECOMENDAÇÃO

Fonte NICE guidelines

	Qualidade da Evidência		Classificação da Recomendação
I	Meta-análises de estudos comparativos randomizados ou pelo menos um estudo comparativo randomizado.	A	Baseado na categoria I. Comprovação científica bem estabelecida.
II	Pelo menos um estudo controlado sem randomização ou pelo menos um outro estudo quase-experimental.	B	Baseado na categoria II ou extrapolado de recomendação da categoria I.
III	Estudos não experimentais descritivos tais como, estudos comparativos, estudos de correlação e estudos caso controle.	C	Baseado na categoria II ou extrapolado de recomendação da categoria I ou II.
IV	Evidência de relatórios de comitês de peritos e/ou opiniões de autoridades respeitadas ou experiência clínica.	D	Baseado na categoria IV ou extrapolado de recomendação da categoria I, II ou III.
		GPP	Baseada na prática clínica e na experiência do grupo do consenso.

Adaptado de Eccles M, Mason J (2001) How to develop cost-conscious guidelines. Health Technology Assessment^{5,16}.

3. FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DOS SINTOMAS ASSOCIADOS AOS MIOMAS UTERINOS

Família de Fármacos	Fármaco	Posologia*	
Progestativos e estroprogestativos	Acetato de Medroxiprogesterona (Provera®) Acetato de Nomegestrol (Lutenyl®) Acetato de Noretisterona (Primolut-Nor®) Dihidroesterona (Duphaston®) Progesterona (Progeffik®, Utrogestan®) Promegesterona (Surgestone®)	5 - 10 mg 5 mg 5-20 mg 10- 20 mg 100 a 200 mg vaginal 0,25 - 0,5 mg	21 dias/mês ou 2ª fase do ciclo
	SIU-LVN 52 mg (Mirena®)	Até 5 anos	
	Contracetivos orais combinados (ver Prontuário Terapêutico – Grupo 8 (8.5.1.2 Anticoncepcionais).	21/22/24 dias em 28*/ regime alargado <i>Per os</i> , via transdérmica, via vaginal	
Antifibrinolíticos	Ácido Σ -aminocapróico, (Epsicaprom®).	3-6 g numa dose inicial seguido de 3g cada 3 horas ou 6 g cada 6 horas (ou máx. dia 24 g).	
	Ácido tranexâmico (Formulário hospitalar, via iv).	0,5 g (1 ampola de 5 ml) a 1 g (1 ampola de 10 ml ou duas ampolas de 5 ml) por injeção intravenosa lenta (= 1 ml/minuto) duas a três vezes por dia.	
AINEs	Ácido mefenâmico (Ponstan®)	500 mg 3 id (máx. 5 dias/mês)	
	Diclofenac	100 a 150 mg id, em duas a três tomas 500 a 1000 mg id, em duas tomas	
	Naproxeno		
	Ibuprofeno	800 a 1600 mg id, em várias tomas com intervalos mínimos de 4 a 6 horas	

	Indicações			Contraindicações	Efeitos Adversos / Complicações
	Controlo da hemorragia	Controlo da dor	Diminuição do volume		
	+	+	-	Doença tromboembólica activa. Doença hepática grave. Tumores progestagénico dependentes.	Cefaleias, insónia. Depressão. Distúrbios gastrointestinais e hepatobiliares. Edema/retenção de líquidos. Dor e sensibilidade mamária. Aumento de peso. Acne e hirsutismo.
	+	+	+ (do útero)	Miomas submucosos que ocupem a cavidade uterina (Tipo 0 ou Tipo 1). Anomalias congénitas da cavidade uterina. Infecção pélvica. Tumores progestagénico dependentes. Suspeita de neoplasia do colo ou endométrio. Terapêutica imunossupressora.	Náuseas, vómitos. Cefaleias, vertigens. Depressão. Dor abdominal/pélvica. "Quistos" nos ovários. Tensão mamária e mastodinia. Acne. Raros: Perfuração uterina no momento da inserção e expulsão.
	+	+	-	Doença cardiovascular grave. Doença hepática grave. Enxaqueca com aura. Eventos tromboembólicos. Tumores hormonodependentes.	Cefaleias, irritabilidade, fadiga. Náuseas, vómitos, cólicas abdominais. Retenção hídrica/edema. Tensão mamária e mastodinia. Depressão e diminuição do líbido. Aumento do risco de tromboembolismo venoso.
	+	-	-	Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes. Trombose venosa ou arterial aguda. Condições fibrinolíticas posteriores a coagulopatia de consumo exceto naqueles com ativação predominante do sistema fibrinolítico com hemorragia aguda grave. Compromisso renal grave (risco de acumulação).	Distúrbios gastrointestinais. Vertigens, zumbidos, cefaleias, congestão nasal conjuntival. Perturbações oculares. Prurido e erupção cutânea. Convulsões sobretudo em caso de má utilização de ác. tranexâmico.
	++	-	-	História de convulsões (ac. tranexâmico). Advertência ao uso concomitante de estrogénios.	
	+/-	+	-	Antecedentes de hemorragia gastrointestinal. Antecedentes de úlcera péptica. Insuficiência hepática, renal ou cardíaca. Broncoespasmo relacionado com AINES.	Sintomas gastrointestinais. Insuficiência renal. Hipertensão arterial.

Família de Fármacos	Fármaco	Posologia*
Venotrópicos**	Bioflavonóides (Daflon®) – único estudado com esta indicação Diosmina (Venex Forte, Veno V®) Dobesilato de Cálcio (Doxi OM, Doxivenil®) Escina (Varison®) Hesperina (Cyclo 3®) Hidrosmina (Venosmil®) Oxerrutinas (Venoruton®)	2 X 500 mg até 3 id
Inibidores da aromatase **	Anastrozol Letrozol	1 mg id 2,5 mg id
Análogos da GnRH	Goserelina 3,6 mg/10,8 mg (Zoladex®) Leucoprolide 3,75 mg/7,5 mg (Lupron®) Leuprorrelina 7,5 mg/22,5 mg (Eligard®) Triptorrelina 3,75 mg/ 11,25 mg (Decapeptyl®)	1 injeção subcutânea 4/4 semanas ou trimestral (10,8 mg) 1 injeção intramuscular 4/4 semanas ou trimestral (7,5mg) 1 injeção subcutânea 4/4 semanas ou trimestral (22,5 mg) 1 injeção subcutânea 4/4 semanas ou trimestral (11,25 mg)
MSRPs	Acetato de ulipristal (Esmya®)	Ciclos de tratamento de 3 meses, 1 comprimido diário de 5 mg e duas menstruações entre cada ciclo de tratamento.

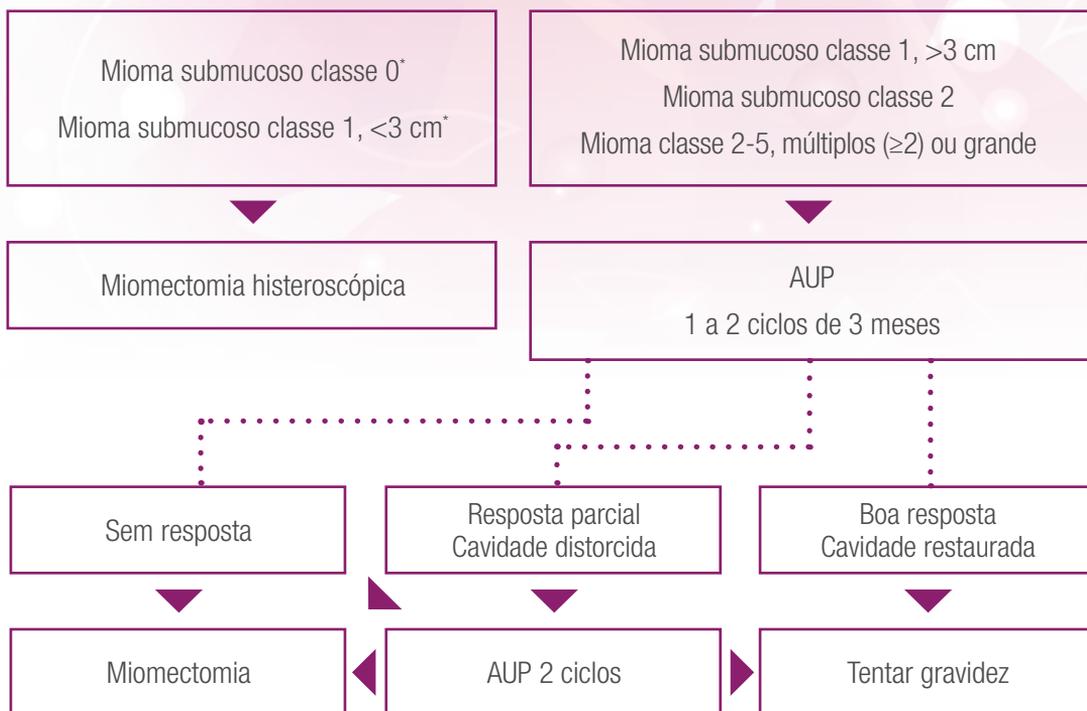
* Poderá variar; seguir esquema habitual recomendado para cada caso ** Uso off label

	Indicações			Contraindicações	Efeitos Adversos / Complicações
	Controlo da hemorragia	Controlo da dor	Diminuição do volume		
	+/-	+/-	-	Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.	Distúrbios gastrointestinais. Tonturas, cefaleias e mal-estar. Prurido e urticária.
	+/-	+/-	+/-	Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.	Sinais de hipoestrogenismo (afrontamentos, sudoração e secura vaginal). Depressão. Diminuição da libido. Náuseas. Fadiga. Perda de massa óssea e dores osteoarticulares.
	+	+	+	Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.	Sinais de hipoestrogenismo (afrontamentos, sudoração e secura vaginal). Depressão. Diminuição da libido. Náuseas. Fadiga. Perda de massa óssea e dores osteoarticulares.
	+	+	+	Hemorragia genital de causa não esclarecida.	Afrontamentos. Alterações endometriais (PAEC) (benignas). Acne. Mastodinia. Cefaleias, Vertigens. Dores músculo-esqueléticas. Dores abdominais/pélvicas, náuseas. "Quistos" nos ovários.

4. ALGORITMOS PARA O TRATAMENTO DE MIOMAS UTERINOS

Mulher em idade reprodutiva com desejo de gravidez

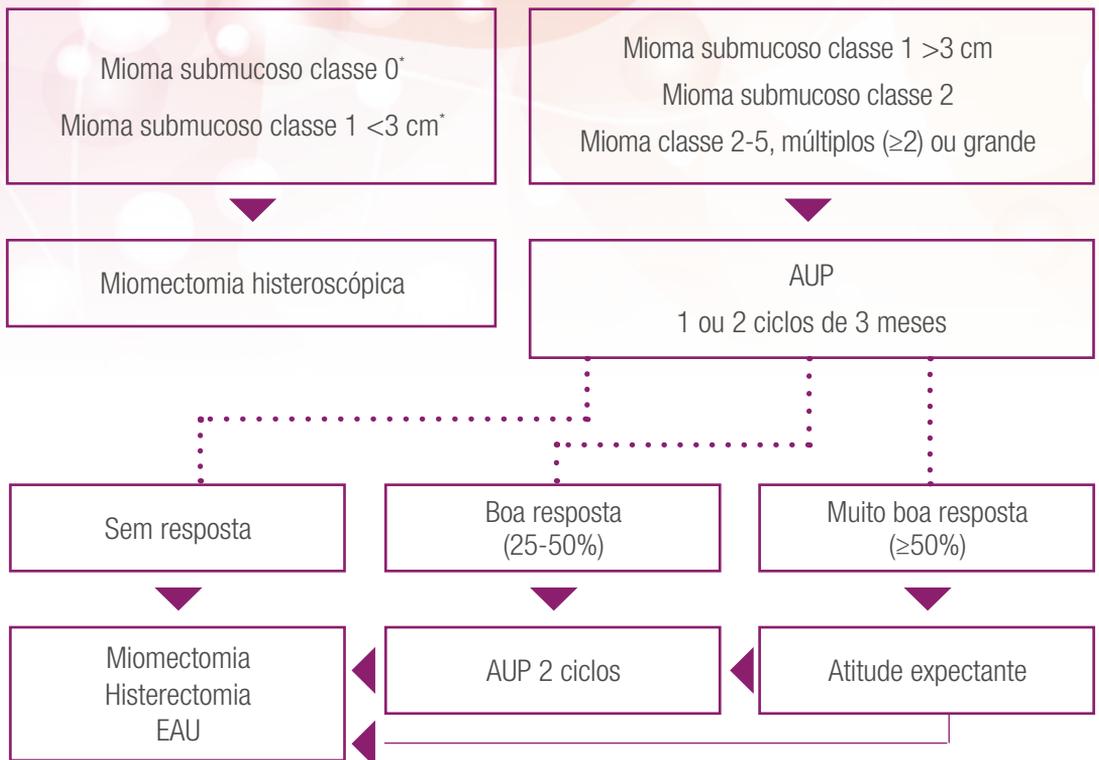
- Sintomática
- Distorção da cavidade e/ou infertilidade



*Poderá ser realizado 1 ciclo de AUP para controlar a HUA e/ou contribuir para repor níveis de hemoglobina.

Mulher >40 anos sem desejo de gravidez

- Sintomática



*Poderá ser realizado 1 ciclo de AUP para controlar a HUA e/ou contribuir para repor níveis de hemoglobina.

Consenso Nacional sobre

Miomas Uterinos

2017

Patrocínio da publicação



GEDEON RICHTER

Since 1901